

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова**

Минздрава России

д.б.н., профессор РАН

Д.В. Ребриков



2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Ефимовой Алены Олеговны на тему: «Фармакологические свойства экстракта *Hirudo medicinalis*, мази и геля на его основе при накожном применении» (экспериментальное исследование), представленной в диссертационный совет Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Ефимовой А.О. посвящена одной из важных проблем современной фармакологии – разработке и регистрации новых высокоэффективных лекарственных средств. Более чем 30-вековая история

Терапевтическая ценность пиявок обусловлена секретом слюнных желез, который представляет собой комплекс уникальных соединений, обеспечивающих противотромботическое, тромболитическое, гипотензивное, регенерирующее, антиатерогенное, антигипоксическое, иммуностимулирующее, анальгезирующее действие.

Учитывая особенности постановки пиявок и возникающих постановочных реакций, все больше внимания уделяется созданию лекарственных препаратов на основе активных соединений, входящих в состав слюны *Hirudo medicinalis*. Входящий в состав полный набор биологически активных веществ, продуцируемых медицинскими пиявками, определяет комплексное действие на организм в целом: профилактика и лечение тромбозов, атеросклероза, гипертензии, воспалительных процессов, сердечно-сосудистых и кожных заболеваний и т.д. Наглядным примером может служить препарат для перорального применения пиявит.

Терапевтическая ценность экстракта пиявок сохраняется и при накожных аппликациях. Биологически активные соединения, продуцируемые пиявками, при курсовом нанесении на кожу улучшают синтез белка, пролиферацию клеток, трофику тканей, проявляют противовоспалительное действие, что учитывается при создании косметической продукции на основе экстрактов. Терапевтическая активность препаратов проявляется и при включении их в программы комплексного лечения пациентов с сердечно-сосудистыми и воспалительными заболеваниями.

Учитывая многокомпонентность и природное происхождение лекарственной субстанции (экстракт пиявок медицинских), представлялось важным провести исследование в соответствии с действующими в настоящее время Методическими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных препаратов.

Новизна исследования полученных результатов

Автор в полном объеме проанализировал релевантный отечественный и зарубежный опыт в данной области, что стало основой для разработки методов исследования.

Установлено, что экстракт пиявки медицинской, гель и мазь на его основе в экспериментах на животных обладают противовоспалительной и антикоагулянтной активностями. Сравнительный анализ действия мази гирулюкс и мази гепарина при ожогах кожи у крыс показал, что экстракт пиявки по эффективности не уступает препарату сравнения гепарину.

Впервые обнаружено, что при накожных аппликациях лекарственной субстанции происходит достоверное увеличение времени свертывания крови кроликов.

При исследовании действия экстракта пиявок *Hirudo medicinalis* при накожном применении у белых нелинейных крыс и мышей (однократное и хроническое воздействие) показано отсутствие токсических эффектов, а также определено LD₅₀. В течение всего эксперимента при максимально испытанной дозе гибели животных не наблюдалось. Не выявлено достоверное изменение интегральных показателей - скорости прироста массы тела, потребления пищи и воды для всех опытных групп в сравнении с контрольной.

По действию на гематологические, биохимические показатели, интегральные показатели, функциональное состояние систем и органов и морфологическую структуру внутренних органов экспериментальных животных мягкие лекарственные формы экстракта медицинской пиявки «гирулюкс, мазь для наружного применения», «гирулюкс, гель для наружного применения» производства ЗАО «Международный Центр Медицинской Пиявки» (Московская обл., Россия) не обладают выраженными токсическими эффектами, местно-раздражающим действием в дозах, многократно превышающих терапевтические для человека, и могут быть рекомендованы для клинических исследований.

многократно превышающих терапевтические для человека, и могут быть рекомендованы для клинических исследований.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты имеют важное значение для развития медицинской науки и фармацевтики.

Диссертация Ефимовой Алены Олеговны на тему: «Фармакологические свойства экстракта *Hirudo medicinalis*, мази и геля на его основе при накожном применении» (экспериментальное исследование), является законченным научно-квалификационным трудом, в котором решена актуальная научно-практическая задача – научное и экспериментальное обоснование возможности применения препаратов на основе экстракта пиявки медицинской (мазь и гель) в качестве высокоэффективных противовоспалительных лекарственных средств.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении цели исследования и путей ее реализации, планировании и выполнении эксперимента. Все эксперименты проведены автором лично или при его активном участии.

Автором проводились фармакологические и токсикологические виды исследований, анализ, статистическая обработка, научное обоснование и обобщении полученных результатов.

Публикации подготовлены при активном участии автора.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты свидетельствуют о возможности регистрации в РФ потенциальных лекарственных препаратов «гирулюкс, мазь для наружного применения» и «гирулюкс, гель для наружного применения» для

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

Основные положения и содержание диссертации Ефимовой А.О. полностью отражены в 11 печатных работах, 4 из которых опубликованы в изданиях, рецензируемых ВАК РФ.

Оценка содержания диссертации и её завершенности

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и выполнена в соответствии с требованиями ВАК ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертационная работа написана на 122 листах машинописного текста без нарушений методики написания диссертационной работы, иллюстрирована 8 рисунками, 26 таблицами. Список литературы включает 203 литературных источников, из них 104 российских и 109 зарубежных авторов.

Содержание диссертационной работы Ефимовой А.О., представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует специальностям 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований (третья и четвертая главы), заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений).

Во введении обоснованы актуальность темы исследования, сформулированы цель, задачи, научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор отечественных и зарубежных научных исследований по изучаемой проблеме. Проанализирована литература, характеризующая степень изученности и обоснование биологических

эффектов компонентов пиявки медицинской *Hirudo medicinalis* при различных заболеваниях. Автор показывает, какие существуют малоизученные проблемы в данной сфере. На основе подробного анализа современного состояния вопроса обоснована перспектива применения лекарственных средств на основе экстракта *Hirudo medicinalis*.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования - описание этапов исследования, объектов и предметов исследования. Эксперименты проведены на 100 мышах при изучении фармакологической активности препаратов (линий Balb/c), 120 белых мышах при изучении токсичности, самцах и самках массой $21,0 \pm 0,9$ г, 320 белых крысах обоего пола, при изучении фармакологической активности исследованных образцов, и 80 крысах в токсикологическом исследовании, обоего пола массой $190 \pm 5,4$ г. и 40 кроликах породы Шиншилла при изучении фармакологической активности препаратов, обоего пола массой $2,5 \pm 0,5$ кг.

Эксперименты выполнялись согласно методическим руководствам и нормативным документам (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96; правила и Международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997); правила лабораторной практики (GLP) в Российской Федерации, утвержденные приказом Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. № 267). Исследования проведены в соответствии с нормативными документами АО «ВНЦ БАН» по исследованиям на животных и процедуры их проведения утверждены этической комиссией АО «ВНЦ БАН» от 23.12.2014 протокол № 158 -2014. Ранее на базе ЗАО «МЦМП» были разработаны нормативные документы ПР-18256912-02-06, а также ФСП-Р №001949/01-290411, в котором описаны параметры соответствия, условия контроля и производства ЭМП.

В третьей главе изложены результаты исследований фармакологической активности. Исследование фармакологических свойств субстанции гирулюкс, препаратов «гирулюкс 1% гель для наружного применения» и «гирулюкс 1%

мазь для наружного применения», содержащих экстракт пиявки медицинской *Hirudo medicinalis* достоверно угнетают отек лап в модели при формалиновом отеке; при моделировании фетровой гранулемы у крыс субстанция экстракта медицинской пиявки достоверно уменьшает экссудативную реакцию отека. Показано, что пролиферативную реакцию отека достоверно не изменяет ни одно из изученных веществ. Экстракт пиявки медицинской и гель с экстрактом, достоверно уменьшают время восстановления тканей при геморрагических повреждениях у крыс. Установлено, что экстракт пиявки медицинской и мазь на его основе, при накожном ежедневном нанесении в течение 12 дней при ожоговых повреждениях достоверно ускоряют заживление ожоговых ран в отличие от действия мази гепарина. Ежедневное в течение 10 дней курсовое накожное нанесение кроликам мази с экстрактом пиявки в дозе 0,03 АТЕ/кг приводит к увеличению времени свертывания крови подопытных животных.

Четвертая глава включает описание изучения острой, подострой токсичности и местнораздражающего действия исследуемых препаратов. В ходе токсикологического исследования проводили определение относительной массы органов подопытных животных, получавших препараты гирулюкс в дозах 80, 400 и 800 мг мази/кг и геля/кг в течение 30 дней - достоверных изменений по сравнению с контролем не выявлено. Исследуемые препараты при субхроническом исследовании в течение 30 дней накожном нанесении в дозах 80, 400 и 800 мг мази/кг и геля/кг не вызывал сколько-нибудь существенных структурных изменений в органах и тканях подопытных животных.

Пятая глава посвящена обсуждению результатов и показывает возможности новых направлений исследования экстракта пиявки медицинской *Hirudo medicinalis*, а также лекарственных препаратов на его основе. Автор также обосновывает уникальные механизмы проникновения активных компонентов экстракта пиявки в глубокие слои кожи и сосудистое русло, которые могут быть использованы в качестве обоснования высокой

основе. Автор также обосновывает уникальные механизмы проникновения активных компонентов экстракта пиявки в глубокие слои кожи и сосудистое русло, которые могут быть использованы в качестве обоснования высокой эффективности лекарственных средств на основе экстракта *Hirudo medicinalis*.

В целом работа выполнена на хорошем методическом уровне с использованием комплекса методов, адекватных задачам исследования. Выводы логично вытекают из результатов исследования. Содержание работы отражено в достаточном количестве публикаций.

Резюмирую, можно заключить, что представленная диссертация является завершенным научным трудом.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Ефимовой Алены Олеговны «Фармакологические свойства экстракта *Hirudo medicinalis*, мази и геля на его основе при накожном применении» (экспериментальное исследование), представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология», является научно-квалификационной работой, в которой содержится научное и экспериментальное обоснование возможности применения препаратов на основе экстракта пиявки медицинской (мазь и гель) в качестве высокоэффективных противовоспалительных лекарственных средств, имеющей существенное значение для развития медицинской науки и фармацевтики, что соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология».

национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №5 от «26» декабря 2019 г.

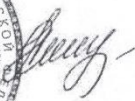
Заведующий кафедрой клинической фармакологии ЛФ
ФГАОУ ВО РНИМУ Н.И. Пирогова Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент Теплова Наталья Вадимовна

«27» декабря 2019г.



Подпись доцента Тепловой Н.В. «удостоверяю»

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
д.м.н., доцент



Милушкина Ольга Юрьевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru

В диссертационный совет Д 208.008.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1)

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Ефимовой Алены Олеговны «Фармакологические свойства экстракта *Hirudo medicinalis*, мази и геля на его основе при накожном применении (экспериментальное исследование)», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сокращенное наименование организации	ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес организации	117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Контактный телефон с кодом города	+7 (495) 434-84-64
Адрес электронной почты	rsmu@rsmu.ru
Ведомственная подчиненность	Министерство здравоохранения РФ
Сведения о руководителе ведущей организации	Лукьянов Сергей Анатольевич, ректор, доктор медицинских наук, профессор
Сведения о составителе отзыва ведущей организации	Теплова Наталья Вадимовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета
Список основных публикаций работников	1. Ильенко Л. И., Бахмутова Л. А., Штепо М. В. Препараты природного происхождения при

ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)

хронической внутриутробной гипоксии у новорожденных //Фарматека. – 2016. – №. 11. – С. 83-87.

2. Крюков А. И., Кунельская Н. Л., Ивойлов А. Ю., Мачулин А. И., Яновский В. В. Применение топической терапии в лечении риносинусита у детей //РМЖ. – 2017. – Т. 25. – №. 19. – С. 1357-1359.

3. Чукаева И. И., Хачирова А. И., Ахматова Ф. Д., Ганковская Л. В., Хорева М. В. Противовоспалительное действие ацетилсалициловой кислоты у пациентов с различными вариантами сочетания генотипов тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) и метионинсинтетазредуктазы (MTRR) //Лечебное дело. – 2015. – №. 2.

4. Федотчева Т. А., Шейченко О. П., Шейченко В. И., Федотчева Н. И., Шимановский Н. Л. Получение экстракта каштана конского с 50% содержанием эсцина и его действие на пролиферацию опухолевых клеток и изолированные митохондрии //Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53. – №. 1. – С. 44-51.

5. Шамшева О. В. Новые свойства отечественного препарата с противовирусным и иммуномодулирующим действием //Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – №. 4.

6. Люсов В. А., Евсиков Е. М., Теплова Н. В., Байкова О. А., Ошнокова А. А. Параметры, характеризующие гемодинамику и состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичной гипертензией в различных возрастных группах и эффективность их антигипертензивной терапии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 9. – №. 1. – С. 25-36.

7. Путилина М. В., Теплова Н. В. Алгоритмы рациональной терапии при хронической ишемии головного мозга //Нервные болезни. – 2019. – №. 1.

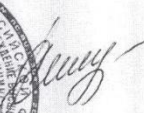
8. Абдурагимов С. А., Теплова Н. В., Волов Н. А., Софрина С. Л., Беневская М. А. Таурин в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса //Фарматека. – 2016. – №. 13.

– С. 49-54.

9. Евсиков, Е. М., Теплова Н. В., Майтесян Д. А., Шарипов Р. А., Жапуева М. Х., Левчук Н. Н., Абдурагимов С. А. Особенности течения артериальной гипертензии у больных атеросклерозом аорты при осложнении острой тромботической окклюзией //Российский кардиологический журнал. – 2016. – №. 9 (137).
10. Теплова Н. В., Абдурагимов С. А., Волов Н. А., Софрина С. Л., Беневская М. А. Таурин в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью //Терапия. – 2017. – №. 8. – С. 18-25.

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, д.м.н.




О.Ю. Милушкина