

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук доцента
Власовой Татьяны Ивановны на диссертационную работу
Бакеевой Алины Евгеньевны на тему: «Патогенетическое обоснование
применения оригинальных ректальных суппозиториев с экстрактом кур-
кумы при экспериментальном колите», представленную на соискание уче-
ной степени кандидата биологических наук по специальности
14.03.03-патологическая физиология**

Актуальность избранной темы. Проблема воспалительных заболеваний кишечника на сегодняшний день остается одним из важнейших вопросов современной гастроэнтерологии. В последние десятилетия отмечаются более высокие темпы роста заболеваемости рассматриваемой патологией в США и странах Европы. Значительный рост заболеваемости отмечен среди лиц молодого возраста; при этом, позднее обнаружение болезни Крона и язвенного колита часто приводит к инвалидизации пациентов за счет сохранения активности заболевания на протяжении долгого времени. Более того, известно, что на сегодняшний день отсутствует этиотропное лечение воспалительных заболеваний кишечника. Применение же установленных стандартов терапии рассматриваемой патологии приводит к значительному росту рефрактерности пациентов. Таким образом, изучение патогенетических механизмов развития и прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника способствует не только расширению теоретических представлений, но и создает базу для векторного поиска и разработки новых лекарственных средств для терапии данной патологии, что является актуальной задачей современной медицины.

Ввиду вышеизложенного, диссертационная работа Бакеевой Алины Евгеньевны является актуальной с научной и практической точки зрения. В рассматриваемой работе представлены экспериментальные данные, раскрывающие особенности патогенеза экспериментального колита и возможность влияния на его основные звенья при использовании ректальных суппозиториев с экстрактом корневищ куркумы длинной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Анализ современных источников литературы, достаточный объем исследования, адекватные поставленным задачам подходы, применение современных методов исследования, соответствие дизайна цели и задачам, а также тщательный анализ полученных результатов, позволяют признать обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Используемые в диссертации экспериментальные подходы и методы исследования базируются на известных и проверяемых

фактах. Положения, выносимые на защиту, выводы диссертации, определенные результатами исследования, соответствуют содержанию работы, поставленной цели и задачам.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов и обоснованность выводов базируется на соответствии дизайна основным принципам доказательной медицины, достаточном объеме исследований, корректной статистической обработке данных. Полученные результаты диссертационного исследования подверглись обработке с помощью непараметрических методов статистики, применимых для малых выборок, с использованием современной программы статистического анализа. В ходе исследования автор корректно использовал экспериментальный метод, методы статистической обработки и логического обоснования полученных результатов и выводов. Это позволило получить новые научные данные.

В частности, впервые продемонстрировано, что клинические и морфологические признаки экспериментального колита ассоциированы с увеличением в крови количества CD3+, CD45RA+ лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, повышением фагоцитарной активности нейтрофилов, увеличением концентрации IL-23, иммуноглобулинов, повышением в очаге повреждения кишечника содержания TNF- α и миелопероксидазы, процессов перекисного окисления липидов и белков, что подтверждено корреляционным анализом.

Автором предложен состав, разработана технология и методы стандартизации ректальных суппозиториев с экстрактом корневищ куркумы длинной на гидрофильной основе.

Впервые показана эффективность применения экстракта корневищ куркумы длинной в составе ректальных суппозиториев для лечения экспериментального колита, что выразалось в положительной динамике клинического статуса, иммунологических, морфологических и биохимических показателей. Установлено антиоксидантное и иммуностропное действие данного рода терапии при экспериментальном колите.

Впервые при экспериментальном колите проведен сравнительный анализ эффектов экстракта куркумы и 5-аминосалициловой кислоты в составе ректальных суппозиториев, который выявил их сопоставимость в отношении параметров адаптивного иммунитета в крови, свободнорадикального окисления и содержания миелопероксидазы и TNF- α в очаге повреждения.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Научная ценность результатов диссертационного исследования определяется прежде всего тем, что детально и комплексно проанализированы изменения иммунологических параметров в крови, окислительных процессов и морфологии в

очаге повреждения при экспериментальном колите. Полученные данные позволяют расширить современные представления о ряде общих патогенетических механизмов воспалительных заболеваний кишечника, а также патогенетически обоснованно дополнить список потенциально перспективных мишеней фармакологического воздействия. Теоретические положения, сформулированные в ходе исследования, внедрены в курс «Патологической физиологии», «Фармакогнозии», «Фармацевтической технологии» ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Работа Бакеевой А.С. имеет не только академическое, но и прикладное значение, не только определяя наиболее важный спектр направлений по решению проблемы коррекции воспалительных заболеваний кишечника, но и предлагая специально разработанное лекарственное средство (ректальные суппозитории с экстрактом корневищ куркумы длинной), показавшее эффективность в монотерапии экспериментального колита, в том числе в сравнении с известным терапевтическим стандартом в виде 5-аминосалициловой кислоты.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации. Экспериментально полученные данные могут служить теоретическим базисом для дальнейшей разработки патогенетически обоснованных и направленных схем лечения пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника. Предложенный автором способ патогенетической терапии экспериментального колита как воспалительного заболевания кишечника нуждается в дальнейшей апробации как на экспериментальном, так и на клиническом этапах исследования с вероятной перспективой внесения в протоколы терапии данной группы заболеваний кишечника.

Содержание диссертации, ее завершенность. Диссертационная работа Бакеевой А.С. носит целостный и завершенный характер. Диссертация изложена на 238 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, общего заключения, выводов, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 51 таблицей. Список литературы включает 316 источников: 42 отечественных, 274 зарубежных.

Во *введении* автор обосновывает актуальность темы, формулирует цель работы, ставит конкретные задачи для ее реализации, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования, кратко описывает методологию и методы исследования, обозначает ключевые положения, выносимые на защиту, также представлены сведения о личном вкладе авторе, публикациях по теме исследования.

Обзор литературы содержит актуальные сведения по изучаемой проблеме. Подробно представлены имеющиеся в литературе данные о патофизиологии воспалительных заболеваний кишечника, отдельно акцентированы наиболее

значимые компоненты патогенеза данной патологии. Тщательно проанализированы и показаны перспективные терапевтические подходы при воспалительных заболеваниях кишечника, в частности описывается куркума длинная как потенциальный источник для создания новых лекарственных форм с мультитропным действием. Достоинствами обзора литературы является его четкое структурирование, логическая последовательность и ясность изложения.

Во *второй главе* Бакеева А.С. рассматривает методические вопросы исследования. Автором выполнены эксперименты на 210 белых половозрелых самцах крыс линии Wistar. Моделирование экспериментального колита проведено грамотно согласно существующей методике. Организация и проведение экспериментальных исследований соответствовали этическим принципам, декларированным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

Дизайн исследования выстроен автором с учетом этапов работы в зависимости от способа фармакокоррекции экспериментального колита и отвечает требованиям доказательности экспериментальной работы. Автором использован достаточно широкий ряд гематологических, иммунологических, биохимических, морфологических, иммуногистохимических и фармакологических методов исследования, методики проведения которых подробно описаны автором. В работе проведена статистическая обработка полученных данных с выбором непараметрических критериев, рекомендуемых для сравнения малых выборок. Все представленные методы адекватны поставленным задачам, не вызывают сомнений с точки зрения достоверности полученных результатов.

В *третьей главе* «Изменения параметров гомеостаза при экспериментальном колите» представлены фактические данные, полученные во второй группе исследования у животных с экспериментальным колитом. Автор в динамике эксперимента подробно описывает изменения клинической картины, ряда морфологических параметров в ассоциации с активизацией оксидативных процессов и особенностями иммунного ответа с подробным описанием некоторых его показателей врожденного и адаптивного иммунитета. Следует отметить, что морфологический этап работы с использованием иммуногистохимических методов анализа и морфометрии богато иллюстрирован и является безусловным преимуществом работы. Принципиально важно, что все констатируемые факты взаимосвязи процессов базируются на результатах корреляционного анализа, что также свидетельствует о доказательном подходе автора.

В *четвертой главе* представлены результаты исследования влияния разработанных ректальных суппозиторий с экстрактом корневищ куркумы длинной на выявленные компоненты патогенеза экспериментального колита. Показано, что протекторное действие экстракта куркумы при экспериментальном колите

связано с уменьшением содержания в очаге повреждения толстого кишечника продуктов перекисного окисления липидов и продуктов окислительной модификации белков, частичным восстановлением резервно-адаптационного потенциала, снижением в крови количества нейтрофилов и CD3+ лимфоцитов, увеличением количества лимфоцитов с признаками апоптоза и некроза, снижением поглощительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови, снижением концентрации IL-23, IgM, IgG в сыворотке и содержания TNF- α , миелопероксидазы в очаге повреждения толстого кишечника. Безусловным достоинством работы является подробное обоснование и обсуждение полученных результатов с учетом имеющихся литературных данных.

Пятая глава посвящена сравнительному анализу предлагаемого способа терапии экспериментального колита и применяемого сегодня стандарта терапии в виде ректальных суппозиторий с 5-аминосалициловой кислотой: эффекты описанной терапии сопоставимы в отношении клинических симптомов, гематологических изменений, иммунологических, биохимических показателей, а также маркеров вторичной альтерации в очаге воспаления. Более того, установлено, что разработанные ректальные суппозитории с экстрактом куркумы длинной в большей степени ограничивают деструктивные явления, а также индуцируют репарацию повреждений в сравнении с ректальными суппозиториями с 5-аминосалициловой кислотой.

Обобщенный анализ полученных результатов приведен в *заключении*, которое характеризуется стилистической выдержанностью. Обращает на себя внимание стремление автора не просто перечислить и обсудить собственные результаты, но представить вниманию цельную и обобщенную схему патогенеза экспериментального колита и его ключевых звеньев как векторов влияния предлагаемого способа терапии.

Выводы отражают основные результаты исследования, и в полной мере раскрывают поставленные перед автором задачи.

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 12 работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 8 из которых - по специальности патологическая физиология, в том числе 6 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (Web of Science, Scopus), 4 – в материалах конференций. Получен 1 патент на изобретение. Публикации автора имеют научную ценность и полностью отражают содержание научно-квалификационной работы. Результаты исследования и основные положения диссертационной работы были неоднократно представлены и обсуждены на научных конференциях Всероссийского и международного уровня.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, мнение о научной работе соискателя в целом.

В целом работа представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в полной мере отвечающее всем установленным требованиям, соответствующее заявленной научной специальности. Текст логично построен. Заявленные цели и задачи исследования в работе решены.

Достоинства работы были подробно отмечены ранее.

Замечания. Работа достаточно объемна и содержит 238 страниц! Автором использованы и подробно изложены методы исследования, что, безусловно, необходимо для демонстрации возможности воспроизведения результатов, но ряд из них являются общеизвестными и не требуют указания подробного алгоритма их проведения, так как это существенно увеличивает объем работы. В то же время дизайн исследования нуждается в некотором пояснении, в частности, следовало указать наличие нескольких серий эксперимента в пределах каждой группы. Кроме того, в таблицах отсутствуют результаты сравнения данных в пределах одной группы исследования на разных сроках, хотя из текста следует, что данный анализ проводился. В целом работа написано грамотно, но все же в ней встречаются единичные опечатки и стилистические неточности. Однако эти замечания не носят принципиального характера и не умаляют значения диссертационного исследования.

Работа заслуживает положительной оценки. Считаю, что диссертантом получен новый интересный материал, однако в порядке дискуссии хотелось бы задать несколько вопросов:

1. Чем обусловлен выбор изученных Вами двух цитокинов как показателей дисрегуляции иммунного ответа при экспериментальном колите?

2. В последнем выводе указано, что эффекты применения ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы в отношении параметров врожденного иммунитета в крови менее выражены в сравнении с результатами стандартизированной терапии. Как вы можете это прокомментировать с патогенетической точки зрения?

3. Как Вы оцениваете возможность экстраполяции полученных результатов лечения с применением экстракта куркумы при выбранной модели экспериментальном колита на организм человека в ситуации воспалительных заболеваний кишечника? Какие эффекты следует ожидать, а какие - нет?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Бакеевой Алины Евгеньевны «Патогенетическое обоснование применения оригинальных ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы при экспериментальном колите», представленная на соискание ученой

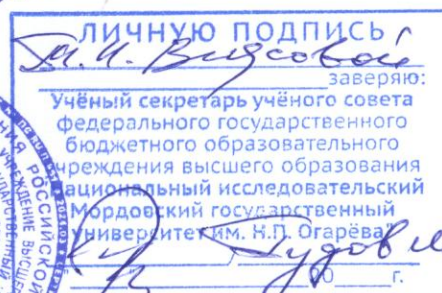
степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи по изучению патогенетических особенностей воспалительных заболеваний кишечника, а также вопросов их терапии, имеющее важное значение для биологии и медицины, а именно для патологической физиологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями от 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748) предъявляемых к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03. – патологическая физиология.

Официальный оппонент
профессор кафедры нормальной и
патологической физиологии с курсом гигиены
Медицинского института
федерального государственного образовательного
бюджетного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Мордовский
государственный университет им. Н.П. Огарева»
доктор медицинских наук
(14.03.03 патологическая физиология)
доцент


Т.И. Власова

430005, Российская Федерация,
Республика Мордовия,
г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68
Телефон: +7 (927) 1827193
E-mail: v.t.i@bk.ru



Отзыв официального оппонента поступил «19» мая 2021 г.

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02


И.А. Тузанкина

С отзывом официального оппонента ознакомлена «18» мая 2021 г.

Соискатель


А.Е. Бакеева