



МИНЗДРАВ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«Омский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России)  
г. Омск, 644099, ул. Ленина, д. 12,  
тел. (3812) 957-001, факс (3812) 957-002  
e-mail: [rector@omsk-osma.ru](mailto:rector@omsk-osma.ru)  
ОКПО 01963321 ОГРН 1035504001500  
ИНН/КПП 5503018420/550301001

№ \_\_\_\_\_  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**

Ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ

Минздрава России

*М.А. Ливзан* М.А. Ливзан

«18» \_\_\_\_\_ 2021 г.

М.П.

### ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Бакеевой Алины Евгеньевны «Патогенетическое обоснование применения оригинальных ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы при экспериментальном колите», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология

**Актуальность исследования.** Воспалительные заболевания кишечника остаются одной из актуальных проблем клинической медицины, поскольку нередко характеризуются тяжелым течением, значительной частотой развития широкого спектра осложнений, тенденцией к росту заболеваемости, в особенности среди трудоспособных лиц (пик заболеваемости приходится на 20-30 лет), не вполне удовлетворительными результатами лечения. Современная консервативная терапия болезни Крона и язвенного колита включает в себя применение препаратов глюкокортикостероидов, иммуносупрессоры, противовоспалительные средства, биологические препараты, антибиотики. При этом известно, что не менее 30% пациентов с болезнью Крона рефрактерны к препаратам базисной терапии; многие лекарственные средства обладают нежелательными эффектами, ограничивающими их применение. Сказанное диктует необходимость поиска новых терапевтических стратегий, в связи с чем изучаются возможности применения толерогенных цитокинов, мезенхимальных стволовых клеток, антиоксидантов, препаратов, влияющих



на кишечную экосистему, для индукции и поддержания бесстероидной ремиссии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Поиск эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника остается актуальной задачей, успешное решение которой возможно только с патофизиологических позиций. Все сказанное делает актуальным исследование Бакеевой А.Е. по патогенетическому обоснованию целесообразности применения оригинальных ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы при экспериментальном колите.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.** В диссертационной работе Бакеевой А.Е. впервые проведен комплексный анализ изменений врожденного и адаптивного иммунитета, морфологических показателей, а также параметров свободнорадикального окисления в очаге повреждения толстой кишки. Проанализированы изменения клинического статуса, отражена их связь с морфологическими признаками патологического процесса, изменениями показателей врожденного и адаптивного иммунитета, накоплением продуктов перекисного окисления липидов.

Предложен состав ректальных суппозиториев с экстрактом корневищ куркумы длинной на гидрофильной основе, разработана его технология и методы стандартизации, получен патент на состав ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы (патент на изобретение № 2743427).

Убедительно показано и проанализировано снижение выраженности клинических признаков экспериментального колита вследствие применения ректальных суппозиториев с экстрактом корневищ куркумы длинной. Отмечена сопоставимость терапевтического эффекта разработанной лекарственной формы с эффектами 5-аминосалициловой кислоты в той же лекарственной форме. Установлен сравнительно больший эффект оригинальных суппозиториев с экстрактом куркумы в отношении ограничения деструктивных явлений, с одной стороны, и активации репарации в очаге повреждения, с другой. Это нашло отражение в уменьшении размеров язвенного дефекта, инфильтрации нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, плазмócитами, гистиоцитами, фибробластами.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Для достижения поставленной цели автором сформулированы адекватные задачи исследования, выбрана признанная экспериментальная модель. В качестве



критериев эффективности исследуемой фармакологической коррекции использованы показатели (клинические, морфологические, иммунологические, показатели свободнорадикального окисления в крови и очаге повреждения толстой кишки), характеризующие ведущие патогенетические факторы воспалительных заболеваний кишечника, а для сравнительной оценки эффективности – средство базисной терапии, применяемое в клинике (5-аминосалициловая кислота). Наличие патента на состав ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы (патент на изобретение № 2743427), разработанной технологии и методов стандартизации обеспечивает методическую корректность выполненного исследования и валидность полученных результатов. Все перечисленное, наряду с корректной статистической обработкой, анализом и обсуждением результатов, сопоставлением их с данными современной литературы, а также представлением результатов на международных и всероссийских конференциях позволяют считать основные научные положения и выводы обоснованными и достоверными.

**Структура и содержание диссертации.** Диссертационная работа изложена на 238 страницах машинописного текста, написана хорошим литературным языком, имеет традиционную структуру, состоит из введения, пяти глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована микрофотографиями высокого качества, содержит 51 таблицу и 40 рисунков.

Во «Введении» автор четко обосновывает выбор темы, формулирует цель исследования, задачи для ее реализации и положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре подробно освещено современное представление об известных аспектах этиологии, патогенеза, методах терапии воспалительных заболеваний кишечника. Во второй главе «Материалы и методы исследований» раскрыты методики, которые применялись при выполнении поставленных задач. Автор использовал достаточный набор современных методик, включающих инструментальные, морфологические, биохимические методики, обеспечивающих надежность результатов. Результаты исследований адекватно обработаны статистически.

Результатам собственных исследований автора посвящены третья, четвертая и пятая главы, в них дана оценка особенностей патофизиологии воспалительных заболеваний кишечника, продемонстрированы этапы разработки ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы длинной



корневищ, проведена оценка эффективности разработанных суппозиториев, проведено их сравнение с терапевтическим стандартом в виде 5-аминосалициловой кислоты. Отмечается сопоставимость эффектов разработанной лекарственной формы с существующей терапией, это нашло отражение в отношении изменений клинической симптоматики, состава лимфоцитов, нейтрофилов, лейкоцитов в крови, уровню продуктов ПОЛ, ОМБ, экспрессии TNF- $\alpha$  и МПО в очаге повреждения, изменения количества продуктов ОМБ в спонтанном и металл-индуцированном режимах, изменения количества CD3<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup> в крови, концентрации IgM и IgG в сыворотке, апоптоза, ограничении деструктивных изменений, в активации репарации в очаге повреждения, и как следствие, в уменьшении размеров язвенного дефекта, нейтрофильно-лимфоцитарной, инфильтрации, инфильтрации эозинофилами, плазмочитами, гистиоцитами, фибробластами.

Результаты исследования по патогенетическому обоснованию применения оригинальных ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы при экспериментальном колите обобщены и кратко отражены в главе «Заключение», а также наглядно представлены в виде схемы патогенеза патологического процесса с указанием точек приложения экстракта куркумы. Выводы диссертации четко сформулированы и логично вытекают из полученных автором результатов, соответствуют цели и задачам исследования. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

**Теоретическая и практическая значимость полученных автором результатов.** Результаты диссертационной работы Бакеевой А.Е. имеют очевидное теоретическое и практическое значение не только для патологической физиологии, но и для клинической медицины, поскольку расширяют существующие представления о патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, показывают сопоставимость терапевтических эффектов оригинальных ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы с эффектами ректальных суппозиториев с 5-аминосалициловой кислотой, большую степень ограничения деструктивных явлений и большую активацию репарации в очаге повреждения в сравнении с суппозиториями с 5-аминосалициловой кислотой, в связи с чем могут стать основой дальнейших экспериментальных и клинических исследований по оценке эффективности использования экстракта куркумы при лечении воспалительных заболеваний кишечника. Технология разработки оригинальных ректальных суппозиториев, эффективность которой



подтверждена с патогенетических позиций, может быть использована для получения той же лекарственной формы с другим действующим веществом с оценкой эффективности.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины» Минздрава Челябинской области, в практику научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины» ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, а также в учебный процесс кафедры патологической физиологии, кафедры фармации и химии фармацевтического факультета Южно-Уральского государственного медицинского университета.

**Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности «патологическая физиология».** Диссертация Бакеевой А.Е. соответствует паспорту научной специальности 14.03.03 – Патологическая физиология и включает области исследования, представленные в п. 9 (изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики ) и 10 (разработка новых путей этиологической, патогенетической и саногенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма) данного документа.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.** Патогенетически обоснованными представляются рекомендации по практическому использованию модели экспериментального колита (ректальное введение тринитробензолсульфоновой кислоты в условиях *in vivo*) при разработке новых методов патогенетической терапии воспалительных заболеваний кишечника, что обеспечит воспроизводимость и сопоставимость результатов. Обоснованными представляются также рекомендации по использованию предложенного состава суппозиториев с экстрактом корневищ куркумы длинной при разработке новых лекарственных препаратов для лечения воспалительных заболеваний кишечника в доклинических и на различных этапах клинических исследований.

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора заключался в анализе литературы по теме диссертационной работы, планировании, разработке дизайна и проведении всех этапов исследования, обработке полученных данных, их представлении, подготовке публикаций к печати.

По материалам исследования опубликовано 17 научных работ, из них 12 работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 8 из которых - по специальности патологическая физиология (из них 4 – на электронном ресурсе), в том числе 6 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus), 4 – в материалах конференций, в том числе – 1 патент на изобретение.

**Замечания, вопросы.** Принципиальных замечаний нет. Вопросы – в порядке научной дискуссии:

1. Почему среди нескольких моделей экспериментального колита Вами была выбрана именно эта?

2. На модели экспериментального колита Вами получен иммуномодулирующий эффект применения оригинальных суппозиториев с экстрактом куркумы. Каков предположительный механизм (механизмы) этого эффекта?

3. Были ли отмечены какие-либо нежелательные эффекты применения оригинальных суппозиториев с экстрактом куркумы в Вашем исследовании? Каковы критерии оценки возможных нежелательных эффектов средств патогенетической терапии воспалительных заболеваний кишечника?

**Заключение.** Диссертационная работа Бакеевой Алины Евгеньевны «Патогенетическое обоснование применения оригинальных ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы при экспериментальном колите», по специальности 14.03.03 – патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке новых путей патогенетической терапии воспалительных заболеваний кишечника, имеющих важное значение для патологической физиологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Бакеевой А.Е. соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.



Отзыв обсужден, одобрен и утвержден на совместном заседании кафедры патофизиологии, клинической патофизиологии и кафедры госпитальной терапии, эндокринологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол №12 от 17 мая 2021 года).

Зав. кафедрой патофизиологии,  
клинической патофизиологии  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  
д.м.н., доцент

*Корпачева* Корпачева О.В.

Зав. кафедрой госпитальной терапии,  
эндокринологии  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор

*Совалкин* Совалкин В.И.

«18» мая 2021 г.

Подпись О.В. Корпачевой заверяю  
Проректор по административно-правовым и  
кадровой работе ФГБОУ ВО ОмГМУ  
Минздрава России



Штейнборн И.Г.

Подпись В.И. Совалкина заверяю  
Проректор по административно-правовым и  
кадровой работе ФГБОУ ВО ОмГМУ  
Минздрава России



Штейнборн И.Г.

Корпачева Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук (14.03.03), доцент, заведующая кафедрой патофизиологии, клинической патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Совалкин Валерий Иванович, доктор медицинских наук (14.01.04), профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, эндокринологии, проректор по последипломному образованию федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Адрес учреждения: 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, 957-001; rector@omsk-osma.ru

Отзыв ведущей организации поступил 28.05.2021 года  
Ученый секретарь Совета Д 004.027.02



И.А. Тузанкина

С отзывом ведущей организации ознакомлена 28.05.2021 года  
Соискатель



А.Е. Бакеева