

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертацию Ефимовой Алены Олеговны  
«Фармакологические свойства экстракта *Hirudo medicinalis*, мази и геля  
на его основе при накожном применении (экспериментальное  
исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при  
Волгоградском государственном медицинском университете по  
специальности**

**14.03.06—фармакология, клиническая фармакология**

### **Актуальность**

Антитромботическая терапия относится к одному из наиболее востребованных в практической медицине подходов. Антикоагулянты – высокоэффективные препараты, которые показаны в самых разных клинических ситуациях, от неотложных лечебных вмешательств до длительной поддерживающей и профилактической терапии. Однако некорректное назначение антикоагулянтов чревато тем, что опасность осложнений, в первую очередь геморрагического характера, начинает превалировать над пользой такого лечения.

При этом актуальной является проблема создания стабильно действующих антитромботических средств, в том числе и на основе природного сырья, которые могут длительно применяться во внебольничной, в том числе и в домашней обстановке, без систематического лабораторного мониторинга и риска передозировки или недостаточной дозировки используемого препарата.

Анализ многовековой истории успешного применения медицинских пиявок, которые являются источником уникальных соединений, для лечения ряда заболеваний, свидетельствует о высокой антитромботической эффективности компонентов секрета их слюнных желез. До настоящего времени в качестве лекарственных форм препаратов на основе медицинской пиявки использовали жидкие и твердые лекарственные формы. Поэтому создание новых лекарственных форм на основе компонентов секрета

слионных желез пиявок является весьма актуальным.

### **Научная новизна исследования**

В ходе проведенного исследования диссидентом впервые было показано что гель и мазь гибулюкс обладают высокой противовоспалительной эффективностью на модели формалинового отека лапы у мышей и «фетровой» гранулемы, а также при ожоговых травмах, при накожных аппликациях достоверно увеличивают время свертывания крови и не вызывают изменения гематологических, биохимических, интегральных показателей, функционального состояние систем и органов, морфологической структуры внутренних органов. Исследуемые лекарственные формы не оказывают токсические эффекты, местное раздражающее действие, в дозах, многократно превышающих терапевтические для человека.

### **Научно-практическая значимость исследования**

Полученные результаты свидетельствуют о возможности регистрации в Российской Федерации потенциальных лекарственных препаратов «гибулюкс, мазь для наружного применения» и «гибулюкс, гель для наружного применения» для использования в качестве противовоспалительного и противосвертывающего средства на основе экстракта пиявки медицинской лиофилизированной.

### **Достоверность и апробация результатов исследования**

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным объемом и качеством выполненных исследований, проведенных на мышах, крысах и кроликах, а также достаточным объемом проанализированного материала по изучаемой теме.

В диссертационной работе использованы современные методы и методические подходы, позволяющие получить достоверную информацию о фармакологической активности (противовоспалительной, антикоагулантной)

потенциальных лекарственных препаратов на основе экстракта пиявки *Hirudo medicinalis*, адекватные поставленным задачам с применением современных методов анализа. Обоснованность научных выводов и положений подтверждается результатами проведенных экспериментальных исследований и не вызывает сомнений.

Основные материалы диссертации докладывались и обсуждались на Первом Всемирном конгрессе гирудотерапии» (Москва, 2013 г.), конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014, 2015, 2016 гг.); Международной научно-практической конференции «Медицина XXI века: лечение до достижения цели» (Красноярск, 2014 г.); расширенных заседаниях отдела фармакологии АО «ВНЦ БАВ» (2015г); II Международной научно-практической конференции «Перспективы развития современной медицины» (г. Воронеж, 2015 г.).

По теме диссертации опубликовано 11 работ (из них 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации).

### **Общая оценка содержания и оформления диссертации**

Диссертация Ефимовой А.О. выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ и изложена на 122 страницах, иллюстрирована 2 диаграммами, 8 рисунками и 26 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2-4), обсуждение результатов (глава 5), выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников, включающего 104 отечественных и 109 зарубежных источника.

Во введении автор подтверждает актуальность и степень разработанности исследования, формулирует цель и задачи исследования, приводит данные по научной новизне и научно-практической значимости работы. Также автор описывает методологию и методы исследования,

внедрения, степень достоверности и апробации результатов работы, указывает положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор современной литературы, отражающей исследуемую проблему. Описаны биологические эффекты компонентов пиявки медицинской, а именно влияние на скорость свертывания крови, антитромбиновый, тромболитический нейротрофический, иммуномодулирующий и антипрофилиративный эффекты. Освещено использование биологических компонентов пиявки при различных заболеваниях, в частности для лечения трофических язв нижних конечностей и ожоговых травм. Подробно описано трансэпидермальное прохождение активных компонентов экстракта пиявки медицинской.

Во второй главе автором детально описаны использованные методы исследований, а также методы статистической обработки результатов. Представлено обоснование выбора вида и количества животных согласно методическим рекомендациям по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Приведены препараты сравнения.

Третья глава отражает результаты изучения специфической фармакологической активности субстанции, геля и мази гибулюкс. Проведена оценка противовоспалительной активности экстракта, мази и геля при формалиновом отеке, при заживлении ран, экспериментальном ожоге, «фетровой» грануллеме у крыс, показано достоверное уменьшение времени рассасывания гематом на модели экспериментальной подкожной гематомы.

Показано при накожном нанесении экстракта пиявки достоверное увеличение времени свертывания крови животных, превосходящее препарат сравнения гепарин.

В главе четвертой описано изучение острой и подострой токсичности, а также местно-раздражающего действия исследуемых лекарственных форм. Показано, что исследуемые препараты согласно ГОСТ 12.1.007-76 относятся к малотоксичным соединениям. Также мазь и гель гербулюкс не оказывают местно-раздражающего действия.

Пятая глава посвящена обсуждению полученных автором результатов исследования, их сопоставление с данными современной литературы.

Автором интерпретированы все результаты исследования и сделано логичное обоснование, что экстракт пиявки *Hirudo medicinalis*, является перспективным малотоксическим средством для получения на его основе различных лекарственных форм для наружного применения.

Диссертация завершается 5 выводами. Автореферат отражает основное содержание диссертации и оформлен в соответствии с современными требованиями.

Принципиальных замечаний по работе нет, однако имеются вопросы, которые носят уточняющий характер.

1. Заболевания вен нижних конечностей представляют наиболее «традиционную» область применения гирудотерапии. Несмотря на это, лечение пиявками не входит в стандарты терапии, у пациентов с венозной патологией, в основном с варикозной болезнью. Не входят ли в стандарты терапии данной патологии, какие либо лекарственные препараты на основе экстракта пиявки медицинской?

2. Известно, что антитромбиновая активность обусловлена наличием в железах медицинских пиявок гирудина, но известно также наличие у экстракта пиявок медицинских тромболитического и антиагрегантного эффектов. Каков механизм действия данных эффектов?

### **Заключение**

Диссертационная работа Ефимовой Алены Олеговны на тему: «Фармакологические свойства экстракта *Hirudo medicinalis*, мази и геля на его основе при накожном применении (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является законченной научной квалификационной работой, в которой представлены новые достижения фармакологии по созданию различных

лекарственных форм для наружного применения на основе экстракта пиявки медицинской.

Диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842» (в редакции постановления Правительства РФ № 335 от 24.04.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Профессор кафедры фармакологии и  
биоинформатики Федерального  
государственного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Волгоградский государственный  
медицинский университет» Минздрава  
России, д.м.н., доцент

 А.Ф. Кучерявенко

« 3 » февраля 2020 года

Адрес: Россия, 400131, Волгоградская обл., г. Волгоград, пл. Павших  
Борцов, д. 1;

Телефон: +7 (844) 238-50-05; +7 917 839 58 67

E-mail: [aidakucheryavenko@yandex.ru](mailto:aidakucheryavenko@yandex.ru)



Учёная степень	Доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология
Учёное звание (по специальности, кафедре)	доцент
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимаемая должность	профессор кафедры фармакологии и биоинформатики
Почтовый индекс, адрес	400131, Волгоградская обл., Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1
Телефон	+7 (844) 238-50-05
Адрес электронной почты	aidakucheryavenko@yandex.ru
Список основных публикаций оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Сиротенко В.С., Анисимова В.А., Диваева Л.Н., Кузьменко Т.А., Морковник А.С. Антитромботическая активность нового производного диазепино [1, 2-а] бензимидазола на модели артериального тромбоза крыс без сопутствующей патологии и в условиях экспериментального инфаркта миокарда //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 166. – №. 12. – С. 710-713.</p> <p>2. Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Сиротенко В.С., Гайдукова К.А., Судалев К.Ф. Сравнительная антитромботическая активность нового производного индола, ацетилсалациловой кислоты и клопидогрела //Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 1. – №. 11. – С. 20-23.</p> <p>3. Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Анисимова В.А. Влияние нового антиоксидантного вещества эноксифол на агрегацию тромбоцитов и реологические свойства крови лабораторных крыс при экспериментальном диабете //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 160. – №. 12. – С. 721-724.</p> <p>4. Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Смирнов А.В. Антитромботическая активность нового гипогликемического соединения лимиглидола на модели клеточного тромбоза у мышей //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159. – №. 1. – С. 49-51.</p>

	5. Сиротенко В.С., Гайдукова К.А., <b>Кучерявенко А.Ф.</b> Антиагрегантная активность новых производных бензимидазола <i>in vivo</i> //Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – С. 334-335.
--	--

Доктор медицинских наук  
по специальности 14.03.06 – Фармакология,  
клиническая фармакология, профессор  
кафедры фармакологии и биоинформатики  
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» Минздрава России

Кучерявенко  
Аида Фатиховна

400131, Волгоградская обл., Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1  
Тел. +7 (844) 238-50-05  
Электронная почта: aidakucheryavenko@yandex.ru