



УТВЕРЖДАЮ

**МИНЗДРАВ РОССИИ**  
Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Южно-Уральский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России)  
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092  
тел.: (351) 232-73-71, 232-73-69, Факс: (351) 232-74-82  
[www.chelsma.ru](http://www.chelsma.ru) [kanc@chelsma.ru](mailto:kanc@chelsma.ru)  
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876 КПП 745301001

Проректор по научной, инновационной  
и международной работе

Л.Ф. Телешева

20 21 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация Бакеевой Алины Евгеньевны «Патогенетическое обоснование применения оригинальных ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы при экспериментальном колите» выполнена в научно-образовательном центре (НОЦ) «Проблемы фундаментальной медицины» и на кафедре Фармации и химии фармацевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – *Южно-Уральский государственный медицинский университет*).

В период подготовки диссертации соискатель Бакеева А.Е. работала в Южно-Уральском государственном медицинском университете на кафедре Фармации и химии фармацевтического факультета в должности старшего лаборанта, а также ассистента кафедры Фармакологии в этом университете.

В 2016 году Бакеева А.Е. окончила Южно-Уральский государственный медицинский университет по специальности «Фармация».

Алина Евгеньевна в 2016 году приказом ректора Южно-Уральского

государственного медицинского университета № 1365-л/ст от 07.11.2016 года была прикреплена для выполнения диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук к Научно-образовательному центру «Проблемы фундаментальной медицины» Южно-Уральского государственного медицинского университета. Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2020 году отделом аспирантуры Южно-Уральского государственного медицинского университета.

Научные руководители:

- Осиков Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Патологической физиологии Южно-Уральского государственного медицинского университета;

- Симонян Елена Владимировна, кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой Фармации и химии фармацевтического факультета Южно-Уральского государственного медицинского университета.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Оценка выполненной работы:** Диссертационное исследование Бакеевой А.Е. является научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной задачи научного исследования – с патогенетических позиций обосновать эффективность применения ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы оригинального состава при экспериментальном колите в эксперименте.

**Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации.**

Личное участие в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии во всех этапах процесса. Автором лично проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной научной литературы и проведены экспериментальные исследования. Личный вклад автора также состоит в непосредственном участии во всех этапах подготовки диссертационного исследования, в планировании научной работы, статистической обработке первичных данных, написании и публикации статей и тезисов, написании и оформлении диссертации.

**Степень достоверности результатов, проведенных исследований.** Достоверность полученных результатов подтверждается актом проверки

первичной документации (акт проверки от 29.05.2020 г.) на основании Приказа ректора ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России № 114 от 28.05.2020 г. «О создании экспертной комиссии для проверки результатов достоверности первичной документации и личного участия автора диссертации на соискание ученой степени кандидата наук Бакеевой Алины Евгеньевны». Комиссия в составе председателя комиссии, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица Синицкого А.И., членов комиссии: к.м.н., доцента кафедры факультетской хирургии Наимушиной Ю.В. и к.пед.н., доцента кафедры математики, медицинской информатики, информатики и статистики, физики Шамаевой Т.Н. подтвердила достоверность материалов, включенных в диссертационную работу «Патогенетическое обоснование применения оригинальных ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы при экспериментальном колите». Оценка достоверности результатов исследования выявила, что результаты получены на сертифицированном оборудовании: встряхиватель медицинский вибрационного типа «Vortex ELMI-V3» («Elmi», Латвия), автоматический гематологический анализатор калиброванный для крыс «BC-2800 Vet» Mindray (Китай), проточный цитофлуориметр «Navios» «BeckmanCoulter» (США) с применением специфических крысиных моноклональных антител производителя «BeckmanCoulter» (США) с фенотипом CD3+ и CD45RA+, с применением набора «Annexin 5 - FITC/7-AAD kit» «BeckmanCoulter» (США), автоматический иммуноферментный анализатор «PersonalLAB» (Италия) с применением специфических тест-систем для крыс фирмы «Cloud-Clone Corp.» (Китай), а также специфической тест-системы для крыс фирмы «Bender Medsystems» (Австрия), спектрофотометр «СФ-56» «ЛОМО – Спектр» (Россия), микроскоп «Leica DMRXA» (Германия), программа анализа изображений «ДиаМорф Cito-W» (Россия), программа анализа изображений «ImageScore M» (Россия), набор специфических для крыс антител к МПО и TNF- $\alpha$  «Cloud-Clone Corp.» (Китай), высокоадгезивные стекла с положительно заряженной поверхностью (Super Frost Plus), автоматический иммуногистостейнер «Bench Mark XT» Ventana (USA), универсальная система «Ultra VIEW Universal DAB» Ventana (USA), весы лабораторные BM 153 M (ООО «ОКБ Веста»).

Теория построена на известных, проверяемых фактах, согласуется с опубликованными в литературе данными других исследователей. Идея базируется на доказанных противовоспалительных, антиоксидантных, антиапоптогенных и цитопротекторных эффектах ректальных суппозиториев с экстрактом корневищ с корнями куркумы длинной. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по данной тематике. В работе использованы современные методики сбора и обработки исходной информации с использованием пакета прикладных компьютерных программ IBM SPSS Statistics 19.

**Актуальность проблемы.** Проблема воспалительных заболеваний кишечника на сегодняшний день остается одним из важнейших вопросов современной гастроэнтерологии. В последние десятилетия отмечаются более высокие темпы роста заболеваемости рассматриваемой патологии в США и странах Европы. Значительный рост заболеваемости отмечен среди лиц молодого возраста; при этом позднее обнаружение воспалительных заболеваний кишечника часто приводит к инвалидизации пациентов за счет сохранения активности заболевания на протяжении долгого времени. Применение же установленных стандартов терапии рассматриваемой патологии приводит к значительному росту рефрактерности пациентов. Таким образом, поиск и разработка новых лекарственных средств для терапии воспалительных заболеваний кишечника, сочетающих безопасность и эффективность, является актуальной задачей.

**Научная новизна.** Впервые предложен состав, разработана технология и методы стандартизации ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы длинной корневищ на гидрофильной основе, содержащей преимущественно полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой.

Отмечено, что применение при экспериментальном колите ректальных суппозиториев с экстрактом куркумы уменьшает выраженность клинических признаков заболевания, что сопоставимо с эффектом базисного средства 5-аминосалициловой кислоты в составе ректальных суппозиториев, а также ограничивает деструктивные явления и активирует репарацию в очаге повреждения толстого кишечника, включая размер язвенного дефекта,

инфильтрацию нейтрофилами, лимфоцитами, эозинофилами, плазмоцитами, гистиоцитами, фибробластами.

Установлено, что механизм протекторного действия экстракта куркумы при экспериментальном колите связан 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 поглотительной и НСТ-редуцирующей способности нейтрофилов крови, снижением концентрации IL-23, IgM, IgG в сыворотке и экспрессии TNF- $\alpha$ , миелопероксидазы в очаге повреждения толстого кишечника.

Сравнительный анализ эффектов экстракта куркумы и 5-аминосалициловой кислоты в составе ректальных суппозиториев при экспериментальном колите выявил их сопоставимость в отношении показателей адаптивного иммунитета в крови, свободнорадикального окисления и экспрессии миелопероксидазы и TNF- $\alpha$  в очаге повреждения, меньшую выраженность в отношении показателей врожденного иммунитета в крови и большую выраженность по ограничению деструктивных явлений и активации репарации в очаге повреждения толстого кишечника.

Показано, что клинические и морфологические признаки заболевания при экспериментальном колите связаны, в том числе с показателями врожденного и адаптивного иммунитета в крови, свободнорадикального окисления в очаге повреждения толстого кишечника.

Разработан состав нового лекарственного средства экстракта куркумы в составе ректальных суппозиториев и с патогенетических позиций обосновано его применение при экспериментальном колите, которое позволяет снизить выраженность клинических признаков экспериментального колита, сопоставимо с эффектом ректальных суппозиториев с 5-аминосалициловой кислотой, более значимо ограничить деструктивные явления и активировать репарацию в очаге повреждения. Показано, что механизм протекторного действия экстракта куркумы реализуется за счет локального антиоксидантного эффекта в очаге повреждения, коррекции врожденного и адаптивного иммунитета.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Практическая значимость полученных данных заключается в расширении современных представлений о механизме развития воспалительных заболеваний кишечника, использовании экспериментальных результатов для обоснования разработки новых терапевтических подходов и диагностических маркеров воспалительных заболеваний кишечника.

Перспективность полученных результатов состоит в использовании экстракта куркумы при экспериментальном колите для проведения дальнейших исследований для эффективности его применения с последующим внедрением этого препарата в клиническую практику.

**Ценность научных работ соискателя.** Научные работы Алины Евгеньевны опубликованы в центральных и региональных изданиях. Публикации используются в научных исследованиях ученых, занимающихся проблемами воспалительных заболеваний кишечника, в учебном процессе. Результаты исследования, опубликованные в научных работах Бакеевой А.Е., неоднократно представлялись на конференциях различного уровня: IX международной (XVI итоговой) научно-практической конференции молодых учёных ЮУГМУ (Челябинск, 2018); XXV всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2019); VIII научно-практической конференции «Клеточные технологии – практическому здравоохранению» (Екатеринбург, 2019); XXVI всероссийской конференции молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы биомедицины» (Санкт-Петербург, 2020).

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр патологической физиологии и фармации и химии Фармацевтического факультета Южно-Уральского государственного медицинского университета, научно-исследовательскую деятельность научно-образовательного центра «Проблемы фундаментальной медицины» Южно-Уральского государственного медицинского университета, ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины» Минздрава Челябинской области. На разработанный состав нового лекарственного средства экстракта куркумы в

составе ректальных суппозиториев получен патент (патент на изобретение № 2743427).

**Специальность, которой соответствует диссертация.** Областью исследования представленной научной работы Бакеевой А.Е. является изучение патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, обуславливающего развитие заболевания; изучение этиологии, патогенетических и саногенетических механизмов при заболеваниях конкретных органов и систем, а также патогенетических основ их клинической симптоматики; разработка новых путей этиологической, патогенетической и саногенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма.

Указанная область и способы исследования соответствуют паспорту специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

**Связь диссертационной работы с планами НИР, участием в грантах.** Тема диссертации утверждена решением Ученого совета Южно-Уральского государственного медицинского университета, протокол № 6 от 27.01.2017. Изменение формулировки темы диссертации утверждено решением Ученого совета, протокол № 6 от 24.01.2020.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР «Обоснование составов и разработка технологии новых лекарственных форм для лечения воспалительных заболеваний кишечника и термической травмы» (№ государственной регистрации АААА-А19-119031090002-8). Ее результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

**Публикации.** Соискателем опубликовано 17 работ, все по теме диссертации, из них 12 работ опубликовано в рецензируемых ВАК научных изданиях, 8 работ по специальности патологическая физиология (6 работ в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования: Web of Science и Scopus, получен патент, 4 статьи опубликованы в материалах конференций (общий объем - 2,83 п.л., авторский вклад 88 %).

Изложенные материалы полностью отражают результаты диссертационной работы.

### Наиболее значимые научные публикации:

1. Осиков, М.В. Влияние экстракта корневищ куркумы длинной в составе ректальных суппозиториев на показатели перекисного окисления липидов в толстом кишечнике при экспериментальной болезни Крона / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 175, № 3. – С. 80 – 86.
2. Осиков, М.В. Клинико-иммунологическая характеристика экспериментальной болезни Крона в условиях локального применения экстракта корневищ куркумы длинной / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2020. – Т. 17, № 1. – С. 61 – 71.
3. Осиков, М.В. Эффективность локального применения экстракта куркумы при экспериментальной болезни Крона / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 178, № 6. – С. 71 – 78.
4. Особенности свободнорадикального окисления в толстом кишечнике при язвенном колите и болезни Крона / М.В. Осиков, Е.В. Давыдова, М.С. Бойко, А.Е. Бакеева [и др.]. – Текст электр. // Вестник РГМУ. – 2020. – № 3. – URL: <https://vestnikrgmu.ru/archive/2020/3/10/references?lang=ru> (дата обращения: 09.05.2020).
5. Осиков, М.В. Иммунотропные эффекты экстракта *Curcuma longa* в составе ректальных суппозиториев при экспериментальной болезни Крона / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева. – Текст электр. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29207> (дата обращения: 23.06.2020).
6. Осиков, М.В. Сравнительный анализ влияния куркумина в составе ректальных суппозиториев на концентрацию IgG и IgM в сыворотке при экспериментальной болезни Крона / М.В. Осиков, Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева, М.С. Бойко // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 3. – С. 1235 – 1238.
7. Экспериментальное моделирование и перспективные направления коррекции гомеостаза при воспалительных заболеваниях кишечника / М.В. Осиков,



Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева, М.С. Бойко [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 1-2. – С. 153 – 160.

8. Осиков, М.В. Экспериментальное моделирование болезни Крона и язвенного колита / Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева, А.А. Костина. – Текст электр. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25072> (дата обращения: 21.06.2019).

9. Осиков, М.В. Антиоксидантный эффект экстракта куркумы в составе ректальных суппозиториях оригинального состава при экспериментальной болезни Крона / Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева, О.И. Огнева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 169, № 3. – С. 314 – 319.

10. Осиков, М.В. Иммуотропные эффекты куркумина в составе оригинальных ректальных суппозиториях при экспериментальной болезни Крона / Е.В. Симонян, А.Е. Бакеева, О.И. Огнева // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 483 – 496.

11. Осиков, М.В. Воспалительные заболевания кишечника: выбор оптимальной экспериментальной модели / Е.В. Симонян, Е.В. Листик, А.Е. Бакеева [и др.]. – Текст электр. // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26524>.

#### **Рекомендации к защите диссертации с учетом научной зрелости соискателя**

Бакеева Алина Евгеньевна - сформировавший научный работник. Диссертационная работа Бакеевой А.Е. является самостоятельно выполненным научно-квалификационным исследованием, которое вносит существенный вклад в специальность 14.03.03 – патологическая физиология, т.к. в исследовании разработан состав и с патогенетических позиций обосновано применение при экспериментальном колите нового лекарственного средства экстракта куркумы в составе ректальных суппозиториях, которое позволяет снизить выраженность клинических признаков экспериментального колита, сопоставимо с эффектом ректальных суппозиториях с 5-аминосалициловой кислотой, более значимо ограничить деструктивные явления и активировать репарацию в очаге повреждения. Показано, что механизм протекторного действия экстракта куркумы

реализуется за счет локального антиоксидантного эффекта в очаге повреждения, коррекции врожденного и адаптивного иммунитета. Диссертационная работа Бакеевой А.Е. по актуальности проблемы, новизне результатов, научно-практическому значению соответствует требованиям раздела II «Положения о присуждении учёных степеней», (утв. Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, с изм., утв. от 30.07.2014 № 723, 21.04.2016 г. № 335, 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168), а ее автор по своим профессиональным качествам достойна присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Диссертация «Патогенетическое обоснование применения оригинальных ректальных суппозиторий с экстрактом куркумы при экспериментальном колите» Бакеевой Алины Евгеньевны рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология.

Заключение принято на совместном заседании Проблемной комиссии № 1 и НОЦ «Проблемы фундаментальной медицины» Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава России.

Присутствовало на заседании 20 чел. Результаты голосования: «за» - 20 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № 5 от «08» июня 2020 г.

Председатель заседания:

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой Биохимии им. Р.И. Лифшица  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский  
университет» Минздрава России

Подпись Сеницкого А.И.  
ЗАВЕРЯЮ  
Начальник отдела кадров



А.И. Сеницкий

Т.В. Казакова