

Заключение диссертационного совета Д 208.040.13 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 24 декабря 2019 года протокол № 18 о присуждении Шарофовой Мижгоне Умеджоновне, гражданке Республики Таджикистан, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета» в виде рукописи по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 24 сентября 2019 г., протокол № 13 диссертационным советом Д 208.040.13 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ Минобрнауки России №105/нк от 11.04.2012г.).

Шарофова Мижгона Умеджоновна, 1972 года рождения, в 1995 году с отличием окончила Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино по специальности «лечебное дело».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему « Особенности действия сбора «Фитобет» на некоторые физиологические и метаболические процессы организма» защитила в 2007 году, в диссертационном совете, созданном на базе Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино.

С 2013 года является соискателем кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2010 года по настоящее время работает заведующей лабораторией биотехнологии отдела инновационной фармакологии и экспериментальной медицины Центра инновационных исследований при Академии наук Республики Таджикистан и директором Института медицины Авиценны и фармакологии.

С 2018 года по настоящее время работает заведующей лабораторией биотехнологии отдела инновационной фармакологии и экспериментальной медицины Центра исследования инновационных технологий при Академии наук Республики Таджикистан и с 2010 года по настоящее время директором Института медицины Авиценны и фармакологии.

Диссертация «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета» по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в Центральной научно-исследовательской лаборатории Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан.

Научные консультанты – доктор медицинских наук, профессор, Ших Евгения Валерьевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор ИПО, заведующая кафедрой;
- академик МИА, академик АМН Исламской Республики Иран, доктор медицинских наук, профессор Нуралиев Юсуф Нуралиевич, Таджикский государственный медицинский университета имени Абуали ибни Сино Министерства здравоохранения и социальной защиты Республики Таджикистан, Центральная научно-исследовательская лаборатория, заведующий отделом фармакологии.

Официальные оппоненты:

- Арзамасцев Евгений Вениаминович гражданин России доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, лаборатория лекарственной токсикологии, руководитель лаборатории.
- Лесиовская Елена Евгеньевна гражданка России доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», ведущий научный сотрудник.
- Батищева Галина Александровна доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко Минздрава России, кафедра клинической фармакологии, заведующая кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Минобрнауки России г. Москва в своем положительном заключении, составленном, доктором медицинских наук – Колхиром Владимиром Карловичем - главным научным сотрудником отдела экспериментальной и клинической фармакологии «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Минобрнауки России

указала, что диссертация Шарофовой Мижгоны Умеджоновны «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы в области фармакологии, клинической фармакологии-разработка новых лекарственных препаратов на основе лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Таджикистан, для использования их в комплексном лечении диабета, что соответствует п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06-Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 58 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 45 научных работ (33 в соавторстве, 12 в единоличном авторстве) общим объемом 9,88 печатных листа, из них 22 работ в рецензируемых научных изданиях (в том числе, 11 оригинальных), 5 статей с материалами собственных исследований опубликовано в иностранных журналах индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science, Index Copernicus International (ICI), 5 монографий, 2 методических пособия, 2 патента.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Sharfova, M.** Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium / M. Sharfova, I. Aldybiat, Sh. Sagdieva, N. Burkhonova, Yu. Nuraliev, F. Rahimi, M. Mirshahi // **Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]**. –2018.– V.20.–№4.–P.421-6. Available from: [http:// dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426](http://dx.doi.org/10.25005/2074-0581-2018-20-4-421-426).
2. **Sharfova, M.** Evaluation of antidiabetic activity, metabolic profiling and determination of major metabolites by LC-ESI/MS/MS of Novobet / M. Sharfova, S. Numonov, W.N. Setzer, P. Sukhrovov, F. Sharopov, Yu. Nuraliev, L. Jiang, L. Gafforzoda, M. Habasi // **American Journal of Essential Oils and Natural Products**. – 2018. – V.6.–№4. – P. 27-35.
3. **Шарофова, М.У.** О простых антидиабетических средствах по Авиценне / М.У. Шарофова // **Вестник Авиценны**. – 2019.– Том 21.– № 3. – С. 482-487.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от: член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва - Петуниной Нины Александровны; доктора медицинских наук, профессора, директора Института фармации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) - Раменской Галины Владиславовны; академика АМН Республики Таджикистан, доктора медицинских наук, профессора, научного консультанта лаборатории биофармакологии Института химии АН РТ, г. Душанбе – Хайдарова Карима Хайдаровича; академика АМН Республики Таджикистан, доктора фармацевтических наук, профессора, проректора по науке «Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино»,

г. Душанбе – Юсуфи Саломидина Джаббаровича; доктора медицинских наук, заслуженного профессора Университета Ратгер, США, доктора биологических наук, члена Европейской Академии Наук и Искусства – Ильи Раскина; профессора, заместителя директора Синьцзянский Технический Институт физики и химии, г.Урумчи, КНР – Хаджиакбар Айса; доктора химических наук почетного профессора химии и химической биохимии Университета им. Бенгуриона, лауреата Государственной премии СССР, иностранного члена Академии наук Республики Таджикистан, советника директора Института Проблем Химической Физики РАН, Израиль – Лихтенштейна Герца Ильича; доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории экспериментальной фармакологии, ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения РАН – Николаева Сергея Матвеевича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Минобрнауки России г. Москва выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые составлен список русско-латинских названий 84 лекарственных средств, рекомендованных Авиценной для терапии инсулинорезистентности и диабета, разработана классификация данных средств по происхождению и кислотно-основным характеристикам. Впервые

установлено соответствие «холодного мизаджа» сдвигу кислотно-основного состояния крови в сторону ацидоза, что лежит в основе двух фармакологических законов по Авиценне – принципов терапии «подобное-подобным» и «противоположное-противоположным».

Доказано высокое содержание щелочных и щелочноземельных металлов в составе гомогената растений, используемых Авиценной для терапии диабета и установлено, что применение ощелачивающих растений позволяет достигать эффекта по принципу «противоположное-противоположным».

Доказано ингибирующее действие экстрактов герани холмовой (*Geranium collinum*), 10 изолированных соединений из *Geranium collinum* и сбора «Новобет» на фермент протеин-тирозинфосфатазу 1В (РТР-1В), который играет ключевую роль в формировании резистентности к инсулину, и на фермент α -глюкозидазу, участвующую в гидролизе углеводов после приёма пищи.

Выявлено, что наиболее выраженную активность при анализе ингибирования ферментов продемонстрировали чистые изолированные соединения: катехин, эпикатехин, корилагин и кверцетин.

Доказана антимикробная активность изученных экстрактов бессмертника тянь-шаньского и экстрактов сбора «Новобет» в отношении стандартного лабораторного штамма *Staphylococcus aureus*.

Выявлены и идентифицированы из 50% спиртового экстракта *Geranium collinum* 10 чистых изолированных соединений структуры, которых определены путём анализа их спектральных данных (MS, 1H- и 13C-ЯМР, включая НМҚС, НМВС и DEPT).

Выявлены и идентифицированы с применением масс-спектрометрии LC-ESI-MS/MS 25 фенольных соединений с выраженной антидиабетической и антиоксидантной активностями в составе нового антидиабетического сбора «Новобет».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании детального изучения сведений в трудах Авиценны о сущности диабетогенеза, основанной на особенностях натуры («мизаджа») отдельного человека и особенностей натуры лекарственного средства составлен перечень 84 лекарственных растений, рекомендованных им для терапии диабета. Проведена идентификация арабских и таджикских названий каждого средства с дальнейшим определением русских и латинских названий растений, дифференцировка их ботанических названий и семейств, определение используемых частей растений, минералов, средств животного происхождения. Детальный анализ большинства изученных лекарственно-пищевых растений из регионов Таджикистана с использованием энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, как метода качественного химического анализа, в свою очередь, подтвердил преобладание в элементном составе щелочных и щелочноземельных элементов, таких как натрий, калий, кальций и магний, которые участвуют в физиологических процессах обеспечения гомеостаза организма.

Доказано, что «мизадж» лекарственных средств природного происхождения определяется особенностями их физико-химического состава и принадлежностью к кислотным (кислым) или ощелачивающим средствам. Ощелачивающие свойства растений позволяют достигать лечебного эффекта у пациентов по принципу «противоположное противоположным».

Методом *in silico* и *in vitro* продемонстрирована эффективность действия суммарного экстракта *Geranium collinum* Steph. и изолированных соединений катехина, эпикатехина, корилагина и кверцетина на ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу, что вносит значительный вклад в изучение механизмов фармакологического действия лекарственных растений и открывает перспективы разработки новых лекарственных средств.

С использованием модели аллоксанового диабета у экспериментальных животных продемонстрирована гипогликемическая активность экстрактов надземных частей чернушки посевной, экстрактов бессмертника тянь-

шаньского, экстрактов герани холмовой, широко произрастающих в экологически чистых горных регионах Республики Таджикистан.

Автором в экспериментальных исследованиях применена модифицированная модельная методика, основанная на принципе «подобное подобным» и «противоположное противоположным» на основе учения Ибн Сины о диабетогенезе. На основании экспериментального моделирования приведены доказательства развития инсулинорезистентности и установлено соответствие «холодного мизаджа» ацидному состоянию и возможности усугубления состояния ацидоза при употреблении свежевыжатого лимонного сока в соответствии с принципом терапии «подобное-подобным» по Авиценне. Получен патент № TJ 1018 «Способ моделирования инсулинорезистентности на белых крысах».

Автором с применением масс-спектрометрии LC-ESI-MS/MS идентифицированы 25 фенольных соединений с выраженной антидиабетической и антиоксидантной активностями в составе нового антидиабетического сбора «Новобет». Материалы по результатам доклинического исследования сбора «Новобет» подготовлены к представлению в Фармакологический Комитет Министерства Здравоохранения Республики Таджикистан для получения разрешения на клинические исследования. Получен патент на изобретение: Шарофова М.У. Патент TJ №45. Антидиабетическое средство «Новобет».

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что материалы диссертации нашли широкое освещение в научной литературе, внедрены в учебный процесс кафедр фармакологии с курсом клинической фармакологии, эндокринологии, фармакогнозии и организации экономики фармации, ЛФК и восточной медицины ТГМУ им. Абуали ибни Сино; в учебный процесс на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Сеченовского университета Минздрава России.

Результаты и практические рекомендации диссертационной работы могут быть использованы для разработки новых лекарственных антидиабетических препаратов природного происхождения из представленного в диссертационной работе списка средств по Авиценне.

Сделано два рационализаторских предложения в ТГМУ им. Абуали ибни Сино в соответствии с пунктом №5 «Типового Предложения о рационализаторской деятельности», утверждённого постановлением Совета Министров Республики Таджикистан от 12 августа 1992 г. №322:

-№3649/R700 «Использование настоя цветков и листьев бессмертника тьяншаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) в качестве метаболизм-корректирующего и антидиабетического средства».

-№3648/R699 «Использование настоя и отвара надземных частей чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) в качестве метаболизм-корректирующего и антидиабетического средства».

Получены 2 патента на изобретение:

-Патент № TJ 45. Средство «Новобет», обладающее антидиабетическим действием.

-Патент № TJ 1018 «Способ моделирования инсулинорезистентности на белых крысах».

Автором опубликовано 5 монографий по проблеме применения лекарственных растений в профилактике и терапии сахарного диабета в Республике Таджикистан (из них одна электронная книга (E-book); 2 методических пособия, 2 патента.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что исследование выполнено на высоком методическом уровне; в диссертации полно и содержательно раскрываются основные разделы, работа характеризуется большим количеством объектов исследования (теоретическое изучение «Канона врачебной науки» и медицинских трактатов Авиценны, 175 экспериментальных животных) и проспективным характером научных изысканий. В работе использованы современные

методы фармакологического и фитохимического исследования и апробированные методы лабораторных и инструментальных исследований, проведение которых утверждено Минздравом России.

Материалы диссертации построены на известных, проверяемых фактах и согласуются с опубликованными данными по её теме. Задачи работы поставлены адекватно, с применением современных методов статистического подсчёта и анализом современной российской и зарубежной научной литературы (311 источников). Используются современные методики сбора и обработки исходной информации. Все исследования зарегистрированы в установленном порядке. Их достоверность подтверждается точностью регистрации первичной документации, в которой полностью отражен объём фармакологических, фитохимических исследований, а также статистическая обработка данных. В процессе исследования на всех этапах были использованы общенаучные методы (синтез, анализ, индукция, дедукция, обобщение, сравнение, логический метод и т.д.). Выводы и предложения логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, в том числе 22 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ (из них 11 оригинальных статей); 5 статей с материалами собственных исследований опубликовано в иностранных журналах индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science, Index Copernicus International (ICI).

Личный вклад автора

Автору принадлежит идея исследования и её реализация на всех этапах: планирования, определения методологии, создания и постановки методик, сбора научного материала, анализа, статистической обработки и интерпретации полученных данных. Автором самостоятельно определены цель, задачи и разработан дизайн исследования. Соискатель лично

осуществляла все этапы диссертационной работы и принимала непосредственное участие в получении исходных данных и апробации результатов. В публикациях, написанных в соавторстве, вклад автора является основным.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критериям внутреннего единства, с наличием плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335, от 01.10.2018г. №1168) предъявляемым к докторским диссертациям.

На заседании 24 декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Шарофовой Мижгоне Умеджоновне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени –

