

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Министерство здравоохранения и социальной защиты населения
Республики Таджикистан

Центральная научно-исследовательская лаборатория
Таджикского государственного медицинского университета
имени Абуали ибни Сино

На правах рукописи

ШАРОФОВА МИЖГОНА УМЕДЖОНОВНА

**Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в
медицинской системе Авиценны
для лечения диабета**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание учёной степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор Ших Е.В.
доктор медицинских наук,
профессор Нуралиев Ю.Н.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Основы развития инсулинорезистентности по Абу Али ибн Сино.....	17
1.2. Авиценна о «мизадже».....	20
1.3. Классификация потенциальных диабетогенов	27
1.4. Преимущества фитопрепаратов для профилактики и лечения инсулинорезистентности.....	30
1.5. Эндозкологические аспекты сахарного диабета в трудах Абу Али ибн Сино.....	40
1.6. Характерные особенности лекарственных растений, рекомендованных Авиценной для лечения диабета	43
1.7. Камеди и камедо-смолы, рекомендуемые Авиценной для эндоочищающей терапии при диабете	45
Заключение	50
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	56
2.1. Теоретическая часть исследования.....	56
2.2. Экспериментальное изучение фармакологической активности лекарственных растений	58
2.2.1. Экспериментальная модель инсулинорезистентности (in vivo).....	59
2.3. Подготовка экстрактов исследуемых образцов и выделение изолированных соединений	60
2.4. Определение общего содержания полифенолов и флавоноидов.....	62
2.5. Определение антидиабетической и антиоксидантной активностей in vitro.....	62
2.6. Исследования протеин-лигандных стыковок (in silico).....	63
2.7. Определение антимикробной активности.....	64

2.8. Определение содержания микроэлементов.....	65
2.9. Методы статистической обработки	66

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЯ АЦИДНОГО ПИЩЕВОГО ПРОДУКТА НА ИНДУКЦИЮ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ (ПРИНЦИП ПОДОБНОЕ-ПОДОБНЫМ СОГЛАСНО УЧЕНИЮ АВИЦЕННЫ).....	68
--	----

ГЛАВА 4. БЕССМЕРТНИК ТЯНЬ-ШАНЬСКИЙ <i>HELICHRYSUM</i> <i>THIANSCHANICUM</i> REGEL. (цветы и листья) (ПРИНЦИП ПРОТИВОПОЛОЖНОЕ-ПРОТИВОПОЛОЖНЫМ СОГЛАСНО УЧЕНИЮ АВИЦЕННЫ).....	78
--	----

4.1. Изучение настоя 1:10 бессмертника тянь-шаньского при инсулинорезистентности, экспериментально вызванной лимонным соком.....	78
--	----

4.2. Изучение настоя 1:10 бессмертника тянь-шаньского (<i>Helichrysum</i> <i>thianschanicum</i> Regel.) у экспериментальных животных с аллоксангидратовым диабетом.....	82
--	----

4.3. Исследование содержания некоторых наиболее важных макро- и микроэлементов в составе водного извлечения из сухого экстракта бессмертника	88
--	----

ГЛАВА 5. ЧЕРНУШКА ПОСЕВНАЯ <i>NIGELLA SATIVA</i> L. (надземные части) (ПРИНЦИП ПРОТИВОПОЛОЖНОЕ ПРОТИВОПОЛОЖНЫМ СОГЛАСНО УЧЕНИЮ АВИЦЕННЫ).....	90
---	----

5.1. Изучение свежеприготовленного настоя (1:10) надземных частей и отвара семян (1:10) растения чернушки посевной (<i>Nigella sativa</i> L.) у экспериментальных животных с аллоксангидратовым диабетом.....	91
--	----

5.2. Исследование содержания некоторых наиболее важных макро- и микроэлементов в составе водного экстракта чернушки посевной	100
---	-----

ГЛАВА 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНО-СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ГЕРАНИ ХОЛМОВОЙ.....	101
6.1. Изучение 50% водно-спиртового экстракта корней герани холмовой <i>G. collinum</i> у экспериментальных животных с аллоксановым диабетом.....	101
6.2. Фитохимическая характеристика герани холмовой, произрастающей в Таджикистане.....	105
6.3. Оптимизация процедуры извлечения.....	107
6.4. Общее количество полифенольных соединений.....	108
6.5. Общее содержание флавоноидов.....	109
6.6. Антиоксидантная активность.....	110
6.7. Спектральная идентификация изолированных соединений.....	111
6.8. Ингибирующая активность суммарных экстрактов <i>Geranium collinum</i> и изолированных соединений на рекомбинантные человеческие ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу.....	112
6.9. Данные о характеристиках изолированных чистых соединений.....	114
6.10. Молекулярная стыковка.....	117
Заключение.....	121
ГЛАВА 7. ФИТОХИМИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ СБОРА «НОВОБЕТ».....	122
7.1. Общая характеристика антидиабетического сбора «Новобет».....	122
7.2. Антидиабетическая активность сбора «Новобет».....	123
7.3. Антиоксидантная активность сбора «Новобет».....	124
7.4. Антимикробная активность сбора «Новобет».....	125
7.5. Особенности содержания некоторых минералов в исследуемых экстрактах сбора «Новобет».....	127
7.6. Масс-спектрометрический анализ LC-ESI-MS/MS.....	129

ГЛАВА 8. ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА НЕКОТОРЫХ ПРОСТЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО АВИЦЕННЕ.....	134
8.1. Молекулярный подход для определения «горячей» и «холодной» натуры растений в соответствии с концепциями Авиценны.....	136
8.2. Значение магнолии для характеристики «горячего мизаджа» у растений.....	157
ГЛАВА 9. ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ.....	159
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	163
ВЫВОДЫ.....	180
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	182
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	184
ПРИЛОЖЕНИЯ	185
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	205

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Лечение сахарного диабета (СД), несмотря на достижения современной медицины, всё ещё остаётся крайне сложной, и в ряде случаев, далёкой от удовлетворительного решения проблемы задачей [Home P.D. et al., 2015; Storgaard H. et al., 2016]. Вестернизация образа жизни населения большинства регионов земного шара, характер питания, этнические особенности отдельных групп людей и многие другие факторы прямо или косвенно способствуют ускоренному распространению данной патологии [Асфандиярова Н.С., 2015; Bragg F. et al., 2017]. Сложность проблемы усугубляется тем, что реальное число людей, страдающих сахарным диабетом, как минимум в два раза превышает официально зарегистрированное число больных с установленным диагнозом СД 2 типа [Gonzalez-Bulnes A. et al., 2016; Suganya N. et al., 2016; Shi Y., Vanhoutte P. M., 2017].

Изучение богатого наследия древней медицины и практического опыта гениального, таджикского, средневекового врача-энциклопедиста Абу Али ибн Сино открывает возможность понимания особенностей терапевтических подходов к лечению многих неинфекционных заболеваний, в частности СД, основанного на учении Авиценны о «мизадже» и диабетогенезе [Абу Али ибн Сина, 2010]. Данный подход к терапии диабета позволяет по-новому взглянуть на проблему развития этой прогрессирующей патологии и даёт возможность разработки высокоэффективных методов лечения СД, основанных на понимании патофизиологических механизмов развития диабета и способов его коррекции [Aisa H. et al., 2015; Miraj S. et al., 2016].

Бурное развитие комплементарной медицины привело в наши дни к значительному повышению интереса к фитотерапии СД. Методы медикаментозной и немедикаментозной терапии диабета, основанные на понимании «натуры» организма человека, продуктов питания и лекарственных средств природного происхождения, предложенных Авиценной в «Каноне

врачебной науки», всё больше становятся предметом исследований учёных в различных областях современной медицины [Aisa H. et al., 2015; Miraj S. et al., 2016; Sharofova M., 2017].

Многогранность лечебных эффектов, мягкая, физиологическая коррекция патологических состояний, хорошая переносимость фитосредств, соответствующих региону проживания, отмечена в многочисленных научных исследованиях. Необходимость разработки новых, эффективных фитопрепаратов на основе богатого отечественного лекарственного сырья всесторонне поддерживается Президентом Республики Таджикистан.

Применение современных экспериментальных моделей доклинического исследования, высокоточных методов фитохимического анализа, анализ взаимодействия *in silico* биологически активных компонентов с белками-мишенями антидиабетических средств позволяют провести разностороннее фармакологическое изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны и определить перспективность разработки на их основе лекарственных средств для лечения сахарного диабета.

Таким образом, актуальность изучения наследия Авиценны с применением современных экспериментальных и лабораторных методов исследования, с целью разработки новых альтернативных подходов к тактике терапии сахарного диабета, не вызывает сомнений.

Степень разработанности темы исследования

Приоритетной задачей современной медицины является сохранение здоровья общества и профилактика болезней. Исследование и разработка растительных лекарственных препаратов для лечения социально-значимых заболеваний, в число которых включается и СД, приобретает всё большую актуальность в наши дни. Однако, современная медицина практически не использует опыт древних врачей, в частности, Авиценны, у которого в основе подходов к терапии различных заболеваний лежит учение о «мизадже». При коррекции патологических состояний, в древности, прежде всего, предпринимались меры по восстановлению

нарушенного «мизаджа» при помощи природных средств, в основном, пищевого предназначения [Нуралиев Ю.Н. и др., 2015; Шарофова М.У. и др., 2015; Sharofova M. et al., 2017]. К сожалению, на сегодняшний день лекарственно-пищевые растения практически не используются врачами и пациентами при лечении СД [Дедов И.И., 2011, 2012, 2013], что связано, в том числе и недостаточной изученностью содержания активных веществ и возможных механизмов действия. Не проведено изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны на экспериментальных моделях сахарного диабета; не изучено влияние активных компонентов на ферменты протеин-тирозинфосфатазу 1В (РТР-1В), который играет ключевую роль в формировании резистентности к инсулину, и α -глюкозидазу, участвующую в гидролизе углеводов после приёма пищи. Недостаточно изучена антиоксидантная активность лекарственных растений с использованием энзимных методов, в частности анализа с DPPH, а также антимикробных свойств *in vitro*.

Цель исследования

Целью исследования является: разработка новых лекарственных средств на основе результатов экспериментальных исследований состава и фармакологических свойств лекарственных растений, рекомендованных Абу Али ибн Сино для лечения диабета.

Задачи исследования

1. Проанализировать теорию Авиценны о сущности диабетогенеза, исходя из учения о «мизадже» и особенности лечения диабета с учётом тактики терапии «подобное подобным» и «противоположное противоположным».
2. Провести экспериментальное изучение внутрижелудочного введения свежавыжатого сока лимона на развитие метаболических нарушений у лабораторных животных. Основываясь на учении Авиценны оценить диабетогенную роль метаболического ацидоза.

3. Методом энергодисперсионного рентгеновского анализа изучить элементный состав лекарственных растений, описанных в «Каноне врачебной науки» в качестве антидиабетических средств.
4. Изучить гипогликемическое действие экстрактов надземных частей чернушки посевной, предложенной Авиценной для терапии диабета на модели аллоксанового диабета у экспериментальных животных.
5. Изучить гипогликемическое действие экстрактов бессмертника тянь-шаньского, рекомендованного Авиценной для терапии диабета на модели аллоксанового диабета и инсулинорезистентности у экспериментальных животных.
6. Изучить гипогликемическое действие экстрактов герани холмовой, рекомендованной Авиценной для терапии диабета на модели аллоксанового диабета у экспериментальных животных.
7. Изучить ингибирующее действие экстрактов герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.), изолированных соединений, идентифицированных в экстрактах герани холмовой и в сборе «Новобет» на ферменты протеин-тирозинфосфатазу 1В (PTP1B), α -глюкозидазу методами *in vitro* и *in silico*; изучить антиоксидантную активность исследуемых экстрактов *in vitro* с использованием энзимного метода на DPPH.
8. Методом масс-спектрометрии (MS, ^1H - и ^{13}C -ЯМР, включая HMQC, HMBC и DEPT) дать фитохимическую характеристику экстрактов герани холмовой (*G. collinum*) и идентифицировать основные изолированные соединения.
9. Методом жидкостной хроматомасс-спектрометрии (LC/ESI-MS-MS) идентифицировать биологически активные соединения в составе сбора «Новобет».
10. Изучить антимикробную активность экстрактов надземных частей чернушки посевной, экстрактов бессмертника тянь-шаньского, экстрактов герани холмовой и сбора «Новобет».

Новизна исследования

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» ацидному состоянию КОС крови и внутренней среды организма, лежащее в основе двух фармакологических законов по Авиценне – принципов терапии «подобное-подобным» и «противоположное-противоположным». Впервые качественный анализ элементного состава гомогената растений, используемых Авиценной для терапии диабета продемонстрировал высокое содержание в исследуемых образцах щелочных и щелочно-земельных металлов, что оказывает действие на организм по принципу «противоположное противоположным».

Впервые проведена сравнительная оценка результатов изучения гипогликемического действия на модели аллоксанового диабета у экспериментальных животных экстрактов надземных частей чернушки посевной и бессмертника тянь-шаньского из Дарвазского района (2400 м. над уровнем моря), экстрактов герани холмовой из долины Хушиори (1400 над уровнем моря), широко произрастающих в предгорных и горных районах различных регионов Республики Таджикистан (на высотах от 800 до 3000 м. над уровнем моря). Впервые изучено действие экстракта надземных частей (травы) чернушки посевной собранных в Дарвазском районе (2400 м. над уровнем моря) Республики Таджикистан.

Впервые методами *in silico* и *in vitro* изучено ингибирующее действие экстрактов герани холмовой (*Geranium collinum*), 10 изолированных соединений из *Geranium collinum* Steph. и сбора «Новобет» на ферменты протеин-тирозинфосфатазу 1В (РТР-1В), который играет ключевую роль в формировании резистентности к инсулину, и α -глюкозидазу, участвующую в гидролизе углеводов после приёма пищи. Наиболее выраженную активность при анализе

ингибирования ферментов продемонстрировали катехин, эпикатехин, корилагин и кверцетин.

Впервые установлена антимикробная активность изученных экстрактов бессмертника тянь-шаньского в отношении стандартного лабораторного штамма *Staphylococcus aureus*.

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

Теоретическая и практическая значимость

Автором в экспериментальных исследованиях применена модифицированная модельная методика, основанная на принципе «подобное подобным» и «противоположное противоположным» на основе учения Ибн Сины о диабетогенезе. Составлен перечень русско-латинских названий 84 лекарственных растений, рекомендованных Авиценной для терапии диабета, которые являются перспективными для дальнейшего углублённого изучения с целью создания новых лекарственных средств. Качественный анализ гомогената растений подтвердил преобладание в элементном составе щелочных и щелочноземельных элементов.

На модели аллоксанового диабета у экспериментальных животных подтверждена гипогликемическая активность экстрактов надземных частей чернушки посевной, экстрактов бессмертника тянь-шаньского, экстрактов герани холмовой.

Методом *in silico* и *in vitro* продемонстрирована эффективность действия герани холмовой (*Geranium collinum*), катехина, эпикатехина, корилагина и кверцетина на ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу.

Материалы по результатам доклинического исследования сбора «Новобет» подготовлены к представлению в Фармакологический Комитет Министерства

Здравоохранения Республики Таджикистан для получения разрешения на клинические исследования.

Включение рекомендаций Ибн Сины по лечению и профилактике СД в образовательную программу студентов медицинских ВУЗов и колледжей, практикующих семейных врачей и эндокринологов позволит применить новые подходы к выбору лекарственных растений для лечения и профилактики гипергликемии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Тактика терапии «подобное подобным» по Авиценне, то есть, применение кислотных (окисляющих) продуктов питания и медикаментов, усугубляет состояние ацидоза при диабете и не может быть использована.
2. Тактики терапии «противоположное противоположным», с целью нейтрализации состояния метаболического ацидоза может быть использована при диабете.
3. В элементном составе лекарственных растений, описанных в «Каноне врачебной науки» в качестве антидиабетических средств и наиболее часто применявшиеся Авиценной, преобладают щелочные и щёлочно-земельные элементы.
4. В экспериментальном исследовании у животных с аллоксановым диабетом экстракт герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) продемонстрировал максимальный эффект по снижению уровня глюкозы и уровня гликированного гемоглобина по сравнению с другими изученными экстрактами.
5. Экстракты герани холмовой (*Geranium collinum*) и сбора «Новобет» обладают ингибирующим действием на ферменты протеин-тирозинфосфатазу 1В (PTP-1B) и α -глюкозидазу.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается применением сертифицированного оборудования, откалиброванного согласно имеющимся руководствам по эксплуатации. Исследования были проведены на биохимическом анализаторе “Stat Fax 1904 Plus” (США), с использованием набора «Глюкогенотест», «Elta» и «Витал-Диагностикс» (Россия); при выполнении исследований применялась высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC); определение антидиабетической активности исследуемых суммарных экстрактов и изолированных соединений были проведены энзимными методами *in silico* и *in vitro* при помощи процедур ингибирования РТР-1В и α -глюкозидазы, антиоксидантную активность измеряли с использованием методики анализа абсорбции DPPH (Циньзянский технический институт физики и химии (ЦТИФХ) АН КНР); структуры чистых соединений были определены на основе 1D и 2D ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрического анализа данных (MS масс-спектрометрия и LC-ESI-MS/MS) (ЦТИФХ АН КНР); при изучении лекарственных средств были использованы спектроскоп EDX (Zeiss Ultra 55 FEG SEM, со сканирующим электронным микроскопом GEMIN, S260 CAMBRIDGE, Париж, Франция).

Для изучения концепции диабетогенеза по Авиценне были использованы первоисточники: все пять томов «Канона врачебной науки» и медицинские трактаты. Для подтверждения подходов и тактики терапии диабета по Авиценне были проведены современные исследования *in vitro* и *in vivo* для обоснования гипотез по теории «мизаджа». Выбор объектов исследования (растительный материал, экспериментальные животные), их количество было достаточным для научного обоснования полученных результатов. Методы исследования, использованные в диссертационной работе, соответствуют поставленным целям и задачам. Полученные данные обработаны с применением современных статистических методов. Сформулированные научные положения, выводы, рекомендации в настоящей диссертационной работе обоснованы достоверными результатами исследования.

Основные результаты исследования по диссертационной работе доложены на первом Международном конгрессе – «Фитотерапия и народная медицина эпохи Авиценны» (Душанбе, 2004), на Международной научной конференции «1025 лет - Авиценны» (Бухара, 2005), на Международной научной конференции «Абу Али ибн Сина и мировая цивилизация» (Душанбе, 2005), на 6-й Международной научной конференции «Фитотерапия, биологически активные вещества естественного происхождения в современной медицине» (Черноголовка, 2006), на 1 съезде фитотерапевтов и фитофармакологов (Душанбе, 2008), на Международном симпозиуме «9th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds» (China, 2011), на годовых научно-практических конференциях с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2011, 2012, 2014, 2018), на Международных симпозиумах по пищевым растениям и биоактивным ингредиентам (Китай, 2012, 2015), на конференции с международным участием в АН РТ, посвященной 1000-летию «Канона врачебной науки» (Душанбе, 2013), на международных конференциях Российской Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург, 2013, 2015, 2017), на международных научных конференциях ФГБНУ ВИЛАР (Москва, 2016, 2018); на конференциях с международным участием учреждения НДЦ РК (Казахстан, 2015, 2018); на заседании межкафедральной проблемной комиссии по теоретическим медицинским дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (протокол №1 от 05.06.2012 г.); на научном заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) протокол №5 от 11.06. 2019 г.

Внедрение результатов в практику

Результаты данной диссертационной работы 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.

Результаты работы стали основой для подачи двух рационализаторских предложений в ТГМУ им. Абуали ибни Сино: «Использование настоя цветков и листьев бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) в качестве метаболизм-корректирующего и антидиабетического средства» и «Использование настоя и отвара надземных частей чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) в качестве метаболизм-корректирующего и антидиабетического средства» по которым принято положительное решение на заседании комиссии «Обществом изобретателей и рационализаторов».

На основании данных диссертационного исследования разработаны два методических пособия (2009, 2014) и 5 монографий: «Миниканон предиабета» (2011); «Эндоэкология и перспективы терапии предиабета» (2012), «Влияние фитосбора «Новобет» на метаболический процесс при диабете» E-book (2013), «Диабетогенные факторы риска по Авиценне» (2013), «Фитобар – эндоэкологические аспекты» (2016). Получен патент на изобретение: Шарофова М.У. Патент ТЈ №45. Антидиабетическое средство «Новобет». Зарегистрирован патент «Способ экспериментального моделирования инсулинорезистентности». Регистрационный № 1901282 от 15.02.2019.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 45 печатных работ, в том числе 22 (из них 11 оригинальных статей) в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ; 5 статей в иностранных журналах индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science, Index Copernicus International (ICI) и других международных базах данных (с материалами собственных исследований), опубликованы 5 монографий по проблеме СД в Республике Таджикистан, из них одна электронная книга (E-book), 2 методических пособий, 2 патента и двух рационализаторских предложений.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования, включая скрининг и анализ литературы, проведение экспериментов на лабораторных животных, сбор лекарственных растений, подготовка растительных настоев, отваров и экстрактов, их фитохимические исследования, анализ и статистическая обработка полученных результатов, формулировка выводов и заключений по результатам исследований, написание всех глав диссертации, статей и книг по теме диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3 и 4 паспорта специальности «фармакология, клиническая фармакология».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 9 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 311 источников, в том числе 121 отечественных и 190 зарубежных. Объем диссертации составляет 242 страницы машинописного текста. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 43 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основы развития инсулинорезистентности по Абу Али ибн Сино

В данной главе рассматриваются взгляды Авиценны на развитие диабета, причины его возникновения, клинические проявления, методы лечения и профилактики, представленные в энциклопедической книге учёного «Канон врачебной науки». Сведения основаны на его практическом опыте, наблюдениях за больными, с учётом изменений характера «мизаджа» (натуры) пациентов.

Анализ последних достижений современной науки по проблемам инсулинорезистентности (ИР) проведен с позиций медицинской системы Авиценны. Путём логического суждения, сравнения и сопоставления симптомов, Ибн Сина выявлял общие и частные закономерности, свойственные данной патологии, определял на их основе этиопатогенетические механизмы развития и проводил диагностику заболевания.

По данным современных исследований, развитию инсулиннезависимого сахарного диабета 2 типа предшествуют инсулинорезистентность. Предиабет – это скрытая, самая ранняя стадия сахарного диабета 2 типа, которая фактически протекает без свойственных этой патологии клинических проявлений и симптоматики [Романенко И.А. и др., 2016; Siwicki M., 2016; Матвиенко М.Г., 2018; Беловол А. Н., 2017].

На данном этапе развития диабета в организме возникает ряд метаболических и патофизиологических нарушений, имеющих взаимообусловленные механизмы развития. Нервное перенапряжение и психоэмоциональные стрессы, генетическая предрасположенность, алиментарные факторы, такие как переедание и неумеренное, длительное употребление в пищу продуктов, закисляющих внутреннюю среду организма, скрытое течение предиабета, ускоряют развитие СД и способствуют проявлению развёрнутой симптоматики заболевания.

Как доказано на сегодняшний день, ИР – это патологическое состояние, при котором уровень инсулина, вырабатываемого β -клетками поджелудочной железы,

находится на уровне условной физиологической нормы, а «клетки-мишени» не реагируют на действие этого гормона (ложная гипоинсулинемия).

Анализ трудов Авиценны показал, что основной акцент в понимании механизмов развития предиабета он делал на нарушения функций трёх важнейших органов: почек, печени и «*vujud*» – т. е. эндотелиальной системы. Ибн Сина считал диабет, прежде всего почечным заболеванием [Нуралиев Ю.Н. и др., 2011]. Причину его возникновения он связывал «с горячей неестественной силой, с материей или же без материи» [Абу Али ибн Сина, 2015]. Наши исследования позволяют приравнивать эту материю к мочевой кислоте, её солям (ураты) и метаболитам (аллоксан, нитрозамин).

В соответствии с учением Авиценны «диабет – нехорошая болезнь, иногда она приводит к изнурению и сухотке, так как вытягивает из тела много жидкостей и препятствует получению им должного количества избыточной влаги от питья воды... При диабете жидкость выходит из организма в том виде, в каком её выпили» [Абу Али ибн Сина, 1980].

Диабет возникает также вследствие «мощи привлекающей силы огненной теплоты... Страдающий этой болезнью испытывает жажду и пьёт, но не может напиться, и наоборот, мочится, как только попьёт, и совершенно не может задерживать мочу. Это либо возникшая в них (почках) слабость, расширение и (чрезмерное) раскрытие устьев каналов, которые не смыкаются, когда влага задерживается в почках, либо это происходит от холода, обладающего телом или печенью» [Абу Али ибн Сина, 2015].

Опираясь на учение Авиценны о диабетогенезе, на основе проведённого фармакологического, биохимического, физиологического, патофизиологического скринингов и наших экспериментальных исследований, мы пришли к заключению, что инсулинорезистентность возникает в результате длительно продолжающегося состояния метаболического ацидоза в организме, т.е. изменения рН крови и внутренней среды организма в сторону ацидоза, лежащего в основе развития процесса диабетогенеза. Развитие патологических изменений, связанных с длительным состоянием ацидоза, имеют место, как по всей

эндотелиальной системе, так и во всех клетках, во внутриклеточных структурах, межклеточном пространстве, где происходит изменение реакции pH в кислую сторону [Шарофова М.У., 2016; 2017].

В соответствии с теорией диабетогенеза Авиценны, «холодный мизадж» лежит в основе развития многих заболеваний, связанных с нарушениями метаболических процессов. С современной точки зрения, в организме понижается чувствительность всех «тканей-мишеней», в частности миоцитов скелетной мускулатуры, адипоцитов жировой ткани и гепатоцитов печени к действию гормона инсулина при нормальном его уровне [Scott M. Grundy, 2016; Цориев Т.Т. и др., 2016; Чеботарёва А.А. и др., 2016; Звенигородская Л.А., Шинкин М.В., 2016; Стаценко М.Е. и др., 2017].

Ацидоз оказывает многогранное патологическое влияние. Поэтому, во-первых, по мере его возрастания повышается уровень гипоксии, нарушаются микроциркуляторные процессы, препятствующие проникновению инсулина через мембраны «тканей-мишеней». Во-вторых, имеет место нарушение физиологического воздействия инсулина на инсулин-чувствительные структуры в кислой внутриклеточной среде, вызывая состояние инсулинорезистентности. Подобное состояние характеризуется нормальными показателями уровня инсулина в крови и называется ложной гипоинсулинемией. Для компенсации ложной гипоинсулинемии происходит дополнительная выработка инсулина поджелудочной железой. Фактически, таким образом, возникает материальная гиперинсулинемия со всеми её проявлениями и тяжёлыми последствиями, ведущая к хроническому повышению уровня инсулина в крови. В дальнейшем, на фоне прогрессивно развивающейся инсулинорезистентности, т.е. ранней стадии предиабета, продолжающейся годами и в большинстве случаев длительно не диагностированной, прогрессирует эндогенная гиперинсулинемия. При отсутствии соответствующей медикаментозной и диетотерапии, подавляется секреторная активность β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, постепенно, приводя к их функциональному истощению. Как следствие, предиабет переходит в диабет, т.е. развивается СД 2 типа со всеми

свойственными этой патологии симптоматическими, биохимическими, клиническими изменениями и последствиями.

На основании проведенных экспериментов мы убедились в том, что повышенная кислотность организма является одним из основных патогенетических факторов возникновения инсулинорезистентности. В резко повышенной кислотной среде «ткани-мишени» утрачивают чувствительность к физиологическим нормам инсулина.

1.2. Авиценна о «мизадже»

Истоки учения о «мизадже» берут своё начало в древнейшем письменном наследии «Авеста», которое датируется примерно 9-6 вв. до нашей эры [Нуралиев Ю.Н., 1981]. Теория «мизаджа» составляла основу врачевания на протяжении более, чем 2-х тысячелетий как на Востоке, так и на Западе.

Концепция «натуры» (русский перевод) – «мизаджа», свойства (значение в таджикском переводе) или темперамента организма (латинский перевод этого понятия) остаётся ещё окончательно невыясненной для современной медицины и достаточно сложной для понимания. К сожалению, многовековой опыт древневосточного врачевания во многом утерян и практически не используется в наше время.

«Мизаджелогия» – это совокупность теоретических и практических знаний, которые древние врачеватели использовали для определения «мизаджа» здорового и больного организма человека или отдельных органов. В современном значении эти знания можно отнести к соответствующему тому времени пониманию нормальной и патологической физиологии.

Оценка «мизаджа» (мизаджедиагностика), определяя функциональные изменения организма или отдельных органов при патологии (функциональная диагностика), позволяла провести дифференциальную диагностику заболевания. На основании особенностей изменений «мизаджа» проводилась соответствующая мизаджекорректирующая (патогенетическая) терапия [Абу Али ибн Сина, 2012].

Авиценна внёс неоценимый вклад в учение о «мизадже», мизаджедиагностике, мизаджефармакологии. Благодаря огромной тяге к наукам с раннего возраста, гениальной памяти и трудолюбию, изучив богатейший многовековой багаж знаний по медицине десятков известных врачей эпохи саманидов, а также достижения авестийско-сасанидской, греко-римской, китайской, индо-тибетской, арабской медицины, опыт различных медицинских школ и народов, он усовершенствовал древнейшее учение о «мизадже» [Нуралиев Ю.Н., 2005].

С учётом разнообразного влияния многих факторов в сложных комбинациях на натуру здорового человека, как передаваемых по наследству, так и приобретаемых в процессе жизни, Авиценна различал простые и сложные «мизаджи», диагностируемые в зависимости от преобладания одного из основных соков организма или их сочетаний (кровь - горячая и влажная; слизь или флегма - холодная и влажная; желчь жёлтая - горячая и сухая; желчь чёрная - холодная и сухая). Он отмечал сложное влияние 4-х времён года, 4-х сторон света, а также 4-х элементов, относящихся к факторам внешней среды (огонь, вода, воздух и земля) - на «мизаджи» здоровых людей [Абу Али ибн Сина, 2010].

Понимание сущности категории «мизаджа», его определение и диагностика усложнены необходимостью оценки его уравновешенности, или неуравновешенности, каждая из которых обладает 4-мя степенями проявлений, а те, в свою очередь, имеют по три ступени развития каждый. Кроме того, «мизаджи» бывают стойкими и нестойкими, первичными (т.е. врождёнными) и вторичными, возникающими в связи с возрастными изменениями у здоровых людей, под влиянием употребляемых продуктов питания, лекарств, чужеродных агентов, болезней и т.д. Ибн Сино подчеркивал, что «мизадж» человека свойственен только человеку, а знание особенностей «мизаджа» позволяет корректировать образ жизни, чтобы сохранять здоровое существование [Нуралиев Ю.Н., 2005].

По его утверждению, характер «мизаджа» зависит ещё и от этнических особенностей людей. «Каждая из этих натур уравновешена по отношению к

данной породе (людей) и не уравновешена по отношению к людям другой породы; следовательно, каждому виду жителей обитаемого мира присуща особая натура, соответствующая атмосфере климата этой местности» [Абу Али ибн Сина, 2010].

Мизаджедиагностика проводилась на основании анамнеза, на основе практического опыта и наблюдений по целому ряду внешних признаков, пальпации, по выраженности изменений кожных покровов и слизистых оболочек, нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем и деятельности других внутренних органов. После установления диагноза назначали лечение, необходимое для коррекции нарушенного «мизаджа».

Главными в искусстве сохранения здоровья Ибн Сино считал следующие факторы: 1) Поддержание «мизаджа» в состоянии «mutadil», т.е. в уравновешенном состоянии (без отклонений в холодную (ацидную) или горячую (щелочную) стороны). Достижение гармонии тела считалось возможным при естественном сочетании четырёх элементов (соков) в количестве, необходимом для нормальной деятельности организма или органа данного человека, удержанием темперамента в равновесии. 2) Выбор пищи и питья соответственно индивидуальной натуре. Здоровье следует поддерживать правильным выбором пищи, натура которой должна совпадать с натурой человека, то есть, соответствовать ей и не изменять её. 3) Очистка тела от излишков указывается как необходимая потребность сохранения здоровья (очищение организма от шлаков).

Фармакологическая оценка состояния «мизаджа» на основании сравнительного анализа гуморального учения по Авиценне позволило нам идентифицировать изменения жидкостной среды организма, т.е. характера «мизаджа» в соответствии с показателями кислотно-основного состояния (таблица 1.2.1).

Таблица 1.2.1 – Соотнесение характеристик «мизаджа» по Авиценне с показателями кислотно-основного состояния (КОС)

Характер «мизаджа»	Характер КОС
«Уравновешенный мизадж» – «mutadil»	Нейтральное или нормальное состояние рН крови, мочи
«Холодный мизадж»	Ацидное состояние рН крови, мочи
«Горячий мизадж»	Слабощелочное или щелочное состояние рН крови, мочи

Мизаджефармакологию можно отнести к истокам современной фармакологии, которая определяла «мизадж» диетических и лекарственных средств, большинство из которых, согласно древневосточной медицине, имели простую уравновешенную натуру (горячую, холодную, влажную или сухую). В зависимости от натуры – горячей, холодной, сухой или влажной, лекарства проявляли соответствующие эффекты (согревающее, охлаждающее, высушивающее или увлажняющее) [Абумансур Муваффах, 1989; Абу Али ибн Сина, 2012]. Лечение назначалось с учётом свойств лекарственных веществ и требований тактики терапии «противоположное противоположным». Таким образом, болезни, вызванные избытком холода и влаги, лечили лекарствами, обладающими согревающими и высушивающими свойствами, а при заболеваниях с выраженными проявлениями тепла или сухости, назначали охлаждающие и увлажняющие средства.

Доказано, что «мизадж» лекарственных средств природного происхождения определяется особенностями их физико-химического состава.

В составе средств, рекомендованных Авиценной для терапии диабета, мы оценивали содержание окисляющих эквивалентов, таких как органические кислоты (лимонная, яблочная, щавелевая и др.); кислотные остатки (Cl, PO₄, SO₄); и наличие ощелачивающих компонентов, таких как калий, натрий, кальций,

магний. По полученным данным, мы определили принадлежность авиценновских лекарств к кислотным (кислым) или ошелачивающим средствам (рис.1.2.1).

Рекомендованные Авиценной для лечения диабета минеральные продукты не обладают прямыми сахароснижающими свойствами. Однако, изменяя кислую реакцию внутренней среды организма в нейтральную или слабощелочную сторону, они снижают степень тяжести осложнений сахарного диабета, связанных с ацидозом.

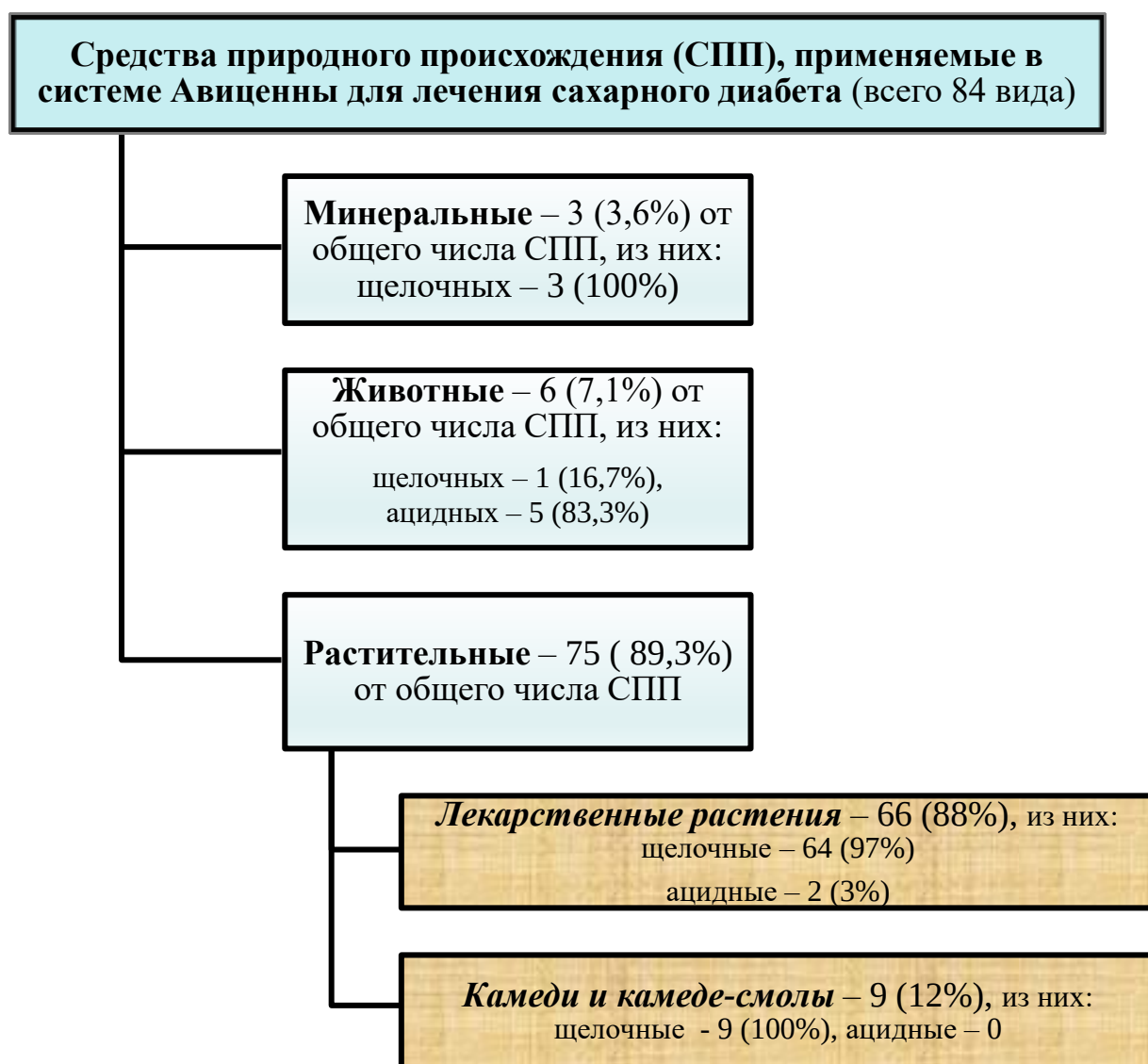


Рисунок 1.2.1– Классификация средств природного происхождения, применяемых в медицинской системе Авиценны, для лечения диабета и их кислотно-основная характеристика (абсолютное число и %)

Данные современных исследований, наши многолетние клинические наблюдения и экспериментальные исследования позволяют заключить, что коррекция кислотной pH крови и внутренней среды организма до нейтральной, способствует восстановлению чувствительности структур скелетной мускулатуры, клеток печени и адипоцитов жировой ткани к инсулину [Corkey B. E., 2012; Fatmah A. Matough et al., 2012; Fullmer T.M. et al., 2013; Nolan C.J. et al., 2015; Макишева Р.Т., 2015; 2016; Ohmi S. et al., 2017].

Таким образом, разработанная Авиценной более, чем 1000 лет тому назад тактика лечения диабета была направлена, прежде всего, на коррекцию ацидоза, т.е. изменившегося в «холодную» сторону «мизаджа», что способствовало коррекции патофизиологии заболевания на стадии предиабета, управлению процессом диабетогенеза и профилактике развития осложнений.

Ибн Сина рекомендовал, что «при диабете нельзя принимать одно и то же лекарство длительными и повторными курсами лечения». Этот подход Авиценны, исключая возможное привыкание и токсические воздействия лекарственных средств, предусматривал поддержание высокой эффективности лечения диабета, обеспечивая также сохранение функциональной активности печени, почек, поджелудочной железы, иммунной и кроветворной систем.

По данным мировой статистики, более, чем у 80% населения планеты наблюдается выраженный в той или иной степени уратоз, т.е. в организме уровень мочекислых солей (уратов), преобладает над щелочными эквивалентами – фосфатами и карбонатами [Тиктинский О.Л., 1980; Пытель Ю.А., Золотарев И.И., 1995].

Диагностирование уратоза или оксалатоза в моче, независимо от возраста, является предиктором риска развития метаболических нарушений, недиагностированной инсулинорезистентности, рано или поздно переходящей в СД.

По Авиценне, у людей, отдающих предпочтение употреблению в пищу кислых продуктов питания и напитков, изменение «мизаджа» в «холодную» сторону происходит гораздо быстрее, и, следовательно, больше шансов

подвергнуться развитию инсулинорезистентности и диабета. По многочисленным научным исследованиям, при склонности к уратозу шанс развития инсулинорезистентности превышен, даже в самом раннем возрасте [Шарофова М.У., 2017].

В кислой среде организма, как уже отмечалось, понижается чувствительность «тканей-мишеней» к действию инсулина, уменьшается степень растворимости уратов и оксалатов, и это, в свою очередь, способствует возникновению мочекаменной и желчекаменной болезней.

Лекарственные средства, влияющие на механизмы регулирования «мизаджа», уместно называть мизаджетропными средствами. По определению Авиценны, «сохранение здоровья достигается уравниванием (употреблением) одних вещей и избеганием других... Уравнивание того, что должно быть выведено из организма и что следует задержать в нём... Избегать того, что порождает смертельную дурную натуру, горячую или холодную, и того, что противостоит натуре (человека) по своему особому свойству» [Абу Али ибн Сино, 2010].

Ибн Сина в книге «Канон врачебной науки» по этому поводу писал: «Поистине, когда будет понятно качество болезни, нужно выбрать лекарство с противоположным качеством, ибо болезнь лечится противодействием» [Абу Али ибн Сино, 2010]. В соответствии с этим принципом, задача врача заключалась в том, чтобы посредством подбора подходящих лекарственных средств, прежде всего из числа продуктов питания, восстановить нарушенное равновесие «мизаджа» до уравновешенного состояния, т.е. условной нормы.

Такие лечебно-профилактические средства, как сок лимона, напиток из плодов шиповника и другие кислые продукты, рекомендуемые современными врачами для терапии СД, не соответствуют рекомендациям и общим принципам тактики терапии «противоположное противоположным» Авиценны. Более того, они соответствуют методу лечения «подобное подобным», абсолютно противопоказанному при терапии диабета.

Преобладание антидиабетических препаратов синтетического происхождения в современной медицине, в связи с бурным развитием

фармацевтической промышленности, разработка новейших синтетических и гормональных препаратов, способствовали вытеснению и постепенному забвению древних, достаточно испытанных принципов терапии диабета. Именно поэтому во второй половине XX века методы терапии СД допускали использование кислых (ацидных) продуктов, которые сами по себе фактически являются потенциальными диабетогенами.

При ацидозе происходит повышение уровня гликолизированного (HbA1c) гемоглобина (ГГ) в составе эритроцитов [Древаль А.В. и др., 2009; Бурчаков Д.И., Майоров А.Ю., 2017], который считается конечным продуктом неферментативного гликолизирования, косвенно свидетельствует о повышении степени свободно-радикального окисления и перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые, по приведенной нами далее классификации, относятся к биотическим ацидным веществам (метаболизмам).

Всё это свидетельствует о проявлении активного окисляющего действия десятков потенциальных диабетогенных продуктов. Повышение уровня ГГ является одним из ранних диагностических симптомов инсулинорезистентности. В противоположность этому, «ткани-мишени» скелетной мускулатуры, печени и адипоциты жировой ткани являются более стойкими к действию ацидных продуктов и внутриклеточных прооксидантов, чем эритроциты. Поражение тканей-мишеней свидетельствует о стабильном прогрессировании процесса диабетогенеза, подтверждая наличие установленного СД.

1.3. Классификация потенциальных диабетогенов

Распределение диабетогенных продуктов питания, напитков и лекарственных фитосредств нами было проведено на 2 основные группы по природе происхождения: экзогенные - абиотические и эндогенные - биотические.

I. К экзогенным (абиотическим) ацидным продуктам отнесены:

1. Все фруктово-ягодные и овощные культуры, имеющие кислый вкус и содержащие в своём химическом составе такие органические кислоты, как

аскорбиновая, лимонная, молочная, яблочная, янтарная, щавелевая, уксусная и некоторые другие. К примеру: все сорта лимона, кизила, кислого граната, различные виды шиповника, плоды сумаха дубильного, сок незрелых плодов винограда («гураоб»-тадж.яз), помидоры, ревень, кислые сорта яблок и т.п.

2. Все солёные и маринованные - уксуссодержащие овощи и фрукты, яблочный, виноградный и другие сорта уксуса; «чайный гриб», «индийский рис» и др.

3. Прокишие кисломолочные продукты: простокваша, кефир, «чакка» и др.

4. Агропродукты, с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) нитратов и пестицидов.

5. Газированная минеральная вода и все сладкие и тонизирующие напитки с содержанием углекислого газа.

II. Эндогенные (биотические) кислотные продукты

В более обширную группу биотических диabetогенов включаются все кислые ферменты, участвующие в биохимических и физиологических процессах организма, мочева́я кислота, её соли (ураты) и метаболиты (аллоксан, нитрозамин), органические кислоты и их соли (например, оксалаты - соли щавелевой кислоты), свободные радикалы, продукты ПОЛ, различные продукты обмена и т.д., превышающие пределы физиологических норм.

В организме имеется сложнейший комплекс детоксикационных, эндоочищающих и выделительных механизмов, а также буферные системы, которые регулируют возникающий дисбаланс КОС, наблюдающийся при ряде эндокринных, инфекционных и других заболеваний.

К наиболее токсичным биотическим кислотным продуктам и метаболитам, которые в комплексе с абиотическими, могут вызвать мощный диabetогенный эффект относятся:

1. Продукты обмена углеводов и жиров: повышенные уровни глюкозы, общих липидов, холестерина, липопротеидов низкой и очень низкой плотности

(ЛПНП, ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), продуктов ПОЛ, малонового диальдегида (МДА), билирубина.

2. Повышенные уровни небелковых азотистых веществ – мочевины, креатин и креатинин, аммиак, остаточный азот, индикан.

3. Повышенные уровни ферментов – трансфераз, α -амилаз, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназ, креатинкиназ, кислых фосфатаз и др.

4. Повышенные уровни других эндотоксинов, таких как молочная кислота, перекись водорода, пировиноградная кислота, кетоновые тела, β -оксимасляная кислота, α -ацетоуксусная кислота, ацетон и др.

5. Повышенные уровни инсулина, ренина, ангиотензина, гистамина, серотонина, брадикина, вызывающие дисфункции эндотелиальной системы и её последствия.

6. Повышенные уровни ксенобиотиков, вызывающие отравления, в том числе: красители, консерванты, агрохимикаты (пестициды, агростимуляторы роста), медикаменты, спиртные напитки, никотин и др.

7. Повышенные уровни конечных продуктов пуринового обмена и особенно уровень мочевой кислоты, её солей и метаболитов, имеющих кислый характер.

8. Повышенные уровни метаболитов оксида азота (NO).

В литературе имеется информация о высоком содержании щелочных эквивалентов в составе кислых плодово-фруктовых и некоторых овощных культур, а также о проявлении ими ощелачивающего эффекта [Абушахманова А.Х. и др., 2014; Шарофова М.У., 2017].

Подобный механизм ощелачивающего действия фруктов, овощей, мясомолочных и рыбных продуктов действительно проявляется в здоровом организме, когда сохранены защитно-адаптогенные, иммунные, барьерные функции организма при полноценной внутренней регуляции кислотно-основного состояния (КОС). Однако, как уже упоминалось, при нарушении регуляторных функций со стороны буферных систем, в связи с неумеренным употреблением в пищу любого продукта из вышеназванных экзогенных кислотных факторов риска, особенно у лиц с уратозом и оксалатозом, КОС может сдвигаться в кислую

сторону и способствовать развитию инсулинорезистентности и, в итоге, сахарного диабета 2 типа.

1.4. Преимущества фитопрепаратов для профилактики и лечения инсулинорезистентности

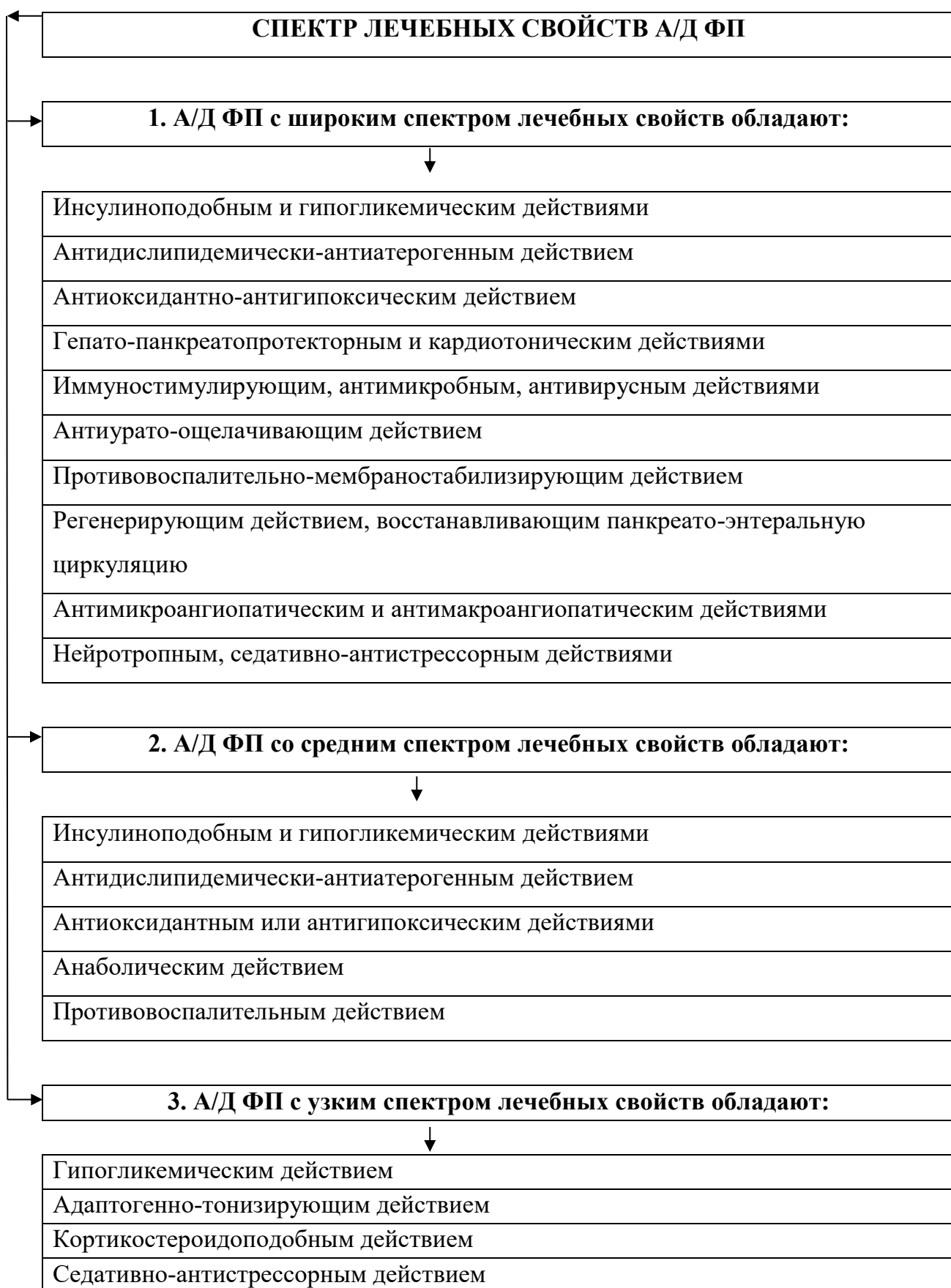
Растущий интерес к фитопрепаратам свидетельствует о широких возможностях и безграничных перспективах фитотерапии.

В настоящее время доказана высокая эффективность метода фитотерапии при лечении различных заболеваний [Козлова А. П. в соавт., 2019], в том числе случаев, трудно поддающихся лечению фармакотерапевтическими средствами, а также при лечении синдромов эндогенной и экзогенной интоксикации организма [Киселева Т.Л. в соавт., 2015; Козлова А. П. в соавт. 2019; Танирбергенова А.А. в соавт., 2017; Kooti W. et al., 2016].

В исследованиях отдельных лекарственных растений Таджикистана был доказан терапевтический эффект эфиромасличных [Расулова М.Р., Юнусов С.Ю., 1980; Ходжиматов М., 1989; Зубайдова Т.М., 1993; Авезов С.А., 1998] и флавоноидсодержащих фитопрепаратов на глюкозный и липидный метаболизм, а также на гемореологические показатели [Нуралиев Ю.Н., 2012; Ганиев Х.А, 2013; Шахсуфбекова О.М., Азонов Дж.А., 2017], что создает предпосылки для их применения с целью профилактики и терапии инсулинорезистентности.

Нами разработана классификация спектра лечебных свойств антидиабетических фитопрепаратов (А/Д ФП), в которой предложено использование их по характеру воздействия на этиопатогенетические процессы при инсулинорезистентности (таблица 1.4.1).

Таблица 1.4.1– Классификация спектра лечебных свойств антидиабетических фитопрепаратов (А/Д ФП)



Антидиабетические фитопрепараты с неопределенным спектром лечебных свойств, которые мало изучены экспериментально и недостаточно апробированы в клинических исследованиях, а также фитопрепараты, эмпирически применяемые в народной медицине и центрах восточной или традиционной медицины разных стран, составляют основной потенциал для разработки новых препаратов для профилактики и лечения инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа.

Каковы возможные перспективы использования в профилактике и лечении инсулинорезистентности лекарственного растительного сырья, используемого Абу Али ибн Сина, с учётом предложенных им принципов терапии, использованием современных методов изучения фитохимического состава и доклинической оценки эффективности лекарственных растений?

1. Возможность существенного изменения тактики фитотерапии СД в сторону целенаправленного применения панкреатопротекторных, трофикотропных, детоксикационных средств, максимально приближая её к эндоочищающей системе исцеления по Авиценне.

2. Возможность выбора нетоксичных природных ангиопротекторных, антигипоксических, гипокоагулирующих средств от момента постановки диагноза инсулинорезистентности с целью предупреждения сосудистых нарушений.

3. Возможность исключения из употребления тех продуктов и растений, которые в больших дозах или при длительно назначаемых курсах лечения, вызывают нарушения функций печени, поджелудочной железы, почек, иммунного статуса и свёртывающей системы крови.

4. Возможность одновременного лечения одним и тем же препаратом не только СД, но и сопутствующих ему заболеваний.

Подобная тактика терапии позволит резко сократить число назначаемых синтетических препаратов, основная масса которых имеет множество побочных эффектов, вызывая различные осложнения у лиц, страдающих СД, на фоне ослабления функциональной активности практически всех органов и систем.

Основные преимущества фитопрепаратов по сравнению с синтетическими лекарственными средствами заключаются:

- в сродстве по своей природе к человеческому организму;
- в малой токсичности, возможности длительного применения без существенных побочных явлений;
- в отсутствии привыкания, пристрастия и кумулятивного эффекта;
- в мягкости фармакологического воздействия, не вызывающего дискомфорта, нарушений функций отдельных внутренних органов или регуляторных систем;
- в большей широте терапевтического воздействия;
- в многогранности или широком спектре лечебных и профилактических свойств;
- в возможности их назначения повторными длительными курсами;
- в проявлении достаточно высокой степени эффективности на начальных стадиях болезни, а также при вялотекущих хронических заболеваниях;
- в возможности самостоятельного применения внутрь, наружно, ингаляционно (без участия медперсонала);
- в связи с тем, что побочные эффекты возникают относительно редко, а угрожающих жизни осложнений практически не наблюдается.

В приведенной ниже таблице представлена разработанная нами сравнительная характеристика антидиабетических лекарственных препаратов, синтетических и природного происхождения, используемых современной медициной (таблица 1.4.2).

Применение лекарственных растений на протяжении многих веков способствовало развитию сродства, возникновению генетически закрепленных связей с регуляторными, защитными механизмами и ферментными системами организма человека [Ершова И.Б., Осипова Т.Ф., 2016; Самбукова Т.В. и др. 2017].

Таблица – 1.4.2 Сравнительная характеристика лекарственных препаратов: синтетических и природного происхождения, применяемых в терапии диабета

1.4.2.1. Биохимические аспекты

Основные показатели	Отличительные особенности характера фармакологического эффекта	
	Растительные средства	Синтетические Препараты
Биологическое сродство между БАВ растений и биохимически активными веществами организма	Родственно близкие	Чужеродные
По способностям обеспечивать организм витаминами, макро- и микроэлементами, медиатороподобными, ферментоактивирующими и другими БАВ	Обеспечивают организм витаминами, макро- и микроэлементами, а также десятками жизненно важными БАВ необходимых организму человека	Здоровый организм не нуждается в получении синтетических препаратов
По общему химическому составу	Являются многокомпонентными, состоящими из нескольких десятков БАВ различной природы, таких как стерины, тритерпеноиды, пектины, клетчатка, алкалоиды, флавоноиды, эфирные масла, витамины, макро- и микроэлементы и др.	В основном состоят из отдельных, индивидуальных и чужеродных соединений
По содержанию гормоноподобных веществ	Многие из них в своём составе содержат простогландиноподобные и кортикостероидоподобные вещества	Некоторые из них проявляют только инсулиноподобное действие

1.4.2.2. Фармакотерапевтические эффекты

Сахароснижающее действие	Зависит от широты антидиабетических лечебных свойств и степени антиоксидантной активности	Сахароснижающий эффект у некоторых препаратов выше. Однако в целом широта антидиабетического спектра лечебных свойств намного ниже, чем у растительных
Гипогликемический синдром	При правильной дозировке практически не наблюдается. ФП понижают, в основном, только повышенный уровень сахара	Наблюдается часто, оказывает стрессорное Воздействие
Синтез гликогена	Активно повышают	Повышают незначительно
Уровни гиполипидемического, антигиперхолестеринемического, антигипертриглицеридемического и антиатерогенного эффектов	Проявляют активное гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и антиатерогенное действия	Незначительные гиполипидемический и гипохолестеринемический эффекты, слабое антиатерогенное действие
Характер влияния на процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ)	Активно подавляют ПОЛ, проявляют антиоксидантное действие	Слабый антиоксидантный эффект
Антигипоксический Эффект	Многие ФП являются активными антигипоксантами	Отсутствует или слабо выражено
Антитоксическое или детоксикационное действие	Активно проявляется у многих эфиромасличных, флавоноидсодержащих ФП	Практически не Проявляется

Ангиопротекторный, антимикро- и антимacro-ангиопатический эффекты	Активно проявляют десятки ФП	Проявляются слабо
По проявлению интерферонстимулирующего эффекта	Большинство ФП активно стимулируют синтез интерферонов	Редко стимулируют синтез интерферонов
Противовоспалительное и мембраностабилизирующее действия	Многие проявляют активный противовоспалительный и мембраностабилизирующий эффекты	Слабое действие
Трофикотропное действие на процесс регенерации отдельных органов, в частности, поджелудочной железы	Активизируют процессы регенерации различных органов, в том числе и поджелудочной железы	При кратковременных курсах улучшают, а при длительных и повторных курсах лечения ухудшают регенерацию различных органов
Защитно-адаптогенные свойства	Тонизирующие ФП повышают защитно-адаптогенные функции организма	Не обладают подобными свойствами
Поливалентность или многогранность фармакологических свойств	Проявляют многогранное лечебное действие, оказывают положительное влияние на многие патогенетические механизмы и симптоматику диабета	Не обладают многогранным лечебным действием. Одновременное назначение нескольких лекарств нередко приводит к развитию лекарственных болезней

Общий характер действия на организм больного	Одновременное мягкое и безопасное воздействие на многие нарушенные при диабете биохимические и физиологические процессы в организме	Узконаправленное действие, с проявлением отрицательного влияния на многие функции организма
Селективное или избирательное действие	Избирательное действие на ведущие патогенетические механизмы развития диабета, основные его симптомы и осложнения	Избирательное воздействие только в отношении отдельных патогенетических механизмов при диабете
Общеукрепляющее и анаболическое действие	Большинство ФП обладают активным общеукрепляющим и анаболическим действиями	Не обладают подобными свойствами
Органотропное действие в отношении: – печени	Большинство ФП проявляют гепатотропное и гепатозащитное действия	При длительных и повторных курсах проявляют гепатотоксические эффекты
– поджелудочной железы	Панкреотрофикотропное и панкреозащитное действия, улучшают панкреоэнтеральную циркуляцию	При кратковременных курсах лечения улучшают регенерацию поджелудочной железы, при длительных курсах лечения – панкреотоксические эффекты
– почек	Нефропротекторный эффект	При длительных курсах лечения нефротоксические эффекты
–сердца и коронарных сосудов	Кардиотонический, коронарорасширяющий эффекты	При длительных курсах лечения проявляют кардиотоксический эффект
– крови	Гемато- и лейкостимулирующие эффекты	Гемато- и лейкотоксическое действия при длительных курсах лечения

1.4.2.3. По эффективности действия на сопутствующую патологию

Антивирусная и антимикробная активности	Активные противовирусные и противомикробные свойства большинства эфиромасличных и фитонцидсодержащих ФП	Не обладают
Иммуностимулирующий эффект	Активное иммуностимулирующее действие большинства ФП	Исключительно редко
Интерферонстимулирующий эффект	Интерфероподобное действие большинства эфиромасличных и фитонцидсодержащих ФП	Не обладают
Антистрессорная и седативная активность	Нейротропный и антистрессорный эффекты большинства ФП	Не обладают
Ощелачивающие и антиацидные свойства	Наличие щелочных эквивалентов у ФП способствуют ощелачиванию жидкой среды организма, предупреждают образование эндогенных диабетогенов	Не обладают

1.4.2.4. По безопасности применения

Степень острой токсичности	Предельно низкая токсичность	Возможность проявления определенной степени токсичности
По показателям реактивности организма	ФП обладают антиаллергическими и десенсибилизирующими свойствами. Аллергические реакции только на почве индивидуальной непереносимости	Возможность проявления аллергических реакций

По характеру проявления хронической токсичности при длительных и повторных курсах лечения:		
- поджелудочная железа	Отсутствие панкреотоксических эффектов	Возможность проявления панкреотоксического действия
- печень	Улучшение функций печени, гепатопротекторное действие	Потенциальные Гепатотоксины
- нервная система	Антистрессорный, мягкий седативный, адаптогенный эффекты	Отсутствие нейротропных Эффектов
- почки	Ощелачивающие, нефропротекторные и литолитические свойства	Возможность проявления нефротоксических эффектов
- сердечно-сосудистая Система	Большинство ФП обладают кардиотоническими, коронарорасширяющими, антиатерогенными и гипотензивными свойствами, регулируют кровяное давление	Возможность проявления кардиотоксического действия
- кроветворная система	Большинство А/Д ФП проявляют антианемическое и лейкостимулирующее действия	Возможность развития анемии, лейкопении
- свертывающая система	Большинство ФП улучшают реологические свойства крови. Необходимо учитывать способность отдельных ФП усиливать коагулирующие свойства крови	Высокий риск развития Гиперкоагуляции
- иммунная система	Большинство ФП обладают иммуностимулирующими свойствами	Высокий риск подавления активности иммунной системы
- половая потенция	Восстановление половой потенции	Снижение половой потенции

Фитогормоны, витамины, макро- и микроэлементы лекарственных растений необходимы для биосинтеза микроэлементов, ферментов, медиаторов, гормонов, витаминов и других жизненно важных факторов в организме человека [Соколов С.Я., 2000; Нуралиев Ю.Н., Шарофова М.У., 2008; Салова Т.Ю., Громова Н.Ю., 2016].

Растительные лекарственные средства при лечении инсулинорезистентности и СД необходимо использовать с учётом формы и характера течения заболевания (острое, хроническое, рецидив и др.), степени тяжести заболевания, сопутствующей патологии, индивидуальных особенностей организма пациента.

При назначении базовой полифитотерапии все применяемые антидиабетические растительные средства должны быть фармакологически, фитохимически и технологически совместимы между собой.

В эпоху Авиценны лечебные мероприятия были направлены на коррекцию натуры (мизаджа) организма или больного органа (печень, сердце, легкие и др.) и умеренную активацию функций всех выделительных органов в целом, обеспечивающих очищение внутренней среды организма от различных метаболических шлаков, обусловленных экзогенными и эндогенными болезнетворными факторами.

1.5. Эндоэкологические аспекты сахарного диабета в трудах Абу Али ибн Сино

Анализ лечебной системы Авиценны показывает, что все его рекомендации по медикаментозному очищению внутренней или жидкой среды организма всецело относятся к теоретическим и практическим вопросам фармакологии и эндоэкологии эндотелиальной системы.

При инсулинорезистентности и СД эндоэкологические загрязнения биотическими кислотными продуктами, в частности у людей с ослабленным иммунитетом, метаболическими нарушениями, особенно в преклонном возрасте, вызывают ослабление приспособительно-компенсаторных механизмов

жизнедеятельности организма. Низкая терапевтическая эффективность современных синтетических сахаропонижающих препаратов обусловлена, в частности, загрязненностью эндоэкологической системы у пациентов с СД. Часто это проявляется сопутствующими заболеваниями и сосудисто-нервными осложнениями, что особенно выражено у людей преклонного возраста.

Изучение нами диабетогенных факторов риска в «Каноне врачебной науки» Авиценны выявило, что причины развития предиабета непосредственно связаны с загрязнением эндоэкологической системы различными биотическими и абиотическими диабетогенами, как отдельно, так и в комплексе изменяющими реакцию КОС организма в сторону ацидоза, способствуя развитию инсулинорезистентности, метаболических нарушений при СД, развитию декомпенсации, осложнений и сопутствующих заболеваний [Нуралиев Ю.Н., Шарофова М.У., 2011].

Эндоэкология сахарного диабета – как часть общей эндоэкологии, в диабетологии должна изучать совокупность загрязняющих эндотелиальную систему потенциальных экзогенных (абиотических) и эндогенных (биотическими) диабетогенных факторов, токсических метаболитов, а также методы очищения и восстановления нормальной физиологии её функционирования. Поэтому, проблема изучения эндоэкологии СД в настоящее время, приобретает особую актуальность. Степень загрязнённости внутренней среды организма можно косвенно оценивать по изменению характерных биохимических показателей крови и мочи, прогнозировать риск развития осложнений и степени тяжести заболевания, подбирать наиболее эффективную этиопатогенетическую, эндоочищающую и вспомогательную терапию СД.

Ведущую роль в обеспечении нормального эндоэкологического состояния организма и КОС выполняют печень, почки и эндотелиальная система.

В процессе изучения и научной оценки учения Ибн Сины о диабете нами было доказано, что изменение реакции КОС в сторону ацидоза, является ведущим фактором развития предиабета и инсулинорезистентности [Нуралиев Ю.Н., Шарофова М.У., 2011, 2013, 2014, 2015, 2018].

В зависимости от продолжительности и степени загрязнения эндоэкологической системы, развивается интоксикация внутренней среды организма. Последствия эндоэкологической интоксикации мы разделили на 2 группы: **компенсированные и некомпенсированные.**

В *компенсированной* стадии эндоэкологической интоксикации при СД сохранена регуляторная функция эндотелиальной системы, деятельность эндотелиальных клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов и выполняющих аутокринную, паракринную и эндокринную функции, а также функционирование буферных систем крови [Архипкина Т.Л., Любимова Л.П., 2014; Liu Y. et al., 2014; Хрипун И.А. и др., 2015]. Периодически возникающие предиабетические или диабетические гипергликемии и дислипидемии, изменения гомеостаза и гемостаза, связанные со сдвигом в сторону ацидоза, являются легко обратимыми.

По Авиценне путь к лечению компенсированных состояний при диабете, сводится к исключению из рациона питания больных диабетом окисляющих продуктов питания и включению в рацион ошелачивающих агентов в сочетании с очищающей терапией. В «Каноне» Ибн Сино подчеркивается, что если для лечения больного диабетом у врача есть выбор между диетой и лекарством, правильнее начать с коррекции диеты.

В *некомпенсированной* стадии диабета эндоэкологическая интоксикация связана с органическими изменениями, возникающими в структурах поджелудочной железы, печени, почек, эндотелиальной системы и других внутренних органов, приводящих к развитию рецидивов, осложнений и сопутствующей патологии.

При сочетанном воздействии различных факторов риска, на фоне возникновения ацидоза, гипоксии и дисфункций эндотелиальной системы, вероятность развития СД и его осложнений значительно возрастает. Увеличение в организме концентрации биотических кислотных продуктов, в частности мочевой кислоты и её солей, нитритов и нитратов, способствующих образованию эндогенных диабетогенов и онкогенов, повышение уровня оксида азота,

большинства печёночных и пищеварительных ферментов, зашлаковывая организм, усугубляют процессы диабетогенеза [Kim E.S. et al., 2011; Kim W.J. et al., 2014; Lytvyn Y. et al., 2015].

1.6. Характерные особенности лекарственных растений, рекомендованных Авиценной для лечения диабета

Впервые автором был составлен список из 84 простых лекарственных антидиабетических средств (Приложение 1), полученных в результате скрининга трудов Ибн Сино, его трактатов по медицине и соответствующих глав всех пяти томов «Канона врачебной науки». Из множества простых лекарств растительного, животного и минерального происхождения был выделен ряд средств, наиболее часто использовавшихся Авиценной при лечении больных диабетом, обладающих мизаджекорректирующими и жаждоутоляющими свойствами. Из множества лекарственных средств природного происхождения, предназначенных для терапии диабета, Ибн Сино чаще использовал 84, свыше 90% которых обладали ощелачивающими свойствами.

Свыше 20% лекарственных растений из приведенных 84 средств относятся к эфиромасличным (Приложение 2) такие как: анис обыкновенный, гвоздичное дерево, душица диктамнус, душица майоран, камфора, касатик ирисовый, кипарис вечнозеленый, корица китайская, кориандр посевной, кувшинка желтая, ладан, лимон, мята полевая, роза казанлыкская, шиповник, ромашка лекарственная, фиалка душистая, шафран посевной.

Многие БАВ растительного происхождения оказывают следующие корректирующие воздействия на состояние инсулинорезистентности:

Прямой эффект – ощелачивающее фармакологическое действие фитопрепарата, приводящее к нормализации pH крови и мочи.

Непрямой или косвенный эффект – коррекция фитопрепаратами отдельных звеньев МС, нарушенных обменных процессов, ацидоза и гипоксии, опосредованно приводящих к коррекции состояния ИР.

Наиболее доступным вариантом терапии моноацидного или полиацидного предиабета по Авиценне – ограничение кислой и употребление щелочной пищи

(ощелачивающих продуктов), т.е. по принципу «противоположное противоположным» [«Канон» книга III, том 2]. Следовательно, пусковым механизмом развития ИР, как начальной стадии предиабета, может служить регулярное употребление в пищу кислых продуктов.

В составе применяемых лекарственных растений преимущественно должны содержаться такие БАВ как полифенолы, флавоноиды, неядовитые алкалоиды, эфирные масла, стерины, витамин Р, РР, сапонины, макро- и микроэлементы, обладающие потенциальными оздоровительными эффектами. Благодаря богатому химическому составу многие лекарственные растения способны очищать загрязненную эндоэкологическую систему и эффективно корректировать ацидоз и ИР.

Лекарственные растения, рекомендуемые Авиценной для терапии диабета, характеризуются низкой степенью токсичности, многогранностью действий, отсутствием побочных эффектов при длительном и повторном применении, что обеспечивает им высокую эффективность. Активное эндоочищающее действие лекарственных растений Авиценны способствует снижению содержания биотических диабетогенных шлаков, возникающих в результате метаболических нарушений и ацидоза при СД, и оказывают выраженное нефропротекторное, гепатопротекторное, ощелачивающее, цитопротекторное, эндотелиопротекторное, антигипоксическое, антиоксидантное, противовоспалительное, мембраностабилизирующее, ангиопротекторное и другие лечебные воздействия.

Судя по опубликованным работам, многие эфиромасличные: разные виды душицы (*Origanum*), роза казанлыкская (*Rosa damascena* Mill.), анис обыкновенный (*Anisum vulgare* Gaertn), гвоздичное дерево (*Caryophyllus aromaticus* L.), корица китайская (*Cinnamomum cassia* Bl.), ладан (*Cistus ladani* L.), кувшинка (*Nymphaea alba*), шафран посевной (*Crocus sativus* L.) и пр., а также флавоноидсодержащие растения: лапчатка ползучая – (*Potentilla reptans* L.), зверобой продырявленный – (*Hypericum perforatum* L.) и другие его виды, расторопша пятнистая (*Silybum marianum* L.) и др., способны корректировать нарушенные при ИР и предиабете метаболические процессы. Они снижают

повышенный уровень холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), повышают уровень антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В то же время они уменьшают повышенный уровень мочевой кислоты, креатинина, мочевины и остаточного азота в составе сыворотки крови, что свидетельствует о проявлении ими нефропротекторного лечебного эффекта [Чеснокова Л.В. и др., 2014; Батрак Г.А., 2015; Шарофова М.У., 2017, 2018; Шарофова М.У., Нуралиев Ю.Н. и др. 2017].

Способность эфирных масел и флавоноидов подавлять воспалительные процессы и повышенную активность печеночных ферментов, снижать уровень билирубина, корректируя дислипидемию, подтверждает проявление ими противовоспалительного, антигипоксического и гепатопротекторного действий.

Эфиромасличные и флавоноидсодержащие лекарственные растения, благодаря своим антиоксидантным свойствам, способны корректировать кислотно-щелочное равновесие из ацидного состояния в щелочную или нейтральную сторону, способствуя профилактике и лечению предиабета. Многие из них активно корректируют экссудативные и пролиферативные процессы, возникающие под действием гистамина, серотонина и брадикинина. В результате этого улучшаются процессы гемодинамики на различных уровнях. Проявления ощелачивающих эффектов в сочетании с противовоспалительным действием способствуют устранению оксидативного стресса и гипоксии эндоекологической системы организма, нарушенной при ИР, предиабете и СД.

1.7. Камеди и камеде-смолы рекомендуемые Авиценной для эндоочищающей терапии при диабете

Камеди и камеде-смолы – гетерополисахариды, в состав которых, кроме нейтральных моносахаридов, входят одна или несколько уроновых кислот, структурно напоминающих пектиновые вещества и гемицеллюлёзу. Полисахариды и уроновые кислоты всех камедей и камеде-смол имеют идентичную химическую структуру [Биологический энциклопедический словарь,

1986; Шарофова М.У., Нуралиев Ю.Н., 2006]. Камеди и камедесмолы, восстанавливая коллоидное состояние жидкостей организма, способствуют элиминации (выведению) диабетогенных метаболитов и проявлению эндоочищающего эффекта. Ибн Сина применял гуммитерапию при лечении диабета, малокровия, заболеваний печени, почек, язвенной болезни желудка, при терапии различных новообразований, полового бессилия, а также в качестве антитоксического и эндоочищающего средств. При диабете он использовал камеди для общей, вспомогательной (в комбинации с другими антидиабетическими средствами) и симптоматической терапии [Шарофова М.У., 2006, 2012, 2016, 2017].

Судя, по описаниям, изученным нами в «Каноне», Авиценна чаще всего применял камеди в натуральном виде (в форме порошка), в форме пиллюль, либо в растворённом (в тёплой воде) виде. Дозировка камеди зависела от степени токсичности растительного сырья. Камеди, получаемые из отдельных видов ферулы, артишока, ладана дозировались в количестве от 0,1 до 0,5 г 2-3 раза в сутки. При лечении паразитарных и инфекционных заболеваний разовая доза камеди повышалась до 1 грамма.

Для терапии диабета Авиценна использовал шесть видов камедей (*gummi*) и три вида камедесмол [Абу Али ибн Сина, 2012].

1. Мирра (Мурр) – *Commiphora Myrrha* Engl.
2. Трагакант (камедь астрагала) (*Касипа*) – *Astragalus tragacantha* L.
3. Ладан (*Кундур*) – *Boswellia carterii* Bird.
4. Камедь артишока (*Кангарзад*) – *Cynara scolymus* L.
5. Камедь аравийской акации (*Акакийя*) – *Acacia arabica* Willd.
6. Камедь ферулы вонючей (*Хилтум*) – *Ferula assa-foetida* L.
7. Камедесмола абрикоса обыкновенного (*Миишмиш*) – *Prunus armeniaca* L.
8. Камедесмола вишни (*Махлаб*) – *Prunus cerasus* L.
9. Камедесмола сливы (*Иджжас*) – *Prunus domestica* L.

По описаниям Авиценны назначение камедей и камедесмол больным с диабетом способствовало восстановлению «мизаджа», т.е. нормализации

нарушенных при диабете обменных процессов, элиминации диabetогенных метаболитических продуктов и проявлению заметного эндоочищающего эффекта, т.е. очищению внутренней жидкой среды организма. По-видимому, благодаря содержанию щелочных эквивалентов (калия, магния и др.) камеди и камедесмолы изменяют pH мочи из кислого состояния в нормальное или слабощелочное.

В результате их практического применения в эндэкологической системе уменьшается уровень токсических продуктов. Камедесмолы восстанавливают моторно-секреторную функцию желудка и кишечника, обладают противовоспалительным эффектом, способствуют заживлению ран и имеют многие другие оздоровительные воздействия [Абу Али ибн Сина, 1980, 1982; Хасанов А.Ф., Наврузшоев Д., 2016; Наврузшоев Д., Хасанов А.Ф., 2016; Хасанов А.Ф., 2016]. Широкое применение камедей, по описаниям в его медицинских трудах, позволяло Авиценне излечивать больных диабетом, не допуская развития осложнений со стороны печени, почек и других внутренних органов.

БАВ, входящие в состав камедей или камедесмол – алкалоиды, кумарины, флавоны, флавоноиды, витамины, фитонциды, стероиды, эфирные масла, макро- и микроэлементы и десятки других соединений – многокомпонентны и идентичны по химическому составу растению, выделяющему его [Шарофова М.У., 2005, 2006, 2018].

Рекомендованная Авиценной система очищающей терапии в совокупности состоит из следующих взаимосвязанных фармакологических эффектов:

1. Улучшение или восстановление нарушенных функций выделительных органов, путём умеренной активации мочегонного, отхаркивающего, потогонного, слабительного и желчегонного эффектов, в результате чего, токсические и болезнетворные вещества, в том числе диabetогены, а также метаболиты липидного, белкового и углеводного обменов, интенсивно выделяются с мочой, потом, секретом сальных желёз и слизистых оболочек, мокротой, испражнениями.

В соответствии с учением Ибн Сины, при очищении отдельных внутренних органов или организма в целом, принятое слабительное не должно вызывать послабление больше необходимого. Изгнание мочи также не должно быть чрезмерным или слишком малым. Потовыделение также должно быть умеренным [Абу Али ибн Сина, 1980; 2008; 2010; 2014; 2015].

2. Усиление элиминации токсических веществ через выделительные органы уменьшают степень интоксикации организма, нормализуют нарушенные функции «главенствующих» по Авиценне органов (мозг, сердце, печень, половые железы). Проявление целебных эффектов связано с антитоксическим, противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим и ангиопротекторным действиями очищающих средств [Абу Али ибн Сина, 2012; 2014; 2015].

3. Открытие «закупорок», расслабление повышенного тонуса сфинктеров, устранение спазматических болей [Абу Али ибн Сина, 2008; 2015].

Наряду с общим очищением организма, Ибн Сина применял лечение, направленное на очищение отдельных внутренних органов – желудка, кишечника, печени, почек, лёгких, мочевыделительной и дыхательной систем, гайморовых пазух, суставов и др. Например, при острых пищевых отравлениях в качестве очищающего средства применялось молоко, различные виды молочных продуктов, настой цветков ромашки или шалфея. При хроническом колите, сопровождавшемся запором, использовались различные слабительные средства растительного происхождения (сена, крушина, касторовое масло и др.). Отхаркивающие средства применялись при заболеваниях лёгких и дыхательных путей, а различные мочегонные лекарственные препараты – для очищающей терапии почек и всей мочевыделительной системы. При воспалительных заболеваниях носа и околоносовых полостей в качестве очищающего средства применялись порошки из антисептических, антимикробных, эфиромасличных и других очищающих лекарственных растений, вызывавших при вдыхании в нос реакцию чихания.

Абу Али ибн Сино использовал в качестве очищающих лекарств, прежде всего, растительные средства пищевого предназначения, умеренно воздействующие на организм и не проявляющие токсических свойств. Рекомендуемые им простые и сложные очищающие растительные средства, благодаря высокому содержанию щелочных эквивалентов и комплексов БАВ, корректировали метаболические нарушения, вызванные токсическими и болезнетворными факторами, нормализовали кислотно-основное состояние организма [Шарофова М.У., 2018].

Анализ «Канона» Ибн Сины и трудов других учёных медиков эпохи Саманидов [Нуралиев Ю.Н., 2003] подтверждает, что все очищающие средства, в отличие от слабительных, в прошлом широко применялись для общей терапии бронхиальной астмы, диабета, подагры, ревматизма, витилиго, желчнокаменной и мочекаменной болезней, хронического гепатита, онкологических и ряда других неинфекционных заболеваний.

Исследования, проведенные таджикскими фармакологами, показали, что очищающие средства на основе лекарственных растений по Авиценне, как например, различные виды душицы, полыни, фенхеля и др., снижают уровни холестерина, атерогенных липидов, сахара и уратов в сыворотке крови лабораторных животных с экспериментальным аллоксановым диабетом [Нуралиев Ю.Н., Шарофова М.У., 2005; Шарофова М.У., 2007, Зубайдова Т.М. и др., 2013; Jiang L.L. et al., 2015; Numonov S. et al., 2016; Qureshi M.N. et al., 2016; Numonov S. et al., 2017; Шамсудинов Ш.Н., Авезов С.А., 2015; Шахсуфбекова О.М., Азонов Дж.А., 2016, 2017; Шахсуфбекова О.М. и др., 2016].

Многогранный фармакологический спектр и высокая эффективность этих природных средств, при различных терапевтических, эндокринных и других заболеваниях связаны с проявлением активного очищающего действия.

Детальное изучение фитохимических особенностей и специфики физиологического влияния растительных лекарственных средств, рекомендованных Авиценной для очищения органов и систем организма человека, имеет важное прикладное значение для разработки новых эффективных фитопрепаратов для терапии многих НИЗ, в том числе СД.

Заключение

Абу Али ибн Сина считал противопоказанной для больных диабетом тактику лечения «подобное подобным». Сущность его взглядов заключалась в логической и практической связи патогенеза диабета с изменением «мизаджа» больного из состояния «mutadil» в «холодную» сторону. Все продукты, поступающие в организм извне, имеющие кислотный характер и способствующие изменению натуры организма человека из нормального нейтрального состояния в кислотное, он отнёс к потенциально диабетогенным. Эта древняя общепармакологическая закономерность на протяжении многих веков помогала десяткам поколений врачей, ориентируясь на учение о «мизадже» (натуре) природных антидиабетических средств, а также характере изменённого при диабете «мизаджа» больных, препятствовать усугублению диабетического ацидоза. Всё то, что Ибн Сина писал о «vujudge» – внутренней среде организма, нами, соответственно, было отнесено к эндотелиальной системе, которая, на сегодняшний день, считается самым большим эндокринным органом, выполняющим барьерную функцию, регулирующим гомеостаз и реологические свойства крови [Шестакова М.В., 2001, 2008; Нуралиев Ю.Н., Шарофова М.У., 2011; Дедов И. И., и др. 2015; Лебедева Н.О. и др., 2016; Кузьмин А.Г. и др., 2017].

Сущность механизмов лечебного действия рекомендованных Авиценной мизаджекорректирующих, антидиабетических средств заключается в коррекции ацидоза, т.е. кислотно-основного состояния крови и жидкой среды организма в нейтральную или слабощелочную сторону, создании необходимых условий, для нормализации нарушенных метаболических и физиологических процессов, начиная от внутриклеточных, межклеточных, внутриорганных структур и организма в целом.

При попытках использования опыта Авиценны по фитотерапии отдельных заболеваний, отсутствие знаний о сущности и губительных последствиях тактики терапии по принципу «подобное подобным», возникает опасность потенцирования диабетогенеза.

Знания особенностей «мизаджа» каждого растения, минеральных, животных продуктов и их совместимости с «мизаджем» больного, т.е. общепармакологических правил, позволяло древним врачам избегать тактики терапии «подобное-подобным» при лечении заболеваний. Знание сущности тактики терапии «подобное подобным» и понимание возможных последствий её применения, сегодня позволило бы эффективно использовать лекарственные средства с целью улучшения результатов лечения СД, предупреждения развития рецидивов, осложнений, инвалидностей и летальных исходов.

Тактика терапии «противоположное противоположным» считалась ведущим общепармакологическим канон в течение многих веков и до конца XIX века широко применялась не только в различных восточных, но и в европейских медицинских системах. В медицинской системе Авиценны показания к применению более, чем 1500 простых и около 800 сложных лекарственных средств представлены в рамках тактики терапии «противоположное противоположным». Ибн Сина рекомендовал лечить диабет по принципу «противоположное противоположным», корректируя диету и сочетая лечение с общим очищением организма от диабетогенных факторов риска [Петров Б.Д., 1980; Наджмободи М., 1992; Шарофова М. и др., 2015] Без знания сущности этой закономерности невозможно использование сотен лекарственных средств, об эффективном терапевтическом воздействии которых приводятся сведения в «Каноне», медицинских трактатах Авиценны и других корифеев древней медицины. Как указано в «Каноне» несоблюдение требований данной тактики терапии может стать причиной резкого ухудшения состояния больных.

Тактика терапии «противоположное противоположным» тесно связана с учением о «мизадже». В настоящее время врачи назначают по несколько лекарственных препаратов на курс лечения, без учёта их совместимости между собой, с «мизаджем» организма больного и общепармакологической тактикой терапии «противоположное противоположным». В результате, одно лекарство может усиливать токсическое действие другого, либо, из-за несовместимости «мизаджа» назначаемого лекарства с натурой больного, способствовать

нарушению целого ряда естественных физиологических и метаболических процессов в организме. Наиболее распространёнными последствиями бесконтрольного применения синтетических препаратов является появление так называемых лекарственных болезней [Абу Али ибн Сина, 2010].

Конец прошлого столетия ознаменовался появлением тенденции к использованию многовекового опыта традиционной медицины (юнани, китайской, индийской, тибетской, таджикской и ряда других), этномедицины разных стран - в качестве альтернативной терапии при лечении хронически протекающих, трудноизлечимых, неинфекционных заболеваний.

Анализ «Канона врачебной науки» Ибн Сины, а также таких трактатов учёного, как «ал-Вохия» [Брагинский Н.С., 1984], трактат «О сердечных лекарствах» [Казаринова Н.Н., 2001], «Трактат о пульсе» [Нуралиев Ю.Н., Шарофова М.У., 2005] убедительно показывают, что Авиценна как практикующий врач, внёс значительный вклад в развитие тактики терапии «противоположное противоположным». Все вопросы, связанные с разными аспектами общей фармакологии, начиная от характеристики натуры лекарств, определения и характера более, чем 70 разновидностей общего и местного действия лекарственных средств при лечении диабета, подробно описаны в его произведениях с учётом данной тактики терапии [Нуралиев Ю.Н., Шарофова М.У., 2011].

Изучение трудов Авиценны показало, что он учитывал прямое и косвенное, первичное и вторичное, а также другие фармакологические действия древних лекарственных средств, имеющих широкий спектр действий, что способствовало результативности практического применения тактики терапии «противоположное противоположным».

Вторая книга «Канона врачебной науки», посвящена простым лекарствам. Ибн Сина дал характеристики, рекомендации и способы применения 811 лекарственных средств растительного, животного и минерального происхождения с позиции требований тактики терапии «противоположное противоположным» [Терновский В.Н., 1969].

Опытный врач Авиценна, наряду с оценкой характера «мизаджа» лекарственных средств, дал подробную характеристику лечебных свойств каждого средства в отдельности. Он привёл характеристики лекарственных средств ещё по 16 параметрам, служащим обоснованием для безопасного практического применения фармакологической тактики «противоположное противоположным», которую, в целом, можно назвать лечебной системой.

В третьей и четвёртой книгах «Канона» описано лечебное применение более 500 лекарственных растений, которые не вошли во вторую и пятую книги «Канона». Лечебные свойства всех описанных простых и сложных лекарственных средств для этиопатогенетической, вспомогательной и симптоматической терапии, также характеризуются в рамках лечебной системы «противоположное противоположным».

Использование тактики терапии «противоположное противоположным», судя по результатам проведённого нами фармакологического, биохимического, патофизиологического и фитохимического скрининга [Нуралиев Ю.Н. и др., 2012], являлось наиболее широко применяемой тактикой врачевания в рамках лечебной системы Авиценны. Анализ лекарственных средств, рекомендованных Ибн Синой для терапии подагры, мочекаменной и желчекаменной болезней, сердечно-сосудистых, печёночных, почечных и десятков других неинфекционных заболеваний (НИЗ) показал, что для их лечения он применял именно данную тактику терапии.

Основная цель тактики терапии по принципу «противоположное противоположным» была направлена на восстановление нарушенного под воздействием болезнетворных факторов естественного состояния натуры больного, а также восстановления естественного равновесия метаболических и физиологических процессов в организме при различных НИЗ. Понимание конкретных метаболических и патофизиологических нарушений, возникающих в клетках и тканях организма человека в результате изменений «мизаджа» в холодную (ацидную) сторону, известные науке на сегодняшний день, в эпоху Ибн Сины – не представлялось возможным. Основные показания и противопоказания

к применению лекарственно-диетических средств, в качестве этиотропной, патогенетической, вспомогательной или симптоматической терапии, определялись Авиценной на практике, строго исходя из характера изменений природы организма больного. Все продукты, имеющие «холодный мизадж» и способные изменять «мизадж» больного в «холодную» сторону (способствовать усугублению ацидоза), он считал потенциально диабетогенными. Исходя из этого, древние врачи назначали лекарственные и/или диетические средства, обладающие противоположным действием и согревающими свойствами, способными скорректировать характерный для больного СД «холодный мизадж» [Абу Райхан Беруни, 1973; Абу Мансур Муваффах, 1989; Абубакр ал-Бухори, 1992; Абу Али ибн Сина, 2015].

Используя современные аналитические методики, экспериментальные методы доклинических исследований мы провели оценку механизмов антидиабетического действия авиценновских лекарственных средств для терапии СД [Нуралиев Ю.Н., 2011, 2012; Шарофова М.У., 2018].

Одна из целей нашей работы заключалась в изучении терминов и понятий, использованных Авиценной в его трудах, связанных с диабетом и приведение их в соответствие с современной научной терминологией.

Для подтверждения эффективности тактики терапии по принципу «противоположное-противоположным» и общепармакологического механизма антидиабетического влияния ощелачивающих («согревающих») агентов, предложенных Авиценной для лечения диабета, среди проанализированных нами 84 средств природного происхождения проведено изучение элементного состава.

Нами было выбрано два лекарственных растения, широко произрастающих в Таджикистане и используемых в народной медицине – бессмертник тянь-шаньский (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) и чернушка посевная (*Nigella sativa* L.) для подробного фармакологического изучения.

Бессмертник в «Каноне» Авиценны описывается как средство, применяемое при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, повышенной кислотности и как антиспастическое средство [Абу Али ибн Сина, 2012].

Чернушка посевная (*Nigella sativa* L.) – древнейшее лекарственное растение, широко применяемое в таджикской этномедицине и традиционной (классической) медицине, начиная с глубокой древности. Таджикское название этого растения – «сиёхдона» означает «чёрные семена». Это однолетнее травянистое растение семейства Лютиковых, культивируемое в пищевой промышленности. Используются семена и масло, в основном, как специи.

Сведения о лечебных свойствах чернушки посевной были собраны нами из отдельных данных, имеющихся во всех 5 томах «Канона врачебной науки» и отдельных медицинских трактатов учёного.

Подробное описание характера «мизаджа» (натуры) и лечебных свойств чернушки посевной даны у Авиценны во второй книге «Канона врачебной науки» [Абу Али ибн Сина, 2012]. По сведениям учёного натура («мизадж») чернушки горячая и сухая в третьей степени. Она имеет «едкий» (щелочной – М.Ш.) характер, открывает слизь, т.е. действует как отхаркивающее, рассеивает ветры и вздутия (ветрогонное действие) и очищает внутреннюю среду организма.

Авиценна включал семена чернушки в состав многих сложных лекарств, которые применялись как средства, «уравновешивающие мизадж», как противовоспалительные и эндоочищающие препараты, способствующие заживлению ран.

Имеются сведения об антидиабетической активности семян и масла чернушки посевной, однако до сих пор надземная часть растения не подвергалась исследованиям на наличие подобного эффекта.

Так же в работе проведено экспериментальное фармакологическое исследование водно-спиртового экстракта корней герани холмовой (*G. collinum*) и созданного на её основе сбора «Новобет».

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Теоретическая часть исследования

Учение Авиценны о «мизадже» и «очищении» организма, лежащее в основе его понимания процессов диабетогенеза, терапии и профилактики диабета, изучались нами путём проведения скрининга всех 5 томов его энциклопедического произведения «Канон врачебной науки», медицинских трактатов «ал-Вохия» («Свод рецептов»); «аш-Шифа» («Книга исцеления»), «Донишنامه» (Книга Знания), «Книга спасения», «Трактат о врачевании», «Трактат о лекарственных средствах», «Трактат о сердечных лекарствах», «Трактат о пульсе».

При проведении фармакологического скрининга изучались труды известных предшественников и современников Авиценны. Были изучены «Фармакогнозия» – «Китаб ас-Сайдана фи-т-тибб» Абу Райхана Беруни [Абу Райхан Беруни, 1973]; «Гиёхнома» («Хакоик-ул-адвия» – «О лекарственных растениях») Абу Мансура Муваффака [Абумансур Муваффак, 1989, 1992], «Хидоят ул-мутааллимин фи-т-тиб» Абубакра Рабъ ибни Ахмад Ахвайни ал-Бухори [Абубакр ал-Бухори, 1992]; «Донишномаи Майсари» – «Книга знания Майсари» [Хаким Майсари, 1987]; Отдельные сведения по медицине, которые приписываются Мухаммаду Закария ар-Рози [Каримов У.И., 1957].

Ботанический и фитохимический скрининг проводился по современным литературным источникам, посвященным флоре Таджикистана, Средней Азии, Российской Федерации, Ирана, Афганистана, Болгарии и ряда других стран [«Флора Таджикской ССР», 1951-1988; «Растительные ресурсы СССР», 1986-1992; Ходжиматов М., 1989; Соколов С.Я., Замотаев И.П., 1984; Йорданов Д. и др., 1970; Нуралиев Ю, 1989; Никонов Г.К., Мануйлов Б.М., 2014; Соколов С.Я., 2000; Дзюба В.Ф. и др., 2004; Барнаулов О.Д. 1999, 2007, Виноградова Т.А. и др., 1998].

Исследованы антидиабетические свойства настоя и экстракта цветков бессмертника тьянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.), собранных в

Дарвазском районе (2400м над уровнем моря) Республики Таджикистан в июле-августе 2016-2017 годов, в экспериментах *in vivo* при инсулинорезистентности и аллоксангидратовом диабете у разных лабораторных животных, проведено исследование содержания макро- и микроэлементов.

Настой цветков растения готовили по нижеследующей методике. В 100 мл деминерализованной воды добавляли 10 г растения и выдерживали на водяной бане в течение 15 мин, затем настаивали в течение 45 мин. Далее настой фильтровали стандартной фильтровальной бумагой и сохраняли в холодильной камере при t 4-8°C, используя в экспериментах не более трёх дней.

Исследованы антидиабетические свойства настоя и экстракта чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) в качестве антидиабетического средства. Надземные части растения были собраны в Дарвазском районе (2400м над уровнем моря) Республики Таджикистан в июле-августе 2016-2017 годов. Для проведения исследований *in vivo* готовились настой из надземных частей (1:10) и отвар из семян (1:10) растения. Для исследований *in vitro* готовили экстракты по вышеописанным методикам в лаборатории Цинзяньского технического института физики и химии АН КНР (Урумчи).

Исследованы антидиабетические свойства герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.). Подземные части герани холмовой были собраны в сентябре-октябре 2016 года из долины Хушиори (1400м над уровнем моря) Республики Таджикистан. Высушенные корневые части растений использовали для приготовления водного экстракта в соотношении (1:10) с дистиллированной водой при 90°C. Кроме того, 100г сбора использовали для приготовления 70%-ного водно-спиртового экстракта.

В ходе выполнения диссертационной работы было организовано 6 экспедиций по сбору лекарственных растений, входящих в состав сбора «Новобет». Подземные части герани холмовой (*G. collinum* Steph.) были собраны из долины Хушиори (1400м над уровнем моря) Республики Таджикистан в сентябре-октябре месяце 2016-2017 годов, корни солодки голой – в августе-сентябре в Ишкошимском районе Горно-Бадахшанской автономной области

(3000м над уровнем моря), а также в тот же период собирались плоды сумаха дубильного на территории Лесничного хозяйства «Ромит» района Вахдат (1300м над ур. моря) Республики Таджикистан.

Очищенные (от примесей) плоды сумаха дубильного (*Rhus coriaria* L.) корни и корневища герани холмовой и солодки голой сушили в тени, упаковывали в матерчатые мешки и хранили в прохладном помещении.

Экспериментальное обоснование процентного содержания отдельных компонентов антидиабетического сбора «Новобет» (корни герани 70 г, корни солодки голой 10г и плоды сумаха дубильного 20г), ранее было проведено нами *in vivo* (патент ТД №45). Для приготовления водного экстракта сбора «Новобет» (100г) в соотношении 1:10 мы использовали 1000 мл бидистиллированной воды (при 90°C). Для приготовления 70%-ного водно-спиртового экстракта для исследований *in vitro* использовали 100г сбора.

2.2. Экспериментальное изучение фармакологической активности лекарственных растений

Разработана модель развития инсулинорезистентности под влиянием кислого продукта питания – свежесжатого лимонного сока (*Citrus limon* (*Citrus*×*Meyer*) Yu.Tanaka) и нитрата аммония (NH_4NO_3 , аммиачная селитра) («Способ экспериментального моделирования инсулинорезистентности». Патент. Регистрационный № 1901282 от 15.02.2019.).

Аллоксангидратовый диабет моделировали подкожным введением свежеприготовленного 10% раствора аллоксангидрата (производства фирмы «Хемапол», Словакия) в дозировке 80 мг/кг массы, голодавшим не менее 15-18 часов белым беспородным крысам обоего пола со средней массой 150-220 граммов (Нуралиев Ю.Н., 1984).

Образцы экстрактов, свежеприготовленных настоев и отваров фитосредств изучались *in vitro* и *in vivo* – вводились группам кроликов с инсулинорезистентностью, предварительно экспериментально вызванной

лимонным соком и группам белых крыс с диабетом, экспериментально вызванным аллоксангидратом.

Уровень pH кислотных продуктов определяли с помощью аппарата «pH-метр» (Eutech instrument pH 510) и универсальной лакмусовой бумаги (Universal indicator papier pH 0-12, Чехия).

2.2.1. Экспериментальная модель инсулинорезистентности (in vivo)

Экспериментальная модель инсулинорезистентности была вызвана внутрижелудочным введением свежесжатого натурального лимонного сока (ЛС) Citrus limon (Citrus×Meyerі Yu.Tanaka) в качестве кислотного продукта – диабетогена по 2мл и 5мл на один килограмм массы тела животного в течение 14 дней.

Эксперименты были проведены на 25 кроликах обоих полов со средней массой 1,8-2,0 кг. Были изучены следующие 3 группы экспериментальных животных:

1-я группа (n=10) – контрольные животные, которые содержались в обычных условиях вивария на стандартном пищевом рационе;

2-я группа (n=8) – опытная, ежедневно получавшая ЛС как кислотный продукт по 2 мл/на 1кг массы тела внутрижелудочно (в/ж) в течение 14 дней;

3-я группа (n=7) – опытная, ежедневно получавшая ЛС как кислотный продукт по 5 мл/на 1кг массы тела (в/ж) в течение 14 дней.

По окончании экспериментов у всех опытных животных собирали образцы крови из краевых вен уха в гепариновые пробирки классическими методами. Для определения pH крови использовали аппарат «pH Marci-510» (Франция) и pH мочи – использовали аппарат pH-Биокан (Санкт-Петербург).

Определялись следующие гематологические показатели: гликолизированный гемоглобин A1c (Hb-A1c, % с использованием набора «Глюкогенотест», «Elta», Россия), гликемия (диагностические комплекты компании Vital, Санкт-Петербург). Определение концентрации общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов

высокой плотности в плазме крови проводили при помощи биохимических методов с использованием тест-наборов фирмы «Витал-Диагностикс» (Россия) на биохимическом анализаторе “Stat Fax 1904 Plus” (США). Определение мочевой кислоты, креатинина, мочевины и остаточного азота крови, общего белка, альбумина, активность ферментов аланин- и аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы проводили при помощи тест-наборов фирмы «Витал-Диагностикс» (Россия) на биохимическом анализаторе “Stat Fax 1904 Plus” (США).

Резистентность к инсулину определяли путем подкожной инъекции 0,5 ЕД инсулина Actrapid Human на 1 кг массы тела животного и через 45 и 90 минут определяли уровень гликемии. Определение толерантности к глюкозе выполняли в/ж введением животным 2 г сахара на 1 кг массы тела. Через 60 и 180 минут анализировали уровень глюкозы в крови (ммоль/л).

Все экспериментальные протоколы были выполнены в соответствии с Европейской конвенцией об охране позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Совет Европы, 1986, ETS №123).

На проведение экспериментальных исследований получено разрешение локального этического комитета ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и Комитета биомедицинской этики Академии медицинских наук при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.

2.3. Подготовка экстрактов исследуемых образцов и выделение изолированных соединений

Все исследования изучаемых образцов растений *in vitro* проводили на базе Цинзяньского технического института физики и химии АН КНР (Урумчи) в период март-апрель 2017 года. Подготовку экстрактов исследуемых образцов растений и изучение их химического состава проводили в Базовой лаборатории пищевых лекарственных растений и использования ресурсов, а также в Ключевой лаборатории растительных ресурсов и химии засушливых регионов Цинзяньского

технического института физики и химии Академии наук Китайской Народной Республики.

Все использованные химикаты и реагенты были аналитического класса, и на протяжении всего эксперимента использовалась бидистиллированная вода. Были оценены различные комбинации этанола с водой (30%, 50%, 70%, 100%) и чистой водой, чтобы оптимизировать эффективность экстракции. Экстрагирование проводили с использованием обратного холодильника путём конденсирования паров, где достигался максимальный выход экстрактов. Экстракция проводилась с использованием оптимальных условий при различной длительности времени экстракции. Выход извлеченного экстракта максимально увеличивался до 3 ч экстрагирования и, при дальнейшем удлинении времени экстракции практически не увеличивался. Не наблюдалось значимой разницы в концентрации извлеченных экстрактов между 2-мя и 3-мя часами экстрагирования, а в случае использования 70% этанола, при 2-х часовой экстракции достигался больший выход, чем при 3-х часовой. Поэтому, для экономии энергии и времени, оптимальное время экстракции было установлено равным 2 часам.

Структуры чистых соединений были определены на основе 1D и 2D ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрического анализа их спектральных данных (MS (масс-спектрометрия), ^1H - и ^{13}C -ЯМР, включая HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence) — корреляция между химическими сдвигами протонов и химическими сдвигами ядер X; HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) — корреляция между протонами и ядрами X и DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer- позволяет различить сигналы четвертичных, метиновых, метиленовых и метильных атомов углерода в спектре ^{13}C) по сравнению с опубликованными литературными данными.

Все суммарные и чистые изолированные соединения исследовались на антиоксидантную и антидиабетическую активность.

2.4. Определение общего содержания полифенолов и флавоноидов

Все водные и водно-спиртовые экстракты (H_2O , 30%, 50%, 70%, 100% этанола), полученные после 2-х часового извлечения, использовали для количественного определения общих полифенолов, флавоноидов и их фармакологической активности. Общее количество полифенольных соединений оценивали как эквиваленты галловой кислоты, используя метод Фолина-Чокалтеу. Результаты исследований показали, что полифенольные соединения продуцировали комплекс голубого цвета с максимумом длины волны при 740 нм. Семь точек калибровочных кривых были построены с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и принудительной кривой с нулем. Кривая выявила значение R^2 равное 0,9956 и уравнение прямой линии ($y=10.909x$). Количественная оценка содержания полных флавоноидов была основана на образовании комплекса между AlCl_3 и флавоноидами, присутствующими в экстрактах. Была получена семиточечная калибровочная кривая с величиной R_2 равной 0,9971, с образованием прямолинейного уравнения ($y=9,157x$).

2.5. Определение антидиабетической и антиоксидантной активностей *in vitro*

Эксперименты *in vitro* для определения антидиабетической активности исследуемых суммарных экстрактов и изолированных соединений были проведены энзимным методом при помощи процедур ингибирования РТР-1В и α -глюкозидазы [Oboh G. et al., 2016; Tiong D.S. et al., 2013]. Сравнительную оценку антидиабетической активности проводили со значениями стандартных ферментов: РТР-1В-ингибирующего фермента 3-(3,5-дибromo-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-сульфоная кислота-(4-(тиазол-2-улсульфамильный)-фенил)-амид и акарбозы для α -глюкозидазы.

Антиоксидантную активность измеряли с использованием методики анализа абсорбции DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил), опубликованной в литературе [Zhou Y.X. et al., 2015; Jaradat N.A. et al., 2016]. Экстракты растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрации 100 мкг/мл. Различные

концентрации каждого экстракта были приготовлены в ДМСО. Раствор образца в разных концентрациях добавляли по 2,5 мл в каждую лунку 96-луночного планшета. В каждую лунку добавляли 1 мл 0,3 mM (миллимоль) раствора DPPH в этаноле для получения тестовых растворов. ДМСО (1 мл) добавляли для получения чистых растворов. Образец отрицательного контроля готовили смешиванием 1 мл раствора DPPH с 2,5 мл ДМСО. Растворы выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 30 мин. Абсорбция измерялась на длине волны 517 нм. В качестве стандартного образца использовали аскорбиновую кислоту (витамин С). Сравнительная оценка антиоксидантной активности экстрактов после 2-х часов экстракции проводилась со стандартным значением IC_{50} , у витамина С (более низкое значение IC_{50} подразумевает значительную антиоксидантную активность тестируемых образцов).

2.6. Исследования протеин-лигандных стыковок (in silico)

Исследования протеин-лигандных стыковок проводились на основе кристаллических структур двух человеческих протеинтирозинфосфатаз 1B (Hs PTP 1B, PDB 3CWE [Han Y. et al., 2008] и PDB 4Y14) [Krishnan N. et al., 2015] и двух кристаллических структур α -глюкозидазы (человеческая сахароза-изомальтаза, HsSI, PDB 3LPP [Sim L. et al., 2010] и человеческая мальтаз-глюкоамилаза, HsMGAM, PDB 3TOP [Ren L. et al., 2011]). До стыковки все молекулы растворителя и сокристаллизованные лиганды удалялись из структур. Расчёт молекулярной стыковки всех соединений с каждым из белков проводили с использованием программы Molegro Virtual Docker (версия 6.0.1, Molegro ApS, Aarhus, Denmark) [Thomsen R., Christensen M.H., 2006], со сферой радиусом 15 Å, достаточной, для вмещения полости, центрированной на участки связывания каждой структуры белка и возможности совершения поиска каждым лигандом. В исследованиях стыковки были использованы стандартные состояния протонирования белков на основе нейтрального pH. Каждый белок использовался как жёсткая модельная структура, релаксации белка не наблюдалось. Распределение зарядов на каждом белке были основаны только на стандартных

шаблонах в рамках программы Molegro Virtual Docker. Структура каждого лиганда была построена с использованием Spartan16 для Windows (версия 2.0.1, WavefunctionInc., Irvine, CA, USA). Для каждого лиганда была выполнена оптимизация конформационного поиска и геометрии с использованием поля силы MMFF [Halgren T.A., 1996]. При стыковке и последующей оптимизации схемы использовались модели гибких лигандов. Поиск и ранжирование переменных ориентаций каждого из лигандов проводились на основе их повторного ранжирования. Для каждого моделирования стыковки максимальное число итераций (повторов) для алгоритма стыковки было установлено на 1500, с максимальным размером популяции 50 и 30 для каждого лиганда. Порог RMSD (среднеквадратичное отклонение атомов в процессе) для нескольких позиций был установлен в 1.00Å. Сгенерированные позиции из каждого лиганда были отсортированы по расчетным баллам повторного ранжирования. Чтобы исправить известное смещение энергий стыковки (Edock) с увеличением молекулярной массы (MW) [Pan Y., 2003], мы также определили нормированную оценку стыковки (DSnorm) на основе молекулярного веса: $DSnorm = 7.2 \times Edock / MW^{1/3}$ [Snow Setzer M. et al., 2016].

2.7. Определение антимикробной активности

Исследование антимикробной активности исследуемых экстрактов проводили методом диффузии в агар с использованием трёх стандартных штаммов микроорганизмов, применяемых в исследовательских целях: факультативно-анаэробные грамположительные кокки *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (SA), факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки *Escherichia coli* ATCC 11229 (EC) и дрожжевые грибки *Candida albicans* ATCC 10231 (CA) производства «Microbiologics» (США). Предварительно выращенные при температуре 37°C стандартные культуры использовали для приготовления бактериальной суспензии на физиологическом растворе до требуемой концентрации (0,5 единиц стандарта мутности по McFarland). Взвеси микроорганизмов (1мл) наносили на поверхность агара в стерильных условиях и выдерживали при комнатной температуре 15-20

минут. Далее на чашке, содержащей микроорганизмы, проделывались семь лунок диаметром шесть миллиметров. В шесть лунок автоматической микропипеткой вносили экстракты исследуемых растений. В седьмую лунку вносили воду для инъекций, служившую контролем. Рост микроорганизмов оценивали через 16 часов инкубирования, причем SA и EC при $t^{\circ} 37^{\circ}\text{C}$, а CA при $t^{\circ} 30^{\circ}\text{C}$. Результаты антимикробной активности оценивались по диаметру роста бактерий вокруг лунки в мм. [K. Bozorov, 2014; L. Jiang, 2015].

2.8. Определение содержания микроэлементов

Исследование содержания микроэлементов проводили на базе Цинзяньского технического института физики и химии АН КНР с использованием микроволновой системы CEM MARS 5 | MARS5 Digestion Microwave System и спектрометра VARIAN VISTA PRO ICP-OES Spectrometer.

Кроме того, все собранные части растений, такие как семена, цветки, листья, стебли и корни, тщательно и обильно промывали дистиллированной водой и сушили в темноте в течение пяти недель. Высушенные части растений измельчали с использованием аппарата для измельчения. Порошки хранили в специальных контейнерах, в которых они были отправлены на исследование в Университет Сорбонны (Париж Cité-Paris 7, клиника Lariboisière, INSERM U965, 75010 Paris, France).

Экстракцию растений проводили с использованием раствора этанола (10г растительного порошка в 100 мл 70%-ного спирта) и выдерживали в условиях темноты в течение 3 недель в специальном аппарате (с периодическим помешиванием). Растворы порошков центрифугировали (5000 об/мин в течение 30 минут) для выделения супернатантов. Растворы растительных экстрактов высушивали и использовали для анализа металлов.

Для осаждения по 10-20 мкл каждого образца помещали в мультитягечные пластины (рис.2.8.1a). Затем пластины оставляли для высушивания и подготовки к анализу. Пластины покрывали углеродным слоем во избежание чрезмерного перегрева (рис. 2.8.1b), далее использовался спектроскоп EDX (Zeiss Ultra 55

FEG SEM, со сканирующим электронным микроскопом GEMIN, S260 (CAMBRIDGE) (рис.2.8.1с), для выявления состава образца. Для каждого образца измеряли от двух до трех зон. По окончании измерений данные были выражены в виде атомных и массовых процентов.

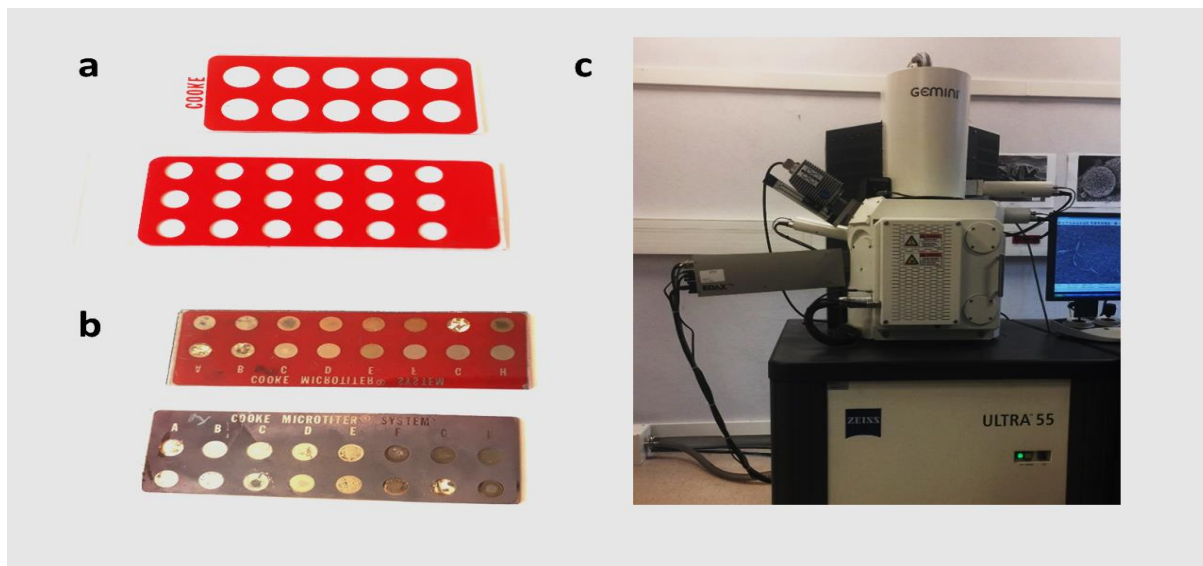


Рисунок - 2.8.1. а) мультиячеечные пластины; б) пластины с образцами; в) спектроскоп EDX

Энергодисперсионный рентгеновский анализ (EDX) представляет собой рентгеновский метод, используемый для идентификации элементного состава материалов. Для проведения наших исследований система EDX была прикреплена к сканирующему электронному микроскопу (SEM) [P. Stefanov, 1999; United States Environmental Protection Agency, 2002].

2.9. Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0.

Тип распределения количественных признаков определяли визуально (при построении гистограммы) и/или с применением критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественных признаков их описание проводили с помощью среднего арифметического значения (M) $\pm$ стандартная ошибка среднего (m). При непараметрическом – вместо величины

концентрации признака использовали логарифм этой концентрации, распределение которого было ближе к нормальному.

Качественные показатели представлены в долях (процентах), по ординальной (бальной) шкале и/или факту наличия признака. Гипотезу о равенстве средних двух несвязанных выборок проверяли с помощью двухвыборочного t-критерия Стьюдента [Ланг Т.А., Сесик М., 2011; Миронов А.Н. и др., 2012] с поправкой при статистически значимом тесте Levene на гомогенность дисперсий в случаях нормального распределения, при непараметрическом распределении данных – с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для сравнения средних величин двух связанных выборок использовали t-критерий для парных выборок, а при отличном от нормального распределения данных – критерий Уилкоксона.

Сравнение частотных признаков в независимых выборках выполнено с помощью критерия Пирсона χ^2 . Различие парных частотных признаков (значения до-после) определяли с помощью критерия МакНемара.

Проведен корреляционный анализ данных с определением коэффициента корреляции (r). В качестве критического уровня статистической значимости различий был принят уровень при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ВЛИЯНИЯ АЦИДНОГО ПИЩЕВОГО ПРОДУКТА НА ИНДУКЦИЮ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ (ПРИНЦИП ПОДОБНОЕ-ПОДОБНЫМ СОГЛАСНО УЧЕНИЮ АВИЦЕННЫ)

Проведено изучение влияния сока лимона, обладающего кислыми свойствами, на некоторые биохимические показатели организма кроликов.

Эксперименты были проведены на 25 кроликах обоих полов со средней массой 1,8-2,0 кг. В качестве диабетогена – ацидного продукта, использовали свежавыжатый натуральный лимонный сок (ЛС) Citrus limon (Citrus×Meyer Yui.Tanaka).

Были изучены следующие 3 группы экспериментальных животных:

1-я группа (n=10) – контрольные животные, которые содержались в обычных условиях вивария на стандартном пищевом рационе.

2-я группа (n=8) – опытная, ежедневно получавшая ЛС как ацидный продукт по 2 мл/на 1 кг массы тела внутривентриально (в/ж) в течение 14 дней.

3-я группа (n=7) – опытная, ежедневно получавшая ЛС как ацидный продукт по 5 мл/на 1 кг массы тела (в/ж) в течение 14 дней.

По окончании экспериментов у всех кроликов определяли резистентность к инсулину (ИР), путём подкожной инъекции 0,5ЕД инсулина Actrapid Human на 1 кг массы тела животного. Определение толерантности к глюкозе (ТГ) проводили в/ж введением животным 2 г сахара на 1 кг массы тела. Для оценки ИР через 45 и 90 минут анализировали уровень глюкозы в крови (ммоль/л), для оценки ТГ уровень гликемии определяли через 60 и 180 минут. Все экспериментальные протоколы были выполнены в соответствии с Европейской конвенцией об охране позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [Совет Европы, 1986, ETS №123].

Все образцы крови были собраны из краевых вен уха кроликов в гепариновые пробирки классическими методами. Определялись следующие

гематологические показатели: гликозилированный гемоглобин (Hb-A1c %, набор «Глюкогенотест», «Elta», Россия), уровень гликемии (диагностические комплекты Vital, Санкт-Петербург), холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), щелочная фосфатаза, мочевая кислота (МК), креатинин, мочевины, и остаточный азот крови, уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) крови, общий белок, альбумин, общий и связанный билирубин по общепринятым методикам. Определяли рН крови (аппарат «рН Marci-510», Франция) и рН мочи (аппарат рН-Биокан Санкт-Петербург).

Исследование рН крови и мочи по окончании 14-дневного эксперимента во 2-й и 3-й группах опытных животных показало, что в обеих экспериментальных группах наблюдается снижение данного показателя, т.е. имел место сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза как в крови, так и в моче (табл.3.1).

Таблица –3.1. Показатели рН крови и мочи у экспериментальных животных

Показатель		Уровни рН после в/ж применения ЛС					
		2 мл/кг			5 мл/кг		
		контроль	14 дней		контроль	14 дней	
рН крови	Абс знач	7.46±0.02	7.40±0.03	p=0.06	7.46±0.02	7.0±0.04	p=0.06
	Δ%		- 0.8%			-6.2%	
рН мочи	Абс знач	7.3±0.02	6.8±0.04	p=0.04	7.3±0.02	6.06±0.04	p=0.04
	Δ%		-6.8%			-16.9%	

Следует отметить, что при введении ЛС в количестве 5 мл/кг проявления метаболического ацидоза как в крови, так и в моче имели более выраженный характер по сравнению с дозировкой 2 мл/кг массы тела.

Для изучения развития предиабетического состояния у животных после введения ЛС, предварительно анализировали два параметра: глюкозу крови и гликолизированный гемоглобин - HbA1c (табл. 3.2).

Таблица – 3.2. Уровень гликемии и HbA1c у опытных животных

Показатели через 14 дней введения ЛС		Контроль (1)	2 мл/кг (2)	P _{2vs1}	5 мл/кг (3)	P _{3vs1}
Гликемия ммоль/л	Абс. знач	4.85±0.03	7.52±0.03	p<0.001	7.67±0.02	p<0.001
	Δ%		+55.0%		+58.1%	
HbA1c %	Абс. знач	4.30±0.05	6.50±0.04	p<0.001	7.41±0.03	p<0.001
	Δ%		+51.1%		+72.3%	

По окончании 2-х-недельного введения ЛС уровень глюкозы в крови увеличился на 55.0% у животных 2-й опытной группы, получавших 2 мл/кг ЛС, а у кроликов, получавших 5 мл/кг ЛС (3-я опытная группа) – на 58.1% по сравнению с контрольными показателями. Наблюдалось также достоверное увеличение уровня HbA1c на 51.1% и 72.3 % у 2-й и 3-й опытных групп соответственно. Описанные изменения свидетельствуют о развитии предиабетического состояния у опытных групп кроликов, получавших ЛС.

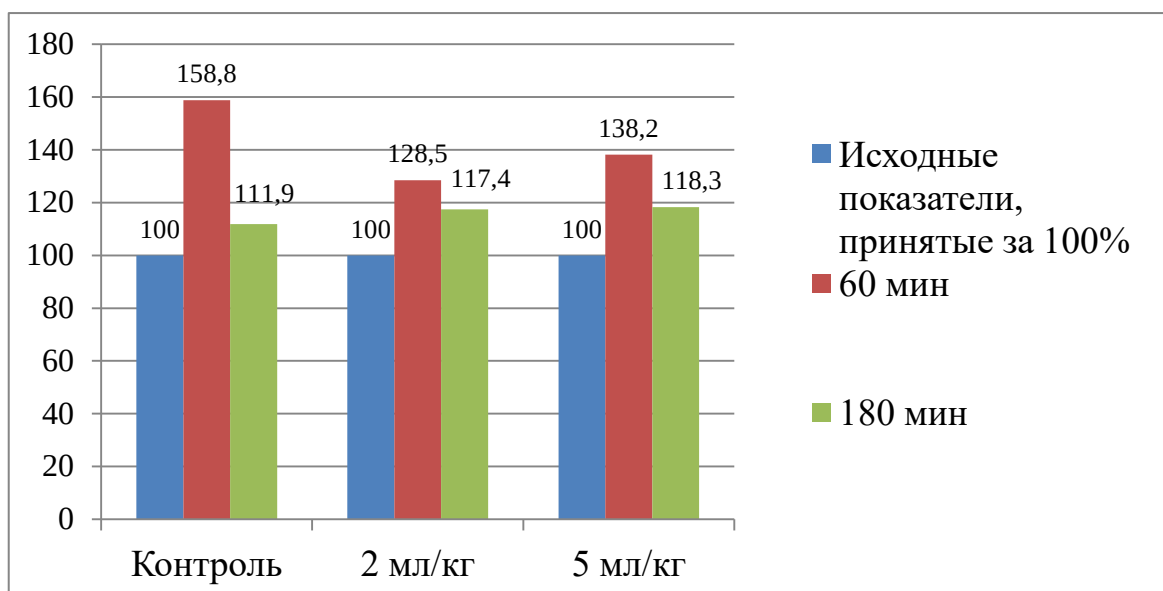
По окончании 14-дневного введения ЛС был проведен тест на ТГ в контрольной и опытных группах экспериментальных кроликов. Определение уровня гликемии в крови контрольных и обеих групп опытных (предиабетических) животных проводили через 60 и 180 минут после нагрузки сахаром в количестве 2 г/кг массы тела. Полученные результаты, представленные в таблице 3.3, показали, что в контроле происходит нормальная физиологическая утилизация глюкозы, тогда как у опытных кроликов уровень гликемии даже через 180 минут оставался выше нормы, причём у животных, получавших большую дозу ЛС, показатель был выше.

Как показано на рисунке 3.1, при сравнении результатов теста на ТГ у опытных животных с контрольными, данные которых принимались за 100%, сегрегация ТГ по дозе и времени показала, что гликемия увеличилась до 128,5% через 60 минут и до 117,4% через 180 минут для животных, получавших 2 мл/кг ЛС. Для кроликов, которым вводили 5 мл/кг ЛС через 60-180 минут, этот показатель увеличился до 138,2% и 118,3% соответственно.

Таблица – 3.3. Результаты теста на толерантность к глюкозе
у опытных животных

Группы животных		Уровень гликемии в ммоль/л при пероральном введении глюкозы				
		Исходные показатели 100% (1)	60 мин (2)	P _{2vs1}	180 мин (3)	P _{3vs1}
Контроль	Абс знач	4.85±0.03	7.7±0.02	p<0.001	5.43±0.03	p<0.001
	Δ%		+58,8%		+11.9%	
ЛС 2 мл/кг	Абс знач	7.41±0.03	9.52±0.05	p<0.001	8.70±0.04	p<0.001
	Δ%		+28.5%		+17.4%	
ЛС 5 мл/кг	Абс знач	7.67±0.02	10.6±0.02	p<0.001	9.08±0.03	p<0.001
	Δ%		+38.2%		+18.3%	

Эти результаты указывают на нарушение абсорбции глюкозы в крови опытных животных, получавших ацидный продукт питания.



Рисунок–3.1. Сравнительная характеристика результатов теста на толерантность к глюкозе в % (контрольные показатели приняты за 100%)

Таблица – 3.4. Результаты тестов на ИР у экспериментальных животных

Серии экспериментов		Глюкоза крови %				
		Исходные 100% (1)	Через 45мин (2)	Через 90 мин (3)	P _{2vs1}	P _{3vs1}
Контроль	Абс знач	4.4±0.07	3.8±0.01	3.6±0.07	p<0.001	p<0.001
	Δ%	100%	-13.6%	-18.1%	p<0.001	p<0.001
2 мл/кг ЛС	Абс знач	6.5±0.04	6.2±0.06	5.7±0.04	p<0.001	p<0.001
	Δ%	100%	- 4.6%	-12.3%	p<0.001	p<0.001
5 мл/кг ЛС	Абс знач	7.4±0.03	7.0±0.02	6.7±0.04	p<0.001	p<0.001
	Δ%	100%	- 5.4%	- 9.4%	p<0.001	p<0.001

При определении ИР подкожная инъекция инсулина показала значительное уменьшение уровня гликемии до 13.6% через 45 мин и до 18.1% через 90 мин в контрольной группе. У животных, получавших по 2 мл/кг ЛС, гликемия

снизилась на 4.6% и 12.3%, и у животных, получавших 5 мл/кг ЛС, только на 5.4% и 9.4% после 45 и 90 мин соответственно. Эти результаты согласуются с предыдущим наблюдением и указывают на диабетогенное действие регулярного употребления ЛС в течение 2-х недель (табл. 3.4)

На рис. 3.2 представлена сравнительная характеристика результатов ИР в экспериментальных группах животных по сравнению с данными контрольной группы (взятыми за 100%), через 45 и 90 минут после п/к введения инсулина.

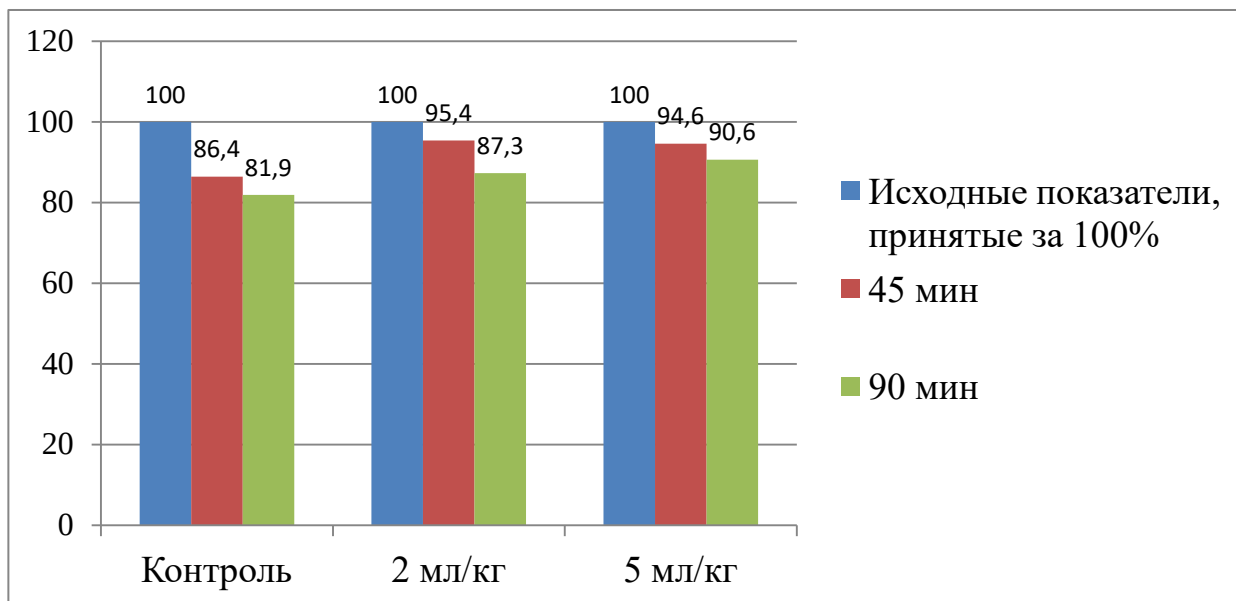


Рисунок – 3.2. Сравнительная характеристика результатов теста на инсулинорезистентность в % (контрольные показатели приняты за 100%)

Как видно из результатов, представленных в таблице 3.5, употребление в пищу ЛС в течение 14 дней вызывает также и изменения функций печени. Гепатотоксическое действие ЛС проявлялось увеличением уровней АЛТ с 36.2% до 70.6%, АСТ с 33.1% до 82.7% у животных, получавших 2 и 5 мл ЛС на 1 кг массы тела соответственно. Параллельно, выявилось уменьшение содержания белковых фракций сыворотки крови кроликов, при этом, уровень альбумина ($P < 0.05$) сыворотки крови статистически достоверно снижался в группе животных, получавших 5 мл ЛС на 1 кг массы тела (табл. 3.5, рис.3.3).

Таблица – 3.5. Изменение биохимических показателей функции печени у экспериментальных животных

Показатели через 14 дней введения ЛС		Контроль (1)	2 мл/кг (2)	5 мл/кг (3)	P _{2vs1}	P _{3vs1}
АЛТ ммоль/л	Абс.знач	131.0±0.5	178.5±0.5	223.5±0.7	p<0.001	p<0.001
	Δ%	100%	+36.2%	+70.6%		
АСТ ммоль/л	Абс.знач	62.1±0.6	82.7±0.4	113.5±0.4	p<0.001	p<0.001
	Δ%	100%	+33.1%	+82.7%		
Общий белок г/л	Абс.знач	47.7±0.2	44.7±0.9 (P<0.1)	37.7±0.6 (P<0.05)	н/д	н/д
	Δ%	100%	-6,3%	-21.0%		
Альбумин г/л	Абс.знач	31.3±0,2	30.6±0.5 (P<0.1)	35.8±0.2 (P<0.05)	н/д	p<0.05
	Δ%	100%	-2.2%	-14.4%		

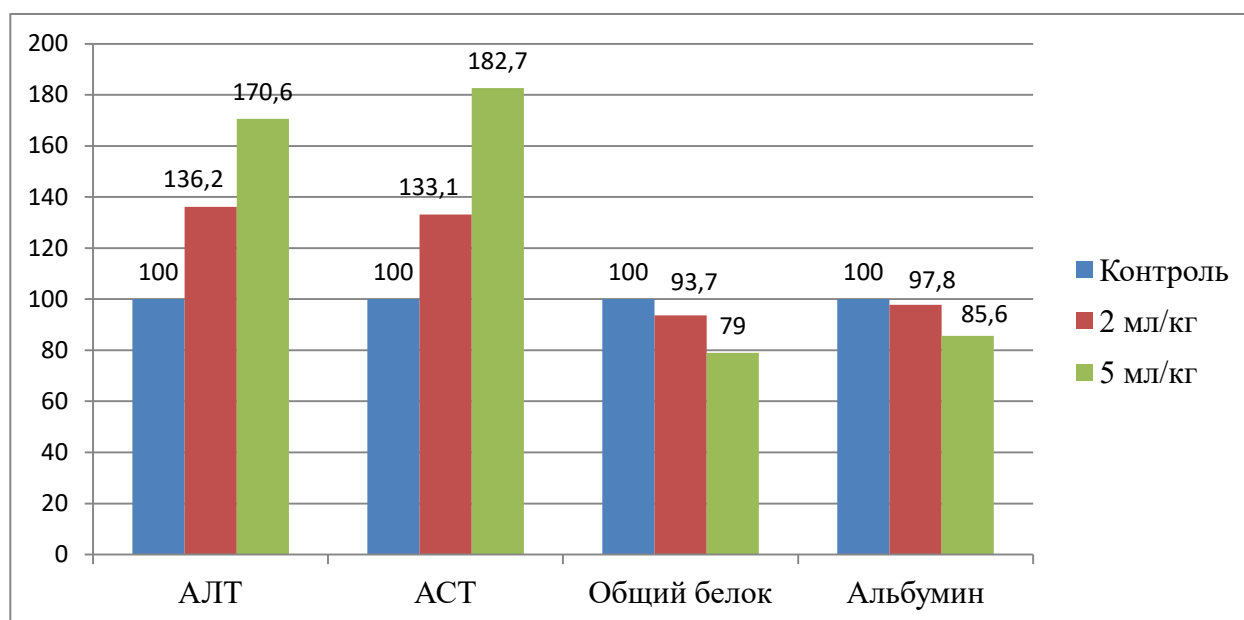


Рисунок – 3.3. Сравнительная характеристика печеночных ферментов и показателей протеинов в % (контрольные показатели приняты за 100%)

Как представлено в таблице 3.6, в результате двухнедельного введения ЛС уровень триглицеридов сыворотки крови повышался на 25 и 35% в зависимости от дозы ЛС, уровень холестерина увеличился на 16.1 и 24.1% соответственно, значения ЛПНП увеличились на 14.5 и 26.4%, а уровень ЛПВП снизился на 2.4 и 19.0% соответственно у животных, получавших 2 и 5 мл/кг ЛС (рис. 3.4).

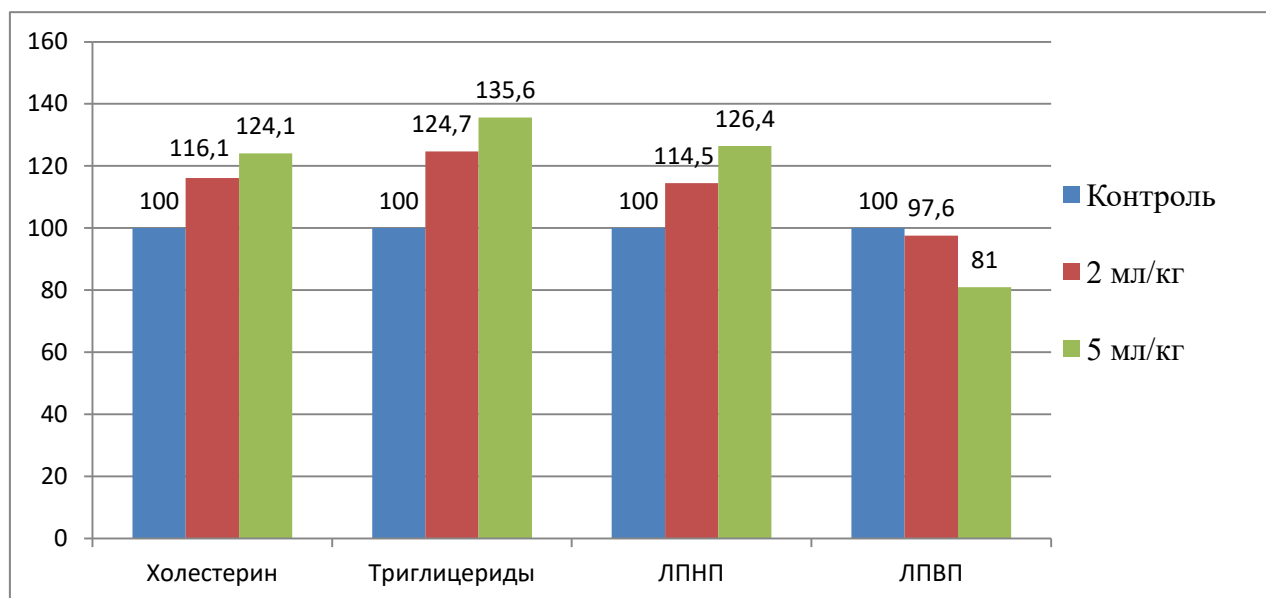


Рисунок – 3.4. Сравнительная характеристика показателей липидного обмена в % (контрольные показатели приняты за 100%)

Для изучения изменений физиологии почек под влиянием ЛС проведено изучение уровней мочевой кислоты, креатинина, мочевины и остаточного азота в крови. Как показано на рисунке 3.5, введение 2 мл/кг ЛС значительно увеличивало уровень мочевой кислоты. Уровни креатинина, мочевины и остаточного азота не изменялись. Через 2 недели введения ЛС по 5 мл/кг содержания мочевой кислоты, креатинина и мочевины в крови заметно увеличились на 25-30%, а уровень остаточного азота практически не изменялся. Эти результаты показывают, что употребление в пищу окисляющего продукта питания (ЛС) существенно изменило показатели функционирования почек, соответствуя проявлениям, характерным для предиабета.

Таблица – 3.6. Изменения показателей липидного обмена у экспериментальных кроликов

Показатели через 14 дней введения ЛС		Контроль (1)	2 мл/кг (2)	5 мл/кг (3)	P _{2vs1}	P _{3vs1}
Холестерин ммоль/л	Абс знач	1.24±0.7	1.44±0.8	1.54±0.5	н/д	н/д
	Δ%	100%	+16.1%	+24.1%		
Триглицериды ммоль/л	Абс знач	101.2±5.7	126.2±3.4	137.2±7.8	н/д	н/д
	Δ%	100%	+24.7%	+35.6%		
ЛПНП ммоль/л	Абс знач	220±6.8	252±5.9	278±4.7	н/д	P<0.05
	Δ%	100%	+14.5%	+26.4%		
ЛПВП ммоль/л	Абс знач	9.76±0.5	9.52±0.8	7.9±0.7	н/д	н/д
	Δ%	100%	- 2.45%	- 19.0%		

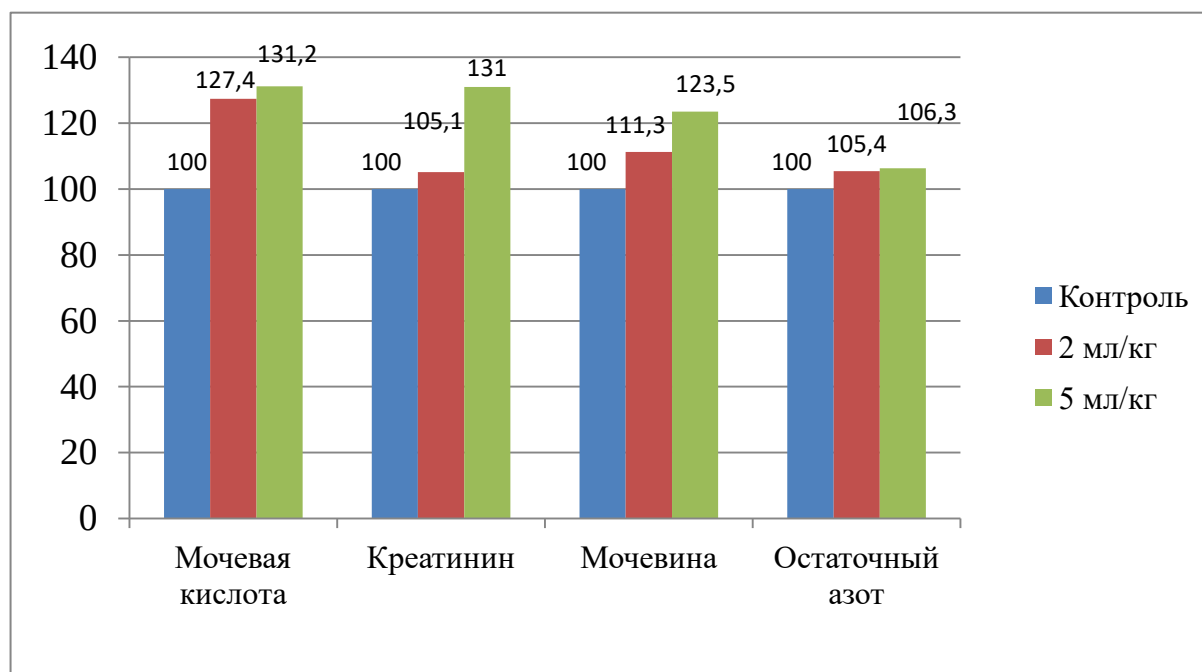


Рисунок - 3.5. Сравнительная характеристика показателей функциональной активности почек в % (контрольные показатели приняты за 100%)

Таким образом, в данном экспериментальном исследовании мы представили лабораторные результаты влияния кислого пищевого продукта на индукцию инсулинорезистентности на животных и продемонстрировали, что введение лимонного сока в течение двух недель статистически значительно изменяет уровни гликемии и гликозилированного гемоглобина в крови ($p < 0,001$).

Полученные в эксперименте результаты подтверждают диабетогенные последствия употребления кислых продуктов питания, способствующих изменению pH крови и мочи, увеличению уровня сахара и гликолизированного гемоглобина в крови.

По результатам проведенного экспериментального исследования получен патент «Способ экспериментального моделирования инсулинорезистентности». Регистрационный № 1901282 от 15.02.2019.

Следует отметить, что лимон считается полезным продуктом питания, средством лечения простудных заболеваний, СД и т.д. Часто по рекомендации врачей или с целью самолечения, жителями Таджикистана лимон достаточно широко употребляется в пищу, учитывая выращивание сочных сортов, дешевизну и круглогодичную доступность продукта.

ГЛАВА 4

БЕССМЕРТНИК ТЯНЬ-ШАНЬСКИЙ – *HELICHRYSUM THIANSHANICUM* REGEL. (цветы и листья) (ПРИНЦИП ПРОТИВОПОЛОЖНОЕ ПРОТИВОПОЛОЖНЫМ СОГЛАСНО УЧЕНИЮ АВИЦЕННЫ)

Исследованы антидиабетические свойства настоя и экстракта цветков бессмертника тянь-шаньского, собранных в Дарвазском районе (2400м над уровнем моря) Республики Таджикистан в июле-августе 2016-2017 годов, в экспериментах *in vivo* при инсулинорезистентности и аллоксангидратовом диабете у разных лабораторных животных.

Настой цветков растения готовили по нижеследующей методике. В 100 мл деминерализованной воды добавляли 10 г растения и выдерживали на водяной бане в течение 15 мин, далее настаивали в течение 45 мин. Затем настой фильтровали стандартной фильтровальной бумагой и сохраняли в холодильной камере при t 4-8°C, используя в экспериментах не более трёх дней.

4.1. Изучение настоя 1:10 бессмертника тянь-шаньского при инсулинорезистентности, экспериментально вызванной лимонным соком

Проведено экспериментальное изучение настоя 1:10 бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel., цветы и листья) у группы животных с инсулинорезистентностью, экспериментально вызванной лимонным соком.

Для выявления антидиабетических эффектов настоя цветков и листьев бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) были изучены 3 группы экспериментальных кроликов обоих полов (всего 30), средней массой 1,8 – 2,0 кг:

1-я группа (n=10) – контрольные животные, содержались в обычных условиях вивария на стандартном пищевом рационе (интактные).

2-я группа (n=10) – опытная группа кроликов, которым на протяжении 14 дней ежедневно однократно в/ж вводили свежавыжатый ЛС в количестве 2

мл/кг массы тела (моделирование экспериментального предиабета).

3-я группа (n=10) – опытная группа кроликов с экспериментальным предиабетом, которым на протяжении 14 дней ежедневно параллельно с 2 мл ЛС вводили настой (1:10) бессмертника (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) по 2 мл на 1 кг массы тела (в/ж).

При проведении экспериментов у всех животных определяли рН крови и мочи; резистентность к инсулину и толерантность к глюкозе; показатели, отражающие состояние углеводного, липидного и белкового обменов; функциональной активности печени, почек и отдельных ферментов. Полученные в ходе исследования результаты показали, что введение экспериментальным животным с моделью предиабета, вызванного лимонным соком в течение 14 дней настоя бессмертника приводит к повышению рН крови на 5,2Δ%; статистически значимому снижению уровня глюкозы в крови ($p<0,05$) и гликолизированного гемоглобина ($p<0,05$). Влияние на синтетическую функцию печени проявилось статистически значимым повышением уровня общего белка ($p<0,05$), так же отмечено некоторое повышение уровня альбумина, которое не явилось статистически значимым. На фоне использования у животных с экспериментальной моделью предиабета настоя бессмертника отмечено снижение уровня АЛТ на 27 Δ%; АСТ на 15,2Δ%, щелочной фосфатазы на 34Δ%; а так же статистически значимое снижение уровня холестерина ($p<0,05$). Значимое снижение уровня общего билирубина (22,2Δ%) и связанного билирубина (18,7Δ%). Кроме того, применение настоя бессмертника привело к снижению уровня мочевины в 1,6 раза и мочевой кислоты в 1,61 раза (таблица 4.1.1).

Таким образом, анализ данных лабораторного обследования экспериментальных животных показал, что пероральный приём настоя *Helichrysum thianschanicum* Regel. нейтрализует предиабетогенное действие лимонного сока, оказывает гипогликемическое действие, гепатопротекторный и антихолестериновый эффекты.

Таблица – 4.1.1. Сравнительный анализ лабораторных показателей у животных: интактных, с экспериментальным предиабетом, и при параллельном введении настоя (1:10) бессмертника на протяжении 14 дней

№	Показатель	Контроль Интактные животные (1)	Животные с экспериментальным предиабетом (2)		Животные с экспериментальным предиабетом + настой бессмертника (3)		P_{2vs1}	P_{3vs1}	P_{3vs2}
			Абсолютное значение	$\Delta\%$	Абсолютное значение	$\Delta\%$			
1	рН крови	7.3±0.01	7.0±0.04	-4.1%	7.36±0.04	+5.2%	$p<0.05$	н/д	н/д
2	Глюкоза ммоль/л	5.0±0.2	6.8±0.1	+36%	5.2±0.2	-19.1%	$p<0.01$	н/д	$p<0.05$
3	HbA1c %	4.3±0.1	7.5±0.2	+74.4%	6.3±0.3	-2.7%	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.05$
4	Общий белок г/л	64.2±1.2	54.1±1.5	-16%	60.7±2.3	+12%	$p<0.05$	н/д	$p<0.05$
5	Альбумин г/л	36.8±1.3	34.1±1.5	-7.3%	36.5±2.1	+7.04%	н/д	н/д	н/д
6	АЛТ ммоль/л	150.3±3.2	249.6±2.5	+66.06%	183.2±3.03	-27%	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.05$

7	АСТ ммоль/л	127.1±4.5	223.1±5.4	+76%	189.2±4.12	-15.2%	p<0.001	p<0.001	p<0.01
8	Холестерин ммоль/л	3.3±0.1	3.9±0.4	+18.2%	2.5±0.2	-35.9%	н/д	p<0.05	p<0.05
9	Щелочная фосфатаза Е/л	81.7±7.3	164±3.5	+100.7%	98±2.45	-34%	p<0.01	н/д	p<0.05
10	Общий билирубин мкмоль/л	13.12±1.2	21.33±1.5	+62.6%	16.6±1.3	-22.2%	p<0.05	н/д	p<0.05
11	Связанный билирубин мкмоль/л	8.03±0.6	16.6±1.5	+106.7%	13.5±0.9	-18.7%	p<0.05	p<0.05	н/д
12	Калий (K ⁺) ммоль/л	5.3±0.05	3.8±0.1	-28.3%	5.5±0.7	+44.7%	p<0.05	н/д	p<0.05
13	α-Амилаза Е/л	5.5±0.5	11.8±0.7	+114.5%	9.8±0.8	-17%	p<0.05	н/д	н/д
14	Мочевина ммоль/л	4.33±0.4	6.31±0.5	45.7%	3.92±0.4	-37.8%	p<0.05	н/д	p<0.05
15	Мочевая кислота ммоль/л	200±10.0	332±8.0	+66%	206±14.0	-37.9%	p<0.05	н/д	p<0.05
16	Креатинин ммоль/л	30.9±1.8	37.3±1.5	20.7%	35.7±2.4	-4.3%	н/д	н/д	н/д

4.2. Изучение настоя 1:10 бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) у экспериментальных животных с аллоксангидратовым диабетом

Проведено экспериментальное изучение влияния на лабораторные показатели настоя 1:10 бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel., цветы и листья) у 36 белых беспородных крыс обоего пола массой 180-220 граммов, у которых после 15-18-часового голодания вызывали аллоксангидратовый диабет.

Животные были распределены на следующие 3 серии по 12 животных в каждой:

1-я группа – интактные крысы, содержащиеся в обычных условиях вивария на стандартном пищевом рационе и получавшие в/ж дистиллированную воду ежедневно по 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней;

2 группа – контрольные (нелеченые) животные с аллоксангидратовым диабетом, получавшие в/ж дистиллированную воду ежедневно по 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней;

3 группа – опытные крысы (леченые), с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом, получавшие настой бессмертника из расчёта 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней.

Моделирование экспериментального аллоксангидратового диабета и введение настоя бессмертника привело к изменениям биохимических показателей, представленных в таблице 4.2.1. Сравнительная характеристика данных, представленных в таблице 4.2.1 выявила, что у крыс с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом показатели pH крови через две недели после моделирования диабета были снижены на 5,7%, подтвердив сдвиг КОС в сторону ацидоза. Уровень гликемии значительно увеличился, достоверно превысив контрольные показатели более чем в два раза 206,3Δ%, уровень гликолизированного гемоглобина превысил соответствующий показатель у интактных животных на 19,1Δ%.

Таблица 4.2.1 – Сравнительный анализ лабораторных показателей у животных с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом и при параллельном введении настоя (1:10) бессмертника на протяжении 14 дней

№	Показатель	Контроль Интактные животные (по 0,5 мл/100 г дистил.вода (1)	Животные с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом (по 0,5 мл/100 г дистил.вода) (2)		Животные с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом (настой 1:10 бессмертника по 0,5 мл/100 г) (3)		P _{2vs1}	P _{3vs1}	P _{3vs2}
			Абсолютное значение	Δ%	Абсолютное значение	Δ%			
1	рН крови	7.19±0.1	6.79±0.3	-5.7%	7.47±0.2	+10.0%	н/д	н/д	н/д
2	Глюкоза, ммоль/л	6.3±0.4	19.3±1.5	+206.3%	11.2±0.7	-41.9%	p<0.01	p<0.05	p<0.05
3	НbA1с, %	6.8±0.1	8.1±0.2	+19.1%	5.5±0.2	-32.1%	p<0.05	p<0.05	p<0.05
4	Общий белок, г/л	72.06±1.9	65.92±1.7	-8.5%	71.6±2.4	+8.6%	p<0.05	н/д	н/д
5	Альбумин, г/л	64.3±2.3	59.1±2.04	-8.2%	60.9±1.4	+3.08%	н/д	н/д	н/д
6	Амилаза, Е/л	458.4±9.3	537.4±8.9	+17.23%	430.3±10.4	-19.9%	P<0.05	P<0.05	н/д
7	Кальций, ммоль/л	3.03±0.1	2.89±0.2	-4.62%	3.13±0.1	+8.3%	н/д	н/д	н/д
8	Холестерин, ммоль/л	3.19±0.04	3.78±0.09	+18.5%	3.46±0.6	-8.5%	н/д	н/д	н/д

9	Триглицериды, ммоль/л	0.51±0.05	1.18±0.07	+131.4%	0.74±0.07	-37.3%	p<0.05	p<0.05	p<0.05
10	ЛПВП, ммоль/л	2.7±0.2	1.8±0.2	-33.3%	8.9±0.4	+394%	н/д	p<0.05	p<0.05
11	АЛТ, Е/л	218.9±8.3	244.5±10.3	+11.7%	85.6±5.4	-54.9%	н/д	p<0.05	p<0.05
12	АСТ, Е/л	93.05±7.4	165.1±8.7	+77.4%	72.1±5.1	-55.5%	p<0.05	p<0.05	p<0.05
13	Общий билирубин мкмоль/л	14.5±1.07	20.8±2.0	+43.2%	10.4±2.01	-37.7%	p<0.05	н/д	p<0.05
14	Мочевина, ммоль/л	7.79±0.1	9.36±0.12	+20.2%	5.66±0.14	-39.4%	н/д	н/д	p<0.05
15	Мочевая кислота ммоль/л	200±11.1	332±8.18	+66%	229±12.4	-31.1%	p<0.05	н/д	p<0.05
16	Креатинин, ммоль/л	47.2±7.5	56.7±5.01	+19.9%	53.4±4.1	-5.7%	н/д	н/д	н/д

Внутрижелудочное введение исследуемого настоя бессмертника животным с экспериментальным диабетом на протяжении 14 дней привело к выраженному изменению уровня рН до уровня $7,47 \pm 0,04$, что превысило данный показатель даже у интактных животных. Одновременно наблюдалась выраженная тенденция к снижению уровня глюкозы и гликолизированного гемоглобина у получавших настой животных с диабетом, соответственно на $41,9\Delta\%$ и $32,1\Delta\%$ по сравнению с нелеченой группой крыс.

Исследование метаболизм-корректирующего действия настоя бессмертника оценивали по изменениям показателей обмена, представленным в таблице 4.2.1. Содержание общего белка и альбумина у животных с экспериментальным диабетом снизилось практически в равной степени на $8,5\Delta\%$ и $8,2\Delta\%$ соответственно. Уровень кальция в крови также уменьшился на $4,62\Delta\%$ по сравнению с интактными крысами. Определение уровня амилазы в крови для оценки состояния функциональной активности поджелудочной железы выявило выраженное увеличение показателя на $17,23\%$ по сравнению с данными интактной группы животных. Двухнедельное введение исследуемого настоя показало тенденцию к нормализации, приблизив показатели белкового и минерального обмена к таковым у интактных животных. Регуляция баланса ионов кальция для физиологического функционирования и построения костной ткани, процессов возбудимости нервной системы, сократимости мышц, активизации ряда кальций-зависимых ферментов и гормонов, как в норме, так и в патогенезе СД, имеет важное значение для корректировки метаболических нарушений. Выявлено значительное снижение уровня амилазы у диабетических крыс после введения настоя бессмертника (практически на $20\Delta\%$).

Анализ функциональной активности почек при экспериментальном диабете подтвердил развившиеся нарушения со стороны азотистого обмена и фильтрационной функции почек. Показатели мочевины и креатинина у животных с экспериментальным диабетом превысили соответствующие

данные у интактных крыс на 20Δ%, а уровень мочевой кислоты статистически достоверно увеличился (на 66Δ%) и составил $332 \pm 0,08$ (против $200 \pm 0,01$) ммоль/л у интактных животных (табл. 4.2.1).

Изучение особенностей азотистого обмена после 2-х недельного применения настоя бессмертника выявило достоверное снижение уровня мочевины в сыворотке крови по сравнению с данными 2-й группы крыс. Уровень мочевой кислоты также значительно снизился (на 31,1Δ%) по сравнению с соответствующим показателем у животных с экспериментальным диабетом. Уровень креатинина также проявил тенденцию к снижению. Изменения всех этих биохимических параметров подтвердили положительное влияние настоя бессмертника (1:10) на азотистый обмен и функции почек при аллоксангидратовом диабете.

Известно, что при диабете также нарушаются функции печени, что сопровождается изменениями не только углеводного обмена, но и нарушениями метаболизма липидов и печеночных ферментов.

Показатели уровней атерогенных липидов значительно превысили контрольные показатели у животных с экспериментальным диабетом, причем данные уровня триглицеридов более чем в два раза выше соответствующего показателя у интактных животных. Значение ЛПВП, наоборот, значительно снизилось (на 33,3Δ%) у опытных животных 2-й группы с аллоксангидратовым диабетом. Средние показатели уровня холестерина у крыс с диабетом составили $3,78 \pm 0,01$ ммоль/л, что соответствовало повышению данного параметра по сравнению с интактными животными на 18,5%Δ%. Исследование ферментативной активности печени выявило увеличение уровней ферментов АЛТ и АСТ, причём наиболее значительно (на 77,4Δ%) возрос показатель АСТ (табл.4.2.1). У животных с экспериментальным диабетом были отмечены также нарушения пигментного обмена, как одного из показателей дисфункции печени, в частности детоксикационной функции, проявившиеся достоверным увеличением уровня общего билирубина на 43,2Δ%.

Комплекс вышеописанных изменений, возникших у экспериментальных животных со стороны печени и соответствующий картине диабета, после введения настоя бессмертника выявил значительный терапевтический эффект. Гиполипидемические эффекты исследуемого лекарственного растения проявились в снижении уровней атерогенных липидов через 2 недели внутрижелудочного введения настоя. Средние показатели холестерина у леченых животных нормализовались, показатель триглицеридов также значительно снизился по сравнению с диабетическими животными на 37,3Δ%. Выраженный антиатерогенный эффект настоя бессмертника проявился достоверным увеличением среднего уровня ЛПВП в 4 раза по сравнению с опытными животными с диабетом и более чем в три раза, по сравнению с этим показателем у интактных крыс.

Уровни ферментов АЛТ и АСТ снизились на 55Δ% по сравнению с нелечеными животными, а средний показатель билирубина снизился на 38Δ%, практически приблизившись к контрольным значениям.

Опираясь на учение Авиценны о диабетогенезе, где диабет описывается как почечное заболевание и возникает в результате изменения «мизаджа» больного в «холодную» (ацидную) сторону, а также подчеркивается необходимость терапии не только почек, но и печени, мы уделили особое внимание метаболическим изменениям биохимических показателей, отражающих функциональную активность, прежде всего этих органов. Необходимо отметить, что Авиценна подчёркивал важность лечения печени при диабете, особо указывая врачу: «Знай, если ты ошибёшься при (лечении) печени, то твоя ошибка перейдёт на сосуды и затем на (всё) тело».

Как показали результаты нашего исследования, настоек цветков и листьев *Helichrysum thianschanicum* Regel. проявляет значительный антидиабетический и метаболизм-корректирующий эффекты, улучшая функции почек и печени, с достаточно выраженным антиатерогенным действием.

4.3. Исследование содержания некоторых наиболее важных макро- и микроэлементов в составе водного извлечения из сухого экстракта бессмертника

Учитывая то, что для экспериментов *in vivo* применялся водный препарат (настой 1:10) *Helichrysum thianschanicum* Regel., мы провели исследования содержания некоторых наиболее важных макро- и микроэлементов в составе водного извлечения из сухого экстракта растения (табл. 4.3.1).

Таблица 4.3.1 – Процентное содержание некоторых макро- и микроэлементов в водном извлечении сухого экстракта

Helichrysum thianschanicum Regel.

Образец	Процентное содержание щелочных эквивалентов (%)				
	К	Na	Ca	Mg	Zn
Экстракт H.thianschanicum	4.47	0.090	0.82	0.25	0.0032

Результаты определения процентного содержания минералов в составе водного извлечения из сухого экстракта бессмертника тянь-шаньского выявили наиболее высокое содержание калия на единицу объема исследуемого экстракта, которое превышало содержание кальция, второго по процентному содержанию элемента в составе изученного экстракта цветков растения, более, чем в 5 раз. Следует отметить также достаточно высокое процентное содержание солей магния в единице объема экстракта.

Наличие в исследуемом экстракте значительного содержания ошелачивающих элементов говорит о возможности применения данного вида растения для коррекции состояния ацидоза при диабете и других НИЗ, сопровождающихся изменениями КОС в сторону ацидоза и соответствующими метаболическими нарушениями.

В литературе высказывается мнение, что ряд лечебных эффектов, в том числе антидиабетическое действие, вызываемое многими лекарственными растениями, обусловлено, прежде всего, возникающим под влиянием фитопрепаратов состоянием неспецифически повышенной сопротивляемости организма, которое «опосредуется нашими метаболитами, гормонами, медиаторами» [Барнаулов О.Д., 2011].

ГЛАВА 5

ЧЕРНУШКА ПОСЕВНАЯ *NIGELLA SATIVA* L. (надземные части) (ПРИНЦИП ПРОТИВОПОЛОЖНОЕ ПРОТИВОПОЛОЖНЫМ)

Чернушка посевная (*Nigella sativa* L.) – древнейшее лекарственное растение, широко применяемое в таджикской этномедицине и традиционной (классической) медицине, начиная с глубокой древности. Таджикское название этого растения – «сиёхдона» означает «чёрные семена». Это однолетнее травянистое растение семейства Лютиковых, культивируемое в пищевой промышленности. Используются семена и масло, в основном, как специи.

Сведения о лечебных свойствах чернушки посевной были собраны нами из отдельных данных, имеющихсся во всех 5 томах «Канона врачебной науки» и отдельных медицинских трактатов учёного.

Подробное описание характера «мизаджа» (натуры) и лечебных свойств чернушки посевной даны у Авиценны во второй книге «Канона врачебной науки» [Абу Али ибн Сина, 2012]. По сведениям учёного натура («мизадж») чернушки горячая и сухая в третьей степени. Она имеет «едкий» (щелочной – М.Ш.) характер, открывает слизь, т.е. действует как отхаркивающее, рассеивает ветры и вздутия (ветрогонное действие) и очищает внутреннюю среду организма. По описаниям Авиценны, она сводит свисающие книзу бородавки, родимые пятна, пигментации и депигментации [Айса Х.А. и др. 2014]. Чернушку, выдержанную в уксусе, прикладывали на «молочные» прыщи, слизистые и твёрдые опухоли, ею смазывали лоб больным, страдающим «холодной» головной болью. Ибн Сина рекомендовал чернушку для лечения катаракты, бронхиальной астмы, желче- и мочекаменной болезней, глистных инвазий, диабета. В трактате «ал-Вохия» он писал, что чернушка эффективна при асците, геморрое и многих других заболеваниях, возникающих на фоне ослабления защитных сил организма. Он рекомендовал добавлять в пищу кормящих матерей семена чернушки,

наряду с фенхелем и укропом в качестве средств, стимулирующих выделение молока, а отвар из семян чернушки посевной применять при половом бессилии.

Авиценна включал семена чернушки в состав многих сложных лекарств, которые применялись как средства, «уравновешивающие мизадж», как противовоспалительные и эндоочищающие препараты, способствующие заживлению ран.

Имеются сведения об антидиабетической активности семян и масла чернушки посевной, однако надземная часть растения не подвергалась исследованиям на наличие подобного эффекта.

5.1. Изучение свежеприготовленного настоя (1:10) надземных частей и отвара семян (1:10) растения чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) у экспериментальных животных с аллоксангидратовым диабетом.

Для изучения антидиабетических свойств надземной части *Nigella sativa* L. (NSL) были проведены эксперименты на 48 белых беспородных лабораторных крысах-самцах со средней массой тела 150-220 граммов. Все животные содержались в одинаковых условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Животные были разделены на 4 группы по 12 крыс в каждой. Первая группа – интактные животные, которые служили контролем, получали 0.2 мл дистиллированной воды внутрижелудочно (в/ж) на каждые 100 граммов массы тела. Вторая, третья и четвертая группы белых крыс – опытные животные, у которых моделировали аллоксангидратовый диабет, динамика развития которого всесторонне изучалась нашими учеными [Нуралиев Ю.Н., 2015; Шарофова М.У., 2017, 2018]. Преимущество данной модели заключается в том, что у опытных животных за короткий срок возникают значимые нарушения со стороны обмена углеводов, жиров, белков, минералов, а также признаки дисфункций со стороны поджелудочной железы, печени, почек, сосудистой и иммунной систем, соответствующих изменениям при сахарном диабете. Вторая группа

животных в последующем получала по 0.2 мл/кг массы тела дистиллированной воды (в/ж) в течение 14 дней (нелеченый экспериментальный диабет). Третья группа опытных животных (леченые) с целью оценки антидиабетической активности чернушки посевной, получала по 0.2 мл/100г массы тела свежеприготовленный настой (1:10) надземных частей [ГФ СССР, XI, 1990] растения (далее настой NSL). Четвёртой группе крыс вводили отвар семян (1:10) растения (далее отвар NSL) по 0.2 мл/100 г массы тела ежедневно в/ж, начиная с первого дня после введения аллоксангидрата в течение 14 дней. По окончании эксперимента у всех животных оценивали биохимические показатели, представленные в таблицах.

По результатам нашего исследования, наблюдалось снижение показателя рН крови у опытной группы крыс с экспериментальным диабетом, по сравнению с интактными животными, выявив тенденцию к развитию ацидоза, тогда как в группах, получавших настой NSL или отвар NSL, отмечалась нормализация данного показателя. Следует отметить, что в группе крыс, получавших отвар семян растения, сдвиг показателя в щелочную сторону был более выражен (таблица 5.1.1). Полученные данные подтвердили ощелачивающее действие исследуемых препаратов чернушки посевной.

Определение уровня глюкозы в крови опытных животных на 14-й день выявило значительную гипергликемию в группе с аллоксангидратовым диабетом ($19,26 \pm 0,01$), более, чем в три раза превысившую данный показатель ($P < 0,01$) у интактных крыс ($6,32 \pm 0,04$), что подтвердило развитие ярко выраженного экспериментального диабета. В то же время эти показатели в обеих группах животных, получавших настой и отвар NSL, практически нормализовались и составили соответственно $8,54 \pm 0,04$ и $7,67 \pm 0,04$ в 3-й и 4-й группах опытных крыс. Показатель гликолизированного гемоглобина увеличился во 2-й группе на 18,9%, достоверно превысив соответствующие значения у интактных животных. При определении HbA1c

после 14 дней применения отвара семян отмечено статистически значимое снижение данного показателя ($p < 0,05$), практически до уровня, определяемого у интактных животных (соответственно интактные животные – $6,81 \pm 0,15\%$; животные с экспериментальным диабетом, принимавшие отвар семян – $6,82 \pm 0,15\%$). У экспериментальных животных, получавших настой, так же отмечено снижение уровня HbA1c (до $7,26 \pm 0,14\%$), которое не явилось статистически значимым (табл. 5.1.1).

О гепатопротекторном и панкреатозащитном действии отвара и настоя чернушки при аллоксановом диабете судили по содержанию общего белка и альбумина, а также по активности таких ферментов, как аспарат-аминотрансфераза (АСТ) и аланин-аминотрансфераза (АЛТ), по уровню амилазы в сыворотке крови контрольных и опытных кроликов, определение которых проводили на 14 сутки от начала лечения. Как видно из таблицы 5.1.1 при моделировании аллоксангидратового диабета у опытных животных наблюдалось статистически достоверное уменьшение показателей общего белка ($p < 0,05$), по сравнению с интактными животными, что является характерным проявлением гипопроteinемии при ацидозе и диабете. Показатель общего белка статистически значимо ($p < 0,05$) увеличился и в 3-й и в 4-й группах опытных животных (соответственно $74,6 \pm 2,04$ и $73,5 \pm 1,05$).

Оценка влияния препаратов чернушки посевной на функциональную активность печени, на основе сравнительного анализа изменений показателей ферментов АЛТ и АСТ у экспериментальных животных даёт основание предполагать наличие положительного гепатопротекторного эффекта исследуемых отвара и настоя на основании выявленной тенденции к нормализации. Однако, анализ полученных результатов позволяет предположить, что 14-дневное лечение данным препаратом, по всей видимости, недостаточно для полного восстановления уровня печеночных трансаминаз. Изучение функциональной активности амилазы крови у группы животных и её динамики в эксперименте, позволило нам оценивать панкреатопротекторные свойства испытуемых фитосредств, более

выраженные, по нашим данным, у настоя надземных частей чернушки посевной, по сравнению с отваром её семян. Так, уровень амилазы увеличился у крыс с экспериментальным диабетом более, чем на 17Δ%, а после применения фитосредств статистически значимо снизился, причём более выражено после лечения настоем (настой- $p<0.01$, отвар- $p<0.05$) (табл.5.1.1). Значимой динамики уровня кальция у экспериментальных животных за время наблюдения не выявлено.

В результате проведенных биохимических исследований было установлено, что при аллоксангидратовом диабете у подопытных животных, наряду с гипергликемией разной степени, возникают тяжелые нарушения и со стороны изученных показателей липидного обмена. Сравнительная характеристика изменений показателей липидного обмена у животных с аллоксангидратовым диабетом выявила увеличение уровня холестерина в процентном соотношении практически на 19Δ% (табл. 5.1.1), уровня триглицеридов - на 31Δ%, тогда как уровень ЛПВП снизился на 33Δ%, подтвердив наличие выраженных нарушений метаболизма липидов при экспериментальном диабете (рис. 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Сравнительный анализ лабораторных показателей у животных: на протяжении 14 дней

№	Показатель	Контроль Интактные животные (1)	Животные с экспериментальным диабетом (2)		Животные с экспериментальным диабетом + настой NSL 0,2 мл/100 г (3)		Животные с экспериментальным диабетом+ отвар NSL 0,2 мл/100 г (4)		P _{3vs2}	P _{4vs2}	P _{3vs4}
			Абсолютное значение	Δ%	Абсолютно е значение	Δ%	Абсолютное значение	Δ%			
1	рН крови	7.19±0.1	6.79±0.1	-5.7%	7.11±0.1	4.72%	7.24±0.2	+6.69%	н/д	p<0.05	н/д
2	Глюкоза ммоль/л	6.32±0.1	19.26±0.11	+204.7%	8.54±0.14	-55.6%	7,67±0,11	-60.2%	p<0.01	p<0.01	p<0.05
3	НbA1с %	6.81±0.15	8.1±0.21	+18.9%	7.26±0.14	-10.35%	6.82±0.15	-15.9%	н/д	p<0.05	н/д
4	Общий белок г/л	72.06±1.05	65.92±1.01	-8.52%	74.6±2.04	+13.2%	73.5±1.05	+7.04%	p<0.05	p<0.05	н/д
5	Альбумин г/л	64.32±1.5	59.06±1.2	-8.2%	60.82±2.3	+2.98%	65.74±2.1	+11.3%	н/д	н/д	н/д
6	АЛТ ммоль/л	93.05±3.4	165.0±4.1	+77.4%	114.9±3.04	-30.4%	122.5±3.5	-25.7%	p<0.01	p<0.01	н/д
7	АСТ ммоль/л	218.95±2.5	244.5±3.01	+11.7%	236.8±4. 5	-3.15%	241.9±4.6	-1.04%	н/д	н/д	н/д
8	Кальций	3.03±0.1	2.89±0.4	-4.62%	3.09±0.2	+6.74%	3.08±0.3	+6.57%	н/д	н/д	н/д

	ммоль/л										
9	α -Амилаза Е/л	458.38 $\pm$ 5.5	537.3 $\pm$ 6.7	+17.23%	372.2 $\pm$ 3.5	-30.7%	414.7 $\pm$ 4.5	-22.8%	p<0.01	p<0.05	p<0.05
10	Холестерин ммоль/л	3.19 $\pm$ 0.1	3.78 $\pm$ 0.1	+18.5%	2.61 $\pm$ 0.11	-30.9%	2.06 $\pm$ 0.12	-45.5%	p<0.05	p<0.05	p<0.05
11	Триглицериды ммоль/л	0.51 $\pm$ 0.06	1.18 $\pm$ 0.1	+131.4%	0.47 $\pm$ 0.1	-60.1%	0.44 $\pm$ 0.04	-62.99%	p<0.05	p<0.05	н/д
12	ЛПВП ммоль/л	2.7 $\pm$ 0.1	1.8 $\pm$ 0.1	-33.33%	3.28 $\pm$ 0.2	+82.2%	4.3 $\pm$ 0.08	+138.9%	p<0.05	p<0.05	н/д
13	Общий билирубин мкмоль/л	14.50 $\pm$ 0.7	20.77 $\pm$ 0.8	+43.2%	11.45 $\pm$ 0.6	-44.9%	13.45 $\pm$ 0.9	-35.2%	p<0.05	p<0.05	н/д
14	Связанный билирубин мкмоль/л	9.82 $\pm$ 0.7	14.64 $\pm$ 1.04	+49.13%	7.48 $\pm$ 1.04	-48.9%	8.66 $\pm$ 0.04	-40.9%	p<0.05	p<0.05	н/д
15	Мочевина ммоль/л	7.79 $\pm$ 0.2	9.36 $\pm$ 1.04	+20.2%	5.74 $\pm$ 0.1	-38.6%	7.82 $\pm$ 0.3	-16.4%	p<0.05	н/д	н/д
16	Креатинин мкмоль/л	47.2 $\pm$ 2.01	56.66 $\pm$ 3.1	+20.04%	52.18 $\pm$ 2.1	-7.9%	51.04 $\pm$ 3.2	-9.92%	н/д	н/д	н/д

Исследуемые параметры в группах опытных животных с диабетом, получавших лечение настоем NSL, продемонстрировали значимое улучшение показателей, по сравнению с нелечеными животными, для холестерина на 31 Δ % и для триглицеридов на 60 Δ % в 3-й группе опытных крыс.

Соответствующие показатели холестерина и триглицеридов более выраженно изменились в группе животных, получавших отвар-соответственно на 45,5 Δ % и 63 Δ %. Изменения уровня холестерина и триглицеридов на фоне приема как отвара чернушки, так и настоя явились статистически значимыми $p < 0.05$.

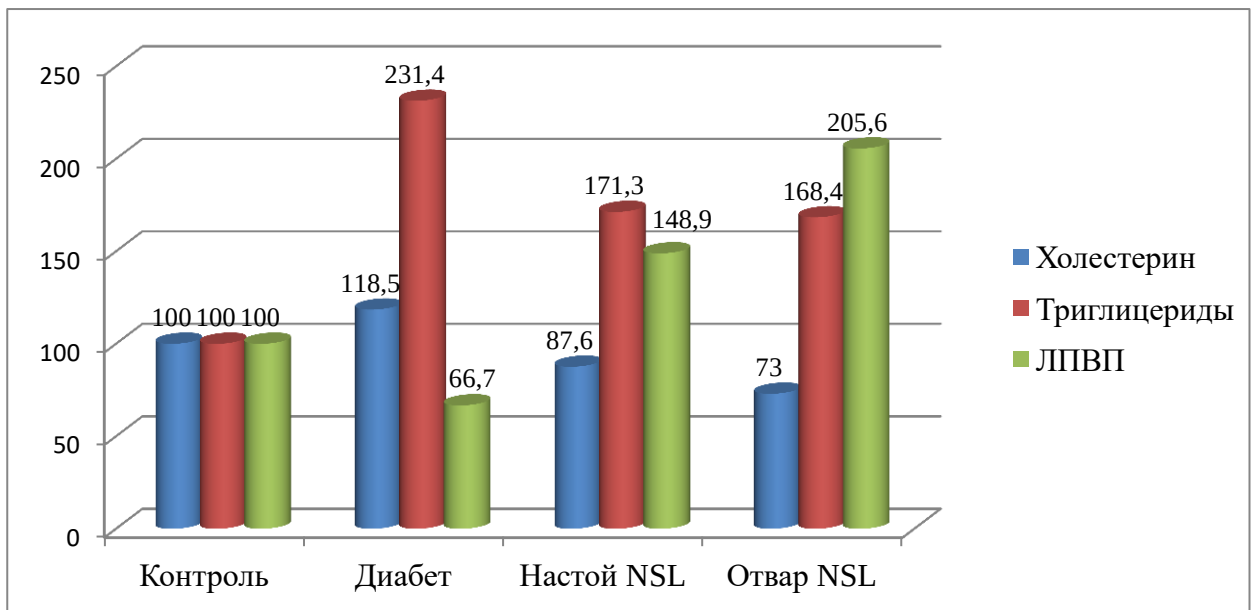


Рисунок – 5.1.1. Сравнительная характеристика показателей липидного обмена у опытных животных по сравнению с контрольными показателями

Достоверное повышение уровня ЛПВП наблюдалось в обеих группах животных, получавших препараты чернушки посевной, значительно превысив контрольные показатели, причём у животных, леченных отваром семян, показатель ЛПВП составил 139 Δ %, по сравнению с нелечеными, а лечение настоем увеличило уровень ЛПВП на 82,2 Δ % (табл. 5.1.1). Полученные результаты демонстрируют наличие антиатерогенного потенциала, как настоя из надземных частей, так и отвара семян исследуемого фитосредства.

На рисунке 5.1.2 представлена динамика показателей общего и связанного билирубина у экспериментальных животных, выявившая повышение обоих параметров у крыс с аллоксангидратовым диабетом. Так же наблюдается снижение уровня альбуминов в сыворотке крови, очевидно, связанное с нарушением функциональной активности гепатоцитов. При введении настоя или отвара NSL экспериментальным животным в течении 14 дней, выявлено статистически достоверное изменение уровня как связанного, так и общего билирубина ($p < 0.05$), несколько более выраженное при применении настоя NSL, чем введение отвара семян. Полученные данные подтверждают наличие гепатопротекторных свойств чернушки посевной.

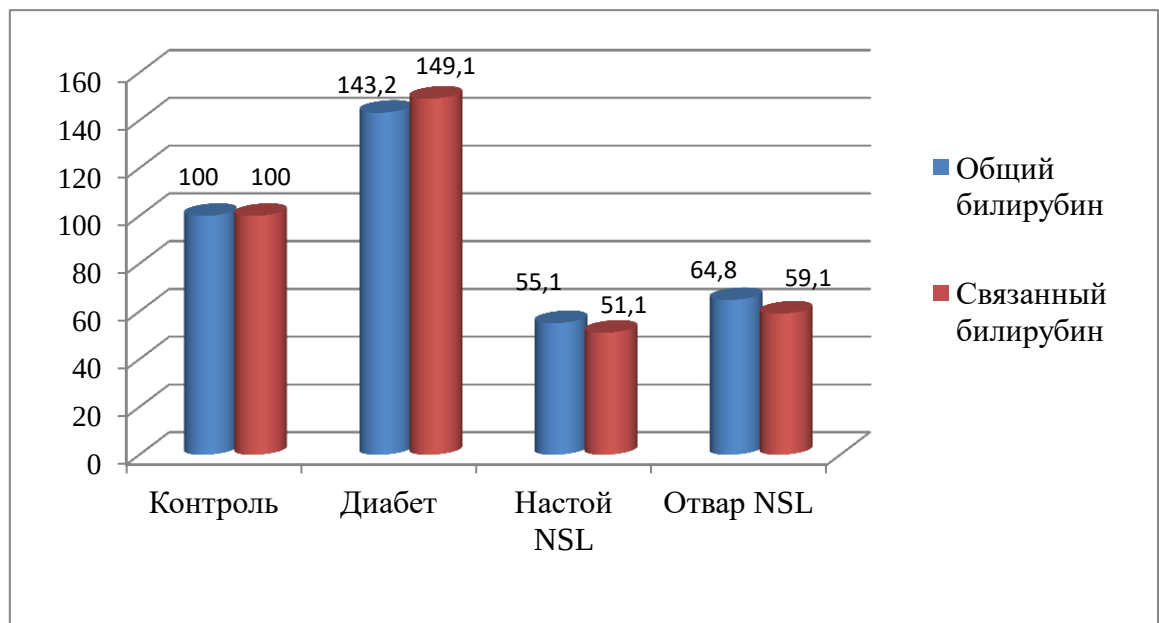


Рисунок – 5.1.2. Сравнительная характеристика показателей общего и связанного билирубина у опытных животных по сравнению с контрольными показателями

Анализ функциональной активности почек показал, что увеличившийся на 20Δ% уровень мочевины при аллоксангидратовом диабете, снизился при лечении настоем чернушки по сравнению с нелечеными крысами на 38,6Δ% у животных, получавших настой ($p < 0.05$) и на 16,4Δ% у животных, получавших отвар. Уменьшение уровня креатинина на фоне двухнедельного введения

экспериментальным животным с аллоксангидратовым диабетом не явилось статистически значимым. Результаты представлены на рис 5.1.3.

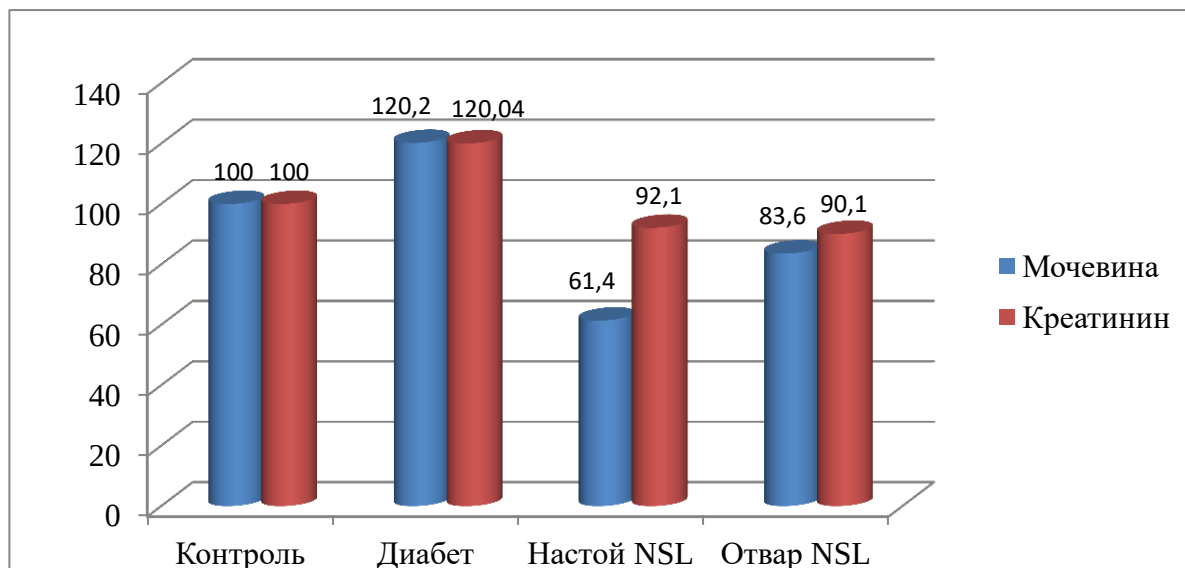


Рисунок – 5.1.3. Сравнительная характеристика биохимических показателей функциональной активности почек у опытных животных по сравнению с контрольными показателями

Как показали наши исследования, настой надземной части чернушки посевной, как и отвар её семян, обладают выраженными антидиабетическими свойствами, демонстрируют значительное антиатерогенное действие, проявляют гепатопротекторные, панкреатопротекторные и нефропротекторные эффекты. Сравнительный анализ антидиабетической активности настоя и отвара выявил влияние как настоя, так и отвара на такие показатели, как уровень глюкозы, общий белок, АЛТ, холестерин, триглицериды, билирубин. Влияние на уровень рН крови, гликелированный гемоглобин было более выраженным у отвара семян чернушки. Однако, биохимические показатели функциональной активности печени, такие как уровень общего белка, ферменты, липиды и билирубин, имели более выраженную тенденцию к нормализации под влиянием настоя надземной части NSL, по сравнению с отваром семян растения.

Таким образом, надземная часть чернушки посевной представляется перспективным сырьём для разработки новых препаратов, применяемых при лечении сахарного диабета.

5.2. Исследование содержания некоторых наиболее важных макро- и микроэлементов в составе водного экстракта чернушки посевной

Изучение содержания минералов в составе водного экстракта чернушки посевной выявили высокое содержание элементов калия – 4,64% на единицу объема исследуемого экстракта, значительно преобладающего над другими минералами в исследуемом препарате (табл. 5.2.1). Отмечено также высокое процентное содержание кальция (2,9%), а также других изученных элементов с ощелачивающими свойствами (табл.5.2.1).

Таблица – 5.2.1. Процентное содержание некоторых макро- и микроэлементов в водном экстракте *Nigella sativa* L.

Образцы	Процентное содержание щелочных эквивалентов (%)				
	K	Na	Ca	Mg	Zn
Водный экстракт <i>Nigella sativa</i> L.	4.64	0.11	2.90	0.35	0.0026

Сравнительный анализ содержания макро- и микроэлементов в составе водного экстракта чернушки и водного экстракта бессмертника позволяет заключить, что процентное содержание щелочных эквивалентов преобладает в составе *Nigella sativa* L. и подтверждает наличие выраженного ощелачивающего эффекта у препаратов надземной части чернушки посевной.

Непрямой антидиабетический эффект *Nigella sativa* L., выявленный в экспериментах на животных, обусловлен, по нашему мнению, выраженными ощелачивающими свойствами изученных препаратов надземной части чернушки посевной, приводя к нормализации метаболизма в организме крыс с диабетом через «уравновешение холодного мизаджа» по Авиценне.

ГЛАВА 6

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДНО-СПИРТОВОГО ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ ГЕРАНИ ХОЛМОВОЙ

6.1. Изучение 50% водно-спиртового экстракта корней герани холмовой

G. collinum у экспериментальных животных с аллоксановым диабетом

Проведено экспериментальное изучение влияния на лабораторные показатели 50% экстракт корней герани холмовой (1:10) у 36 белых беспородных крыс обоего пола массой 180-220 граммов, у которых после 15-18-часового голодания вызывали аллоксангидратовый диабет.

Животные были распределены на следующие 3 серии по 12 животных в каждой:

1-я группа – интактные крысы, содержащиеся в обычных условиях вивария на стандартном пищевом рационе и получавшие в/ж дистиллированную воду ежедневно по 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней;

2 группа – контрольные (нелеченые) животные с аллоксангидратовым диабетом, получавшие в/ж дистиллированную воду ежедневно по 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней;

3 группа – опытные крысы (леченые), с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом, получавшие 50% экстракт герани 5 мл/кг массы тела в течение 14 дней.

Моделирование экспериментального аллоксангидратового диабета и введение 50% экстракта герани привело к изменениям биохимических показателей, представленных в таблице 6.1.1.

Сравнительная характеристика данных, представленных в таблице 6.1.1. выявила, что у крыс с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом показатели рН крови при моделировании диабета снизились, подтвердив сдвиг КОС в сторону ацидоза; гликемия выросла более чем в два раза, уровень

гликолизированного гемоглобина превысил соответствующий показатель у интактных животных на 19,1Δ%.

Внутрижелудочное введение исследуемого экстракта герани животным с экспериментальным диабетом на протяжении 14 дней привело к выраженному изменению уровня рН до $7,4 \pm 0,03$, что несколько превысило данный показатель даже у интактных животных. Одновременно наблюдалось значимое снижение уровня глюкозы и гликолизированного гемоглобина у получавших 50% экстракт герани животных с диабетом, соответственно на 24,63Δ% и 21,33,1Δ%.

Исследование метаболизм-корректирующего действия 50% экстракта герани оценивали по изменениям показателей обмена, представленным в таблице 6.1.1. Содержание общего белка и альбумина у животных с экспериментальным диабетом повысилось на 14,6Δ% и 6,7Δ% соответственно. Уровень калия в крови также увеличился на 39Δ% на фоне введения 50% экстракта герани. Двухнедельное введение исследуемого настоя показало тенденцию к нормализации, приблизив показатели белкового и минерального обмена к таковым у интактных животных.

Анализ функциональной активности почек при экспериментальном диабете подтвердил развившиеся нарушения со стороны азотистого обмена и фильтрационной функции почек. Показатели мочевины и креатинина у животных с экспериментальным диабетом превысили соответствующие данные у интактных крыс на 45,7 и 20,7Δ% соответственно, а уровень мочевой кислоты достоверно увеличился на 66Δ% (табл. 6.1.1). Введение экспериментальным животным с диабетом настоя герани вызвало статистически значимое снижение уровня мочевины и мочевой кислоты соответственно на 35,02 и 38,8Δ% ($p < 0,05$). Уровень креатинина также проявил тенденцию к снижению -7,3Δ%.

Средние показатели уровня холестерина у крыс с диабетом составили $3,9 \pm 0,4$ ммоль/л, на фоне применения экстракта герани отмечена динамика к снижению $2,9 \pm 0,31$ ммоль/л, на 25,64Δ%

Таблица 6.1.1. – Сравнительный анализ лабораторных показателей у животных: интактных, с экспериментальным предиабетом, и при параллельном введении водно-спиртового экстракта *G.collinum* (50%) на протяжении 14 дней

№	Показатель	Контроль Интактные животные (1)	Животные с экспериментальным предиабетом (2)		Животные с эксперимен- тальным предиабетом + 50%- экстракт герани (3)		P_{2vs1}	P_{3vs1}	P_{3vs2}
			Абс. значение	$\Delta\%$	Абс. значение	$\Delta\%$			
1	рН крови	7.3±0.01	7.1±0.02	-4.1%	7.4±0.03	+1.4%	$p<0.05$	н/д	н/д
2	Глюкоза ммоль/л	5.2±0.2	6.9±0.1	+32.7%	5.2±0.3	-24.63%	$p<0.01$	н/д	$p<0.05$
3	HbA1c %	4.3±0.1	7.5±0.2	+74.4%	5.9±0.3	21.33%	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.05$
4	Общий белок г/л	64.2±1.2	54.1±1.5	-16%	62.3±4.3	+14.6%	$p<0.05$	н/д	$p<0.05$
5	Альбумин г/л	36.8±1.3	34.1±1.5	-7.3%	36.4±1.9	+6.7%	н/д	н/д	н/д
6	АЛТ ммоль/л	150.3±3.2	249.6±2.5	+66.06%	172.2±6.4	-31%	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.05$

7	АСТ ммоль/л	127.1±4.5	223.1±5.4	+76%	167.2±6.17	-25.05%	p<0.001	p<0.001	p<0.01
8	Холестерин ммоль/л	3.3±0.1	3.9±0.4	+18.2%	2.9±0.31	-25.64%	н/д	p<0.05	p<0.05
9	Щелочная фосфатаза Е/л	81.7±7.3	164±3.5	+100.7%	95.7±2.45	-41.6%	p<0.01	н/д	p<0.01
10	Общий билирубин мкмоль/л	13.12±1.2	21.33±1.5	+62.6%	14.3±2.3	-32.9%	p<0.05	н/д	p<0.01
11	Связанный билирубин мкмоль/л	8.03±0.6	16.6±1.5	+106.7%	11.3±1.9	-31.92%	p<0.05	p<0.05	н/д
12	Калий (K ⁺) ммоль/л	5.3±0.05	3.8±0.1	-28.3%	5.3±0.9	+39.4%	p<0.05	н/д	p<0.05
13	α-Амилаза Е/л	5.5±0.5	11.8±0.7	+114.5%	10.1±1.8	-14.4%	p<0.05	н/д	н/д
14	Мочевина ммоль/л	4.33±0.4	6.31±0.5	45.7%	4.1±0.5	-35.02%	p<0.05	н/д	p<0.05
15	Мочевая кислота ммоль/л	200±10.0	332±8.0	+66%	203±11.8	-38.8%	p<0.05	н/д	p<0.05
16	Креатинин ммоль/л	30.9±1.8	37.3±1.5	20.7%	33.4±3.4	-7.3%	н/д	н/д	н/д

Исследование функциональной активности печени выявило снижение уровня её ферментативной активности на фоне введения экспериментальным животным с диабетом 50% экстракта герани, соответственно АЛТ на 31Δ% и АСТ на 25,05Δ% (табл. 6.1.1). У животных с экспериментальным диабетом были отмечены также нарушения пигментного обмена, как одного из показателей дисфункции печени, в частности, её детоксикационной функции, проявившиеся достоверным увеличением уровня общего билирубина на 62,6Δ%. Введение экспериментальным животным с диабетом 50% экстракта герани привело к статистически значимому снижению уровня общего билирубина на 33 Δ%.

6.2. Фитохимическая характеристика герани холмовой, произрастающей в Таджикистане

Настоящее исследование впервые было проведено нами для оценки потенциальных антидиабетической, антиоксидантной активностей, общего содержания полифенолов и флавоноидов из различных экстрактов (водного, водно-спиртового) и отдельных соединений, выделенных из корневых частей *G.collinum*, собранных из долины Хушиори Республики Таджикистан. Были выполнены исследования химических компонентов, анализ молекулярной стыковки и антидиабетического потенциала нескольких корневых экстрактов, выделены отдельные фенольные соединения и стероидные гликозиды *G.collinum*, изучено их ингибирующее влияние на ферменты α-гликозидазу и РТР-1В. Кроме того, определялись антиоксидантная активность, общее содержание полифенольных соединений и флавоноидов в экстрактах корней и корневищ *G.collinum*.

Среди различных разведений 50%-ный водно-спиртовой экстракт растения обладал наиболее мощной антидиабетической активностью, причем значения средней концентрации ингибирования (IC₅₀) составляли 0,10 мкг/мл и 0,09 мкг/мл для ферментов протеин-тирозинфосфатазы 1В (РТР-1В) и α-

глюкозидазы соответственно. Экспериментальные и статистические данные показывают, что биологическая активность *G.collinum*, связанная с содержанием в ней полифенолов, а также значительная антидиабетическая и антиоксидантная активность 50% водно-спиртового экстракта из герани холмовой, произрастающей в Таджикистане, имеет реальные перспективы для применения в широкой медицинской практике.

По результатам фитохимических исследований 50%-ного водно-спиртового экстракта *G.collinum* были выделены десять чистых соединений, идентифицированных как 3,3', 4,4'-тетра-О-метилэллагиновая кислота (1), 3,3-di-О-метилэллагиновая кислота (2), кверцетин (3), кофеиновая кислота (4), (+)-катехин (5), (-) - эпикатехин (6), (-) - эпигаллокатехин (7), галловая кислота (8), β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид (9) и корилагин (10). Их структуры были определены на основе 1D и 2D ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрического анализа. Три изолированных чистых соединения проявляли сильную ингибирующую активность против РТР-1В, при значениях IC_{50} ниже 0,9 мкг/мл, более эффективно, чем положительный контроль (эталон равный 1,46 мкг/мл). Протеинтирозинфосфатаза (РТР-1В) подавляет фосфорилирование тирозина в инсулиновых рецепторах, инсулиновом рецепторе субстрат-1 (IRS-1), которые стимулируются инсулином и являются терапевтической мишенью при СД 2 типа [Tang D. et al., 2017]. Анализ молекулярной стыковки предполагает, что полифенольные соединения, такие как корилагин, катехин и кофейная кислота, ингибируют РТР-1В, а β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид ингибирует α -глюкозидазу.

Показано, что акарбоза как ингибитор α -глюкозидазы нетоксична и является слабым антидиабетическим средством. Ингибирующее действие на α -глюкозидазу природных веществ из растительных материалов широко признано, поэтому оценка биоактивных компонентов растительного происхождения представляет собой серьезную перспективу для создания новых антидиабетических препаратов [Chakroun M. et al., 2016].

6.3. Оптимизация процедуры извлечения

Метод извлечения растительного материала обратным течением был выбран нами из-за удобства его применения, требующего легкодоступного аппарата и стеклянной посуды, а также высокого выхода экстрактов. Были оценены различные комбинации этанола с водой (30%, 50%, 70%, 100%) и чистая вода, чтобы определить соответствующую эффективность экстракции, выявить оптимальный растворитель и время экстракции. Экстракция проводилась с использованием оптимальных условий при различной длительности времени экстракции. Выход извлеченного экстракта достигал максимума до 3 ч экстрагирования и, при дальнейшем удлинении времени экстракции практически не увеличивался. Не наблюдалось большой разницы в концентрации извлеченных экстрактов между 2-мя и 3-мя часами экстрагирования, а в случае использования 70% этанола, при 2-х часовой экстракции достигался больший выход, чем при 3-х часовой. Поэтому, для экономии энергии и времени, оптимальное время экстракции было установлено равным 2 часам. Все водные и водно-спиртовые экстракты (H_2O , 30, 50, 70 и 100% этанола), полученные после 2-х часового извлечения, использовали для количественного определения общих полифенолов, флавоноидов и их фармакологической активности. На рисунке 6.3.1 показано графическое сравнение извлеченных экстрактов с различными комбинациями растворителей и времени экстракции. При использовании 2-х-часового извлечения 70%-ным этанолом обеспечивался наивысший выход экстракции (31г/100г) среди всех испытываемых растворителей, так как значения экстракции для водного экстракта, 30, 50 и 100% этанола составляли 19 г, 21 г, 28 г и 22 г на 100 г соответственно.

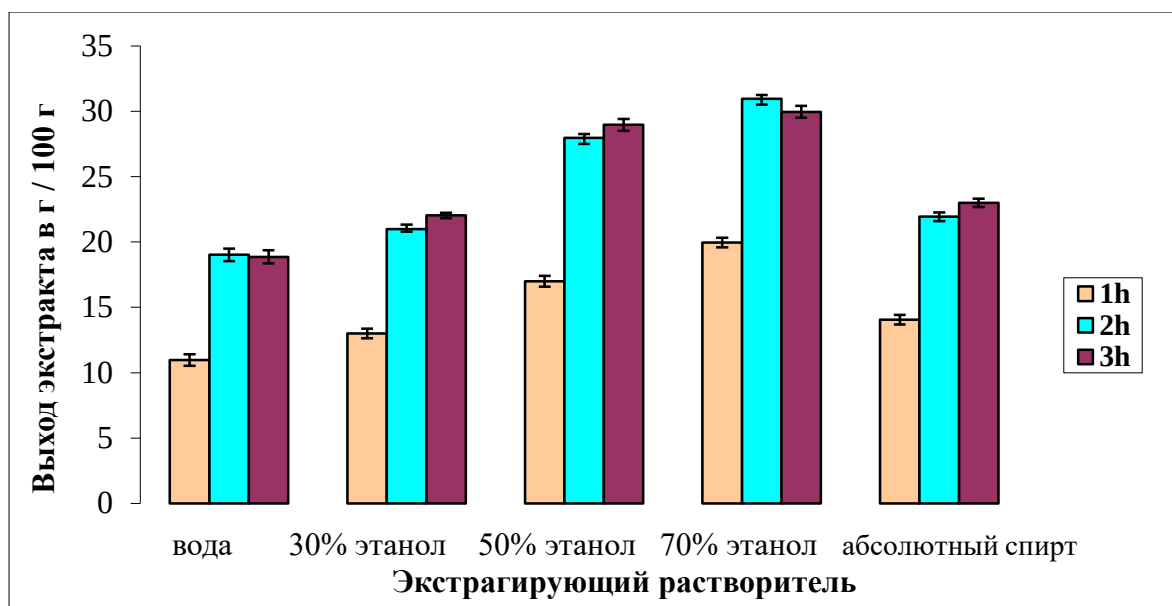


Рисунок – 6.3.1. Графическое сравнение выходов различных извлечений из экстрактов корней и корневищ *G.collinum*.

6.4. Общее количество полифенольных соединений

Общее количество полифенольных соединений оценивали как эквиваленты галловой кислоты, используя метод Фолина-Чокалтеу. Результаты исследований показали, что полифенольные соединения продуцировали комплекс голубого цвета с максимумом длины волны при 740 нм. Семь точек калибровочных кривых были построены с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и принудительной кривой с нулем. Кривая выявила значение R^2 равное 0,9956 и уравнение прямой линии ($y=10.909x$). Наибольшее количество общих полифенольных соединений рассчитывали, как $349,84 \pm 9,21$ и $180,14 \pm 3,11$ мг (эквивалентов галловой кислоты) GAE/г высушенного экстракта в 50%-ном и 70%-ном спиртовых экстрактах соответственно (табл. 6.4.1). Общее количество полифенолов, определяемых в воде, 30%-ном и абсолютном спиртовых экстрактах были $12,21 \pm 0,10$, $83,74 \pm 1.8$ и $100,42 \pm 9.14$ мг GAE/г от высушенного экстракта соответственно.

Таблица – 6.4.1. Определение общего содержания полифенолов и флавоноидов в водном и различных разведениях водно-спиртовых экстрактов

	Виды экстрактов	Общее содержание полифенольных компонентов, мг GAE/г экстракта	Общее содержание флавоноидов, мг QE/г экстракта
1	H ₂ O	12.21±0.10	3.31±0.2
2	30% этанол	83.74±1.8	42.77±2.12
3	50% этанол	349.84±9.21 P _{3vs4} , P _{3vs5} , P _{3vs2} <0.01	96.07±8.08 P _{3vs2} <0.01; P _{3vs4} , P _{3vs5} , <0.05
4	70% этанол	180.14±3.11	75.31±3.07
5	Абсолютный спирт	100.42±9.14	55.68±4.02

Примечание: GAE – эквивалент галловой кислоты;

QE – эквивалент кверцетина

Изучение содержания количества полифенольных компонентов и флавоноидов в водном и спиртовых извлечениях различных концентраций продемонстрировало максимальный выход данных биологически активных веществ именно в 50% спиртовом экстракте (табл.6.4.1). Именно эти полученные нами результаты послужили основанием применения 50% спиртового экстракта для проведения доклинических исследований.

6.5. Общее содержание флавоноидов

Количественная оценка содержания общих флавоноидов основана на образовании комплекса между AlCl₃ и флавоноидами, присутствующими в экстрактах. Была получена семиточечная калибровочная кривая с величиной R₂ равной 0,9971, с образованием прямолинейного уравнения (y=9,157x). С использованием этого уравнения высокое содержание общего количества флавоноидов (x) было определено соответственно в 50 и 70% спиртовых экстрактах как 96,07±0,08 и 75,31±0,07 мг эквивалентов кверцетина (QE)/г

высушенного экстракта (табл. 6.5.1). В воде, 30%-ном и абсолютном спиртовых экстрактах, общее содержание флавоноидов составило $3,31 \pm 0,04$, $42,77 \pm 0,12$ и $55,68 \pm 0,02$ мг QE/г высушенного экстракта соответственно.

Таблица–6.5.1. Определение антиоксидантной и антидиабетической активностей водного и водно-спиртовых суммарных экстрактов

Виды экстрактов	Антиоксидантная активность IC ₅₀ значения (мкг/мл)	Антидиабетическая активность РТР-1В IC ₅₀ значения (мкг/мл)	Антидиабетическая активность α -глюкозидазы IC ₅₀ значения (мкг/мл)
H ₂ O	15.17 ± 0.84	0.13 ± 0.01	0.11 ± 0.01
30% этанол	10.89 ± 0.63	0.29 ± 0.02	0.10 ± 0.01
50% этанол	11.21 ± 0.49	0.10 ± 0.01 P _{50%vs30%} <0.01 P _{50%vs70%} <0.01	0.07 ± 0.01 P _{50%vs30%} <0.05 P _{50%vs70%} <0.05
70% этанол	12.69 ± 0.6	0.16 ± 0.01	0.09 ± 0.01
абсолютный спирт	11.23 ± 0.7	0.43 ± 0.02	1.98 ± 0.21
контроль (витамин С)	5.34 ± 0.42		
контроль (РТР-1В ингибитор*)		1.46 ± 0.40	
контроль (α -глюкозидазы ингибитор**)			2.19 ± 0.04

Примечания * – РТР-1В-ингибирующий фермент (3-(3,5-дибромо-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-сульфоная кислота-(4-(тиазол-2-улсульфамильный)-фенил)-амид); ** – фермент ингибирующий α -гликозидазу (акарбоза).

6.6. Антиоксидантная активность

Большинство эффектов антиоксидантной активности лекарственных трав, овощей и фруктов, таких как нейтрализация свободных радикалов,

связаны с содержанием фенольных соединений. Сравнительная оценка антиоксидантной активности экстрактов после 2-х часов экстракции приведена в таблице 6.5.1. и может быть охарактеризована как существенная. Более низкое значение IC_{50} , чем стандартное значение у витамина С, подразумевает значительную антиоксидантную активность тестируемых образцов. Среди изученных экстрактов, 30%-ный спиртовой экстракт был сравнительно активным, при этом значение IC_{50} составило $10,89 \pm 0,63$ мкг/мл. Значения IC_{50} 50 и 70% этанола, абсолютного спирта и водных экстрактов (мкг/мл) были: $11,21 \pm 0,49$; $12,69 \pm 0,6$; $11,23 \pm 0,7$ и $15,17 \pm 0,84$ соответственно.

Статистически значимых различий в антиоксидантной активности 30%, 50% и 70% водно-спиртового экстракта *G.collinum* не выявлено.

6.7. Спектральная идентификация изолированных соединений

Структуры всех изолированных соединений были определены путём анализа их спектральных данных (MS, 1H - и ^{13}C -ЯМР, включая НМРС, НМВС и DEPT) и по сравнению с опубликованными литературными данными. Таким образом, они были идентифицированы как 3,3', 4,4'-тетра-О-метилэллагиновая кислота [Elhassan G.O.M. et al., 2015], 3,3'-ди-О-метилэллагиновая кислота [Sata T., 1987], кофеиновая кислота [Chang S.W. et al., 2009], кверцетин [Jiang L. et al., 2015], (+) - катехин [Qureshi M.N. et al., 2016], (-) - эпикатехин [Jiang L. et al., 2015], (-) - эпигаллокатехин [Zang X. et al., 2013], галловая кислота [Liu M. et al., 2012], β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид [Numonov S.R. et al., 2013] и корилагина [Conegero L.D.S. et al., 2003] (рисунок 6.7.1).

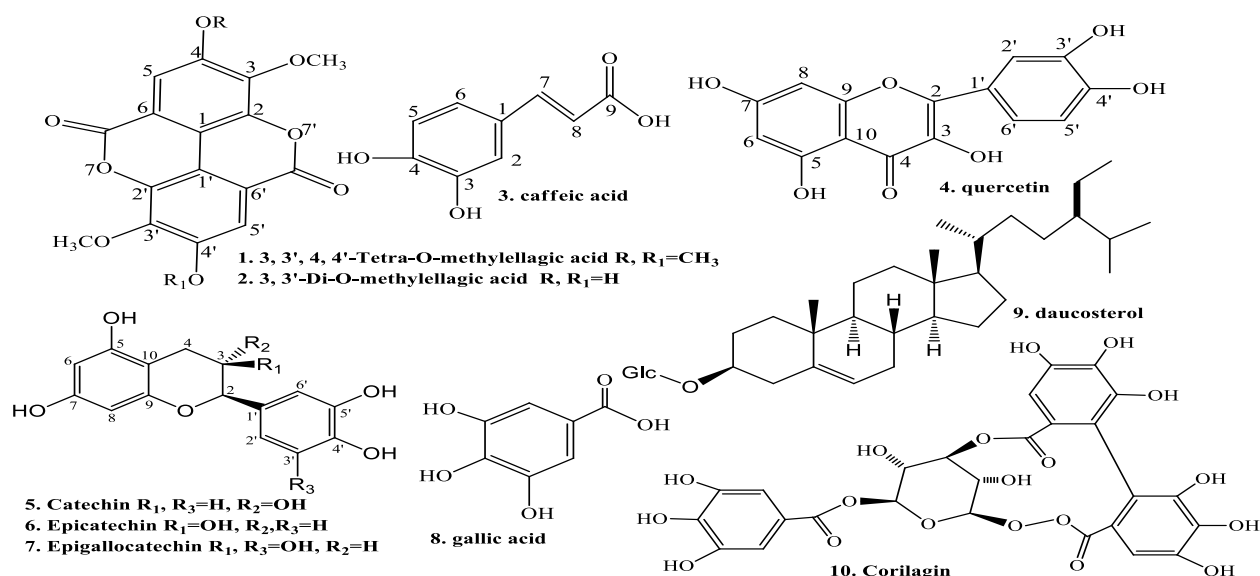


Рисунок – 6.7.1. Химические структуры основных соединений, выделенных из 50% спиртового экстракта *Geranium collinum*.

6.8. Ингибирующая активность суммарных экстрактов *Geranium collinum* и изолированных соединений на рекомбинантные человеческие ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу

Антидиабетический эффект галловой кислоты оценивали *in vitro* с использованием ингибирующих ферментов (α -глюкозидаза и α -амилаза) [Oboh G. et al., 2016]. Антидиабетическую активность определяли при помощи процедур ингибирования РТР-1В и α -глюкозидазы. РТР-1В является отрицательным регулятором пути передачи сигналов инсулина [Tiong S. et al., 2013]. Все экстракты *G.collinum*, использованные в эксперименте, были получены после периода экстракции 2ч. Анализ ингибирующей активности экстрактов на РТР-1В и α -глюкозидазу продемонстрировал их высокую активность, где значения IC_{50} варьировали от 0,11 мкг/мл до 1,98 мкг/мл (таблица 6.5.1). Среди пяти испытуемых образцов 50%-ные спиртовый экстракты показали самую сильную антидиабетическую активность (ингибирование РТР-1В) с IC_{50} $0,13 \pm 0,01$ мкг/мл и $0,10 \pm 0,01$ мкг/мл соответственно. Этот эффект был статистически достоверно более выражен

($p < 0.001$) более выражен, по сравнению с эталонным стандартом ингибитора РТР-1В ($1,46 \pm 0,40$ мкг/мл). Результаты активности ингибирования α -глюкозидазы экстрактами корней и корневищ герани представлены в таблице 6.5.1.

Кроме суммарных экстрактов, мы оценивали ингибирующее действие *in vitro* десяти чистых изолированных соединений из *G. collinum* на ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу. Катехин, эпикатехин и корилагин показали самую сильную активность, при этом значения IC_{50} составляли 0,62; 0,23 и 0,87 мкг/мл соответственно. Эти показатели были статистически значимо выше ($p < 0.05$), чем эталонный ингибитор РТР-1В (1,46 мкг/мл). Катехин, эпикатехин, корилагин и кверцетин показали сильную антидиабетическую активность при анализе ингибирования α -глюкозидазы. Значения IC_{50} для всех образцов представлены в таблице 6.8.1. Результаты анализов антидиабетической активности изолированных чистых соединений *in vitro*, подтвердили результаты силико-вычислительного исследования.

Хорошо известно, что полифенолы обладают выраженным антиоксидантным свойствам, проявляющимся в нейтрализации свободных радикалов [Umeno A. et al., 2016]. Эти эффекты могут также способствовать профилактике неинфекционных заболеваний, таких как диабет. Кроме того, потребление богатых катехином нетоксичных растений мягко ингибирует постпрандиальное повышение уровней глюкозы и окисленных метаболитов в крови. Поэтому эти эффекты показывают, что потребление отваров, содержащих катехины, может снизить риск развития СД 2 типа.

Результаты экспериментов предполагают перспективу будущего применения растительных экстрактов из *Geranium collinum* для разработки фитофармацевтических препаратов и БАДов к пище против диабета. Для выяснения границу между положительными эффектами и риском возможной токсичности необходимо проведение требуемых доклинических и клинических исследований.

Таблица – 6.8.1. Антидиабетическая активность основных изолированных соединений из *Geranium collinum* in vitro (по показателям IC₅₀)

Наименования компонентов	Антидиабетическая активность	
	(РТР-1В) значения IC ₅₀ (мкг/мл)	(α-глюкозидаза) значения IC ₅₀ (мкг/мл)
3,3',4,4'-Tetra-O-метилэллагиновая кислота	21.64±1.19	Нет эффекта
3,3'-Di-O-метилэллагиновая кислота	6.26±0.22	Нет эффекта
Коффеиновая кислота	35.81±1.62	22.49±1.12
Кверцетин	2.19±0.2	4.15±0.19 (p<0.05)
Катехин	0.62±0.06 (p<0.05)	4.65±0.20 (p<0.05)
Эпикатехин	0.23±0.04 (p<0.05)	2.62±0.12 (p<0.05)
Эпигаллокатехин	Нет эффекта	42.44±2.15
Галловая кислота	Нет эффекта	68.30±3.02
Даукостерол	Нет эффекта	30.19±1.56
Корилагин	0.87±0.09 (p<0.05)	5.59±0.37 (p<0.05)
РТР-1В* и акарбоза**	1.46±0.40*	2.19±0.11**

Примечания * – РТР-1В-ингибирующий фермент (3-(3,5-дибромо-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-сульфоновая кислота-(4-(тиазол-2-улсульфамильный)-фенил)-амид); ** – фермент ингибирующий α - глюкозидазу (акарбоза).

6.9. Данные о характеристиках изолированных чистых соединений

3,3',4,4'-тетра-О-метилеллагиновая кислота (1). Бесцветные иглообразные кристаллы (из пиридина), т.р. 223–225 °С, ¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.65 (s, 2H, H-5,5'), 4.10 (s, 6H, OCH₃), 4.12 (s, 6H, OCH₃); ¹³C-ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 111.12 (C-1,1'), 140.92 (C-2,2'), 140.15 (C-3,3'),

153.74 (C-4,4'), 107.41 (C-5,5'), 113.29 (C-6,6'), 158.23 (C-7,7'), 60.97 (2×OCH₃), 56.69 (2×OCH₃).

3,3'-Di-O-метилеллагиновая кислота (2). Жёлтый порошок (MeOH), m.p. 210–212 °C, ¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.52 (s, 2H, H-5,5'), 4.04 (s, 6H, OCH₃), 10.73 (br. s., 2H, OH); ¹³C-ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 111.59 (C-1,1'), 141.34 (C-2,2'), 140.36 (C-3,3'), 152.32 (C-4,4'), 111.59 (C-5,5'), 112.25 (C-6,6'), 158.60 (C-7,7'), 61.09 (2×OCH₃).

Кофеиновая кислота (3). Бледно-жёлтые кристаллы (MeOH), m.p. 223–225 °C, ¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H 7.36 (1H, d, *J*=15.9 Hz, H-7), 6.97 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-2), 6.91 (1H, dd, *J*=8.2; 2.0 Hz, H-6), 6.70 (1H, d, *J*=8.2 Hz, H-5), 6.12 (1H, d, *J*=15.9 Hz, H-8), ¹³C-ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C 167.95 (C-9), 148.18 (C-4), 145.57 (C-3), 144.63 (C-7), 125.70 (C-1), 121.19 (C-6), 115.75 (C-5), 115.12 (C-8), 114.65 (C-2).

Кверцетин (4). Жёлтые иглы (MeOH), m.p. 314–315 °C, ¹H-ЯМР (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.17 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-6), 6.40 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-8), 6.86 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-5'), 7.51 (dd, 1H, *J* = 8.5; 2.2, Hz, H-6'), 7.65 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-2'), 12.47 (s, 1H, OH-5), 10.77 (br. s, 1H, OH-7), 9.59 (br. s, 1H, OH-3'), 9.36 (br. s, 1H, OH-3'), 9.30 (br. s, 1H, OH-4'); ¹³C-ЯМР (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 146.79 (C-2), 135.72 (C-3), 175.84 (C-4), 160.72 (C-5), 98.18 (C-6), 163.89 (C-7), 93.36 (C-8), 156.13 (C-9), 103.01 (C-10), 121.95 (C-1'), 115.61 (C-2'), 145.06 (C-3'), 147.71 (C-4'), 115.05 (C-5'), 119.97 (C-6').

(+)-Катехин (5). Бесцветные кристаллы (MeOH), m.p. 228–229 °C, ¹H-ЯМР (400 MHz, ацетон-*d*₆): δ 4.57 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H-2), 4.00 (m, 1H, H-3), 2.91 (dd, 1H, *J* = 16.1; 5.5 Hz, H-4a), 2.53 (dd, 1H, *J* = 16.1; 8.4 Hz, H-4b), 6.03 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-6), 5.88 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H-8), 6.90 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H-2'), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H-5'), 6.76 (dd, 1H, *J* = 8.1, 1.9 Hz, H-6'), 3.90 (d, 1H, *J* = 4.8, OH-3), 8.17 (s, 1H, OH-5), 7.98 (s, 1H, OH-7), 7.82 (br.s, 1H, OH-3'), 7.88 (br. s, 1H, OH-4'); ¹³C-ЯМР (100 MHz, ацетон-*d*₆): δ 82.72 (C-2), 68.34 (C-3), 28.82 (C-4), 157.20 (C-5), 96.13 (C-6), 157.73 (C-7), 95.46 (C-8), 156.92 (C-9), 100.66

(C-10), 132.22 (C-1'), 115.24 (C-2'), 145.62 (C-3'), 145.69 (C-4'), 115.71 (C-5'), 120.07 (C-6').

(–)-Эпикатехин(6). Бледно-красный порошок (MeOH), m.p. 224–226 °C, ^1H -ЯМР (400 MHz, пиридин $-d_5$): δ 5.40 (br. s., 1H, H-2), 4.75 (br. s., 1H, H-3), 3.44 (dd, 1H, $J = 16.4$; 4.6 Hz, H-4a), 3.57 (dd, 1H, $J = 16.4$; 3.7 Hz, H-4b), 6.71 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-6), 6.69(d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-8), 7.30 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-5'), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.1$; 2.0 Hz, H-6'), 7.95 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz, H-2'), 11.26 (br. s., 4H, OH), 11.47 (br. s., 1H, OH); ^{13}C -ЯМР (100 MHz, пиридин- d_5): δ 80.59 (C-2), 67.43 (C-3), 30.18 (C-4), 159.20 (C-5), 97.14 (C-6), 159.12 (C-7), 96.28 (C-8), 158.12 (C-9), 100.68 (C-10), 132.64 (C-1'), 116.85 (C-2'), 147.43 (C-3'), 147.33 (C-4'), 116.60 (C-5'), 119.89 (C-6').

(–)-Эпигаллокатехин (3,3',4,5,5',7- флавангексол) (7). Бесцветные кристаллы (MeOH), mp. 236–238 °C, ^1H -ЯМР (400 MHz, ацетон $-d_6$): δ 4.52 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H-2), 3.98 (1H, m, H-3), 2.87 (dd, 1H, $J = 16.1$; 5.4 Hz, H-4a), 2.53 (dd, 1H, $J = 16.1$; 8.2 Hz, H-4b), 6.02 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-6), 5.88 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz, H-8), 6.46 (s, 2H, H-2', H-6'), 3.92 (br. s, 1H, OH-3), 8.35–7.50 (m, 5H, OH); ^{13}C -ЯМР (100 MHz, ацетон $-d_6$): δ 82.74 (C-2), 68.30 (C-3), 28.43 (C-4), 157.19 (C-5), 96.08 (C-6), 157.68 (C-7), 95.42 (C-8), 156.85 (C-9), 100.57 (C-10), 131.53 (C-1'), 107.19 (C-2'), 146.25 (C-3'), 133.29 (C-4'), 146.25 (C-5'), 107.19 (C-6').

Галловая кислота (8). Бесцветные иглы (MeOH), m.p. 245–246 °C, ^1H -ЯМР (400 MHz, CD_3OD): δ 7.07 (2H, s, H-2, H-6); ^{13}C -ЯМР (100 MHz, CD_3OD): δ 170.38 (COOH), 146.3(C-3, C-5), 110.30 (C-2, C-6), 139.53 (C-4), 121.88 (C-1).

β -ситостерол -3-О- β -D- глюкопиранозид (9). Бесцветный порошок (MeOH/ H_2O), m.p. 210–211 °C. Соединение 9 идентифицировали путём сравнения с аутентичным стандартом β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозидом с помощью ТСХ и сравнения с опубликованными литературными данными.

Корилагин (1-О-галлоид-3,6-О-гексагидроксидифеноил- β -D-глюкоза) (10). Бледно-жёлтый порошок (MeOH). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР 10 показали характерные сигналы для гидролизуемого танина с галлоилом, 1-О-галлоид-

3,6- (R) -гексагидроксидифеноилом (HNHP) и единицами глюкозы. *1H-ЯМР* (400 МГц, ДМСО-d6): 7,03 (с, Н-2 и Н-6 галлоильный протон), 6,59 (с, Н-2 'HNHP), 6,50 (с, Н-2' 'HNHP), 6,25 (д, J = 7,2 Гц, Н-1 " 'единица глюкозы), 4,62 (brs, Н-3' " глюкоза), 4,36 (т, J = 8,1 Н, Н-5 " ' Глюкоза), 4,29-4,22 (м, Н-6а " и Н-4 " 'глюкоза), 3,96 (дд, J = 10,6 и 8,6 Гц, Н-6b' " глюкоза), 3,88 (D, J = 7,2 Гц, Н-2 " 'глюкозный блок); *13C-ЯМР* (100 МГц, ДМСО-d6): 165,3 (C = O галлоид), 145,9 (C-3 и C-5 галлоид), 139,8 (C-4 галоид), 119,3 (C-1 галлоидный блок), 109,4 (C-2 и C-6 галлоид), 167,4 и 167,0 (C = OHNHP), 145,1 и 145,0 (C-5 'и C-5' '), 144,6 и 144,3 (C-3' и C-3 "), 135,8 и 135,7 (C-4 'и C-4' '), 124,1 и 123,4 (C-1' и C-1 "), 116,1 и 115,8 (C-6 'и C- 6 "), 107,2 и 106,3 (C-2 'и C-2' '), 92,5 (C-1' " аномерный углерод), 77,8 (C-3 " '), 76,6 (C-5' ') , 71,9 (C-2 " '), 62,4 (C-4' "), 64,2 (C-6 " ').

6.10. Молекулярная стыковка

Для определения антидиабетической активности отдельных соединений или их групп, было проведено исследование молекулярной стыковки на двух различных белковых структурах человеческого РТР-1В (3CWE и 4Y14) и двух различных белковых структурах человеческой α -глюкозидазы (3LPP и 3TOP). Молекулярные энергии повторного ранга (Edock) и нормализованные стыковочные множества (DSnorm) лигандов *G.collinum* с белковыми мишенями приведены в таблице 6.10.1. Исследования протеин-лигандных стыковок проводились на основе кристаллических структур двух человеческих протеинтирозинфосфатаз 1В (HsPTR1B, PDB 3CWE [Han Y. et al., 2008] и PDB 4Y14) [Krishnan N. et al., 2015] и двух кристаллических структур α -глюкозидазы (человеческая сахароза-изомальтаза, HsSI , PDB 3LPP [Sim L. et al., 2010] и человеческая мальтаз-глюкоамилаза, HsMGAM, PDB 3TOP [Ren L. et al., 2011]).

Таблица–6.10.1. Энергетическая молекулярная стыковка (повторная оценка рангов, E_{dock}) и нормированные оценки стыковки (DS_{norm}), кДж/моль, для фитохимического состава *Geranium collinum* с человеческими РТР-1В и α-глюкозидазой

Лиганд	Протеин-тирозин-фосфатаза 1В				α-глюкозидаза			
	3CWE ^а		4Y14 ^б		3LPP ^в		3TOP ^г	
	E _{dock}	DS _{norm}	E _{dock}	DS _{norm}	E _{dock}	DS _{norm}	E _{dock}	DS _{norm}
Сокристаллизованный лиганд	–87.4	–79.5	–125.0	–116.1	–116.0	–110.9	–130.3	–108.3
3,3',4,4'-Тетра-О-метилэллагиновая кислота	–91.4	–92.5	–98.6	–99.8	–55.9	–56.6	–83.2	–84.2
3,3'-Di-О-метилэллагиновая кислота	–82.4	–85.7	–93.3	–97.0	–59.8	–62.2	–72.2	–75.1
Кофеиновая кислота	–78.2	–99.6	–81.5	–103.8	–69.6	–88.6	–65.9	–83.9
Катехин	–86.9	–94.3	–86.9	–94.4	–77.5	–84.1	–83.5	–90.7
Корилагин	–111.9	–93.7	–101.2	–84.4	–107.5	–89.9	–120.4	–100.8
Даукостерол	–12.6	–10.8	–86.4	–74.6	–103.4	–89.3	–129.3	–111.6
Эллагиновая кислота	–82.3	–88.1	–92.3	–98.9	–51.7	–55.4	–72.5	–77.6
Эпикатехин	–87.4	–94.9	–95.7	–103.9	–76.5	–83.1	–82.3	–89.4
Эпигаллокатехин	–91.9	–98.0	–98.5	–105.1	–79.8	–85.1	–89.2	–95.1
Галловая кислота	–75.5	–97.9	–78.8	–102.3	–70.4	–91.3	–67.0	–86.9
Кверцетин	–93.4	–100.0	–92.6	–99.2	–84.7	–90.7	–87.7	–93.9

Примечания: а) Сокристаллизованный лиганд для PDB* 3CWE представляет собой [{2-бром-4 - [(2R) -3-оксо-2,3- дифенилпропил] фенил (дифлуоро) метил] фосфоновой кислоты (MW**=494,243); б) сокристаллизованный лиганд для PDB 4Y14 представляет собой 3-бром-4-[дифтор- (фосфоно) метил] -N-метил-Na-(метилсульфонил) -L-фенилаланинамид (MW=463,189); в) Сокристаллизованный лиганд для PDB 3LPP является (1S, 2R, 3R, 4S) -1 - {(1S) -2 - [(2R, 3S, 4S) -3,4-дигидрокси-2- (гидроксиметил)-тетрагидротио -фенил-1-ил] -1-гидроксиэтил} - 2,3,4,5-тетрагидроксибензилсульфат (MW=424,442); г) сокристаллизованный лиганд для PDB 3TOP представляет собой α-акарбозу (MW=646,613).

*PDB – Protein Data Bank - Банк данных о белках;

**MW – Molecular Weight – Молекулярная масса

До стыковки все молекулы растворителя и сокристаллизованные лиганды удалялись из структур. Расчёт молекулярной стыковки всех соединений с каждым из белков проводили с использованием Molegro Virtual Docker (версия 6.0.1, Molegro ApS, Aarhus, Denmark) [Thomsen R., Christensen M.H., 2006], со сферой (радиус 15 Å), достаточно большой, чтобы вместить полость, центрированную на участки связывания каждой структуры белка, чтобы позволить каждому лиганду искать. В исследованиях стыковки были использованы стандартные состояния протонирования белков на основе нейтрального pH. Каждый белок использовался как жесткая модельная структура; релаксации белка не наблюдалось. Распределение зарядов (расходы) на каждом белке были основаны на стандартных шаблонах в рамках программы Molegro Virtual Docker; Никаких других зарядов (расходов) не требовалось. Структура каждого лиганда была построена с использованием Spartan16 для Windows (версия 2.0.1, Wavefunction Inc., Irvine, CA, USA). Для каждого лиганда была выполнена оптимизация конформационного поиска и геометрии с использованием поля силы MMFF (Merck Molecular Force Field—семейство химических полей, разработанных Merck Research Laboratories) [Halgren T.A., 1996]. Модели гибкого лиганда использовались при стыковке и последующей оптимизации схемы. Переменные ориентации каждого из лигандов искали и ранжировались на основе их повторного ранжирования. Для каждого моделирования стыковки максимальное число итераций для алгоритма стыковки было установлено на 1500, с максимальным размером популяции 50 и 30 на лиганд. Порог RMSD (степень расхождения выравниваемых структур) для нескольких поз был установлен в 1.00 Å. Сгенерированные позы из каждого лиганда были отсортированы по расчётным баллам повторного ранжирования. Чтобы исправить известное смещение энергий стыковки (Edock) с увеличением молекулярной массы (MW) [Pan Y. et al., 2003], мы также определили нормированную оценку

стыковки (DSnorm) на основе молекулярного веса: $DS_{norm} = 7.2 \times E_{dock} / MW^{1/2}$ [Snow Setzer M. et al., 2016].

Полифенольные лиганды, такие как эпигаллокатехин и кофеиновая кислота, показали преимущественную стыковку с Hs PTP-1B, хотя энергии стыковки не были такими экзотермическими, как у сокристаллизованных лигандов для этих белков. С другой стороны, даукостерол (β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид) показал предпочтение стыковки с α -глюкозидазой.

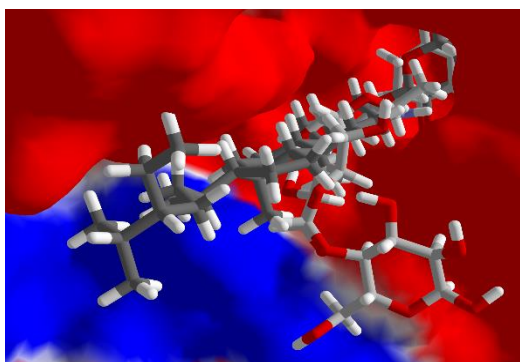


Рисунок – 6.10.1. Низкоэнергетическая пристыкованная поза даукостерола (фигура тёмно-серой палки) с человеческой мальтазой-глюкоамилазой (PDB 3TOR), показывающая электростатическую поверхность участка связывания. Сокристаллизованный лиганд α -акарбозы показан в виде светло-серой фигуры.

Энергия стыковки для даукостерола сравнима с сокристаллизованным лигандом α -акарбозы. Бета-D-глюкозная часть даукостерола накладывает 6-амино-4-(гидроксиметил)-4-цикло-гексен-1,2,3-триол группу сокристаллизованной α -акарбозы, занимая полость на белке, окруженном водородосвязывающими аминокислотами His1584, Asp1526 и Asp1279 (рис. 6.10.1).

Хотя корилагин показал сильную стыковку как с PTP-1B, так и с α -глюкозидазой, это соединение представляет собой гидролизуемый танин, который, как известно, неразрывно связывается с белками и демонстрирует неселективную стыковку.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании из корней *G.collinum* впервые были выделены и идентифицированы фенольные соединения и стероидный гликозид. Из 50% спиртового экстракта были извлечены 10 чистых биологически активных соединений. Спиртовые экстракты *G.collinum* обладают выраженной антидиабетической активностью, определенной по выраженности ингибирования на РТР-1В и α -глюкозидазы. Результаты изучения молекулярной стыковки позволяют предположить, что полифенольные компоненты, вероятно, ответственны за ингибирование РТР-1В, тогда как гликозид стерола (даукостерол) является вероятным ингибитором α -глюкозидазы человека. Полученные в эксперименте данные демонстрируют, что другие фракции также обладают мощной активностью и заслуживают дальнейшего изучения в будущем.

Таким образом, полученные результаты исследований позволяют сделать заключение о том, что подземная часть *G.collinum*, произрастающей в Таджикистане, является природным источником соединений, ингибирующих ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу, а так же обладающих выраженной антиоксидантной активностью. Учитывая, что эти компоненты играют значимую роль в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета, можно считать, что подземная часть *G.collinum* произрастающей в Таджикистане является перспективным сырьём для производства БАД и лекарственных препаратов

ГЛАВА 7

ФИТОХИМИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ СБОРА «НОВОБЕТ»

7.1. Общая характеристика антидиабетического сбора «Новобет»

Новый антидиабетический сбор из лекарственных растений Таджикистана, создан нами на основе результатов по технологическому, химическому и фармакологическому скринингу его составляющих. «Новобет» содержит в качестве активных компонентов измельченные корни и корневища герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) в пропорции 70%, измельченные корни и корневища солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) – 10% и плоды сумаха дубильного (*Rhus coriaria* L.) – 20%.

Детальное изучение основного ингредиента сбора – корней и корневищ герани холмовой – было приведено нами в главе 6 настоящей диссертации.

Фитохимический состав и фармакологические свойства корней солодки голой [Montoro P. et al., 2011], плодов сумаха дубильного [Abu-Reidah I. M. et al., 2015] и корней и корневищ герани холмовой [Numonov S. et al., 2017] идентифицированы современными исследованиями и каждый в отдельности обладает определенными гипогликемическими и гиполипидемическими свойствами.

Средство «Новобет», было изучено нами ранее в качестве антидиабетического, антиатерогенного и антиоксидантного средства *in vivo*, на животных с экспериментальным диабетом и по результатам исследований были опубликованы статьи и получен патент [Патент ТД №45, Шарофова М.У. 2012, 2013, 2014].

Новый антидиабетический сбор «Новобет», содержащий физико-химически и фармакологически совместимые ингредиенты, также был изучен нами *in vitro* с определением антидиабетической, антиоксидантной и противомикробной активностей. Кроме того, было проведено определение

отдельных минералов в составе сбора, обладающих ощелачивающими свойствами, а также состав биологически активных соединений [Sharofova M., 2018].

7.2. Антидиабетическая активность сбора «Новобет»

Антидиабетическую активность определяли при помощи процедур ингибирования фермента протеинтирозинфосфатазы (РТР-1В), которая является отрицательным регулятором пути передачи сигналов инсулина [Tiong D.S.H. et al., 2013].

Исследования с использованием энзимного метода продемонстрировали высокую ингибирующую активность водного и 70%-го водно-спиртового экстрактов сбора «Новобет» на РТР-1В, где значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) составили от 1.59 мг/мл и 0.88 мг/мл соответственно (табл. 7.2.1.). При сравнении с показателем ингибирующей активности эталонного рекомбинантного человеческого ингибитора РТР-1В, равного 1.46 мкг/мл, можно заключить, что как водный, так и 70%-водно-спиртовый экстракты сбора «Новобет» продемонстрировали выраженную антидиабетическую активность, причём этот эффект статистически значимо ($p < 0,05$) более выражен у 70%-водно-спиртового экстракта, достоверно, почти в два раза перекрыв значение эталонного показателя.

Таблица–7.2.1. Показатели антидиабетической активности экстрактов сбора «Новобет» на РТР-1В

№	Виды экстрактов и контроль	IC ₅₀ (мкг/мл)**	P
1	водный экстракт	1.59±0.14	P _{3vs1} >0.05 P _{2vs1} <0.05
2	70% водно-спиртовой экстракт	0.88±0.1	P _{3vs2} <0.05 P _{3vs1} >0.05
3	эталонный ингибитор РТР-1В*	1.46±0.12	P _{3vs1} >0.05 P _{3vs2} <0.05

*Примечание: *–РТР-1В-ингибирующий фермент (3-(3,5-дибромо-4-гидроксibenzoил)-2-этилбензофуран-6-сульфоновая кислота-(4-(тиазол-2-улсульфамильный)-фенил)-амид);*

***–IC₅₀ - полумаксимальная ингибирующая концентрация*

7.3. Антиоксидантная активность сбора «Новобет»

Антиоксидантная активность изученных экстрактов сбора «Новобет» обуславливалась содержанием фенольных соединений (полифенолов и флавоноидов) в составных ингредиентах сбора. Известно, что, снижая степень выраженности окислительного стресса и ацидоза, нейтрализуя свободные радикалы, фенольные соединения способствуют улучшению обменных процессов и способствуют нормализации pH, отклонившуюся при диабете в кислую сторону. Широкий спектр фармакологических действий полифенолов и флавоноидов лекарственно-пищевых растений в составе сбора проявляются также сахароснижающим, противовоспалительным, желчегонным, обеззараживающим и многими другими оздоровительными эффектами.

Исследование и сравнительная оценка антиоксидантной активности водного и 70% водно-спиртового экстрактов после 2-х часов экстракции были проведены с использованием анализа с DPPH – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом, который применяется в лабораторных исследованиях для

мониторинга химических реакций с участием свободных радикалов. Общий антиоксидантный анализ приведен в табл. 7.3.1. Статистически значимой разницы в выраженности антиоксидантной активности водного и 70% водно-спиртового экстрактов сбора «Новобет» по сравнению со стандартным значением витамина С не установлено.

Таблица–7.3.1. Показатели антиоксидантной активности экстрактов сбора «Новобет» на DPPH

№	Виды экстрактов и контроль	IC ₅₀ (мкг/мл)**	P
1	водный экстракт	7.49±0.21	P _{3vs1} >0.05
2	70% водно-спиртовый экстракт	6.26±0.33	P _{3vs2} >0.05
3	витамин С	5.34±0.27	

Примечание: – DPPH – 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил

– IC₅₀ - полумаксимальная ингибирующая концентрация

Полученные результаты показали, что как водный, так и 70%-водно-спиртовый экстракты изучаемого сбора «Новобет» обладают значительной антиоксидантной активностью, близкой к стандартному значению у витамина С.

7.4 Антимикробная активность сбора «Новобет»

Для определения антимикробной активности исследуемых образцов использовались специальные стандартные бактерии и грибки: золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) штамма ATCC 6538 (SA), грибок *Candida albicans* штамма ATCC 10231 (CA) и кишечная палочка (*E.coli*) штамма ATCC11229 (EC). Препаратом-контролем для CA служил амфотерицин-В в разведении 5мг/мл, а для SA и EC – натриевая соль ампициллина в разведении 10мг/мл для кишечной палочки и 1мг/мл для золотистого стафилококка.

Для оценки антимикробной активности по данной методике, при результате получения диаметра зоны ингибирования в чашках Петри равном 7 мм или менее, признавалось отсутствие эффекта. Результаты серии опытов по

исследованию антимикробной активности водного и 70%-ного водно-спиртового экстрактов сбора «Новобет» представлены в таблице 7.4.1.

Как видно из таблицы 7.4.1. исследуемые экстракты сбора «Новобет» проявили выраженную антимикробную активность в отношении стандартного образца золотистого стафилококка стандартного штамма ATCC6538. Диаметры зон ингибирования составили соответственно 12,5 мм для водного и 11 мм для 70% водно-спиртового экстрактов. Однако, в отношении *Escherichia coli* стандартного штамма ATCC11229 и грибка *Candida albicans* стандартного штамма ATCC10231 антимикробной активности исследуемых экстрактов сбора «Новобет» выявлено не было.

Таблица–7.4.1. Показатели антимикробной активности экстрактов сбора «Новобет»

Образцы Параметры	Натриевая соль ампициллина	Натриевая соль ампициллина	Амфотерици н В	Водный экстракт	70% водно- спиртовый экстракт
Разведение контрольного образца, мг/мл	10 мг/мл	1 мг/мл	5 мг/мл	—	—
Количество Образца, мл	5	5	20	20	20
Диаметр зоны ингибирования СА, мм	—	—	16	—	—
Диаметр зоны ингибирования ЕС, мм	22±1.5	—	—	—	—
Диаметр зоны ингибирования SA, мм	—	27±1.5	—	12.5±0.5	11±0.5

Примечания: при диаметре зоны ингибирования ≤ 7 мм регистрируется отсутствие эффекта Стандартные микроорганизмы: СА – *Candida albicans* ATCC10231; ЕС – *Escherichia coli* ATCC11229; SA – *Staphylococcus aureus* ATCC6538

7.5. Особенности содержания некоторых минералов в исследуемых экстрактах сбора «Новобет»

Нормальное функционирование организма и физиологическое течение сложных биохимических процессов, нормальный состав жидкостей организма и крови напрямую зависят от содержания макро- и микроэлементов, наиболее важными из которых являются Na, K, Mg, Ca, Zn и другие. Прежде всего, обеспечивая нормальное кислотно-основное состояние, они поддерживают физиологические процессы внутри и вне клеток, регулируют минеральный, ферментативный, витаминный, гормональный и другие обменные процессы.

Изучение минерального состава было проведено с целью определения ошелачивающих микроэлементов в составе экстрактов, приготовленных на основе сбора «Новобет». Было проведено определение пяти наиболее важных щелочных эквивалентов, таких как Na, K, Mg, Ca, Zn, играющих ключевые роли во внутри- и внеклеточных метаболических процессах организма. Содержание Na, K, Mg, Ca, Zn в водном и 70%-ном водно-спиртовом экстрактах определяли с использованием аппарата America GEM Company MARS-5 microwave digestion system и America VARIAN Company VISTA-PRO ICP-OES по соответствующим методикам с программным обеспечением на базе Циньзянского технического института физики и химии АН КНР.

Результаты исследования показали, что содержание всех исследуемых минералов в составе водного экстракта преобладало над соответствующими показателями в водно-спиртовом экстракте (табл. 7.5.1.).

Определение стандартных кривых и корреляционных коэффициентов показали высокие степени корреляции между содержанием изученных макро- и микроэлементов, имеющих ярко выраженные ошелачивающие свойства и обладающих мизаджекорректирующими эффектами (табл. 7.5.2).

Таблица–7.5.1. Показатели содержания некоторых минералов
в исследуемых экстрактах сбора «Новобет»

Виды экстрактов	Проанализированные элементы в %				
	K	Na	Ca	Mg	Zn
водный	1.67	0.085	0.96	0.55	0.0079
70% водно-спиртовой	1.11	0.032	0.15	0.26	0.0015

Таблица–7.5.2. Определение корреляционных коэффициентов
содержания изученных макро- и микроэлементов

Показатели стандартных кривых и корреляционных коэффициентов			
Элемент	Длина волны нм	Стандартная кривая	Корреляционные коэффициенты
K	766.491	$y = 13018.5 x + 385.243$	0.999951
Na	589.592	$y = 6503.69 x + 50.2598$	0.999901
Ca	317.933	$y = 2197.18 x + 51.6485$	0.999964
Mg	279.553	$y = 13924.0 x + 262.455$	0.999503
Zn	213.857	$y = 3416.73 x + 3.46463$	0.999888

Высокое содержание солей K в исследуемых экстрактах способствует нормализации кислотно-основного состояния, водно-солевого баланса жидкой среды организма, активизирует процессы вывода жидкости из организма, снижает уровень сахара в крови за счёт превращения глюкозы в гликоген. Na – как один из важнейших щелочных макроэлементов, также способствует нормализации кислотно-основного состояния, водно-солевого и других видов обмена, нарушенных при диабете, активизирует транспортировку веществ через клеточные мембраны, регулирует осмотическое давление крови, сокращение мышечных волокон и процессы нервного возбуждения. Mg улучшает проницаемость клеточных мембран, ферментативные процессы, функционирование нервной и мышечной систем и кровеносных сосудов,

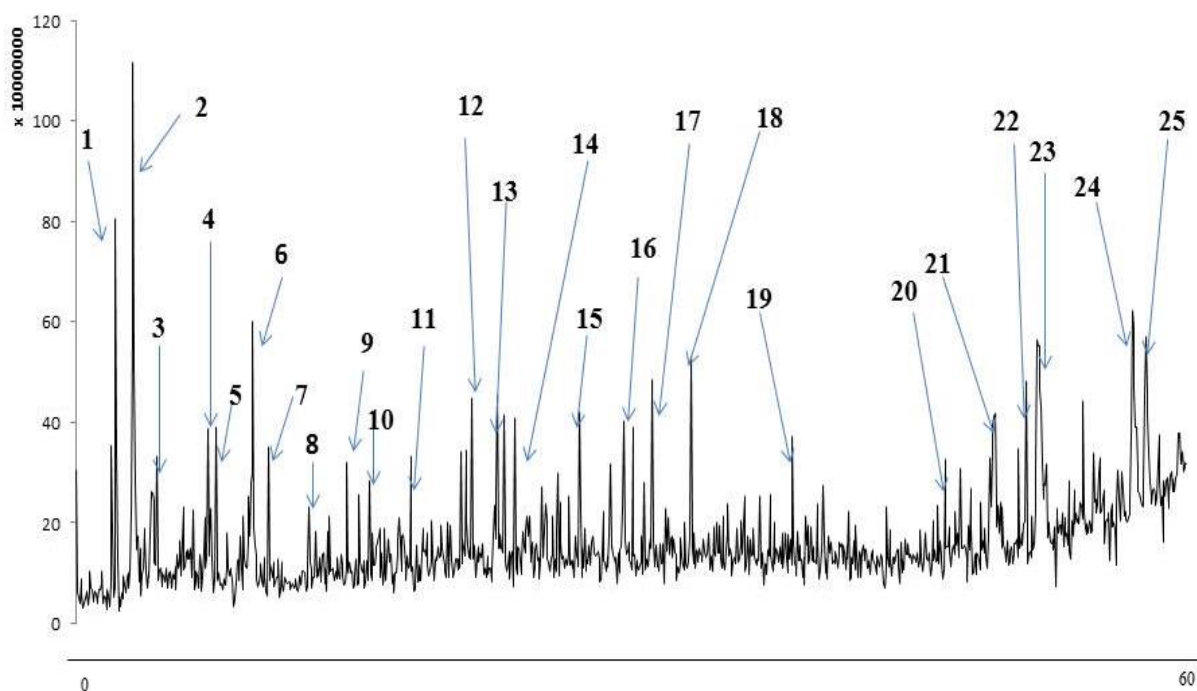
способствует снижению уровня холестерина в крови, повышенного при диабете. Са наряду с антигистаминными и антиоксидантными свойствами, проявляет антистрессовое влияние и регулирует проницаемость клеточных мембран и свёртываемости крови, способствуя улучшению метаболических процессов. Нормальное функционирование эндокринной, иммунной систем и состояния крови связаны со значимой ролью микроэлемента Zn в обменных процессах организма. Таким образом, способствуя восстановлению измененного при диабете кислотно-основного состояния, улучшая нарушенные обменные процессы практически во всех органах и системах, страдающих при данной патологии, все изученные нами макро- и микроэлементы, содержащиеся в высоких концентрациях в сборе «Новобет» способствуют повышению неспецифической сопротивляемости организма, улучшению углеводного и липидного обменов, нормализации кислотно-основного состояния и, тем самым, проявляют выраженный антидиабетический эффект.

7.6 Масс-спектрометрический анализ LC-ESI-MS/MS

Применение метода масс-спектрометрии LC-ESI-MS/MS, позволяющий с высокой точностью определить биологически активные вещества, в нашем исследовании, позволило охарактеризовать 25 фенольных соединений в 70%-ном водно-спиртовом экстракте сбора «Новобет» (1:10). LC-MS/MS масс-спектрометрический анализ проводился в режимах отрицательной и положительной ионизации с целью определения сигналов для разных соединений трижды при различных значениях массы/к зарядному числу ионов (m/z). На рис. 7.6.1. показана полная ионная хроматограмма, полученная при LC-MS-анализе 70%-ного водно-спиртового экстракта изучаемого сбора «Новобет».

Все основные соединения, идентифицированные с помощью анализа LC-MS/MS, а также их пиковое время удерживания, образцы фрагментации и

ссылки, на основе которых они были идентифицированы, приведены в таблице 7.6.1. Как видно из представленной таблицы, 70%-ный водно-спиртовой экстракт «Новобет» (1:10) состоит в основном из фенольных соединений.



Рисунок–7.6.1. Общая ионная хроматограмма LC MS/MS 70%-ного водно-спиртового экстракта «Новобет» (1:10).

В составе нового антидиабетического сбора «Новобет» было идентифицировано 25 соединений. В таблице сравниваются особенности их фрагментации с опубликованными данными. Названия соединений, время их удержания, значение m/z пиков молекулярных ионов в режиме отрицательной ионизации, схемы фрагментации и полученные пики со ссылками, приведены в таблице 7.6.1. Сопоставление фрагментаций в нашей работе не описывались, так как все соединения, идентифицированные в исследуемом экстракте, являются известными соединениями и подробно обсуждались в уже опубликованной литературе. Несколько отдельных соединений, а именно 3,3', 4,4'-тетра-О-метилэллагиновая кислота, 3,3'-ди-О-метилэллагиновая кислота,

кверцетин, кофейная кислота, флавонолы (+)-катехин, (-)-эпикатехин, (-) - эпигаллокатехин, галловая кислота, β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид и корилагин предварительно выделялись в чистом виде из *G.collinum* [Numonov et al., 2017].

Таблица – 7.6.1. Данные LC/ESI-MS-MS основных соединений, обнаруженных в составе сбора «Новобет» (отрицательный режим)

№	Время удерживания TR	Наименование компонентов	[M-H] ⁻	Фрагментация	Литература
1	2.16	Кофейная кислота (caffeic acid)	178.7	178.9; 161.2;	Hossain et al., 2010
2	3.20	Гексозид кофейной кислоты (caffeic acid hexoside)	341	340.8; 179.0	Hossain et al., 2010
3	4.26	Галлоил гексозид (galloyl-hexoside)	331	331.1 313,0 271.0; 211.1	Mena et al., 2012 Ibrahim et al., 2015
4	7.22	Галловая кислота (gallic acid)	169	169.0; 153.4	Hossain et al., 2010
5	7.44	Производное кверцетина (quercetin derivative)	594.2	408.0; 289.1; 246.0	Felipe et al., 2014; Alberti, 2014
6	9.40	3-О-галлоилхиновая кислота (3-o-galloylquinic acid)	343	191, 169,	Wyrepkowski et al., 2014
7	10.41	Транс-коричная кислота (trans-cinnamic acid)	147	147.2	Sun et al., 2007
8	12.66	Эпикатехин (epicatechin)	289	289.1	Qureshi et al., 2016
9	14.96	Дигаллоилхиновая кислота (digalloylquinic acid)	495	343; 191; 169	Wyrepkowski et al., 2014

10	15.97	Протокатехиновая кислота (protocatechuic acid)	151.9	152.0	Ibrahim et al., 2015
11	18.21	Катехин (catechin)	289	289.1	Qureshi et al., 2016
12	21.42	Эриодиктиол (eriodictyol)	289	289.0	Qureshi et al., 2016
13	22.85	Дигаллоил-гексозид (digalloyl-hexoside)	483	331.0; 313.5; 169.1	Abu-Reidah et al., 2015
14	23.84	П-кумаровая кислота (p-coumaric acid)	162.2	162.2; 119.0	Hossain et al., 2010
15	27.51	Тригалоил гексозид (trigalloyl-hexoside)	635	483.1; 465.1; 169.1	Abu-Reidah et al., 2015
16	29.90	Катехин гексозид (catechin hexoside)	451	451.1; 313.1; 289.2;109.4	Qureshi et al., 2016
17	31.47	Кверцетин (quercetin)	301	301.1	Qureshi et al., 2016
18	33.42	Каффеоил -6'-секологанозид (caffeoyl-6'-secologanoside)	551	551.2; 389.2; 341.2	Qureshi et al., 2016
19	39.15	Эллагиновая кислота (ellagic acid)	301	257;229;185	Wyrepkowski et al., 2014
20	47.03	Кемпферол (kaempferol)	285	285.0	Qureshi et al., 2016
21	50.14	Изорамнетин (isorhamnetin)	315	315.2	Qureshi et al., 2016
22	51.55	3-о-метилэллагиновой кислоты 4'-о-β-d-арабинопиранозид (3-o-methylellagic acid 4'-o-β-d-arabinopyranoside)	447	315; 300	Wyrepkowski et al., 2014

23	52.32	Гинсенозид Ro (ginsenoside Ro)	438	393.6; 249.5; 203,6; 191	Felipe et al., 2014; Alberti, 2014
24	57.52	Хлорогеновая кислота (chlorogenic acid)	353	352.9; 191.2; 179.2	Hossain et al., 2010
25	57.88	Глицирризиновая кислота (glycyrrhizic acid)	821.5	351.0; 803.1; 778.3	Montoro et al., 2011

Количественный анализ основных компонентов *G.collinum* определяли с помощью детектора UHPLC DAD [Edirs S. et al., 2017]. Антидиабетические эффекты флавонолов могут способствовать предотвращению или задержке начала СД 2 типа путём модуляции секреции инсулина в клетках поджелудочной железы и нацеливания на чувствительные к инсулину ткани из-за их инсулиноподобной активности или через регуляцию ключевых белков путей передачи инсулина. Было доказано, что флавонолы усиливают поглощение глюкозы за счёт стимулирования транспорта глюкозы, подавления выработки глюкозы или улучшения метаболизма липидов [Martin M.A. et al., 2016].

ГЛАВА 8

ИЗУЧЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА НЕКОТОРЫХ ПРОСТЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО АВИЦЕННЕ

Проведено изучение наличия щелочных элементов в растениях с «горячим» или «холодным мизаджем». Это наблюдение позволяет предположить определённую роль элементов как кофакторов каталитической активности при физиологическом обмене веществ. Важные биологические функции некоторых элементов признаны уже давно, в частности в исследованиях в области питания. Известно, что отсутствие определенного элемента в рационе питания неизменно ведёт к его дефициту в организме, приводя к нарушениям обмена веществ и развитию соответствующих заболеваний [Шарофова М.У. и др., 2018].

Для подтверждения концептуальных подходов Абу Али ибн Сино к терапии диабета с учётом изменённого «мизаджа», нами были отобраны 14 из 84 средств природного происхождения, которые использовались в его медицинской системе как антидиабетические средства (табл. 8.1).

Таблица–8.1. Разновидности растений Таджикистана,
регионы и период сбора

№	Наименование растений	Регион сбора	Дата сбора	Высота (над ур.моря)
1	<i>Origanum tyttanthum</i> Gontsch. Душица мелкоцветковая	Нурабад	2017	1350
2	<i>Mentha arvensis</i> L. Мята полевая	Рамит	2017	1224
3	<i>Prunus armeniaca</i> L. Абрикос обыкновенный (незрелые плоды)	Ганчи	2017	907
4	<i>Prunus cerasifera</i> Ehrh. Алыча (незрелые плоды)	Ганчи	2017	907
5	<i>Berberis nummularia</i> Bunge. Барбарис чёрный	Кондара	2016	1500
6	<i>Rhus coriaria</i> L. Сумах дубильный (плоды)	Рамит	2016	1224
7	<i>Rosa canina</i> L. Шиповник (плоды)	Варзоб	2016	1108
8	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. Солодка голая	Шахритуз	2016	367
9	<i>Coriandrum sativum</i> L. Кориандр посевной	Файзабад	2016	1630
10	<i>Plantago lanceolata</i> L. Подорожник	Рамит	2016	1224
11	<i>Nigella sativa</i> L. Чернушка посевная (семена)	Зафарабад	2016	405
12	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. Фенхель (надземная часть)	Варзоб	2016	1108
13	<i>Helichrysum thianschanicum</i> Regel. Бессмертник (цветки)	Варзоб	2016	2400
14	<i>Citrus limon</i> (<i>Citrus Meyer</i> Yu.Tanaka) Лимон (сок плодов)	Душанбе	2017	820

8.1. Молекулярный подход для определения «горячей» и «холодной» натуры растений в соответствии с концепциями Авиценны

Баланс «холод»/«тепло» был представлен как биологический закон в Каноне медицины [Абу Али ибн Сина, 2012]. Молекулярный подход к тысячелетнему представлению о «горячих» и «холодных» натурах («мизаджах») в растениях по понятиям, описанным Авиценной, практически не исследован, недостаточно информации о молекулярной и физиологической основах данной концепции. Мы предприняли анализ возможных взаимосвязей между свойствами «мизаджа» нескольких лекарственно-пищевых растений из регионов Таджикистана, натуры которых были идентифицированы как «горячие» или «холодные» по Авиценне, и содержанием в них щелочных элементов, таких как натрий, калий, кальций и магний, которые участвуют в физиологических процессах обеспечения гомеостаза организма.

Известно, что макро- и микроэлементы могут играть важную роль в ферментативных реакциях, участвуя в качестве катализаторов. В настоящее время точные измерения малых концентраций элементов в тканях, клетках, субклеточных структурах, биологических жидкостях и биомакромолекулах могут быть выполнены такими методами, как колориметрия, флуориметрия, полярография, эмиссионная спектрометрия с рентгеновскими лучами и атомной флуоресценцией, атомной абсорбцией и при помощи нейтронного активационного анализа. Металлы, которые были обнаружены такими методами и в настоящее время известны как компоненты металлоферментов, включают: марганец и цинк (различные ферментативные реакции), кобальт (катализатор ферментативных реакций), медь, железо, молибден (оксидоредукция), никель (метаболизм уреазы), селен (метаболизм пероксидазы). Среди этих металлов более 300 ферментов требуют присутствия ионов магния для активации их каталитического действия, включая все ферменты, использующие/синтезирующие АТФ или нуклеотиды для синтеза ДНК и РНК [Parsieglia G. et al., 2012; Elnatan D. et al., 2018].

Нами было выявлено, что большинство растений с «горячим мизаджем» накапливают больше металлов, по сравнению с растениями, имеющими «холодный мизадж».

Использование различных вариаций энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии как метода качественного химического анализа представляется на сегодняшний день одним из наиболее высокоэффективных, современных инструментальных методов обнаружения элементов в живых тканях. В растительных гомогенатах 14 растений, отобранных нами из перечня 84 средств, применявшихся Авиценной для лечения диабета, были выявлены макро- и микроэлементы, определяющие особенности их «мизаджа». Необходимо отметить, что участки исследования выбираются аппаратом автоматически.

Следует подчеркнуть, что цель нашей работы не преследовала проведения точного количественного элементного анализа.

Душица мелкоцветковая–*Origanum tyttanthum* Gontsch. Качественный анализ состава элементов подтвердил высокое содержание щелочных и щёлочно-земельных металлов, способствующих, по-видимому, проявлению ощелачивающего влияния образцов душицы мелкоцветковой. Соотношение процентного содержания идентифицированных элементов в изученных образцах показаны на спектрограммах ниже.

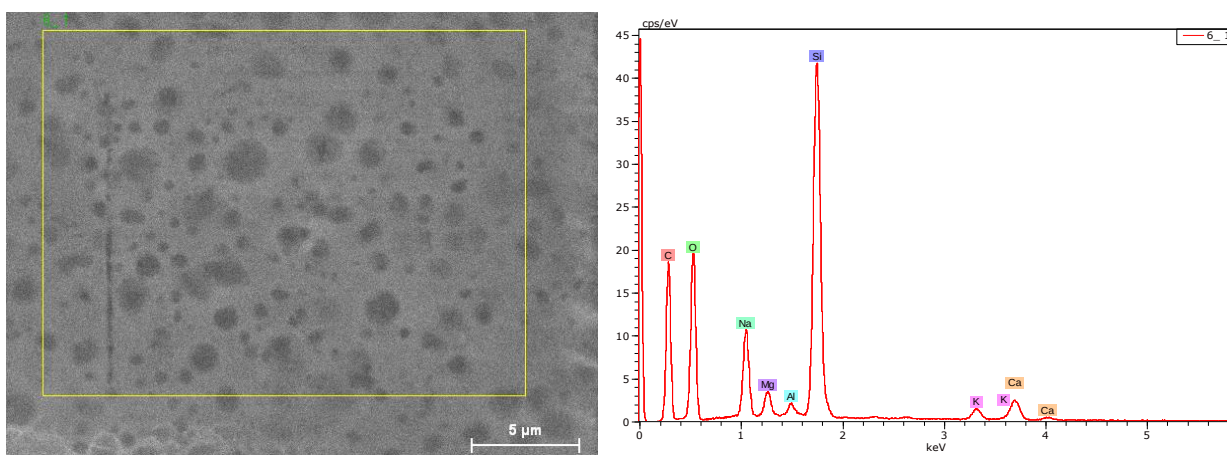


Рисунок – 8.1.1. а) Микрофотография (масштаб 5 μm) и спектрограмма образцов душицы мелкоцветковой

На представленных фрагментах микроструктуры образцов душицы мелкоцветковой–*Origanum tyttanthum* Gontsch. (рис.8.1.1а,б) в пределах выделенных участков выявлено практически сходное содержание элементов. Среди основных макро- и микроэлементов органоенов (углерода, кислорода и азота) составляющих содержание растения, отмечалось повышенное по сравнению с эталонными образцами и средним содержанием в органах растений щелочных (натрия и калия) и щёлочно-земельных (магния и кальция) металлов. Наиболее высокая интенсивность сигнала в данном образце отмечались для элемента кремния (рис 8.1.1.а), обеспечивающего растению механическую прочность, развитие корневой системы и стрессоустойчивость. Однако, не исключена возможность регистрации аппаратом элементов кремния в составе предметного стекла, в связи с чем, показатели кремния на спектрограммах нами не учитывались. Наряду с вышеописанными элементами на спектре отмечалось наличие пиков, характерных для элемента алюминия. На сегодняшний день биологическая роль алюминия в составе растений до конца не изучена. Было отмечено наличие пиков хлора, который, как известно весьма активно соединяется с щелочными и щёлочноземельными металлами и способствует регуляции осмотических процессов, ферментативных и

энергетических (окислительное фосфорилирование и фотофосфорилирование) реакций [Дейнеко И.П., Фаустова Н.М., 2015; Kuznetsova S.A. et al., 2018].

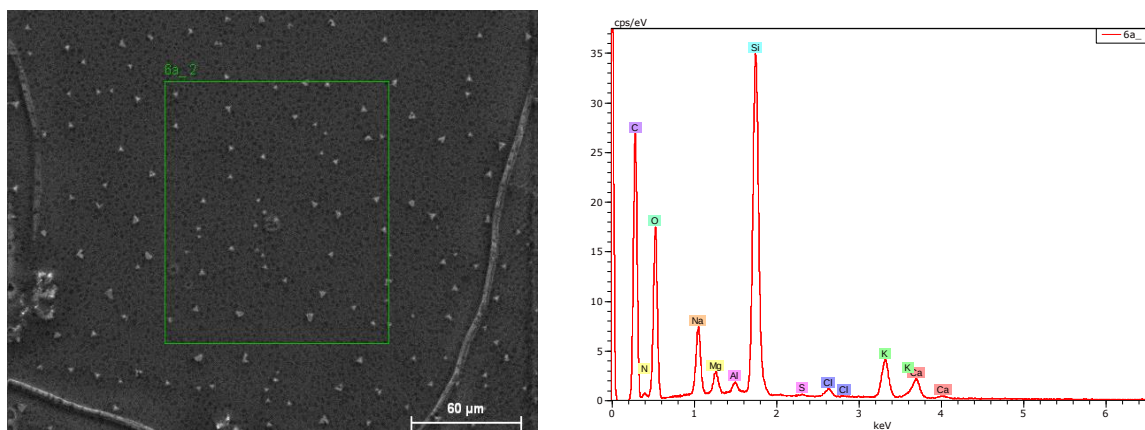


Рисунок – 8.1.1. б) Микрофотография (масштаб 60 μm) и спектрограмма образца душицы мелкоцветковой

Таблица – 8.1.1. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образцов душицы мелкоцветковой

	Mass percent (%)								
Spectrum	C	O	Na	Mg	Al	Si	Cl	K	Ca
8.1.1_1	0.00	28.66	6.91	1.65	0.75	25.78	–	1.68	3.73
8.1.1_2	0.00	28.01	6.05	1.51	0.75	24.28	0.12	1.51	3.58
Mean value:	0.00	28.33	6.48	1.58	0.75	25.03	0.12	1.59	3.65
Sigma:	0.00	0.46	0.60	0.10	0.00	1.06	0.00	0.12	0.10
Sigma mean:	0.00	0.32	0.43	0.07	0.00	0.75	0.00	0.08	0.07

Массовое процентное содержание эссенциальных элементов в образцах душицы мелкоцветковой составило в процентах для: калия 1.59 ± 0.08 , натрия 6.48 ± 0.43 , магния 1.58 ± 0.07 и кальция 3.65 ± 0.07 . Если в данном образце не принимать во внимание содержание органогенных элементов (C, O) и кремния (Si), то соотношение выявленных в душице мелкоцветковой элементов $\text{Na} > \text{Ca} > \text{K} > \text{Mg} > \text{Al} > \text{Cl}$ демонстрирует преобладание эссенциальных, щелочных (ощелачивающих) элементов (табл. 8.1.1).

Мята полевая—*Mentha arvensis* L. При энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии на представленных микрофотографиях образцов мяты полевой, на выделенных участках (рис. 8.1.2), произведенных на глубине 200 микрометров (μm), наряду с элементами—органогенами и кремнием, макроэлементом повышающим прочность и стрессоустойчивость растения, отмечалось наличие пиков элементов щелочных и щёлочно-земельных металлов: натрия, кальция, магния и калия, интенсивность сигналов которых показана на спектрограммах (рис 8.1.2.а, б).

Данные анализа содержания элементов подтверждают ощелачивающие (т.е. «горячие») свойства «мизаджа» мяты полевой.

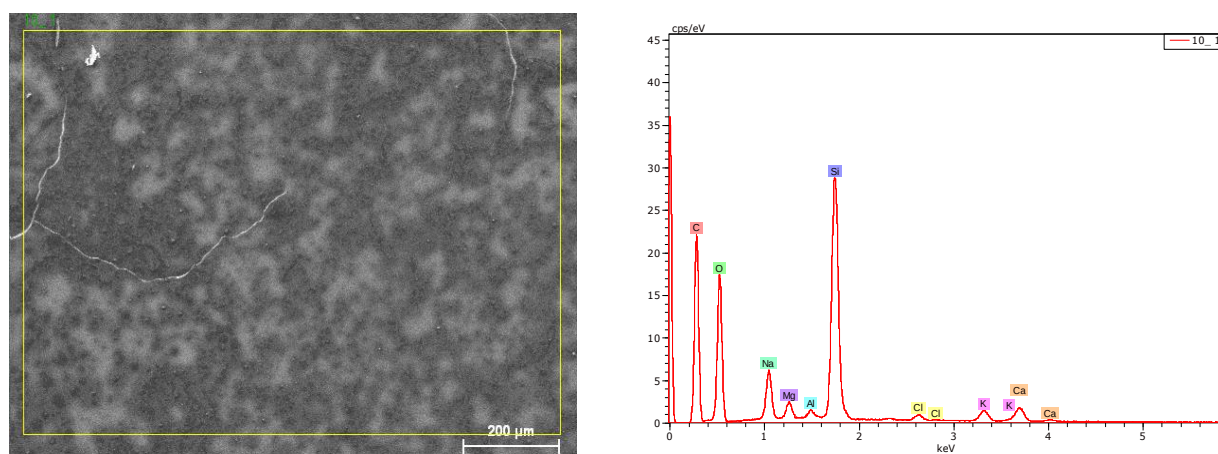


Рисунок – 8.1.2.а) Микрофотография (масштаб 200 μm) и спектрограмма образца мяты полевой

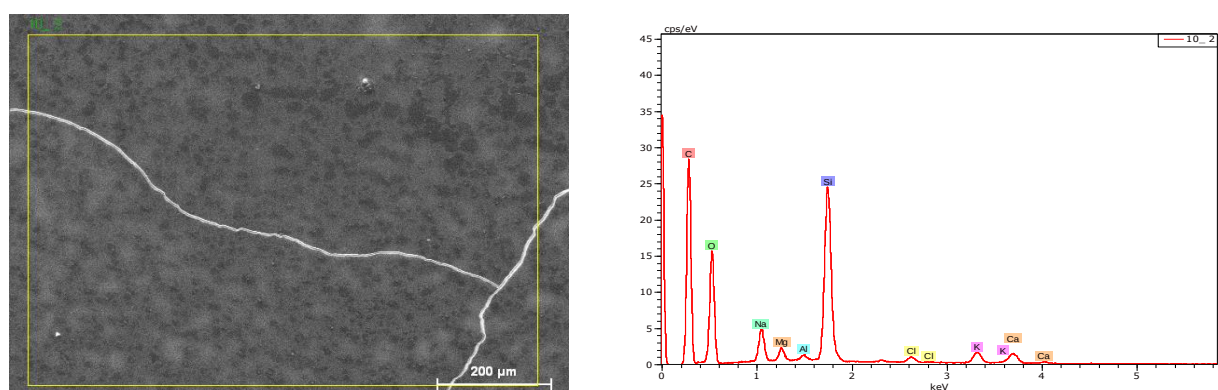


Рисунок – 8.1.2. б) Микрофотография (масштаб 200 μm) и спектрограмма образца мяты полевой

Таблица – 8.1.2. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов
в составе образцов мяты полевой

Mass percent (%)									
Spectrum	C	O	Na	Mg	Al	Si	Cl	K	Ca
8.1.2_1	0.00	24.58	4.04	1.10	0.54	17.70	0.64	1.74	2.57
8.1.2_2	0.00	22.15	3.23	0.94	0.41	14.79	0.75	2.00	2.12
Mean value:	0.00	23.37	3.63	1.02	0.47	16.24	0.70	1.87	2.34
Sigma:	0.00	1.72	0.57	0.11	0.09	2.06	0.07	0.19	0.32
Sigma mean:	0.00	1.22	0.41	0.08	0.06	1.46	0.05	0.13	0.23

Определение массового процентного содержания эссенциальных элементов в образцах мяты полевой составило в процентах для: калия 1.87 ± 0.13 , натрия 3.63 ± 0.41 , магния 1.02 ± 0.08 и кальция 2.34 ± 0.23 . Соотношение выявленных в душице мелкоцветковой элементов $\text{Na} > \text{Ca} > \text{K} > \text{Mg} > \text{Cl} > \text{Al}$ также демонстрирует преобладание элементов, обладающих ощелачивающими свойствами (табл. 8.1.2).

Несмотря на наличие кислого вкуса у плодов **барбариса чёрного** (*Berberis nummularia* Bunge.), при энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии участков данного образца (рис 8.1.3. а, б) были выявлены пики таких ощелачивающих элементов, как $\text{K} > \text{Ca} > \text{Na} > \text{Mg} > \text{Al}$ (табл.8.1.3).

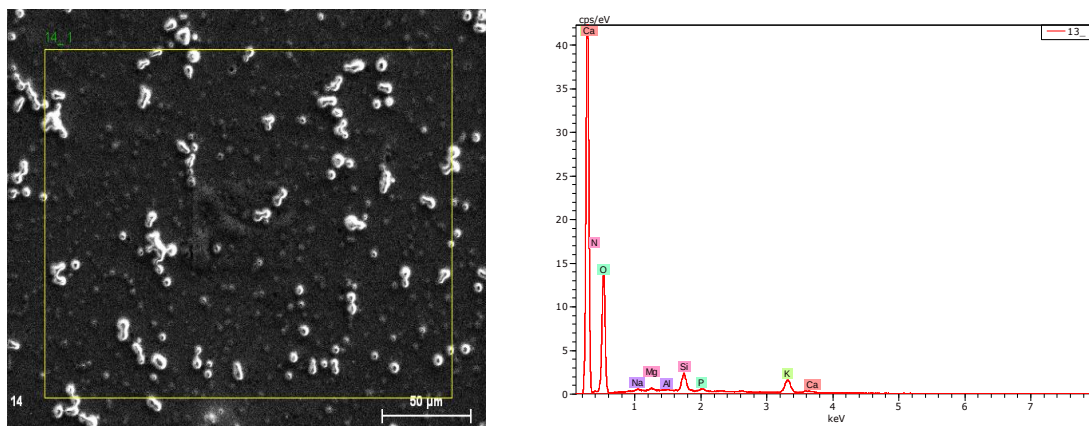


Рисунок – 8.1.3.а) Микрофотография (масштаб 200 µm) и спектрограмма образца барбариса чёрного

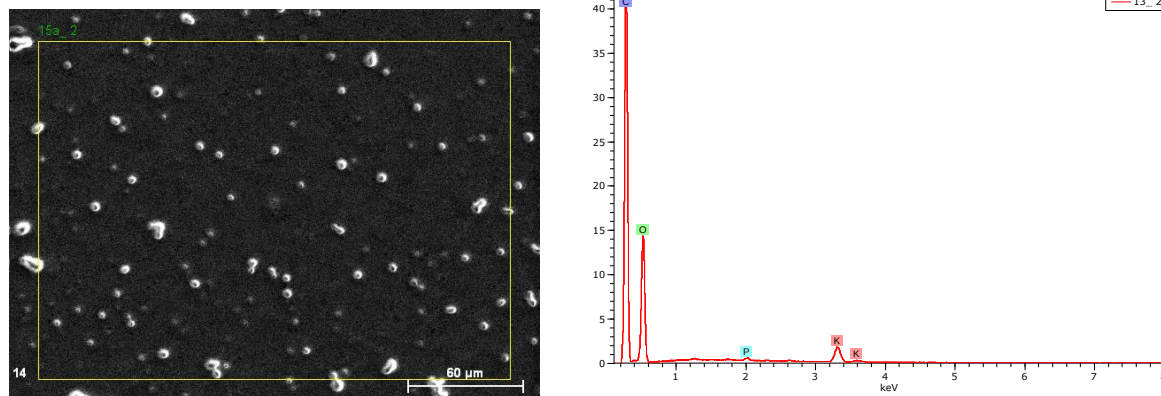


Рисунок – 8.1.3.б) Микрофотография (масштаб 200 μm) и спектрограмма образца барбариса чёрного

Таблица–8.1.3. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образцов барбариса

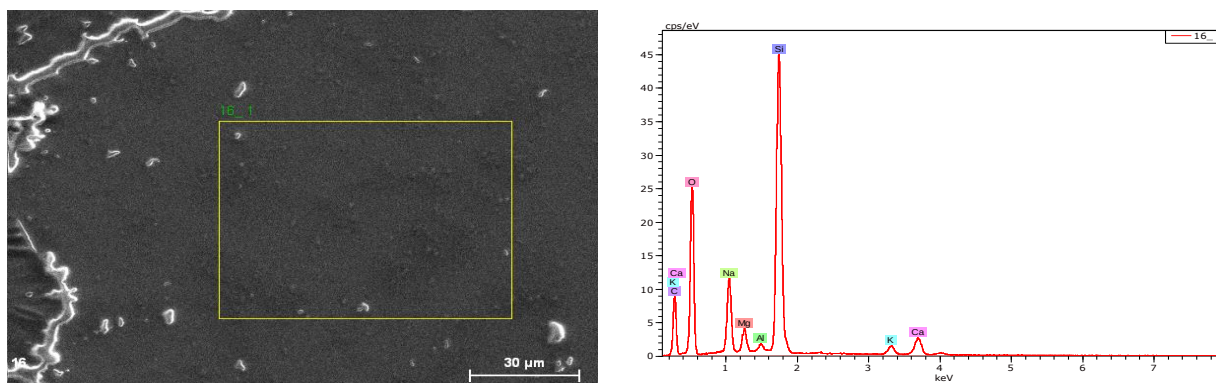
Mass percent (%)										
Spectrum	C	N	O	Na	Mg	Al	Si	P	K	Ca
8.1.3_1	0.00	0.00	15.09	0.18	0.14	0.01	1.24	0.16	2.08	0.22
8.1.3_2	0.00	–	14.79	–	–	–	–	0.20	2.32	–
Mean value:	0.00	0.00	14.94	0.18	0.14	0.01	1.24	0.18	2.20	0.22
Sigma:	0.00	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.17	0.00
Sigma mean:	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.12	0.00

Преобладающими элементами при энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии плодов **сумаха дубильного** (*Rhus coriaria* L.) также были щелочные элементы: $\text{K} > \text{Ca} > \text{Na} > \text{Mg} > \text{Cl} > \text{P} > \text{Al}$ (табл.8.1.4).

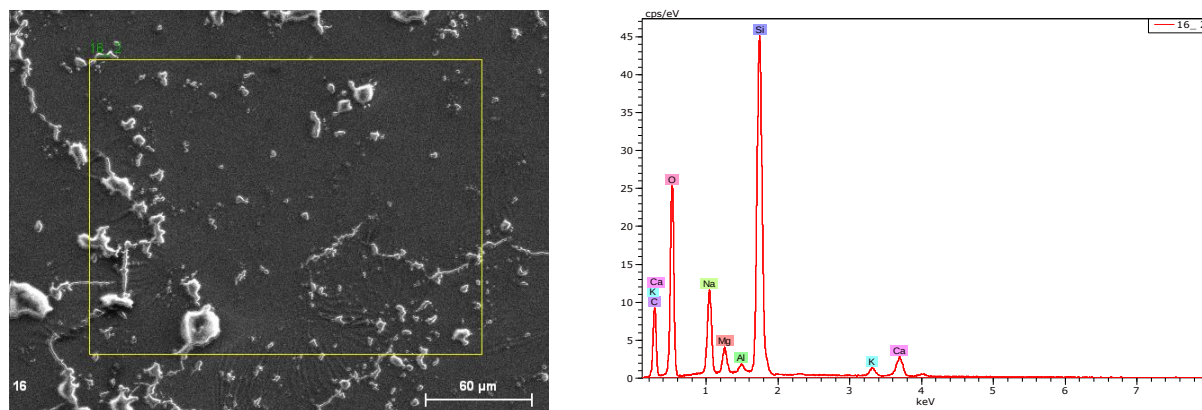
Таблица–8.1.4. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов
в составе образцов сумаха дубильного

Spectrum	Mass percent (%)										
	C	O	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	K	Ca
8.1.4_1	30.92	26.41	0.48	0.41	0.15	4.26	0.19	0.07	0.08	1.70	0.85
8.1.4_2	35.41	23.15	0.84	0.53	0.19	7.15	0.18	0.08	–	1.95	1.37
8.1.4_3	27.38	5.55	0.39	0.22	0.21	1.77	–	1.18	0.63	–	0.64
Mean value:	31.24	18.37	0.57	0.39	0.18	4.39	0.19	0.45	0.36	1.82	0.95
Sigma:	4.03	11.22	0.23	0.16	0.03	2.69	0.01	0.64	0.39	0.18	0.37
Sigma mean:	2.32	6.48	0.14	0.09	0.02	1.55	0.01	0.37	0.23	0.10	0.22

Было отмечено наличие пиков таких щелочных элементов, как кальций, калий, натрий и магний, наряду с кислородом, углеродом и кремнием при энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии фрагмента образца плодов **шиповника**–*Rosa canina* L. (рис.8.1.5. а, б).



Рисунок–8.1.5. а) Микрофотография (масштаб 200 μm) и спектрограмма
образца шиповника



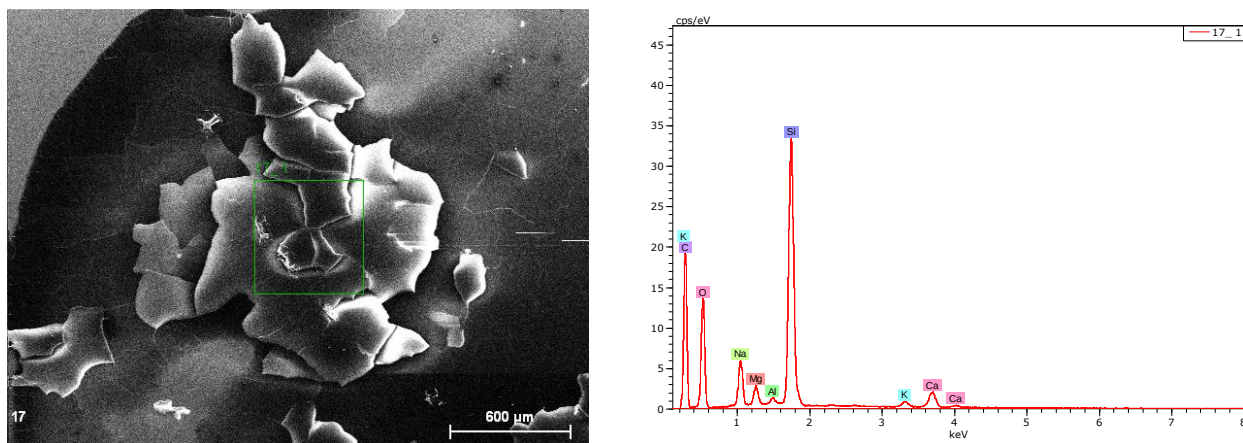
Рисунок–8.1.5. б) Микрофотография (масштаб 200 μm) и спектрограмма образца шиповника

Таблица–8.1.5. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образцов шиповника

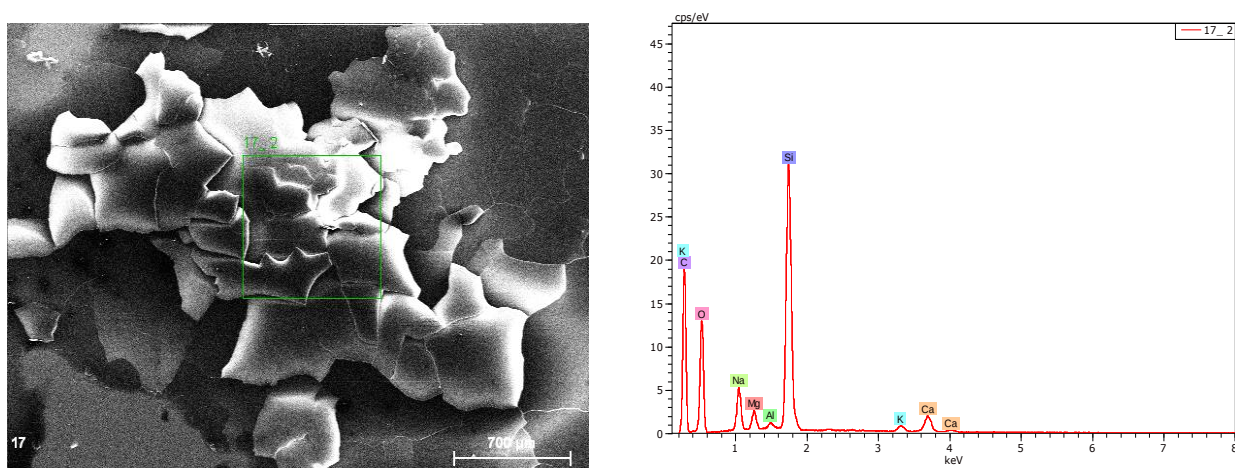
	Mass percent (%)							
Spectrum	C	O	Na	Mg	Al	Si	K	Ca
8.1.5_ 1	0.00	36.42	7.95	1.99	0.64	28.90	1.80	4.19
8.1.5_ 2	0.00	36.16	7.86	1.96	0.64	28.77	1.49	4.13
Mean value:	0.00	36.29	7.91	1.97	0.64	28.84	1.65	4.16
Sigma:	0.00	0.19	0.06	0.02	0.00	0.09	0.22	0.04
Sigma mean:	0.00	0.13	0.04	0.01	0.00	0.06	0.15	0.03

Количественный анализ соотношения элементов в плодах шиповника выявил следующее расположение в порядке убывания: $\text{Na} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{K} > \text{Al}$, с преобладанием эссенциальных, соответственно процентному содержанию: 7.91 ± 0.04 , 4.16 ± 0.03 , 1.97 ± 0.01 , 1.65 ± 0.15 и 0.64 ± 0.00 (табл.8.1.5).

Исследования образцов **солодки голой** (*Glycyrrhiza glabra* L.) выявили повышенную интенсивность сигнала элементов натрия, наряду с органогенными элементами. Отмечено также наличие пиков кальция, магния, калия и алюминия (рис. 8.1.6. а, б). Максимальное массовое процентное содержание отмечалось для натрия ($3.68 \pm 0.24\%$) и кальция ($3.08 \pm 0.06\%$). Соотношение ошелачивающих элементов от большего к меньшему отмечалось в следующем порядке: $\text{Na} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{K} > \text{Al}$ (табл. 8.1.6).



Рисунок–8.1.6. а) Микрофотография (масштаб 600 μm) и спектрограмма образца солодки голой

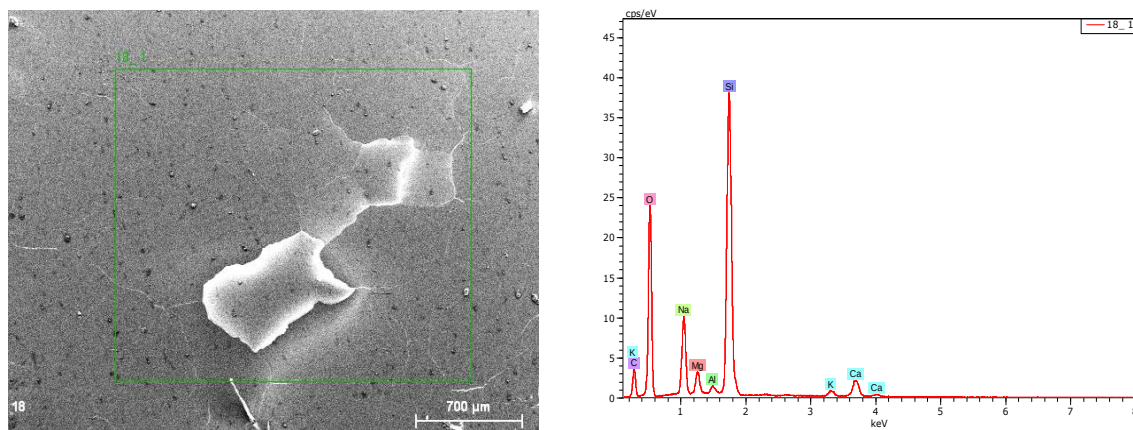


Рисунок–8.1.6. б) Микрофотография (масштаб 700 μm) и спектрограмма образца солодки голой

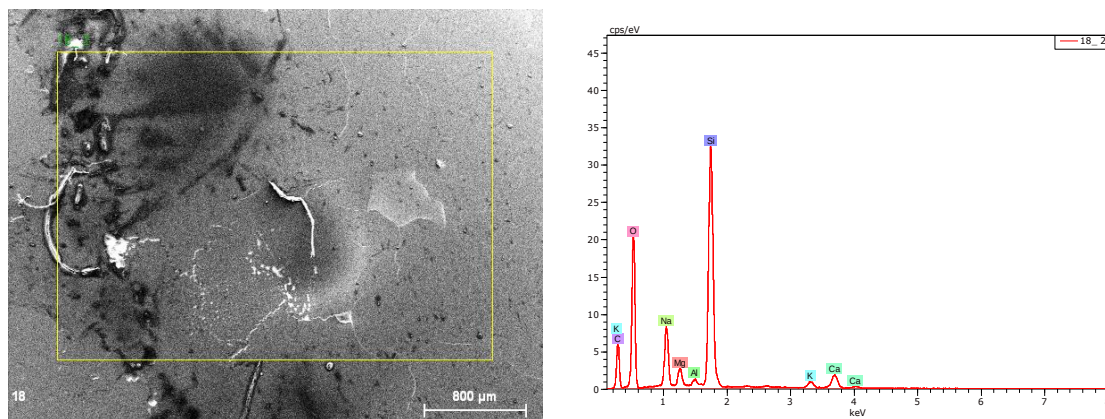
Таблица–8.1.6. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образцов солодки голой

Mass percent (%)								
Spectrum	C	O	Na	Mg	Al	Si	K	Ca
8.1.6_1	0.00	20.95	3.92	1.35	0.48	20.56	0.99	3.14
8.1.6_2	0.00	19.93	3.44	1.23	0.42	19.17	0.97	3.02
Mean value:	0.00	20.44	3.68	1.29	0.45	19.87	0.98	3.08
Sigma:	0.00	0.72	0.34	0.09	0.04	0.98	0.01	0.09
Sigma mean:	0.00	0.51	0.24	0.06	0.03	0.69	0.01	0.06

Образцы **кориандра посевного** (*Coriandrum sativum* L.), исследованные при помощи энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии также выявили примерное процентное соотношение химических составляющих с преобладанием щелочных элементов (кроме основных органических—кислорода, углерода) и кремния (рис. 8.1.7 а, б).



Рисунок–8.1.7. а) Микрофотография (масштаб 700 μm) и спектрограмма образца кориандра посевного



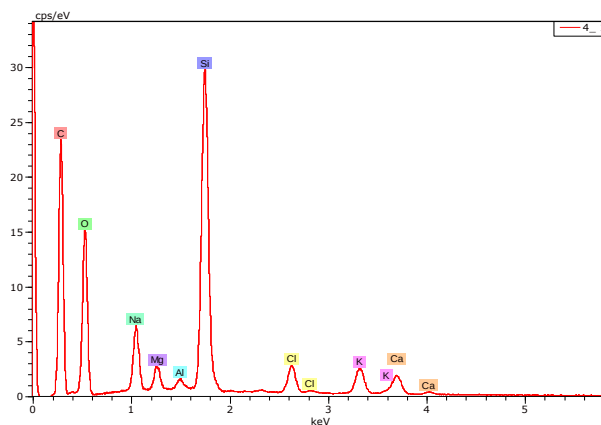
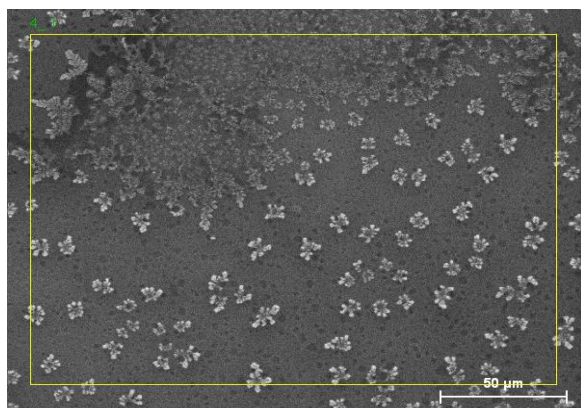
Рисунок–8.1.7. б) Микрофотография (масштаб 800 μm) и спектрограмма образца кориандра посевного

Таблица–8.1.7. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов
в составе образцов кориандра посевного
Mass percent (%)

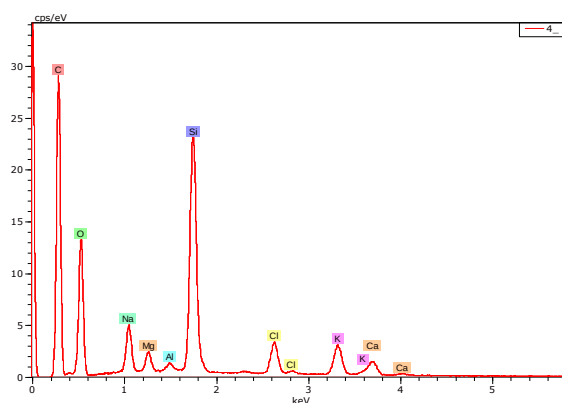
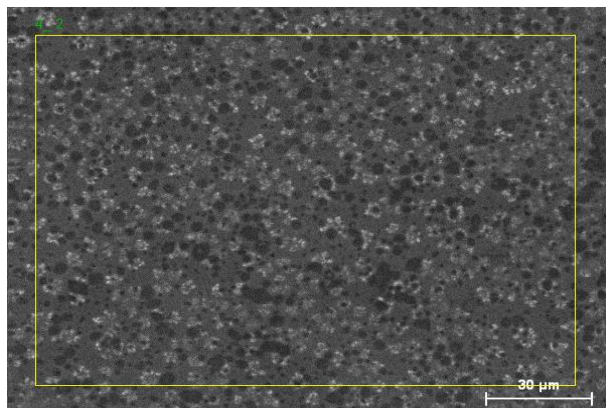
Mass percent (%)								
Spectrum	C	O	Na	Mg	Al	Si	K	Ca
8.1.7_1	0.00	32.83	6.98	1.64	0.55	24.29	0.98	3.44
8.1.7_2	0.00	28.23	5.74	1.39	0.45	20.61	1.20	2.92
Mean value:	0.00	30.53	6.36	1.52	0.50	22.45	1.09	3.18
Sigma:	0.00	3.25	0.87	0.18	0.07	2.60	0.16	0.37
Sigma mean:	0.00	2.30	0.62	0.12	0.05	1.84	0.11	0.26

Преобладала интенсивность пиков натрия ($6.36 \pm 0.62\%$) и кальция (3.18 ± 0.26), несколько слабее была интенсивность пиков магния ($1.52 \pm 0.12\%$) и калия ($1.09 \pm 0.11\%$). «Горячий», ощелачивающий характер «мизаджа» кориандра посевного обеспечивает, по-нашему мнению, состав элементов, сравнительный анализ массового процентного содержания которых показал преобладание щелочных и щёлочно-земельных элементов: $\text{Na} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{K} > \text{Al}$ (табл. 8.1.7).

Изучение образцов **подорожника**–*Plantago lanceolata* L., с использованием энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии также выявило преобладание в химическом составе образцов щелочных и щёлочноземельных металлов, интенсивность пиков которых при различных уровнях энергии рентгеновского излучения, показана на спектрограмме образца (рис. 8.1.8.а, б).



Рисунок–8.1.8. а) Микрофотография (масштаб 50 μm) и спектрограмма образца подорожника



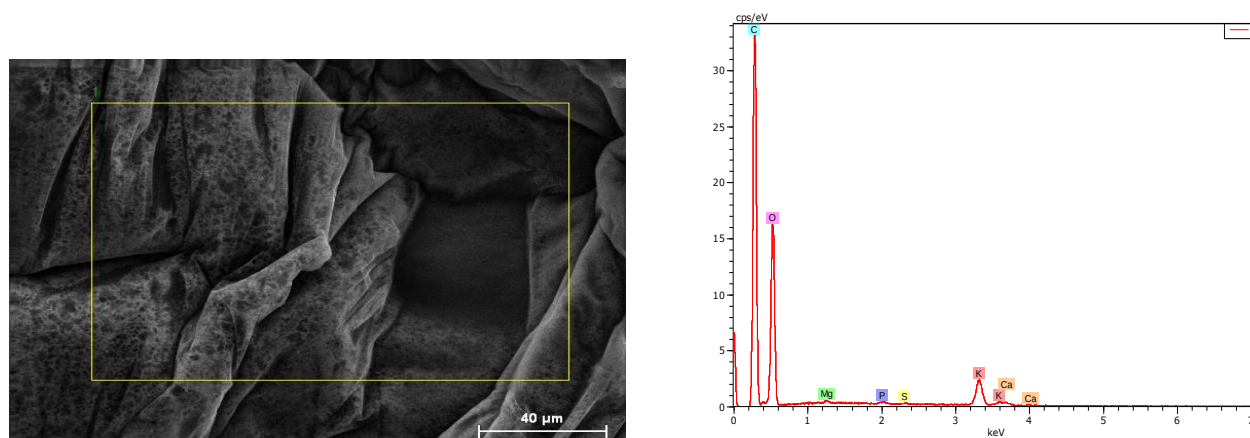
Рисунок–8.1.8. б) Микрофотография (масштаб 30 μm) и спектрограмма образца подорожника

Таблица–8.1.8. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образцов подорожника

Mass percent (%)												
Spectrum	C	N	O	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	K	Ca
8.1.8_1	56.90	2.29	35.11	0.30	0.61	–	1.45	–	–	3.34	0.00	–
8.1.8_2	40.80	–	29.34	3.32	1.13	0.40	16.08	0.06	0.13	2.41	3.39	2.40
8.1.8_4	28.25	–	21.15	2.89	1.15	0.38	17.52	–	0.17	1.26	3.39	2.96
8.1.8_5	26.11	–	22.64	2.46	0.91	0.26	11.80	–	0.10	1.61	2.65	1.80
Mean value:	38.01	2.29	27.06	2.24	0.95	0.35	11.71	0.06	0.13	2.15	2.36	2.39
Sigma:	14.16	0.00	6.44	1.34	0.26	0.08	7.26	0.00	0.03	0.92	1.61	0.58
Sigma mean:	7.08	0.00	3.22	0.67	0.13	0.04	3.63	0.00	0.02	0.46	0.80	0.29

Изучение массового процентного содержания макро- и микроэлементов в составе образцов подорожника подтвердило преобладание элементов щелочного характера в следующем порядке: $\text{Ca} > \text{K} > \text{Na} > \text{Mg} > \text{Cl} > \text{Al} > \text{P}$ (табл. 8.1.8), причём три преобладающих элемента – кальций, калий и натрий показали практически одинаковое %-ное содержание – 2.39 ± 0.29 , 2.36 ± 0.80 и 2.24 ± 0.67 соответственно.

Изучение образцов высушенного сока **лимона** (*Citrus limon*–*Citrus meyeri* Yu.Tanaka) с использованием энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии также выявили наличие таких щелочных элементов, как калий, кальций и магний, однако следует отметить, что интенсивность сигналов перечисленных элементов была сравнительно низкой, что соответствует невысокому содержанию щелочных эквивалентов в данном образце (рис. 8.1.9). Однако, в данном образце также отмечено относительное преобладание щелочных элементов: $\text{K} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{P}$ (табл.8.1.9).

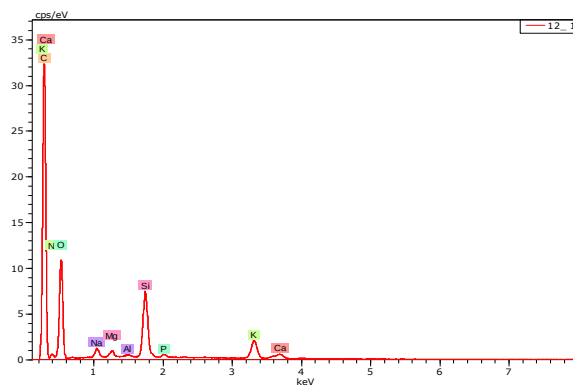
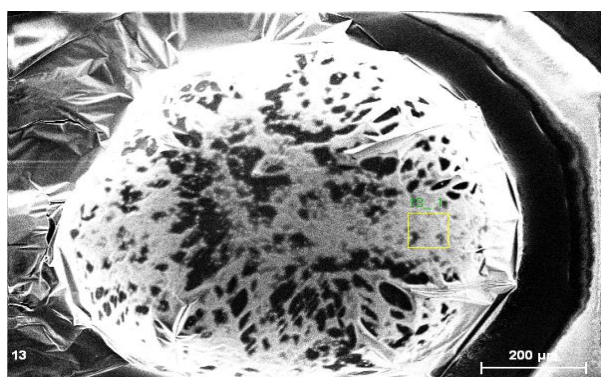


Рисунок–8.1.9. Микрофотография (масштаб 40 μm) и спектрограмма образца лимона

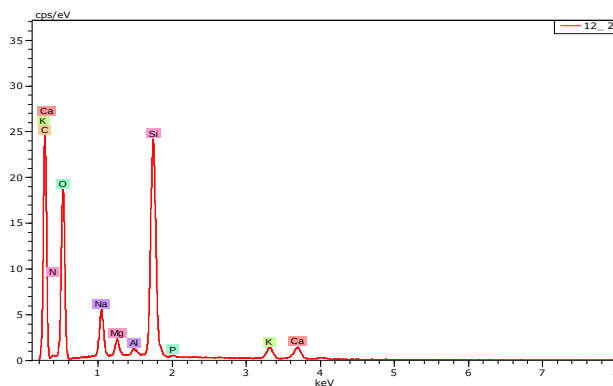
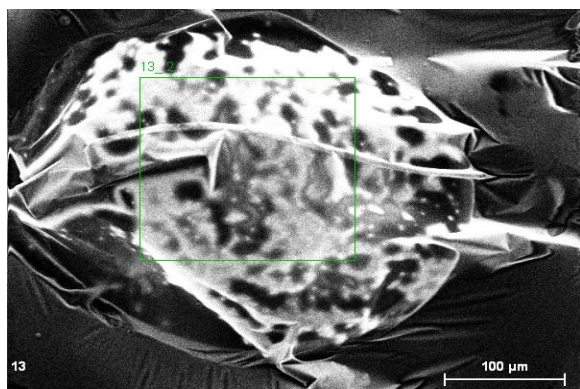
Таблица–8.1.9. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов
в составе образцов лимона
Mass percent (%)

Spectrum	C	O	Mg	P	K	Ca
8.1.9_ 1	0.00	24.76	0.14	0.11	2.59	0.29
8.1.9_ 2	0.00	25.02	0.14	0.13	2.84	0.36
Mean value:	0.00	24.89	0.14	0.12	2.72	0.32
Sigma:	0.00	0.18	0.00	0.02	0.18	0.05
Sigma mean:	0.00	0.13	0.00	0.01	0.13	0.04

На спектрограммах образцов незрелых плодов **алычи** (*Prunus cerasifera* Ehrh.), изученных по данной методике, было выявлено наличие пиков натрия, калия, кальция и магния. В данных образцах также отмечалась незначительная интенсивность сигналов элементов алюминия и фосфора (рис.8.1.10 а,б).



Рисунок–8.1.10. а) Микрофотография (масштаб 30 μm) и спектрограмма образца алычи



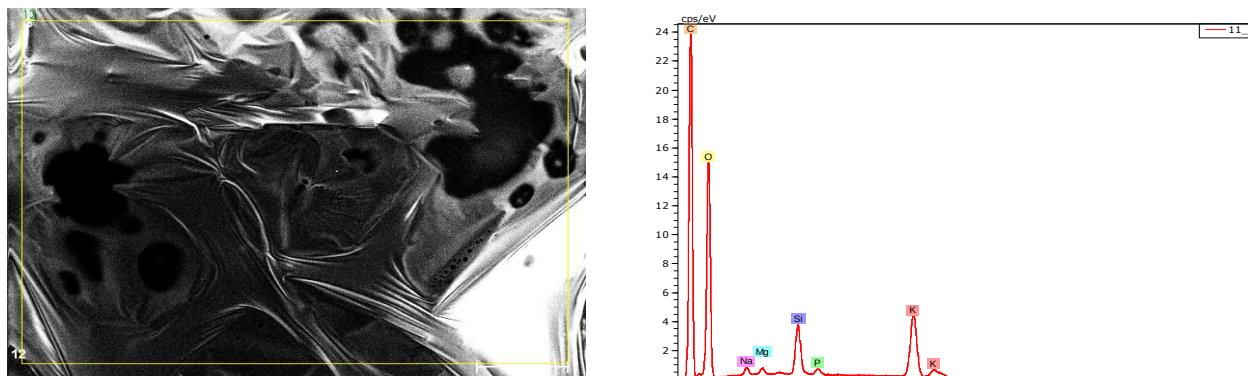
Рисунок–8.1.10. б) Микрофотография (масштаб 30 μm) и спектрограмма образца алычи

Таблица – 8.1.10. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов
в составе образцов алычи

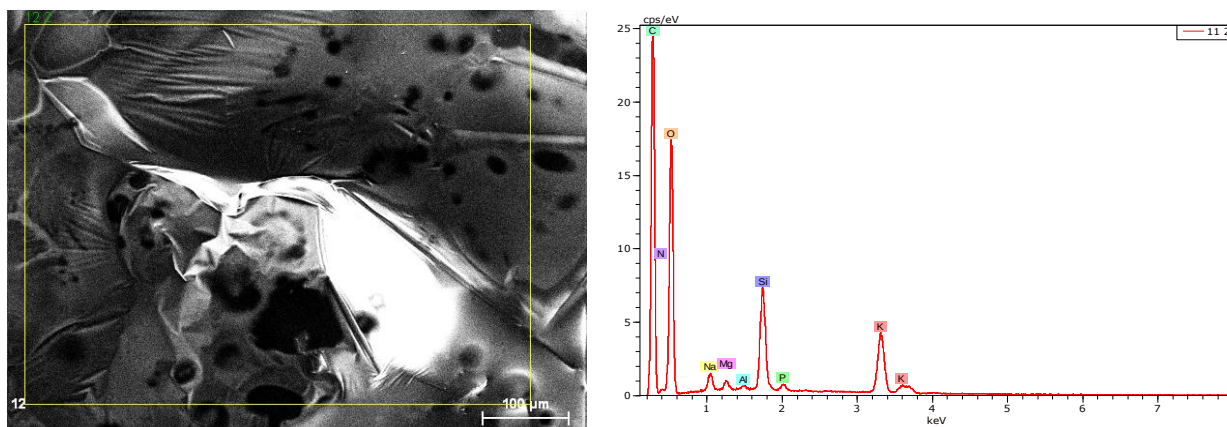
Mass percent (%)										
Spectrum	C	N	O	Na	Mg	Al	Si	P	K	Ca
8.1.10_1	0.00	0.00	14.97	0.81	0.41	0.13	4.50	0.27	2.73	0.78
8.1.10_2	0.00	0.00	25.07	3.75	1.04	0.45	15.30	0.15	1.71	2.09
Mean value:	0.00	0.00	20.02	2.28	0.73	0.29	9.90	0.21	2.22	1.43
Sigma:	0.00	0.00	7.14	2.07	0.45	0.23	7.63	0.08	0.72	0.93
Sigma mean:	0.00	0.00	5.05	1.47	0.32	0.16	5.40	0.06	0.51	0.65

Было выявлено массовое процентное содержание эссенциальных щелочных элементов в следующем количестве: натрия 2.28 ± 1.47 , калия 2.22 ± 0.51 , кальция 1.43 ± 0.65 и магния $0.73 \pm 0.32\%$. В целом соотношение процентного содержания элементов в образце супернатантов алычи составило $\text{Na} > \text{K} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{Al} > \text{P}$ (табл.8.1.10).

Высокое содержание солей калия в зрелых свежих и высушенных плодах абрикоса широко известно. Нами были исследованы образцы незрелых высушенных плодов абрикоса обыкновенного (*Prunus armeniaca* L.) на наличие ощелачивающих элементов (рис. 8.1.11 а, б).



Рисунок–8.1.11. а) Микрофотография и спектрограмма образца незрелых
плодов абрикоса обыкновенного



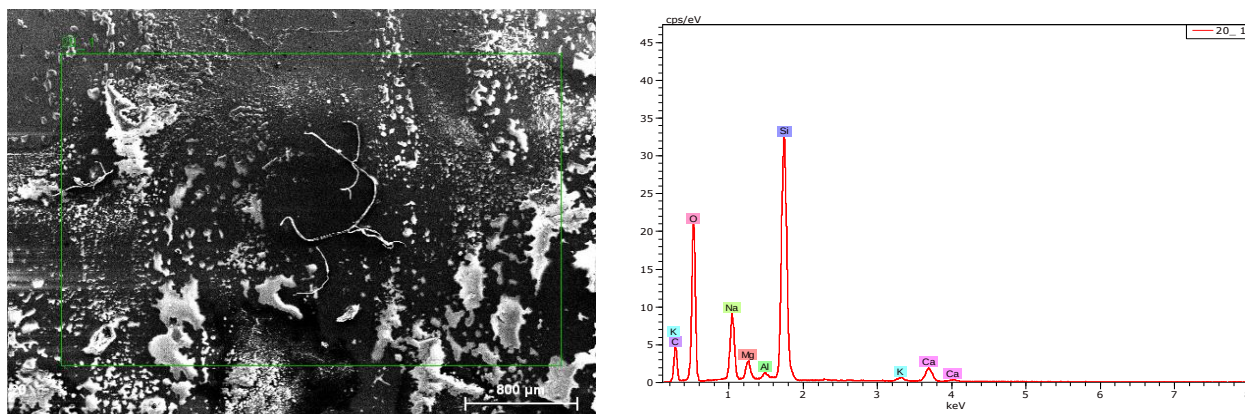
Рисунок–8.1.11. б) Микрофотография (масштаб 100 μm) и спектрограмма образца незрелых плодов абрикоса обыкновенного

Таблица–8.1.11. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образцов незрелых плодов абрикоса обыкновенного

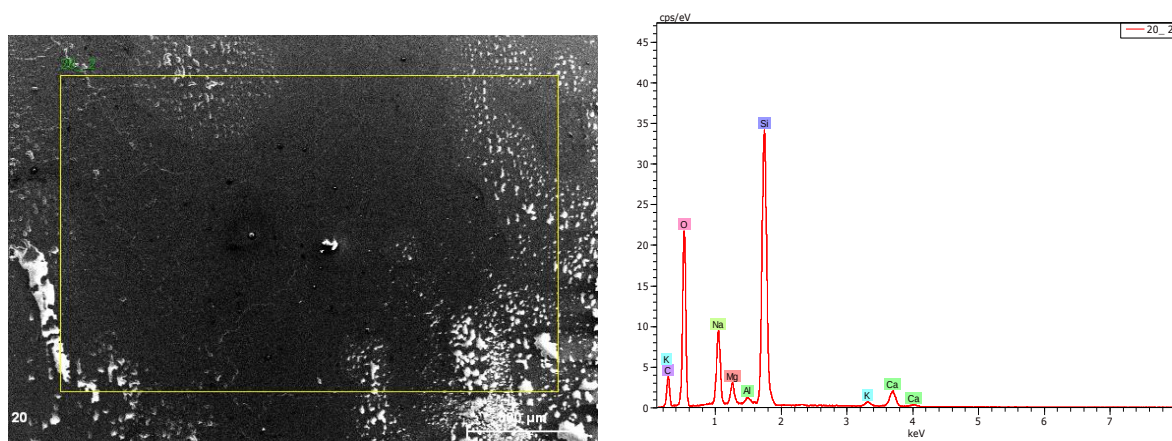
	Mass percent (%)									
Spectrum	C	O	Na	Mg	Al	Si	P	Cl	K	Ca
8.1.11_ 1	0.00	31.12	4.43	1.42	0.66	18.87	–	0.03	3.59	3.09
8.1.11_ 2	0.00	30.81	4.00	1.26	0.59	17.78	0.23	–	4.57	3.10
Mean value:	0.00	30.96	4.22	1.34	0.62	18.32	0.23	0.03	4.08	3.10
Sigma:	0.00	0.22	0.30	0.11	0.05	0.77	0.00	0.00	0.69	0.01
Sigma mean:	0.00	0.15	0.22	0.08	0.04	0.55	0.00	0.00	0.49	0.00

При энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии данного образца плодов абрикоса также отмечалось повышенное содержание элементов натрия ($4.22 \pm 0.22\%$), а также калия ($4.08 \pm 0.49\%$). Соотношение процентного содержания элементов в данном образце супернатанта абрикоса составило $\text{Na} > \text{K} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{Al} > \text{P} > \text{Cl}$ (табл. 8.1.11).

Исследование образца семян **чернушки посевной** (*Nigella sativa* L.) показало высокую интенсивность сигнала элементов натрия, пик интенсивности кальция был примерно таким же, как пик магния. Интенсивность пиков элемента калия в данном образце была меньшей, чем у других щелочных и щёлочно-земельных элементов, однако это количество практически в 2 раза превышало содержание элемента алюминия (рис. 8.1.12 а,б).



Рисунок–8.1.12. а) Микрофотография (масштаб 800 μm) и спектрограмма образца чернушки



Рисунок–8.1.12. б) Микрофотография (масштаб 800 μm) и спектрограмма образца чернушки

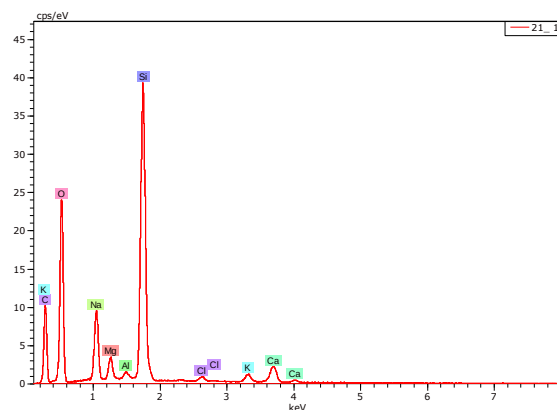
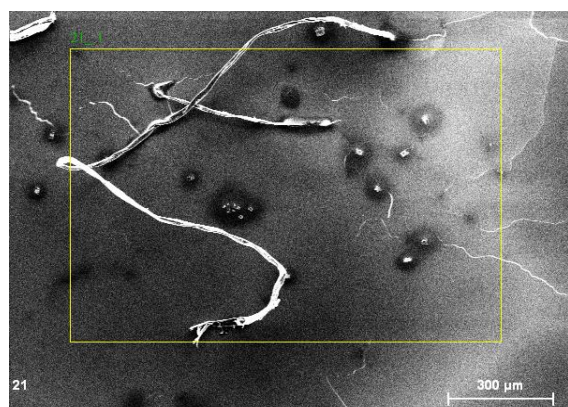
Таблица–8.1.12. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образцов чернушки посевной

Mass percent (%)								
Spectrum	C	O	Na	Mg	Al	Si	K	Ca
8.1.12_1	0.00	37.89	8.65	2.10	0.66	30.27	1.12	4.28
8.1.12_2	0.00	41.45	9.07	2.12	0.69	30.90	0.98	4.36
Mean value:	0.00	39.67	8.86	2.11	0.67	30.59	1.05	4.32
Sigma:	0.00	2.52	0.29	0.02	0.03	0.44	0.10	0.05
Sigma mean:	0.00	1.78	0.21	0.01	0.02	0.31	0.07	0.04

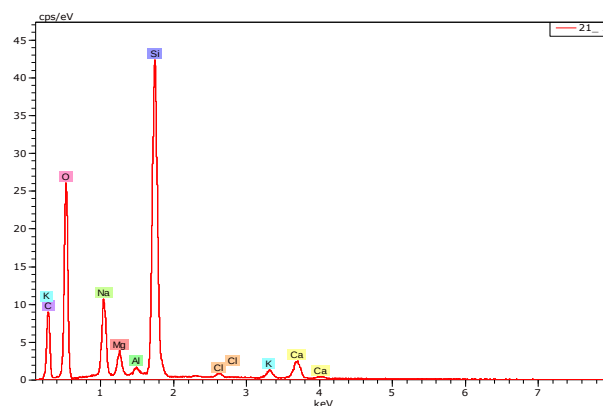
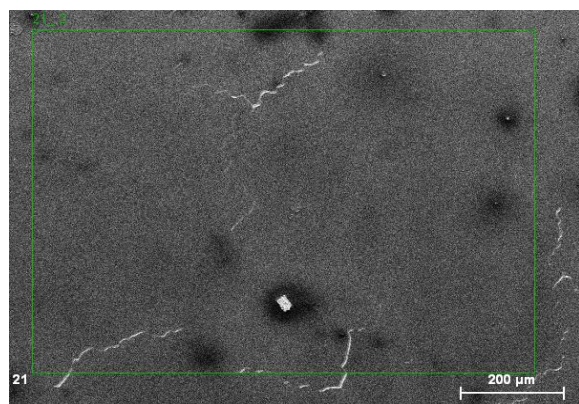
Все остальные выявленные элементы относились к разряду органоидов. Процентное соотношение элементов в данном образце отмечалось как $\text{Na} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{K} > \text{Al}$ (табл.8.1.12), причём в данном образце было выявлено

наибольшее количество элемента натрия ($8.86 \pm 0.21\%$), кальция ($4.32 \pm 0.04\%$) и магния ($2.11 \pm 0.01\%$) среди всех исследуемых образцов.

Повышенное примерное процентное содержание натрия при EDX/SEM - спектроскопии было выявлено в образце **фенхеля** (*Foeniculum vulgare* Mill.). На спектрограмме отмечались также пики калия, магния и кальция (рис. 8.1.13 а, б).



Рисунок–8.1.13. а) Микрофотография (масштаб 300 μm) и спектрограмма образца фенхеля



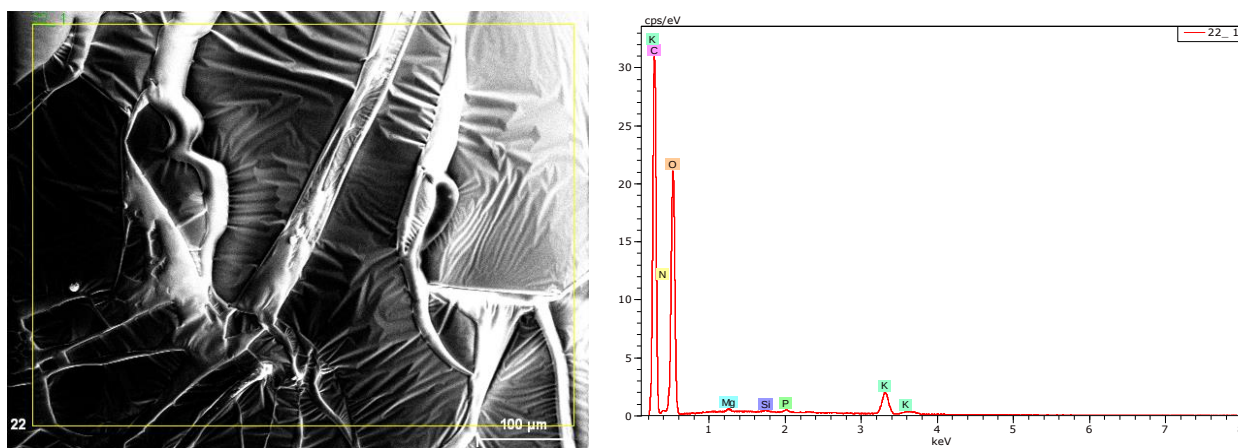
Рисунок–8.1.13. б) Микрофотография (масштаб 200 μm) и спектрограмма образца фенхеля

Таблица–8.1.13. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образца фенхеля

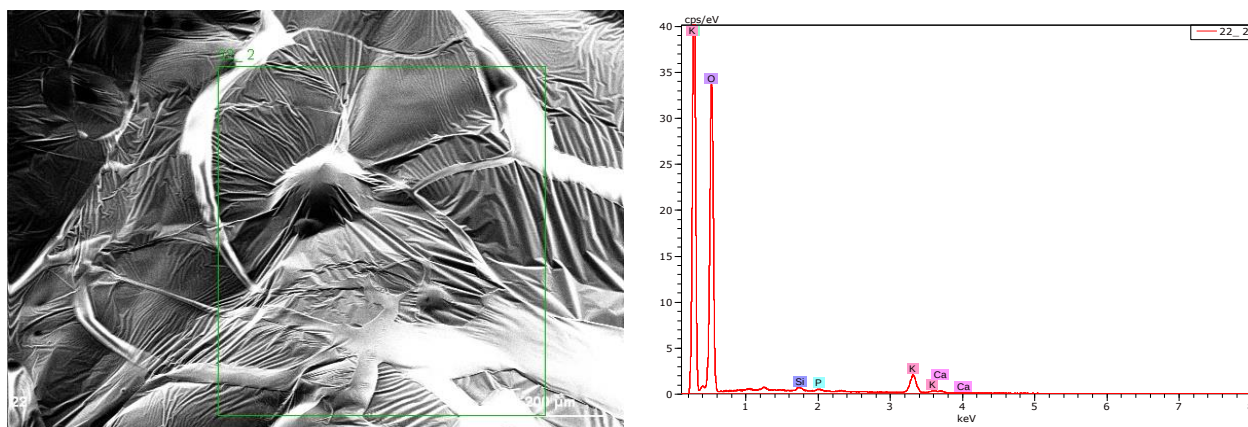
Mass percent (%)									
Spectrum	C	O	Na	Mg	Al	Si	Cl	K	Ca
21_ 1	0.00	34.02	6.63	1.70	0.53	24.71	0.57	1.45	3.57
21_ 2	0.00	36.63	7.29	1.80	0.57	26.75	0.49	1.41	3.79
Mean value:	0.00	35.33	6.96	1.75	0.55	25.73	0.53	1.43	3.68
Sigma:	0.00	1.84	0.46	0.07	0.03	1.44	0.05	0.03	0.16
Sigma mean:	0.00	1.30	0.33	0.05	0.02	1.02	0.04	0.02	0.11

Массовое процентное содержание элементов по преобладанию отмечалось как $\text{Na} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{K} > \text{Al}$ (табл.8.1.13), причём первые четыре эссенциальных щелочных элемента в данном образце также демонстрируют повышенные значения в сравнении с другими изучаемыми объектами. Характер найденных элементов позволяет охарактеризовать натуру данного лекарственного растения как «горячую».

При исследовании **бессмертника тьяньшаньского** (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) выявлено повышенное процентное содержание калия ($2.66 \pm 0.02\%$) по сравнению с остальными элементами в данном образце (рис.8.1.14 а,б; табл.8.1.14.) в соотношении $\text{K} > \text{Ca} > \text{Mg} > \text{P}$.



Рисунок–8.1.14. а) Микрофотография (масштаб 100 μm) и спектрограмма образца бессмертника



Рисунок–8.1.14. б) Микрофотография (масштаб 200 μm) и спектрограмма образца бессмертника

Таблица 8.1.14. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в составе образца бессмертника

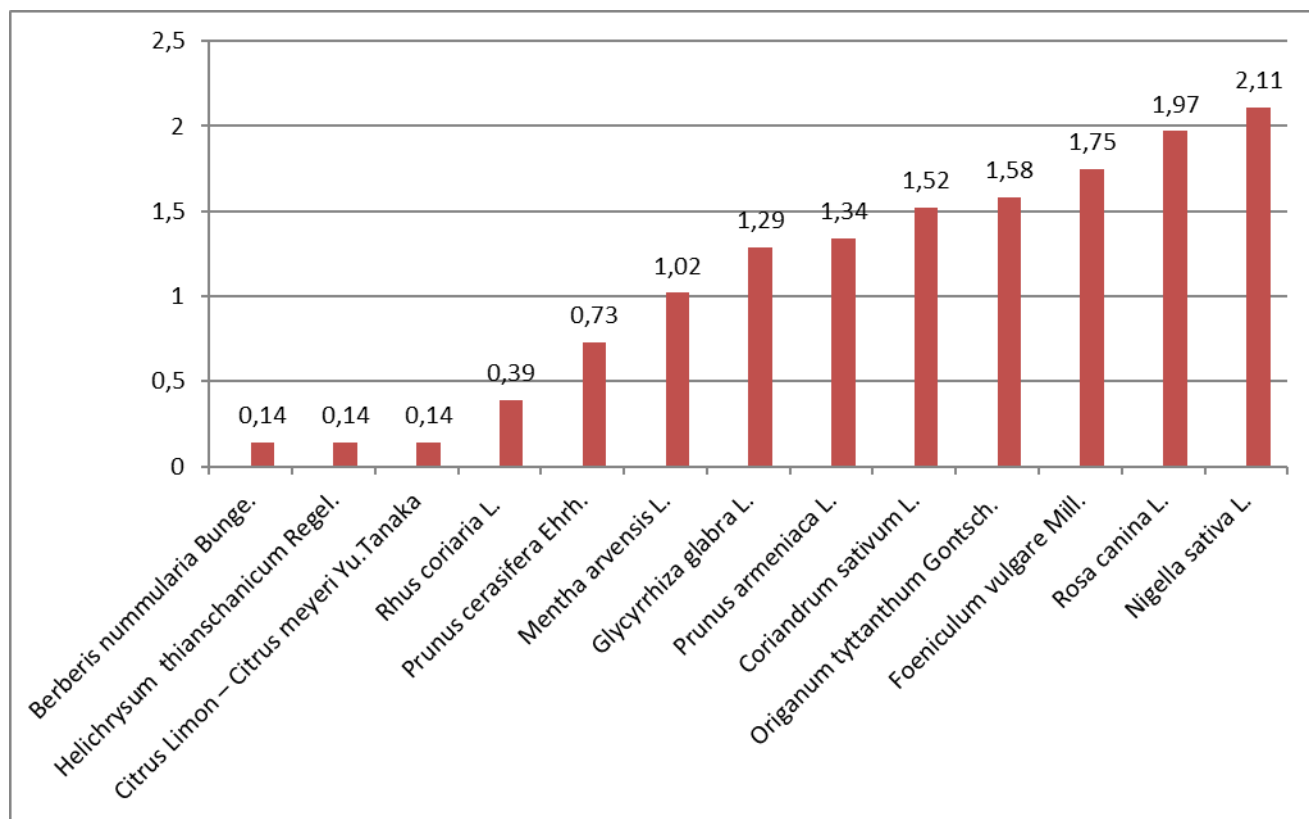
Mass percent (%)								
Spectrum	C	N	O	Mg	Si	P	K	Ca
8.1.14_1	0.00	0.28	21.01	0.14	0.07	0.13	2.64	–
8.1.14_2	0.00	–	30.16	–	0.24	0.14	2.68	0.25
Mean value:	0.00	0.28	25.58	0.14	0.15	0.14	2.66	0.25
Sigma:	0.00	0.00	6.47	0.00	0.12	0.01	0.03	0.00
Sigma mean:	0.00	0.00	4.57	0.00	0.08	0.01	0.02	0.00

Таким образом, в изученных образцах, отобранных из перечня лекарственных средств, рекомендованных Авиценной для лечения диабета, отмечалось высокое содержание элементов, обладающих ощелачивающими свойствами. Применяя тактику терапии «противоположное-противоположным», Абуали ибн Сина назначал ощелачивающие, имеющие «горячий мизадж» средства при диабете для уравнивания изменённого «мизаджа». По нашему мнению, это способствовало коррекции кислотно-основного состояния жидких сред организма, сопровождающегося сдвигом в сторону ацидоза, который имеет место в патогенезе развития сахарного диабета.

8.2. Значение магния для характеристики «горячего мизаджа» у растений

Как показали наши исследования и анализ содержания щелочных элементов в изученных растениях, высокое содержание именно элемента магния может характеризовать наличие «горячего мизаджа» у растений, т.е. мы обнаружили строгую корреляцию между количеством магния и свойствами «мизаджа» растений, о которых сообщал Авиценна (рис.8.2.1.).

Таким образом, нами впервые определён элементный состав 14 из 84 лекарственных средств, применявшихся Авиценной для лечения диабета. По данным А.С.Никитиной с соавторами (2017) «биогенная аккумуляция и средний химический состав растительных организмов являются их систематическим признаком», следовательно, терапевтическая значимость магний-содержащих растений и фитосредств, богатых щелочными элементами, не вызывает сомнений.



Рисунок–8.2.1. Массовое процентное содержание элемента Mg в преобладающем большинстве растений, применявшихся Авиценной для лечения диабета.

Более того, ни в одном из изученных нами образцов с использованием EDX/SEM-спектроскопии не были обнаружены токсичные элементы, которые нормированы Государственной Фармакопеей 13-го издания (2015). Следует также отметить, что отсутствие тяжелых металлов в собранных нами образцах на территории Республики Таджикистан можно объяснить благополучными экологическими условиями мест произрастания лекарственных растений.

ГЛАВА 9

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Многочисленными фитотермакологическими исследованиями растений рода *Helichrysum*, в химическом составе цветков выявлены флавоноиды, кумарины, α -пироны, фталиды, эфирные масла, полисахариды, гликозиды, терпеноиды, сапонины и др. [Кирпичников М.Э., 1959; Попова Н.В. и др., 2014].

Современными доклиническими и клиническими исследованиями подтверждаются антимикробный и противотуберкулёзный эффекты разновидностей бессмертника [Скворцова В.В. и др., 2015; Rodrigues A.M.et al., 2015; Pollastro F. et al., 2017; Jahromi M.A.F. et al., 2017].

Нашими исследованиями *in vitro* изучалась антимикробная активность *Helichrysum thianschanicum* Regel. в отношении 3-х стандартных лабораторных штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC6538 (SA), *Candida albicans* ATCC 10231 (CA) и *Escherichia coli* ATCC 11229 (EC).

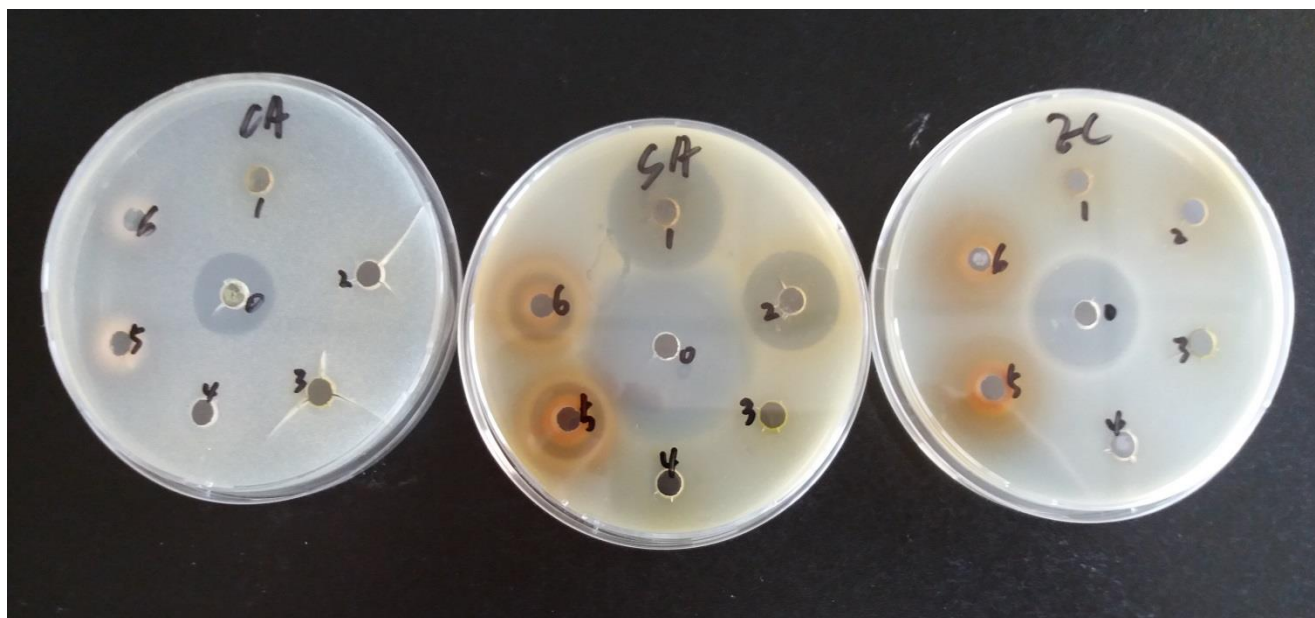


Рисунок – 9.1. Результаты исследования антимикробной активности исследуемых экстрактов на CA, SA и EC

На представленном рисунке 9.1. показаны результаты изучения антимикробной активности всех 6 исследуемых нами экстрактов. Номера образцов соответствуют экстрактам изученных растений, представленных в нижеприведенной таблице (табл. 9.1.)

Таблица–9.1. Наименования и виды образцов исследованных экстрактов

№ экстракта	Наименование растения	Виды экстрактов
1	Бессмертник тьянь-шаньский	70% водно-спиртовый экстракт
2	<i>Helichrysum thianschanicum</i> Regel.	Водный экстракт
3	Чернушка посевная	70% водно-спиртовый экстракт
4	<i>Nigella sativa</i> L.	Водный экстракт
5	Сбор «Новобет»	70% водно-спиртовый экстракт
6	Species «Novobet»	Водный экстракт

Достоверная антимикробная активность *Helichrysum thianschanicum* Regel. была выявлена в отношении стандартного лабораторного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC6538, представленная в таблице 9.2; рис 9.2.



Рисунок–9.2. Результаты исследования антимикробной активности исследуемых экстрактов на SA

Таблица–9.2. Показатели антимикробной активности экстрактов
бессмертника тянь-шаньского

Стандартные и исследуемые образцы	Диаметр зоны ингибирования СА (мм)	Диаметр зоны ингибирования ЕС (мм)	Диаметр зоны ингибирования SA (мм)
Натриевая соль ампициллина (стандарт для ЕС и SA)		22	27
Амфотерицин В (для СА)	16		
Водный экстракт бессмертника	≤ 7	≤ 7	21
70%-водно-спиртовый экстракт бессмертника	≤ 7	≤ 7	15

Примечания: При диаметре зоны ингибирования ≤ 7 мм регистрируется отсутствие эффекта. Стандартные микроорганизмы: SA – *Staphylococcus aureus* ATCC6538; CA – *Candida albicans* ATCC10231; EC–*Escherichia coli* ATCC11229

Изучение антимикробной активности на *Candida albicans* и *Escherichia coli* выявило, что зоны ингибирования роста микроорганизмов под влиянием изучаемых экстрактов были меньше или равны 7 мм, в связи с чем, результат оценивался как отсутствие эффекта по данной методике исследования.

Антимикробная активность сбора «Новобет». Для определения антимикробной активности исследуемых образцов использовались специальные стандартные бактерии и грибки: золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) штамма ATCC 6538 (SA), грибок *Candida albicans* штамма ATCC 10231 (CA) и кишечная палочка (*E.coli*) штамма ATCC11229 (EC). Препаратом-контролем для СА служил амфотерицин-В в разведении 5мг/мл, а для SA и ЕС–натриевая соль ампициллина в разведении 10мг/мл для кишечной палочки и 1мг/мл для золотистого стафилококка. Для оценки антимикробной активности по данной методике, при результате получения

диаметра зоны ингибирования в чашках Петри равном 7 мм или менее, признавалось отсутствие эффекта. Результаты серии опытов по исследованию антимикробной активности водного и 70%-ного водно-спиртового экстрактов сбора «Новобет» представлены в таблице 9.3.

Таблица–9.3. Показатели антимикробной активности экстрактов сбора «Новобет»

Образцы Параметры	Натриевая соль ампициллина	Натриевая соль ампициллина	Амфотерици н В	Водный экстракт	70% водно- спиртовый экстракт
Разведение контрольного образца, мг/мл	10 мг/мл	1 мг/мл	5 мг/мл	–	–
Количество образца, мл	5	5	20	20	20
Диаметр зоны ингибирования СА, мм	–	–	16	–	–
Диаметр зоны ингибирования ЕС, мм	22±1.5	–	–	–	–
Диаметр зоны ингибирования СА, мм	–	27±1.5	–	12.5±0.5	11±0.5

Примечания: При диаметре зоны ингибирования ≤ 7 мм регистрируется отсутствие эффекта

Стандартные микроорганизмы: СА–*Candida albicans* ATCC10231; ЕС–*Escherichia coli* ATCC11229; СА–*Staphylococcus aureus* ATCC6538

Как видно из таблицы 9.3. исследуемые экстракты сбора «Новобет» проявили выраженную антимикробную активность в отношении стандартного образца золотистого стафилококка стандартного штамма ATCC6538. Диаметры зон ингибирования составили соответственно 12,5 мм для водного и 11 мм для 70% водно-спиртового экстрактов. Однако, в отношении *Escherichia coli* стандартного штамма ATCC11229 и грибка *Candida albicans* стандартного

штамма ATCC10231 антимикробной активности исследуемых экстрактов сбора «Новобет» выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При составлении перечня лекарственных средств, которые Авиценна считал наиболее эффективными при лечении диабета, нами 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 и лекарственные формы. Автором впервые был составлен список из 84 лекарственных растений, полученных в результате скрининга трудов Ибн Сино, его трактатов по медицине и соответствующих глав всех пяти томов «Канона врачебной науки». Выделено 14 лекарственных растений, наиболее часто использовавшихся Авиценной при лечении больных диабетом.

Проведен анализ возможных взаимосвязей между свойствами «мизаджа» лекарственно-пищевых растений из регионов Таджикистана, натуры которых были идентифицированы как «горячие» или «холодные» по Авиценне, и содержанием в них щелочных элементов, таких как натрий, калий, кальций и магний, которые участвуют в физиологических процессах обеспечения гомеостаза организма.

С использованием различных вариаций энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии как метода качественного химического анализа нами проведено определение содержания макро- и микроэлементов в гомогенатах растений (табл.1).

Качественный анализ состава элементов подтвердил высокое содержание в исследуемых образцах щелочных и щелочно-земельных металлов. Применение ощелачивающих растений по принципу «противоположное противоположным» позволяло достигать у

экспериментальных животных лечебного эффекта.

Опираясь на учение Авиценны о диабетогенезе, где диабет описывается как почечное заболевание и возникает в результате изменения «мизаджа» больного в «холодную» (ацидную) сторону, а также подчеркивается необходимость терапии не только почек, но и печени, мы уделили особое внимание метаболическим изменениям биохимических показателей, отражающих функциональную активность, прежде всего этих органов. Необходимо отметить, что Авиценна особо отмечал важность лечения печени при диабете, особо указывая врачу: «Знай, если ты ошибёшься при (лечении) печени, то твоя ошибка перейдёт на сосуды и затем на (всё) тело».

Бессмертник в «Каноне» Авиценны описывается как средство, применяемое при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, повышенной кислотности и как антиспастическое средство [Абу Али ибн Сина, 2012].

Исследованы антидиабетические свойства настоя и экстракта цветков бессмертника тянь-шаньского, собранных в Дарвазском районе (2400м над уровнем моря) Республики Таджикистан в июле-августе 2016-2017 годов, в экспериментах *in vivo*, при инсулинорезистентности и аллоксангидратовом диабете у разных лабораторных животных.

Полученные в ходе исследования результаты показали, что введение экспериментальным животным с моделью инсулинорезистентности (предиабета), вызванного лимонным соком в течение 14 дней настоя бессмертника приводит к повышению pH крови на 5,2Δ%. Статистически значимое снижение уровня глюкозы в крови ($p<0,05$) и гликелизированного гемоглобина ($p<0,05$) подтверждает проявление выраженного гипогликемического эффекта. Статистически значимое повышение уровня общего белка ($p<0,05$), и альбумина, снижение уровней АЛТ на 27 Δ%; АСТ на 15,2Δ%, щелочной фосфатазы на 34Δ%, а также достоверное снижение уровня холестерина ($p<0,05$), значимое снижение уровня общего билирубина (22,2Δ%) и связанного билирубина (18,7Δ%) подтвердили выраженное

улучшение синтетической функции печени при применении настоя бессмертника. Кроме того, применение настоя бессмертника привело к снижению уровня мочевины в 1,6 раза и мочевой кислоты в 1,61 раза, подтвердив наличие нефропротекторных свойств изученного фитосредства. Таким образом, анализ данных лабораторного обследования экспериментальных животных показал, что пероральный приём настоя *Helichrysum thianschanicum* Regel. нейтрализует предиабетогенное действие лимонного сока, оказывает гипогликемический, гепатопротекторный, нефропротекторный и антиатерогенный эффекты.

Внутрижелудочное введение исследуемого настоя бессмертника животным с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом на протяжении 14 дней также приводило к выраженной тенденции к нормализации показателя рН до уровня $7,47 \pm 0,04$, что превысило данный показатель даже у интактных животных. Одновременно наблюдалась выраженная тенденция к снижению уровня глюкозы и гликолизированного гемоглобина у опытных животных с диабетом, получавших настой, уменьшившись соответственно на 41,9Δ% и 32,1Δ% по сравнению с нелеченой группой крыс.

Таблица–1. Массовое процентное содержание макро- и микроэлементов в гомогенатах лекарственных растений, наиболее часто применявшихся Авиценной

№	Наименование растений	Регион сбора	Дата сбора	Высота (над ур. моря)	Na	K	Ca	Mg	Cl	Al	
1	<i>Origanum tyttanthum</i> Gontsch. Душица мелкоцветковая	Нурабад	2017	1350	6.48 ±0.43	1.59 ±0.08	3.65 ±0.07	1.58 ±0.07	0.12 ±0.01	0.75 ±0.01	Na > Ca > K > Mg > Al > Cl
2	<i>Mentha arvensis</i> L. Мята полевая	Рамит	2017	1224	3.63 ±0.41	1.87 ±0.13	2.34 ±0.23	1.02 ±0.08	0.7 ±0.05	0.47 ±0.06	Na > Ca > K > Mg > Cl > Al
3	<i>Prunus armeniaca</i> L. Абрикос обыкновенный (незрелые плоды)	Ганчи	2017	907	4.22 ±0.22	4.08 ±0.49	3.10 ±0.01	1.34 ±0.08	0.03 ±0.01	0.62 ±0.04	Na > K > Ca > Mg > Al > P > Cl

4	<i>Prunus cerasifera</i> Ehrh. Алыча (незрелые плоды)	Ганчи	2017	907	2.28 ±1.47	2.22 ±0.51	1.43 ±0.65	0.73 ±0.32	-	0.29 ±0.16	Na>K>Ca> Mg>Al>P
5	<i>Berberis nummularia</i> Bunge. Барбарис чёрный	Кондара	2016	1500	0.18 ±0.01	2.20 ±0.01	0.22 ±0.12	0.14 ±0.01	-	0.01	K>Ca>Na> Mg>Al
6	<i>Rhus coriaria</i> L. Сумах дубильный (плоды)	Рамит	2016	1224	0.57 ±0.14	1.82 ±0.1	0.95 ±0.22	0.39 ±0.09	0.36± 0.23	0.18 ±0.02	K>Ca>Na> Mg>Cl> P>Al
7	<i>Rosa canina</i> L. Шиповник (плоды)	Варзоб	2016	1108	7.91 ±0.04	1.65 ±0.15	7.91 ±0.04	1.97 ±0.01	-	0.64 ±0.01	Na>Ca>Mg >K>Al
8	<i>Glycyrrhiza glabra</i> L. Солодка голая	Шахритуз	2016	367	3.68 ±0.24	0.98 ±0.01	3.08 ±0.06	1.29 ±0.09	-	0.45 ±0.04	Na>Ca> Mg>K>Al

9	<i>Coriandrum sativum</i> L. Кориандр посевной	Файзабад	2016	1630	6.36 ±0.62	1.09 ±0.11	3.18 ±0.26	1.52 ±0.12	-	0.5 ±0.05	Na>Ca> Mg>K>Al
10	<i>Plantago lanceolata</i> L. Подорожник	Рамит	2016	1224	2.24 ±0.67	2.36 ±0.80	2.39 ±0.29	0.95 ±0.26	2.15 ±0.46	0.35 ±0.04	Ca > K> Na >Mg >Cl > Al
11	<i>Nigella sativa</i> L. Чернушка посевная (семена)	Зафарабад	2016	405	8.86 ±0.21	1.05 ±0.07	4.32 ±0.04	2.11 ±0.01	-	0.67 ±0.02	Na>Ca> Mg>K>Al
12	<i>Foeniculum vulgare</i> Mill. Фенхель (надземная часть)	Варзоб	2016	1108	6.96 ±0.33	1.43 ±0.02	3.68 ±0.11	1.75 ±0.05	0.53 ±0.04	0.55 ±0.02	Na>Ca> Mg>K>Al
13	<i>Helichrysum thianschanicum</i> Regel. Бессмертник (цветки)	Варзоб	2016	2400	-	2.66 ±0.02	0.25 ±0.01	0.14 ±0.01	-	-	K>Ca> Mg>P
14	<i>Citrus limon</i> (<i>Citrus Meyeri</i> Yu.Tanaka) Лимон (сок плодов)	Душанбе	2017	820	-	2.72 ±0.13	0.32 ±0.04	0.14 ±0.01	--	--	K>Ca> Mg>P

Гиполипидемические эффекты исследуемого лекарственного растения проявились в снижении уровней атерогенных липидов у леченых животных, нормализовались средние показатели холестерина, а показатель триглицеридов значительно снизился по сравнению с диабетическими животными на 37,3Δ%. Выраженный антиатерогенный эффект настоя бессмертника проявился достоверным увеличением среднего уровня ЛПВП в 4 раза по сравнению с опытными животными с диабетом, и более чем в три раза, по сравнению с этим показателем у интактных крыс. Уровни ферментов АЛТ и АСТ снижались на 55Δ% по сравнению с нелечеными животными, а средний показатель билирубина снизился на 38Δ%, практически приблизившись к контрольным значениям, подтверждая выраженное гепатопротекторное действие исследуемого настоя.

Сведения о лечебных свойствах чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) были собраны нами из отдельных данных, имеющихся во всех 5 томах «Канона врачебной науки» и отдельных медицинских трактатов учёного.

Проведено изучение антидиабетических свойств надземной части *Nigella sativa* L. (NSL) у экспериментальных животных с аллоксангидратовым диабетом. Изучена эффективность свежеприготовленного настоя и отвара: группам животных вводили по 0.2 мл/100г массы тела свежеприготовленный настой (1:10) надземных частей [ГФ СССР, XI, 1990] растения (далее настой NSL); другой группе вводили отвар семян (1:10) растения (далее отвар NSL) по 0.2 мл/100 г массы тела ежедневно в/ж, начиная с первого дня после введения аллоксангидрата в течение 14 дней.

По результатам нашего исследования, наблюдалось снижение показателя рН крови у опытной группы крыс с экспериментальным диабетом, по сравнению с интактными животными, выявив тенденцию к развитию ацидоза, тогда как в группах, получавших настой NSL или отвар NSL, отмечалась нормализация данного показателя. В группе животных,

получавших отвар семян растения, сдвиг показателя в щелочную сторону был более выражен (табл. 5.1.1). Полученные данные подтвердили ощелачивающее действие исследуемых препаратов чернушки посевной.

Как показали наши исследования, как настой надземной части чернушки посевной, так и отвар её семян, обладают выраженными антидиабетическими свойствами, демонстрируют значительное антиатерогенное действие, проявляют гепатопротекторные, панкреатопротекторные и нефропротекторные эффекты. Сравнительный анализ антидиабетической активности настоя и отвара выявил влияние как настоя, так и отвара на такие показатели, как уровень глюкозы (снизился на 55,6Δ% и 60,2Δ% соответственно), общий белок (увеличился на 13,2Δ% и 7,04Δ% соответственно), АЛТ (снизился на 30,4Δ% и 25,7Δ% соответственно), холестерин (снизился на 30,9Δ% и 45,5Δ% соответственно), триглицериды (снизились на 60,1Δ% и 62,99Δ% соответственно), общий билирубин (снизился на 44,9Δ% и 35,2Δ% соответственно), связанный билирубин (снизился на 48,9Δ% и 40,9Δ% соответственно). Влияние настоя надземных частей и отвара семян *Nigella sativa* L. на уровень pH крови (увеличился на 4,72Δ% и 6,69Δ% соответственно) и гликолизированный гемоглобин (снизился на 10,35Δ% и 15,9Δ% соответственно) было более выраженным у отвара семян чернушки. Однако, биохимические показатели функциональной активности печени, такие как уровень общего белка, ферменты, липиды и билирубин, имели более выраженную тенденцию к нормализации под влиянием настоя надземной части *NSL*, по сравнению с отваром семян растения.

Таким образом, надземная часть чернушки посевной представляется перспективным сырьем для разработки новых препаратов, применяемых при лечении сахарного диабета.

Таблица–2. Динамика биохимических показателей крови у опытных животных в результате введения растительных средств в ходе экспериментов

№	Показатель	Животные с экспериментальным предиабетом + настой бессмертника	Животные с экспер. диабетом + настой NSL 0.2 мл/100 г	Животные с экспер. диабетом + отвар NSL 0.2 мл/100 г	Животные с экспериментальным диабетом + экстракт герани 50%
1	pH крови	+5.2%	+4.72%	+6.69%	+8.8%
2	Глюкоза (ммоль/л)	-19.1%	-55.6%	-60.2%	-69.63%
3	HbA1c (%)	-2.7%	-10.35%	-15.9%	21.33%
4	Общий белок (г/л)	+12%	+13.2%	+7.04%	+14.6%
5	Альбумин (г/л)	+7.04%	+2.98%	+11.3%	+6.7%
6	АЛТ (ммоль/л)	-27%	-30.4%	-25.7%	-31%
7	АСТ ммоль/л	-15.2%	-3.15%	-1.04%	-25.05%
8	Кальций (ммоль/л)	-35.9%	+6.74%	+6.57%	+6.4%
9	α -Амилаза (Е/л)	-34%	-30.7%	-22.8%	-14.4%
10	Холестерин (ммоль/л)	- 22.2%	-30.9%	-45.5%	-25.64%
11	Триглицериды (ммоль/л)	-18.7%	-60.1%	-62.99%	-60.3%
12	ЛПВП (ммоль/л)	+44.7%	+82.2%	+138.9%	+121.4%
13	Общий билирубин (мкмоль/л)	-17%	-44.9%	-35.2%	- 32.9%
14	Связанный билирубин (мкмоль/л)	-37.8%	-48.9%	-40.9%	-31.92%
15	Мочевина (ммоль/л)	- 37.9%	-38.6%	-16.4%	-35.02%
16	Креатинин (мкмоль/л)	- 4.3%	-7.9%	-9.92%	-7.3%

Исследование метаболизм-корректирующего действия 50% экстракта герани оценивали по изменениям показателей обмена у животных с экспериментальным диабетом. Внутривенное введение исследуемого экстракта герани привело к увеличению показателя рН крови до $7,4 \pm 0,03$, по сравнению с показателями у животных с аллоксангидратовым диабетом ($7,1 \pm 0,02$). Достоверное снижение уровней гликемии и гликолизированного гемоглобина составили $24,63\Delta\%$ и $21,33\Delta\%$ соответственно. Достоверно увеличился уровень общего белка $14,6\Delta\%$, а увеличение показателя альбумина составило $6,7\Delta\%$. Было отмечено выраженное снижение повышенных при диабете уровней ферментов АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы соответственно на $24,63\Delta\%$, $24,63\Delta\%$ и $24,63\Delta\%$, подтверждая значимое улучшение функциональной активности печени, достоверно.

Введение экспериментальным животным с диабетом настоя герани вызвало статистически значимое снижение уровня мочевины и мочевой кислоты соответственно на $35,02$ и $38,8\Delta\%$ ($p < 0,05$). Уровень креатинина также проявил тенденцию к снижению $-7,3\Delta\%$.

О значительном улучшении жирового и пигментного обмена свидетельствует снижение уровней холестерина ($25,64\Delta\%$; $p < 0,05$) и общего билирубина ($32,9\Delta\%$; $p < 0,01$) после введения 50% экстракта герани холмовой животным с экспериментальным диабетом.

Проведено фитохимическое исследование 50%-ного водно-спиртового экстракта *G.collinum*. Выделено десять чистых соединений, идентифицированных как 3,3', 4,4'-тетра-О-метилэллагиновая кислота (1), 3,3-di-О-метилэллагиновая кислота (2), кверцетин (3), кофеиновая кислота (4), (+)-катехин (5), (-) - эпикатехин (6), (-) - эпигаллокатехин (7), галловая кислота (8), β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид (9) и корилагин (10). Их структуры были определены на основе 1D и 2D ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрического анализа.

Изучение содержания количества полифенольных компонентов и флавоноидов в водном и спиртовых извлечениях различных концентраций продемонстрировало максимальный выход данных биологически активных веществ именно в 50% спиртовом экстракте герани холмовой. Именно эти полученные нами результаты послужили основанием применения 50% спиртового экстракта герани холмовой для проведения доклинических исследований.

Проведено изучение антидиабетической активности спиртовых экстрактов *G.collinum* методом *in silico* с использованием рекомбинантных ферментов РТР-1В и α -глюкозидазы. 50%-ные спиртовый экстракты показали самую сильную антидиабетическую активность (ингибирование РТР-1В и α -глюкозидазы) с IC_{50} $0,10 \pm 0,01$ мкг/мл и $0,07 \pm 0,01$ мкг/мл.

При изучении антиоксидантной активности экстрактов *G.collinum*, 30%-ный спиртовый экстракт был сравнительно активным, при этом значение IC_{50} составило $10,89 \pm 0,63$ мкг/мл. Значения IC_{50} 50 и 70% этанола, абсолютного спирта и водных экстрактов (мкг/мл) были: $11,21 \pm 0,49$; $12,69 \pm 0,6$; $11,23 \pm 0,7$ и $15,17 \pm 0,84$ соответственно.

Статистически значимых различий в антиоксидантной активности 30%, 50% и 70% водно-спиртового экстракта *G. collinum* не выявлено.

Кроме суммарных экстрактов, мы оценивали ингибирующее действие *in vitro* десяти чистых изолированных соединений из *G.collinum* на ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу. Корилагин, катехин, и эпикатехин показали самую сильную активность, при этом значения IC_{50} составляли 0,87, 0,62 и 0,23 мкг/мл соответственно. Эти показатели были статистически значимо выше ($p < 0.05$), чем эталонный ингибитор РТР-1В (1,46 мкг/мл). Катехин, эпикатехин, корилагин и кверцетин показали сильную антидиабетическую активность при анализе ингибирования α -глюкозидазы.

Таблица–3. Антидиабетическая активность основных изолированных соединений из *Geranium collinum* in vitro (по показателям IC₅₀)

Наименования компонентов	Антидиабетическая активность	
	(РТР-1В) значения IC ₅₀ (мкг/мл)	(α-глюкозидаза) значения IC ₅₀ (мкг/мл)
3,3',4,4'-Tetra-O-метилэллагиновая кислота	21.64±1.19	Нет эффекта
3,3'-Di-O-метилэллагиновая кислота	6.26±0.22	Нет эффекта
Кофеиновая кислота	35.81±1.62	22.49±1.12
Кверцетин	2.19±0.2	4.15±0.19 (p<0.05)
Катехин	0.62±0.06 (p<0.05)	4.65±0.20 (p<0.05)
Эпикатехин	0.23±0.04 (p<0.05)	2.62±0.12
Эпигаллокатехин	Нет эффекта	42.44±2.15
Галловая кислота	Нет эффекта	68.30±3.02
Даукостерол	Нет эффекта	30.19±1.56
Корилагин	0.87±0.09 (p<0.05)	5.59±0.37 (p<0.05)
РТР-1В* и акарбоза**	1.46±0.40*	2.19±0.11**

Примечания *–РТР-1В-ингибирующий фермент (3-(3,5-дибромо-4-гидроксибензоил)-2-этилбензофуран-6-сульфоновая кислота-(4-(тиазол-2-улсульфамильный)-фенил)-амид); ** – фермент ингибирующий α -глюкозидазу (акарбоза).

Для определения антидиабетической активности отдельных соединений или их групп, было проведено исследование in silico молекулярной стыковки на двух различных белковых структурах человеческого РТР-1В (3CWE и 4Y14) и двух различных белковых структурах человеческой α-глюкозидазы (3LPP и 3TOP). Полифенольные лиганды, такие как эпигаллокатехин и кофеиновая кислота, показали преимущественную стыковку с Hs РТР-1В, хотя энергии стыковки не были такими экзотермическими, как у сокристаллизованных лигандов для этих

белков. С другой стороны, даукостерол (β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид) показал предпочтение стыковки с α -глюкозидазой.

Результаты изучения молекулярной стыковки позволяют предположить, что полифенольные компоненты, вероятно, ответственны за ингибирование РТР-1В, тогда как глюкозид стерола (даукостерол) является вероятным ингибитором α -глюкозидазы человека.

Новый антидиабетический сбор «Новобет» из лекарственных растений Таджикистана, создан нами на основе результатов по технологическому, химическому и фармакологическому скринингу его составляющих. «Новобет» содержит в качестве активных компонентов измельченные корни и корневища герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) в пропорции 70%, измельченные корни и корневища солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) –10% и плоды сумаха дубильного (*Rhus coriaria* L.) – 20%.

Фитохимический состав и фармакологические свойства корней солодки голой [Montoro P. et al., 2011], плодов сумаха дубильного [Abu-Reidah I.M. et al., 2015] и корней и корневищ герани холмовой [Numonov S. et al., 2017] идентифицированы современными исследованиями и каждый в отдельности обладает определенными гипогликемическими и гиполипидемическими свойствами.

Исследования сбора «Новобет» с использованием энзимного метода продемонстрировали высокую ингибирующую активность водного и 70%-го водно-спиртового экстрактов на РТР-1В, где значения полумаксимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) составили от 1.59 мг/мл и 0.88 мг/мл соответственно. При сравнении с показателем ингибирующей активности эталонного ингибитора РТР-1В, равного 1.46 мкг/мл, можно заключить, что как водный, так и 70%-водно-спиртовый экстракты сбора «Новобет» продемонстрировали выраженную антидиабетическую активность, причём этот эффект статистически значимо ($p < 0,05$) более выражен у 70%-водно-спиртового экстракта, достоверно, почти в два раза перекрыв значение эталонного показателя.

Исследование и сравнительная оценка антиоксидантных свойств водного и 70%-водно-спиртового экстрактов изучаемого сбора «Новобет» показали, что оба изучаемых фитосредства обладают значительной антиоксидантной активностью, близкой к стандартному значению у витамина С.

Применение метода масс-спектрометрии LC-ESI-MS/MS, позволяющий с высокой точностью определить биологически активные вещества, в нашем исследовании, позволило охарактеризовать 25 фенольных соединений в 70%-ном водно-спиртовом экстракте сбора «Новобет» (1:10). LS-MC/MC масс-спектрометрический анализ проводился в режимах отрицательной и положительной ионизации с целью определения сигналов для разных соединений, трижды, при различных значениях массы/к зарядному числу ионов (m/z). На рисунке 1 показана полная ионная хроматограмма, полученная из LC-MS-анализа 70%-ного водно-спиртового экстракта изучаемого сбора «Новобет».

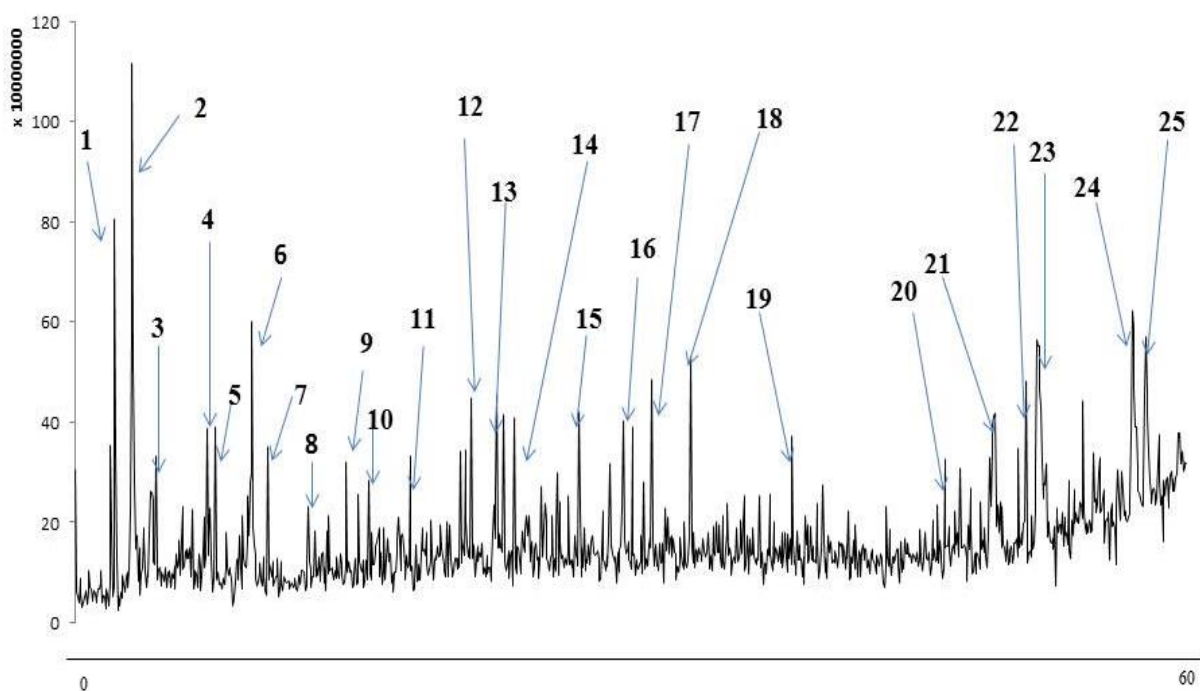


Рисунок – 1. Общая ионная хроматограмма LC MS/MS 70%-ного водно-спиртового экстракта «Новобет» (1:10).

Все основные соединения, идентифицированные с помощью анализа LC-MS/MS, а также их пиковое время удерживания, образцы фрагментации и ссылки, на основе которых они были идентифицированы, приведены в таблице 4. Как

видно из представленной таблицы, 70%-ный водно-спиртовой экстракт «Новобет» (1:10) состоит в основном из фенольных соединений.

Таблица–4. Данные LC/ESI-MS-MS основных соединений, обнаруженных в составе сбора «Новобет» (отрицательный режим)

№	Время удерживания tR	Наименование компонентов	[M-H]	Фрагментация	Литература
1	2.16	Кофейная кислота (caffeic acid)	178.7	178.9; 161.2;	Hossain et al., 2010
2	3.20	Гексозид кофейной кислоты (caffeic acid hexoside)	341	340.8; 179.0	Hossain et al., 2010
3	4.26	Галлоил гексозид (galloyl-hexoside)	331	331.1 313,0 271.0; 211.1	Mena et al., 2012 Ibrahim et al., 2015
4	7.22	Галловая кислота (gallic acid)	169	169.0; 153.4	Hossain et al., 2010
5	7.44	Производное кверцетина (quercetin derivative)	594.2	408.0; 289.1; 246.0	Felipe et al., 2014; Alberti, 2014
6	9.40	3-О-галлоилхиновая кислота (3-o-galloylquinic acid)	343	191, 169,	Wyrepkowski et al., 2014
7	10.41	Транс-коричная кислота (trans-cinnamic acid)	147	147.2	Sun et al., 2007
8	12.66	Эпикатехин (epicatechin)	289	289.1	Qureshi et al., 2016
9	14.96	Дигаллоилхиновая кислота (digalloylquinic acid)	495	343; 191; 169	Wyrepkowski et al., 2014
10	15.97	Протокатехиновая кислота (protocatechuic acid)	151.9	152.0	Ibrahim et al., 2015
11	18.21	Катехин (catechin)	289	289.1	Qureshi et al., 2016
12	21.42	Эриодиктиол (eriodictyol)	289	289.0	Qureshi et al., 2016
13	22.85	Дигаллоил-гексозид (digalloyl-hexoside)	483	331.0; 313.5; 169.1	Abu-Reidah et al., 2015

14	23.84	П-кумаровая кислота (p-coumaric acid)	162.2	162.2; 119.0	Hossain et al., 2010
15	27.51	Тригалоил гексозид (trigalloyl-hexoside i)	635	483.1; 465.1; 169.1	Abu-Reidah et al., 2015
16	29.90	Катехин гексозид (catechin hexoside)	451	451.1; 313.1; 289.2; 109.4	Qureshi et al., 2016
17	31.47	Кверцетин (quercetin)	301	301.1	Qureshi et al., 2016
18	33.42	Каффеоил -6'- секологанозид (caffeoyl-6'- secologanoside)	551	551.2; 389.2; 341.2	Qureshi et al., 2016
19	39.15	Эллагиновая кислота (ellagic acid)	301	257;229;185	Wyrepkowski et al., 2014
20	47.03	Кемпферол (kaempferol)	285	285.0	Qureshi et al., 2016
21	50.14	Изорамнетин (isorhamnetin)	315	315.2	Qureshi et al., 2016
22	51.55	3-о-метилэллагиновой кислоты 4'-о-β-d- арабинопиранозид (3-o-methylellagic acid 4'-o-β-d- arabinopyranoside)	447	315; 300	Wyrepkowski et al., 2014
23	52.32	Гинсенозид Ro (ginsenoside Ro)	438	393.6; 249.5; 203,6; 191,	Felipe et al., 2014; Alberti, 2014
24	57.52	Хлорогеновая кислота (chlorogenic acid)	353	352.9; 191.2; 179.2	Hossain et al., 2010
25	57.88	Глицирризиновая кислота (glycyrrhizic acid)	821.5	351.0; 803.1; 778.3;	Montoro et al., 2011

В таблице сравниваются особенности их фрагментации с опубликованными данными приводятся названия соединений, время их удержания, значение m/z пиков молекулярных ионов в режиме отрицательной ионизации, схемы фрагментации и полученные пики со ссылками, приведены в таблице. Сопоставление фрагментаций в нашей работе не описывались, так как все

соединения, идентифицированные в исследуемом экстракте, являются известными соединениями и подробно обсуждались в уже опубликованной литературе. Несколько отдельных соединений, а именно 3,3', 4,4'-тетра-О-метилэлагиновая кислота, 3,3'-ди-О-метилэллагиновая кислота, кверцетин, кофеиновая кислота, флавонолы (+)-катехин, (-)-эпикатехин, (-) -эпигаллокатехин, галловая кислота, β -ситостерол-3-О- β -D-глюкопиранозид и корилагин предварительно выделялись в чистом виде из *G.collinum* [Numonov et al., 2017].

Опираясь с одной стороны на учение Авиценны о диабетогенезе, с другой на данные современных экспериментальных исследований и собственные данные можно сделать заключение о том, что одним из механизмов формирования инсулинорезистентности является длительно продолжающееся состояние метаболического ацидоза в организме, что соответствует изменению его «мизаджа» в «холодную», кислую сторону. Подтверждается также правильность применения тактики терапии «противоположное-противоположным» по Авиценне для уравнивания «мизаджа» при лечении сахарного диабета, развивающегося на фоне метаболического ацидоза. Т.е. назначение ощелачивающих средств для нейтрализации pH внутренней среды организма при диабете будет способствовать оздоровлению, замедлит или даже предотвратит развитие тяжелых осложнений при данной патологии, значительно улучшит качество жизни людей, живущих с диабетом.

Изученные нами в диссертационной работе лекарственные растения, произрастающие на территории Республики Таджикистан – бессмертник тянь-шаньский, чернушка посевная, герань холмовая, а также запатентованный нами сбор «Новобет» могут быть рекомендованы для дальнейших клинических испытаний у пациентов с сахарным диабетом и другими заболеваниями, в основе патогенеза которых лежит метаболический синдром. Вышеперечисленные лекарственные растения могут быть использованы для разработки эффективных антидиабетических фитопрепаратов, обладающих многогранным метаболизм-корректирующим, гипогликемическим, гепато- и нефропротекторным, антиоксидантным, антиатерогенным действиями использоваться как в

монотерапии, так и в комплексном лечении диабета и многих других метаболических нарушений.

ВЫВОДЫ

1. Использование для терапии диабета лечебных средств с закисляющими свойствами, способствуют усугублению состояния ацидоза, что практически сводится к «терапии» по принципу «подобное-подобным». Экспериментальное внутрижелудочное введение лимонного сока вызывало состояние инсулинорезистентности у лабораторных животных, подтверждая, что тактика терапии «подобное подобным» не может быть применена для лечения диабета, что согласуется с учением Авиценны.
2. Тактика терапии «противоположное противоположным» по Авиценне – ведущий общепармакологический канон, тесно связан с учением о «мизадже». Сущность данного подхода заключается в коррекции сниженного уровня pH организма и сводится к применению средств природного происхождения, обладающих ощелачивающими свойствами.
3. На полученных спектрограммах изученных гомогенатов 14 лекарственных растений Таджикистана, наиболее часто встречающихся в качестве компонентов в рецептах Авиценны для лечения диабета, отмечалось преобладание щелочных и щёлочно-земельных элементов: Na; Ca; K; Mg.
4. Экстракт герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) в экспериментальном исследовании у животных с аллоксановым диабетом продемонстрировал максимальный эффект по снижению уровня глюкозы -69,63Δ % (настой бессмертника 19,1 Δ %; настой чернушки-55,6 Δ %; отвар чернушки -60,2Δ %) и уровня гликолизированного гемоглобина -21,33Δ % (настой бессмертника -2,7,1 Δ %; настой чернушки-10,35Δ %; отвар чернушки - 15,9%).
5. Максимальной ингибирующей активностью на РТР-1В среди изученных экстрактов обладает 50%-ный водно-спиртовой экстракт герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) (IC₅₀ - 0,10 мкг/мл). Высокую ингибирующую активность продемонстрировали три изолированных чистых соединения

- (катехин, эпикатехин и корилагин) IC_{50} ниже $<0,9$ мкг/мл. Для 70% водно-спиртового экстракта сбора «Новобет» IC_{50} составляет 0.88 мкг/мл, что в два раза ниже активности эталонного ингибитора РТР-1В, равного 1.46 мкг/мл.
6. Максимальной ингибирующей активностью на α -глюкозидазу среди изученных экстрактов обладает 50%-ный водно-спиртовый экстракт герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) (IC_{50} -0,07мкг/мл). Высокую ингибирующую активность продемонстрировали четыре изолированных чистых соединения (эпикатехин, кверцетин, катехин и корилагин) IC_{50} ниже $<5,6$ мкг/мл.
 7. Согласно результатам метода моделирования (молекулярная стыковка), глюкозид стерола (даукостерол) является вероятным ингибитором α -глюкозидазы человека (3LPP^B (E_{dock} —103,4; DS_{norm} -89,3); ЗТОР^Г (E_{dock} —129.3; DS_{norm} -11,6). Полифенольные компоненты ответственны за ингибирование РТР-1В.
 8. Не выявлено статистически значимых различий в антиоксидантной активности 30%, 50% и 70% водно-спиртового экстракта *G.collinum* (IC_{50} соответственно $10,89 \pm 0,63$ мкг/мл; $11,21 \pm 0,49$ мкг/мл; $12,69 \pm 0,6$ мкг/мл). Водный и 70%-водно-спиртовой экстракты сбора «Новобет» обладают статистически значимо более высокой антиоксидантной активностью ($p < 0.05$), близкой к стандартному значению витамина С (IC_{50} соответственно 7.49 ± 0.21 мкг/мл; 6.26 ± 0.33 мкг/мл; 5.34 ± 0.27 мкг/мл).
 9. Из корней *G.collinum* впервые выделены и идентифицированы фенольные соединения и стероидный гликозид. Из 50% спиртового экстракта извлечены 10 чистых биологически активных соединений. Методом масс-спектрометрии идентифицированы: 3,3',4,4'-тетра-О-метилэллагиновая кислота; 3,3'-Di-О-метилэллагиновая кислота; кофеиновая кислота; катехин; корилагин; даукостерол; эллагиновая кислота; эпикатехин; эпигаллокатехин; галловая кислота; кверцетин.
 10. Исследуемые экстракты сбора «Новобет» проявили выраженную антимикробную активность в отношении стандартного образца золотистого

стафилококка штамма ATCC6538 (диаметры зон ингибирования 12,5 мм для водного и 11мм для 70% водно-спиртового экстрактов).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Экстракт бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) продемонстрировал выраженное гипогликемическое действие на экспериментальной модели инсулинорезистентности и алоксанового диабета, является пищевым растением и может быть использован в качестве компонента фитосбора для пациентов с гипергликемией.
2. Чернушка посевная (*Nigella sativa* L.) продемонстрировала выраженное гипогликемическое действие на экспериментальной модели алоксанового диабета, является пищевым растением и может быть использована в качестве компонента фитосбора для пациентов с гипергликемией.
3. Сбор «Новобет» (Патент ТД №45) представлен на регистрацию в Республике Таджикистан в качестве лекарственного средства для лечения сахарного диабета.
4. В состав фитосборов для пациентов с сахарным диабетом рекомендуется включать лекарственные растения Таджикистана с преобладанием щелочных и щёлочно-земельных элементов (Na; Ca; K; Mg), наиболее часто встречающихся в качестве компонентов в рецептах Авиценны для лечения диабета: душица мелкоцветковая (*Origanum tyttanthum* Gontsch.), горный укроп (*Anethum graveolens* L.), чабрец (тимьян, *Thymus seravshanicus* Klok.), тысячелистник (*Achillea millefolium* L.), пижма (*Tanacetum pseudoachillea* C.Winkl.), гармала обыкновенная (*Peganum harmala* L.), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum* L.), смородина (*Ribes meyeri* Maxim.), ромашка (*Matricaria recutita* L.), мята полевая (*Mentha arvensis* L.), солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.), шиповник (*Rosa canina* L.), чернушка посевная (*Nigella sativa* L.),

кореандр посевной (*Coriandrum sativum* L.), фенхель (*Foeniculum vulgare* Mill.), бессмертник (*Helichrysum* sp. Mill.) и др.

5. В качестве экспериментальной модели инсулинорезистентности может быть использована разработанная автором модель с применением в качестве диабетогена кислого продукта-свежевыжатого натурального лимонного сока («Способ экспериментального моделирования инсулинорезистентности». Регистрационный № 1901282 от 15.02.2019).
6. В целях профилактики метаболического ацидоза при диабете рекомендуется строго ограничивать употребление в пищу таких лекарственно-пищевых средств как сок лимона, напиток из плодов шиповника и других продуктов, содержащих органические кислоты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД – сахарный диабет
ИР – инсулинорезистентность
ТГ – толерантность к глюкозе
ЛС – лимонный сок
ЛФК – лечебная физкультура
ФП – фитопрепараты
DRPH – 1,1-дифенил-2-пикрилгидразил
EDX – энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия
SEM – сканирующий электронный микроскоп
Hb-A1c – гликолизированный гемоглобин
HPLC – высокоэффективная жидкостная хроматография
HMQC – Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HMBC – Heteronuclear Multiple Bond Correlation
DEPT – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования
LC-ESI-MS/MS – жидкостная хроматография,- электроспрей ионизация-масс-спектрометрия
MS – масс-спектрометрия
PTR-1B – протеинтирозинфосфатаза
UPLC – ультраэффективная жидкостная хроматография
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ДМСО – диметилсульфоксид
ДФРА – диабетогенные факторы риска по Авиценне
КОС– кислотно-основное состояние
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ПОЛ – перекисное окисление липидов
МДА – малоновый диальдегид
НИЗ – неинфекционные заболевания
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс
NO – оксид азота
NSL – *Nigella sativa* L.
А/Д ФП – антидиабетические фитопрепараты

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Лекарственные средства растительного, минерального и животного происхождения, применявшиеся в медицинской системе Ибн Сины для терапии диабета

№	Русские и латинские названия растений	Используемая часть	Лекарственные формы и способы применения
Антидиабетические лекарственные растения (66)			
1	Айва обыкновенная (продолговатая) <i>Cydonia oblonga</i> P.Mill.	Цветы, плоды, камедесмола	Настой цветков, сок и отвар плодов, камедесмола
2	Абрикос обыкновенный <i>Prunus armeniaca</i> L. (син. <i>Armeniaca vulgaris</i> Lam.)	Плоды	В натуральном виде и отвар
3	Акация камеденосная <i>Acacia arabica</i> Willd. (syn. pro <i>Acacia nilotica</i> (L.) Delile)	Цветы, камедь	Сок цветков, камедь и в составе сложных лекарств
4	Алоэ <i>Aloe vera</i> L.	Листья	Сок листьев, экстракт, в виде лепёшечек
5	Алтей лекарственный <i>Althaea officinalis</i> L.	Плоды, корень	Отвар
6	Анис обыкновенный <i>Anisum vulgare</i> Gaertn. (syn. pro <i>Pimpinella anisum</i> L.)	Плоды, масло	Отвар, масло и в составе сложных лекарств
7	Артишок посевной <i>Cynara scolymus</i> L.	Корни, камедь	Сок и отвар корней, камеди и в составе других лекарств
8	Барбарис обыкновенный <i>Berberis vulgaris</i> L.	Плоды, кора корней	В натуральном виде и отвар
9	Бешеный огурец <i>Ecballium elaterium</i> (L.) A. Rich.	Трава	Настой
10	Верблюжья колючка <i>Alhagi camelorum</i> Fisch. (syn. pro <i>Alhagi maurorum</i> Medik.)	Корни, смола (манна)	Отвар корней, смола в натуральном виде

11	Виноград обыкновенный <i>Vitis vinifera</i> L.	Ягоды, листья, молодые веточки	Сок из ягод и надрезов молодых ветвей, настой
12	Галанга (Калган) <i>Alpinia officinarum</i> Hance	Корни	Отвар
13	Гвоздичное дерево <i>Caryophyllus aromaticus</i> L. (syn. pro <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry)	Плоды, смола	Отвар плодов, смола в натуральном виде
14	Гранат обыкновенный <i>Punica granatum</i> L.	Плоды, кожура плодов, семена, цветы	Настой из цветов, сок плодов, отвар из кожуры плодов
15	Груша обыкновенная <i>Pyrus communis</i> L.	Плоды, цветы, зола	Плоды в натуральном виде, отвар из плодов, порошок из цветков
16	Дрок (метельник) ситниковый <i>Spartium junceum</i> L.	Кора, смола	Отвар коры, смола и в составе сложных лекарств
17	Душица диктамнус <i>Origanum dictamnus</i> L.	Трава, масло	Настой травы, масло
18	Душица майоран <i>Origanum majorana</i> L.	Трава, масло	Настой травы, масло
19	Ель <i>Picea excelsa</i> (Lam.) Link.	Шишки, смола, кора	Семена, отвар коры, смола в натуральном виде и в составе сложных лекарств
20	Индиго или индигофера красильная, <i>Indigofera tinctoria</i> L.	Корни, зола	Отвар корней, зола
21	Камала (Маллотус филиппинский) <i>Mallotus philippensis</i> Muell.	Сахаристый налёт, с поверхности плодов камала	Порошок в натуральном виде, мазь
22	Камфора <i>Camphora</i>	Масло	Масло для наружного применения
23	Кассия <i>Cassia</i> L.	Семена	Отвар

24	Касатик ирисовый <i>Iris florentina</i> L. (syn. pro <i>Iris germanica</i> L.)	Корень	Отвар
25	Кипарис вечнозелёный <i>Cupressus sempervirens</i> L.	Плоды (шишки)	Отвар
26	Корица китайская <i>Cinnamomum cassia</i> Nees ex Blume (syn. pro <i>Cinnamomum aromaticum</i> Nees)	Кора	Отвар коры, порошок
27	Кориандр посевной <i>Coriandrum sativum</i> L.	Плоды	Отвар, масло
28	Конкреции бамбука <i>Bambusa arundinaceae</i> (Retz.) Willd.	Корень	Отвар
29	Кувшинка жёлтая и белая <i>Nymphaea lutea and alba</i> L.	Семена, корень	Отвар
30	Фенхель обыкновенный <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Семена, камедь, корни	Настой и отвар
31	Ладанник (ладан) <i>Cistus ladani</i> L. (syn. pro <i>Cistus ladaniferus</i> L.)	Цветки, корень	Настой цветков, отвар корней
32	Лапчатка ползучая <i>Rotentilla reptans</i> L.	Листья, корень	Настой листьев и отвар корней
33	Латук <i>Lactuca scariola</i> L. (syn. <i>Lactuca serriola</i> L.)	Семена, млечный сок	Отвар
34	Лимон <i>Citrus limon</i> (<i>Citrus Meyeri</i> Yu.Tanaka)	Плоды	Сок плодов, в натуральном виде
35	Мак снотворный <i>Papaver somniferum</i> L.	Семена	Отвар, порошок
36	Марь головчатая <i>Chenopodium capitatum</i> L.	Надземная часть	Настой
37	Бессмертник <i>Helichrysum thianschanicum</i> Regel.	Надземная часть, цветки	Настой цветков и отвар
38	Миробаланы эмблические <i>Phyllanthus emblica</i> L.	Плоды	Отвар
39	Миробаланы беллерические <i>Terminalia bellirica</i> (Gaertn.) Roxb.	Плоды	Отвар

40	Миробаланы хебула (терминалия хебула, харитаки) <i>Terminalia chebula</i> Retz.	Плоды	Отвар
41	Миробаланы жёлтые <i>Terminalia citrina</i> Roxb.	Плоды	Отвар
42	Чернушка посевная <i>Nigella sativa</i> L.	Семена, надземн. часть	Отвар
43	Морковь посевная <i>Daucus carota subsp. sativus</i> (Hoffm.) Arcang.	Сок, семена	Отвар, сок в свежем виде
44	Мята полевая <i>Mentha arvensis</i> L.	Листья, трава	Настой, масл. Экстракт
45	Огурец посевной <i>Cucumis sativus</i> L.	Семена	Отвар в натуральном виде
46	Пальма финиковая <i>Phoenix dactylifera</i> L.	Плоды	Отвар
47	Папирус <i>Cyperus papyrus</i> L.	Корень, зола	Отвар, зола
48	Пион лекарственный <i>Paeonia officinalis</i> L.	Корень	Отвар
49	Подорожник блошиный <i>Plantago lanceolata</i> L.	Листья, семена	Настой или отвар
50	Портулак огородный <i>Portulaca oleracea</i> L.	Корень	Отвар
51	Пшеница обыкновенная <i>Triticum vulgare</i> Vill.	Отруби, мука крупного помола	Отвар, каша
52	Роза казанлыкская <i>Rosa damascena</i> Mill.	Цветки	Натуральный порошок
53	Шиповник собачий или «Роза собачья» <i>Rosa canina</i> L.	Цветы и плоды	Настой, отвар
54	Ромашка лекарственная <i>Matricaria recutita</i> L. (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Листья и цветы	Настой
55	Слива <i>Prunus cerasifera</i> Ehrh.	Сок, камедь	В натуральном виде
56	Солодка голая <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Корень	Отвар, порошок в натуральном виде
57	Сыть круглая <i>Cyperus rotundus</i> L.	Клубни	Отвар, порошок

58	Сумах дубильный <i>Rhus coriaria</i> L.	Плоды	Отвар
59	Тростник обыкновенный <i>Phragmites communis</i> Trin.	Кора, корень, зола	Отвар, зола в густом виде
60	Тыква гигантская <i>Cucurbita maxima</i> Duch.	Зрелые плоды	Сок из свежих плодов
61	Уснея (лишайники) <i>Usnea articulata</i> (L.) Hoffm.	Высушенная масса	Настой
62	Фасоль обыкновенная <i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Стручки	Настой, отвар
63	Фиалка душистая <i>Viola odorata</i> L.	Корень	Сироп, отвар
64	Чабрец дикий или тимьян ползучий <i>Thymus glaber</i> Mill. или <i>T. seravshanicus</i> Klok.	Трава, семена	Настой, отвар
65	Шафран посевной (крокус) <i>Crocus sativus</i> L.	Лепестки	Настой, натур. Порошок
66	Ячмень обыкновенный <i>Hordeum vulgare</i> L.	Семена	Пиво, отвар, кашица
Камеди и камеде-смолы (9)			
67	Мирра (<i>Myrrha</i>) - засохший сок дерева <i>Commiphora mirrha</i> (Nees) Engl. и других его видов.	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь, как вспомогательное средство для жидких лекарственных форм
68	Трагаканта (Tragacanthae) – камедь астрагала (<i>Astragalus tragacantha</i> L.)	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь, как вспомогательное средство для жидких лекарственных форм
69	Ладанное дерево или Босвеллия священная – камедь добываемая из <i>Boswellia carteri</i> Birdw. (<i>Boswellia sacra</i> Flueck.)	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь
70	Канкарзад – камедь артишока – <i>Cynara scolymus</i> L.	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь

71	Камедь акации камеденосной – <i>Acacia arabica</i> Willd.	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь
72	Камедь ферулы вонючей – <i>Ferula foetida</i> (Bunge) Regel. (<i>F. assa-foetida</i> L.) и других её видов	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь
73	Камедесмола абрикоса обыкновенного <i>Prunus armeniaca</i> L. (син. <i>Armeniaca vulgaris</i> Lam.)	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь
74	Камедесмола вишни обыкновенной - <i>Cerasus vulgaris</i> Mill. (<i>Prunus cerasus</i> L.)	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь
75	Камедесмола сливы <i>Prunus domestica</i> L.	Камедь в натуральном виде	в форме порошка, свежеприготовленная слизь
Минеральные продукты (3)			
76	Армянская глина <i>Bolus armenica</i>	Очищенная глина	Порошок
77	Зола некоторых антидиабетических растений	Зола	Порошок в составе других лекарств
78	Леканора <i>Lecanora esculenta laffinis</i> Ev.	Разновидность глины	Порошок, кашлица
Животные продукты (6)			
79	Бобровая струя (секрет парной семенной железы самца бобра) <i>Castor fiber</i> L.	Секрет	Масляная взвесь или в смеси с розовой водой
80	Исфидбаджи (холодец)		
81	Куриные яйца (скорлупа)	После настаивания на 4-7% уксусе в течение суток	
82	Прополис (мум) <i>Propolis</i>		
83	Сыворотка «дуга» - «зардоб»*	В натуральном виде	
84	Молочные дрожжи	Лактобактерии, бифидобактерии	

Примечание: *– различные кисломолочные продукты, которые традиционно готовятся в Таджикистане – «чургот», «чакка», «дуг», «зардоб».

Приложение 2. Актуальность "мизаджа" в древней и современной медицине

№	Наименование (латин.яз.)	«Мизадж» (естество)	Литература	
1	Айва обыкновенная (продолговатая) <i>Cydonia oblonga</i> P.Mill.	Холодное в первой степени, сухое в начале второй.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр. 569	Sabir S. et al., 2015
2	Абрикос обыкновенный <i>Prunus armeniaca</i> L. (син. <i>Armeniaca vulgaris</i> Lam.)	Холодное, влажное во второй степени. Масло абрикосовых косточек горячее и сухое во второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.495	Petri C. et al., 2014; Carbone K. et al.,2018
3	Акация камеденосная <i>Acacia arabica</i> Willd. (syn. pro <i>Acacia nilotica</i> (L.) Delile)	Промытый [выжатый сок] акации холоден и сушит во второй степени, а непромытый холоден в первой степени, тогда как его сухость- в пределах второй.	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр. 72	Lawrence R. et al., 2015
4	Алоэ <i>Aloe vera</i> L.	Горячее до второй степени, сухое в той же степени, а говорят, горячее и сухое в третьей степени, но это не так.	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.639	Miroddi M. et al., 2015; Ramanathan S. et al., 2017
5	Алтей лекарственный <i>Althaea officinalis</i> L.	Умеренно горячее	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной	Arab A. et al., 2017; Haghgoo R. et al., 2017

			науки: Книга вторая. 2012. Стр.763	
6	Анис обыкновенный <i>Anisum vulgare</i> Gaertn. (syn. pro <i>Pimpinella anisum</i> L.)	Гален говорит: «Он горячий во второй степени, сухое в (244) третьей степени»	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.63	Tavallali V., Zareiyan F., 2018; Abdel-Reheem M.A.T., Oraby M.M. 2015
7	Артишок посевной <i>Cynara scolymus</i> L.	Уравновешенное, слегка горячее, влажное до второй степени. Хузистанец говорит: «Он холодный, влажный, а ал-Масих сказал: «Он подобен спарже по своим действиям, горячий, влажный в первой степени»	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.323	Kollia E. et al., 2017
8	Барбарис обыкновенный <i>Berberis nummularia</i> Bunge.	Холодное и сухое у предела третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.95	Manosalva L. et al., 2016
9	Бешеный огурец <i>Ecbalium elaterium</i> (L.) A. Rich.	Горячее и сухое в третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.674	Touihri-Barakati I. et al., 2017
10	Верблюжья колючка <i>Alhagi camelorum</i> Fisch. (syn. pro <i>Alhagi maurorum</i> Medik.)	Уравновешенное, [несколько склоняющееся] к теплоте.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.736	Muhammad G. et al., 2015
11	Виноград обыкновенный <i>Vitis vinifera</i> L.	Кожура винограда- холодная, сухая медленно переваривается; мякоть его горячая, влажная, а косточки-	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.600	González-Centeno M.R. et al., 2015

		холодные и сухие.		
12	Галанга (Калган) <i>Alpinia officinarum</i> Hance.	Сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.772	Honmore V. S. et al., 2016; Köse L.P. et al., 2015
13	Гвоздичное дерево <i>Caryophyllus aromaticus</i> L. (syn. pro <i>Syzygium</i> <i>aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry)	Горячее, сухое во второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.642	Mohammed A. et al., 2015
14	Гранат обыкновенный <i>Punica granatum</i> L.	Холодное до предела первой степени, сухое во второй.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.208	Hmid I. et al., 2017
15	Груша обыкновенная <i>Pyrus communis</i> L.	Груши, известные под названием китайских, холодные в первой степени, сухое ко второй; груши шахамруд – уравновешенные влажные.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.420	Muziri T. et al., 2016
16	Дрок (метельник) ситниковый <i>Spartium junceum</i> L.	Естество горячее, сухое во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.395	Habibatni S. et al., 2016
17	Душица диктамнус <i>Origanum dictamnus</i> L.	Диктамн горячий, сухой до третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.470	Varsani M. et al., 2015; Maietta M. et al., 2018
18	Душица майоран <i>Origanum</i>	Горячее, сухое в третьей степени, но потом оно	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной	Sharopov F. et al., 2015; Mamadaliyeva N.Z. et al.,

	<i>tyttanthum</i> Gontsch.	изменяется.	науки: Книга вторая. 2012. Стр.462	2017
19	Ель <i>Picea excelsa</i> (Lam.) Link.	Шишки. Естество крупных орешков уравновешенное, скорее горячее и более влажное, а мелкие – горячие и сухие во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.334	Mudrik E.A. et al., 2015
20	Индиго или индигофера красильная <i>Indigofera tinctoria</i> L.	Горячее в первой степени, сухое во второй.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.502	Inoue Sh. et al., 2017
21	Камала (Маллотус филиппинский) <i>Mallotus philippensis</i> Muell.	Горячее, сухое в третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.658	Gangwar M. et al., 2014
22	Камфора <i>Camphora</i>	Холодное, сухое в третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.381	Xu Y. et al., 2018
23	Кассия <i>Cassia</i> L.	Горячее, сухое.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.738	Zribi I. et al., 2015; Firdose R. Kolar et al., 2018
24	Касатик ирисовый <i>Iris florentina</i> L. (syn. pro <i>Iris germanica</i> L.)	Горячее, сухое до предела второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.105	Ullah F. et al., 2016
25	Кипарис вечнозелёный <i>Cupressus sempervirens</i> L.	Горячее в первой, сухое во второй степени. Некоторые утверждают, будто кипарис	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.525	Badawy M.E.I. et al., 2017

		очень холодный, и выводят заключение, что сила его горячесть лишь на столько велика, чтобы устремить его вяжущее свойство вглубь к органам.		
26	Корица китайская <i>Cinnamomum cassia</i> Nees ex Blume (syn. pro <i>Cinnamomum aromaticum</i> Nees)	Горячее, сухое в третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.223	Yan Y.-M. et al., 2015
27	Кориандр посевной <i>Coriandrum sativum</i> L.	Холодное у предела первой [степени] и до второй; сухое во второй [степени], по Ибн Джурайджу- в третьей. По Галену все виды кориандра склонны к теплоте.	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.419	Mandal Sh. et al., 2015; Baghdadi H.H. et al., 2016
28	Конкреции бамбука <i>Bambusa arundinaceae</i> (Retz.) Willd.	Горячее во второй, сухое в третьей.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.349	Chauhan K.N. et al., 2017
29	Кувшинка жёлтая <i>Nymphaea lutea</i> L. Кушинка белая <i>Nymphaea alba</i> L.	Холодное, влажное во второй степени, питьё из неё сильно угашает жар.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.505	Didukh M. Ya. et al., 2017 Bakr R.O. et al., 2016
30	Фенхель обыкновенный <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Горячая и сухая во второй, ближе к третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012.	Caleja C. et al., 2015; Rather M.A. et al., 2016

			Стр. 688-689	
31	Ладанник (ладан) <i>Cistus ladani</i> L. (syn. pro <i>Cistus ladaniferus</i> L.)	Горячее в конце первой степени, сухое во второй; ладан, который находится в южных странах- горячее. А черный, похожий на кар, нехорош.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.424	Francisco A. et al., 2015; Rather M.A. et al., 2016
32	Лапчатка ползучая <i>Rotentilla reptans</i> L.	Естество горячее (с.187) во второй, влажное в первой (с.268) Молоко его горячее и сухое в четвёртой степени (с.460), а все прочие его части во второй и третьей степени (с.377, 480, 486)	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.187, 268, 460, 377,480, 486	Tomovic M.T. et al., 2015
33	Латук <i>Lactuca scariola</i> L. (syn. <i>Lactuca serriola</i> L.)	Холодный во второй степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.778	Kumar V.et al., 2018
34	Лимон <i>Citrus limon</i> (<i>Citrus Meyeri</i> Yu.Tanaka)	Корка цитрона горячая в первой степени, сухая у предела второй; мясистая его часть горячая и влажная в первой степени. Однако некоторые врачи считают, что он холодный и влажный в первой степени и что холодность в нём превосходит влажность. Кислота цитрона	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.110-112	Loizzo M.R. et al., 2016; Al-Snafi A.E., 2016

		холодная и сухая в третьей степени, косточки – горячие во второй и сушат они – в третьей.		
35	Мак снотворный <i>Papaver somniferum</i> L.	Холодное, сухое в четвёртой степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.109; Значится в Ф VIII РФ	Shukla S. et al., 2015; Lahiri R. et al., 2017
36	Марь головчатая <i>Chenopodium capitatum</i> L.	Гален говорит: «оно холодное, влажное во второй степени»	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.150	Ior L. D. et al., 2017
37	Бессмертник <i>Helichrysum thianschanicum</i> Regel.	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.3 Канон врачебной науки: Книга вторая. 1962.Стр. 366	Скворцова В.В. и др., 2015; Rodrigues A.M et al., 2015; Pollastro F. et al., 2017; Jahromi M.A.F. et al., 2017
38	Миробаланы эмблические <i>Phyllanthus emblica</i> L.	По словам Еврея, оно горячее, но, по мнению многих врачей, холодное во второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.84-85	Chaphalkar R.et al., 2017; Li Y.et al., 2015
39	Миробаланы беллерические <i>Terminalia bellirica</i> (Gaertn.) Roxb.	Холодное в первой степени, сухое во второй.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.161-162	Sireeratawong S. et al., 2017; Basu T. et al., 2017
40	Миробаланы хебула (терминалия хебула, харитаки) <i>Terminalia chebula</i> Retz.	Говорят, что жёлтые [миробаланы] горячее чёрных и что индийские менее холодны, чем кабульские.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.251-253	Lee D.Y. et al., 2017

		Однако всё они холодные в первой степени и сухие во второй.		
41	Миробаланы жёлтые <i>Terminalia citrina</i> Roxb.	Холодные в первой степени и сухие во второй.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.251-253	Akhtar M.F. et al., 2016
42	Чернушка посевная <i>Nigella sativa</i> L.	Горячее, сухое в третьей [степени]	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.715-716	Toma C.C., 2015; Basheer I., Qureshi I.Z., 2018
43	Морковь посевная <i>Daucus carota subsp. sativus</i> (Hoffm.) Arcang.	Горячее во второй степени, несколько влажное.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.711	Kováčik P. et al., 2018
44	Мята полевая <i>Mentha arvensis</i> L.	Горячее, сухое во второй степени. В мяте избыточная влажность.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.506; Значится в Ф VIII РФ	Singh R. et al., 2015
45	Огурец посевной <i>Cucumis sativus</i> L.	Холодное, влажное до второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.672	Zhang J. et al., 2014; Nafeesa Z. et al., 2017
46	Пальма финиковая <i>Phoenix dactylifera</i> L.	Холодные, сухие во второй степени. Молодые финики вяжут более, чем старые.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.155	Kchaou W. et al., 2016; Borochoy-Neori H. et al., 2015
47	Папирус <i>Cyperus papyrus</i> L.	Холодное, сухое.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.184	Hassanein H.D. et al., 2014
48	Пион лекарственный <i>Paeonia officinalis</i> L.	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной	Andrieu E. et al., 2017; Ghafari S. et al., 2018

			науки: Книга вторая. 2012. Стр.602,621	
49	Подорожник блошинный <i>Plantago lanceolata</i> L.	Холодное, влажное во второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.153	Lukova P.K. et al., 2017
50	Портулак огородный <i>Portulaca oleracea</i> L.	Холодное во второй степени, влажное в конце второй.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.174	Zhou Y.X. et al., 2015; Yang X. et al., 2016
51	Пшеница обыкновенная <i>Triticum vulgare</i> Vill.	Горячее, уравновешенное в отношении влажности и сухости, а толокно из нее суховатое.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.319	Finucci G. et al., 2015; Wu W.J. et al., 2016
52	Роза казанлыкская <i>Rosa damascena</i> Mill.	Гален говорит: «Роза не очень холодна в сравнении с нами» и добавляет: «надо считать, что она холодная в первой степени, особенно в отношении сухих роз»	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.260; Значится в Ф VIII РФ	Rahimi M. et al., 2018; Kharea S. et al., 2018
53	«Роза собачья» или шиповник собачий <i>Rosa canina</i> L.	Горячее, сухое во второй степени.	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.503	Demir F., Özcan M. 2001; Ouerghemmi S. et al., 2016
54	Ромашка лекарственная <i>Matricaria recutita</i> L. (<i>Matricaria chamomilla</i> L.)	Горячее в третьей степени, сухое во второй степени	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.85-87	Caleja C. et al., 2015
55	Слива <i>Prunus cerasifera</i> Ehrh.	Холодное в начале, влажное – у предела второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной	Jaffri Sh.B., Ahmad Kh.Sh., 2018; Ferit C. et al., 2017;

			науки: Книга вторая. 2012. Стр.113-114	Saridaş M. A. et al., 2016
56	Солодка голая <i>Glycyrrhiza glabra</i> L.	Корень [солодки] уравновешенный, а если он и стремится к какому-нибудь качеству, то стремится к горячести и влажности.	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.539	Dastagir G., Rizvi M.A., 2016; Zhou J-X. et al., 2019
57	Сумах дубильный <i>Rhus coriaria</i> L.	Холодное во второй, сухое в третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.547	Abu-Reidah I.M. et al., 2015; Morshedloo M.R. et al., 2018
58	Сыть круглая <i>Cyperus rotundus</i> L.	Горячее в первой-второй- третьей и сухое в первой- второй степени в зависимости от сочетаний	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.92, 99, 267, 270, 519-520 , 559, 773, 865	Hu Q.P.et al., 2017
59	Тростник обыкновенный <i>Phragmites communis</i> Trin.	Тростник сильно охлаждает, зола его горячая.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.646	Nada R.M. et al., 2015; Doddall R. et al., 2014
60	Тыква гигантская <i>Cucurbita maxima</i> Duch.	Холодное, влажное во второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.671	Zhao D. et al., 2017; Kalaivani V.V. et al., 2017
61	Уснея (лишайники) <i>Usnea articulata</i> (L.) Hoffm.	Ушне присуща небольшая холодность, переходящая в тепловатость, и способность умеренно связываться. Есть мнение: она горячая в первой степени и сухая во второй, а хузистанцы говорят, будто она	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.81	Zhu J. et al., 2017; Nguyen K.V. et al., 2018

		холодная и очень сухая.		
62	Фасоль обыкновенная <i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Красная фасоль самая горячая. Ибн Масавайх и Архиген говорят: «она холодная, сухая», а по-моему мнению, её вещество сухое, в ней есть избыточная влажность и она слегка теплая.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.437	Hosseinian F. et al., 2016; Luna-Vital D.A. et al., 2015
63	Фиалка душистая <i>Viola odorata</i> L.	Холодное, влажное в первой степени. Некоторые говорят, что она горячая в первой степени, но нет сомнения, что её листья холодные.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр. 143	Feyzabadi Z. et al., 2017
64	Чабрец дикий или тимьян ползучий <i>Thymus glaber</i> Mill. или <i>T. seravshanicus</i> Klok.	Горячее во второй Степени], сухое до этой же [Степени].	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр. 503-504	Ahmed S. et al., 2017; Шарофова М.У. et al., 2018
65	Шафран посевной (крокус) <i>Crocus sativus</i> L.	Горячее во второй, сухое в первой степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.283	Sánchez-Vioque R. et al., 2016; Ouahhoud S. et al., 2019
66	Ячмень обыкновенный <i>Hordeum vulgare</i> L.	Холодное, сухое в первой степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.724	Goupy P. et al., 2014; Ghrairi F. et al., 2017
67	Мирра (Myrrha) засохший сок дерева <i>Commiphora mirrha</i>	Горячее, сухое во второй степени.	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012.	Mohamed A.A. et al., 2014; Choi O. et al., 2016; Hosseinkhani A. et al., 2017

	(Nees) Engl. и др. виды		Стр.480	
68	Трагакант (<i>Tragacanthae</i>) – камедь астрагала (<i>Astragalus tragacantha</i> L.)	Холодное скорее сухое.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.367, 392	Abatan M. et al., 2015; Butkute B. et al., 2018
69	Ладанное дерево или Босвеллия священная камедь добываемая из <i>Boswellia carteri</i> Birdw. (<i>Boswellia sacra</i> Flueck.)	Корочки его сушат во второй степени и немного холоднее, чем сам ладан. Ладан горячий в третьей степени и сушащий с первой степени; корочки его же сушат в третьей степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.383	Prakash B. et al., 2014; Wang Y.G. et al., 2016
70	Канкарзад – камедь артишока <i>Cynara scolymus</i> L.	Уравновешенное, слегка горячее, влажное до второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.323	Kollia E. et al., 2017
71	Камедь акации камеденосной – <i>Acacia arabica</i> Willd.	Промытый выжатый сок акации холоден и сушит во второй степени, а не промытый холоден в первой степени, тогда как его сухость – в пределах второй.	Значится в Ф VIII РФ; Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.71	Lawrence R. et al., 2015; Dr Mustafa S., 2016
72	Камедь ферулы вонючей – <i>Ferula foetida</i> (Bunge) Regel. (<i>F. assa-foetida</i> L.) и др. её видов	Горячее в начале четвёртой, сухое во второй и третьей степенях.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. Стр.93, 312	Imanbayeva A.A. et al., 2015; Наврузшоев Д., Хасанов А.Ф., 2016
73	Камедесмола абрикоса обыкновенного	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной	Fu D. et al., 2016

	<i>Prunus armeniaca</i> L. (син. <i>Armeniaca vulgaris</i> Lam.)		науки: Книга вторая. 2012. с.636, 657	
74	Камедесмола вишни обыкновенной – (<i>Prunus cerasus</i> L.)	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.636, 657	Ahmed S. et al., 2017
75	Камедесмола сливы – <i>Prunus cerasifera</i> Ehrh.	Холодное в начале, влажное у предела второй степени.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.113	González-García E. et al., 2015; Vangdal E. et al., 2017
76	Армянская глина <i>Bolus armenica</i>	Холодное в первой степени, сухое во второй	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.359	
77	Зола некоторых антидиабетических растений	Горячее и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. 958с.	
78	Леканора <i>Lecanora esculenta laffinis</i> Ev.	Павел говорит: «она имеет силу охлаждающую, угашающую теплоту и слегка сушащую»	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.204	Printzen C. et al., 2017; Malíček J. et al., 2017
79	Бобровая струя (секрет семенной железы самца бобра) <i>Castor fiber</i> L.	Горячее от предела третьей до четвертой степени и сухое до второй.	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.197	Czerwinska J. et al., 2017
80	Исфидбаджи (холодец)	Горячее, влажное в пределах первой	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012.с. 232, 392, 566	

81	Куриные яйца	Естество уравновешенное, белок скорее холоден, а желток скорее горяч, оба они влажны	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012.с. 158	
82	Прополис (мум) <i>Propolis</i>	Горячее у предела второй степени, сухое в первой степени	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012.с.92-93	Catchpole O. et al., 2015; Bittencourt M. L.F. et al., 2015
83	Сыворотка «дуга» - «зардоб»	Холодное и сухое	Абу Али ибн Сино (Авиценна). “Сочинения”. Т.13 Канон врачебной науки: Книга вторая. 2012. с.444	
84	Дрожжи (молочные)	Сухое, холодное (жар)	Мирсаидзод Ф. Синоакупунктура 2018, с 16-17.	Gohlke S., et al., 2017

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абу Али ибн Сина. Алвохия. Избранные произведения /Абу Али ибн Сина. - Душанбе: Ирфон, 1980. - С. 317-395 (на таджикском языке).
2. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки /Абу Али ибн Сина. - Кн. III.-Т.2. - Издание второе. - Ташкент: Фан, 1980. - С.339-343.
3. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки /Абу Али ибн Сина. - Кн.III.- Т.1.- Издание второе. -Ташкент: Фан, 1980. - С.640-641.
4. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки /Абу Али ибн Сина. -Кн.V, изд-е второе, Ташкент: Фан, 1980. - С. 114-129, 131-132.
5. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки / Абу Али ибн Сина. - Кн. IV. - Ташкент: Фан, 1980. - С.190
6. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки / Абу Али ибн Сина. - Кн. II.- издание 2-е. -Ташкент: Фан, 1982. - 831С.
7. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Канон врачебной науки / Абу Али ибн Сина. - Т. 13. - Книга вторая. -Душанбе: Дониш, 2012 - С. 480-483, 392-393; 367; 382-385; 323,395; 70-72; 93-95; 312-314; 495-496; 485; 539; 547-548; 636;113-114.
8. Абу Райхан Беруни. Фармакогнозия. Избранные произведения / Абу Райхан Беруни.- Т.IV.- Ташкент, 1973-1100 С.
9. Абумансур Муваффақ ибни Али Хиравӣ. «Гиёҳномаи Абумансури Муваффақ» / Абумансур Муваффақ ибни Али Хиравӣ. - Душанбе: Ирфон, 1989, -188 С.
10. Абубакр ал-Бухори. Хидоят ул-мутааллимин фи-т-тиб / Абубакр ал-Бухори.- Машхад: Изд-во Машхадского Университета, 1992. - 914 С.
11. Абу Мансур Муваффақ. Гиёҳнома («Хакоик-ул-адвия») / Абу Мансур Муваффақ.-Составители и комментарии Ю.Н.Нуралиева и Д.Додалишоева. - Душанбе: Ирфон, 1992.- 192 С.

12. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. «Донишнаме» (Книга Знания) / Абу Али ибн Сина (Авиценна).- Т. первый.-Душанбе: Дониш, 2005 -С. 221-577.
13. Абу Али ибн Сина. Трактат о врачевании. Сочинения / Абу Али ибн Сина. - Том четвёртый.- Душанбе: Дониш, 2008. - С. 583-678.
14. Абу Али ибн Сина. Трактат о пульсе (Рагшиносӣ ё рисола дар набз) / Абу Али ибн Сина.-Сочинения. Том четвёртый. Душанбе: Дониш, 2008. - С. 679-700.
15. Абу Али ибн Сина. Трактат о сердечных лекарствах / Абу Али ибн Сина. Сочинения. Том четвёртый. -Душанбе: Дониш, 2008. - С. 701-764.
16. Абу Али ибн Сина. Трактат о лекарственных средствах / Абу Али ибн Сина.- Сочинения. Том четвёртый. -Душанбе: Дониш, 2008. -С. 825-953.
17. Абу Али ибн Сина. Книга спасения /Абу Али ибн Сина.- Сочинения.-Том III. Душанбе: Дониш, 2010.- С. 30-600.
18. Абу Али Ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 12. Канон врачебной науки / Абу Али ибн Сина.- Книга первая.- Душанбе: Дониш, 2010. – С. 89 - 147 - 267, 269 - 282, 287 - 342, 465 - 569, 100-117; 735 С.
19. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 13. Канон врачебной науки / Абу Али ибн Сина.- Книга вторая. -Душанбе: Дониш, 2012. – С. 480-483, 392-393; 367; 382-385; 323,395; 70-72; 93-95, 312-314; 495-496; 485, 636;113-114.; С. 61 - 817; 958 С.
20. Абу Али ибн Сина (Авиценна). Сочинения. Т. 14. Канон врачебной науки / Абу Али ибн Сина. -Книга третья, часть вторая. -Душанбе: Дониш, 2015 – 1000 С.
21. Абушахманова, А.Х. Фитотерапия гестационного сахарного диабета/ А.Х. Абушахманова, Л.И. Пивень, Т.В. Ким // Вестник КазНМУ. – 2014. –№4. – С. 438-440.
22. Авезов, С.А. Фармакология зверобоя шереховатого: дисс. ...канд.мед. наук: 14.00.25 / Авезов С.А. Л., 1998. –117 с.

23. Айса, Х.А. Вклад Ибн Сины (Авиценны) в терапию витилиго / Х.А.Айса, Ю.Нуралиев, Х.Майдина, М.Шарофова, З.Бахромова.-Душанбе: Контраст, 2014. –344 с.
24. Архипкина, Т.Л. Синдром поликистозных яичников и функция эндотелия/ Т.Л. Архипкина, Л.П. Любимова // Евразийский союз учёных.– 2014. – № 7-3 (7). – С. 11-13.
25. Асфандиярова, Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа/ Н.С. Асфандиярова //Сахарный диабет. –2015.-18(4).–С.12-21.
26. Барнаулов, О.Д. Введение в фитотерапию (Серия «Мир медицины») /О. Д. Барнаулов–СПб.: Издательство «Лань», 1999. - 160 с.
27. Барнаулов, О.Д. Детоксикационная фитотерапия или противоядные свойства лекарственных растений/ О.Д. Барнаулов - М.: Политехника, 2007.- 416 С.
28. Барнаулов, О. Д. Сравнительная оценка противодиабетической активности лекарственных растений порядка Вересковые/ О. Д Барнаулов // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2011.- Т. 9.- № 2.- С. 68 -74.
29. Батрак, Г.А. Характеристика углеводного и липидного обмена при манифестации различных типов сахарного диабета/ Г.А. Батрак// Медицинский совет.- 2015.-№17.- С.114-119.
30. Беловол, А.Н. Биомаркер инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом, сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией и повышенной массой тела / А.Н. Беловол, Л.Р. Бобронникова, Е. В. АльТравнех // Український терапевтичний журнал.-2017.- № 1. - С. 15-20.
31. Биологический энциклопедический словарь. - М.: Советская энциклопедия, 1986.- 242 С.
32. Брагинский, Н.С. Иранское литературное наследие / Н.С. Брагинский.- М: Наука, 1984. - С. 156-164, 170, 172, 188.
33. Бурчаков, Д.И. СиПАП-терапия снижает уровень гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом второго типа и синдромом апноэ сна / Д.И. Бурчаков, А.Ю. Майоров // Медицинский совет. - 2017.- №10. - С. 132-135.

34. Виноградова, Т.А. Полная энциклопедия/ Т.А.Виноградова, Б.Н. Гажёв, В.М. Виноградов, В.К. Мартынов.- Под ред. Б.Н. Гажёва. - М.: Олма-Пресс; СПб.: Нева, Валери СПД, 1998. - 640 С. ISBN 5-224-00074-2.
35. Ганиев, Х.А. Диабетогенное действие маринованных плодов помидора *Lycopersicon esculentum* Mill. / Х.А. Ганиев, Ю.Н. Нуралиев, Т.М.Зубайдова, Н.Ю. Самандаров //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- 2013.- том 11. – С. 42-43.
36. Дейнеко, И.П. Элементный и групповой химический состав коры и древесины осины/ И.П. Дейнеко, Н.М. Фаустова // Химия растительного сырья.- 2015. - №1.- С. 51-62.
37. Дедов, И.И. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / И.И. Дедов, М.В.Шестакова, А.С.Аметов, М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.Ю. Майоров, А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина, О.Ю. Сухарева // Сахарный диабет. –2011. –Т. 4. –С. 6-17.
38. Дедов, И.И. Сахарный диабет–опаснейший вызов мировому сообществу/ И.И. Дедов // Вестн. РАМН. – 2012. –№ 1. –С. 7-13.
39. Дедов, И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений/ И.И. Дедов // Сахарный диабет.–2013.-Т. 3.-С. 2-10.
40. Дедов, И.И. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов/ И.И.Дедов и соавт.// Сахарный диабет, №1, 2015, стр 5-23.
41. Дзюба, В.Ф. Лекарственные растения в фитотерапии: Практическое пособие / В.Ф. Дзюба, В.А. Николаевский, В.М. Щербаков, И.М. Коренская. - Воронеж: Изд-во ВГУ, 2004. - 83 С.
42. Древаль, А.В. Механизмы нарушения обмена глюкозы у лиц с «предиабетом» / А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.В. Триголосова, И.А. Барсуков// Ожирение и Метаболизм.- 2009.-№4.-С. 23-27.

43. Ершова, И.Б. Общие требования к приготовлению настоек, отваров. Дозирование фитопрепаратов / И.Б.Ершова, Т.Ф.Осипова // Фітотерапія від А до Я / Herbal Medicine from A to Z. -2016. №3(12).–С. 123-127.
44. Звенигородская, Л.А. Современные аспекты неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом / Л.А. Звенигородская, М.В.Шинкин //Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2016.- №2.- С.23-28.
45. Зубайдова, Т.М. Фармакология оригонола: автореф. дисс. ... канд.мед.наук: 14.00.25/Зубайдова Точинисо Махмудовна.- Санкт-Петербург, 1993. – 25 С.
46. Зубайдова, Т.М. Применение ферулы вонючей в древне-традиционной и народной медицине/ Т.М. Зубайдова, Дж.Н. Джамshedов, М. Ходжиматов, М.Н. Назаров, С.Д. Исупов, И.А. Загребельный, Н.Ю. Самандаров, П.Ш. Сухробов// Вестник таджикского национального университета.- 2013.-1/2 (106).- С. 204-212.
47. Йорданов, Д. «Фитотерапия»/ Д.Йорданов, П.Николаев, А.Бойчанов.- София: медицина и физкультура, 1970.- 323 С.
48. Казаринова, Н.Н. Поклоняюсь я истине. Абу Али Ибн Сина. Лирика / Н.Н. Казаринова. -М/СПб, 2001. – 200 С.
49. Каримов, У.И. Неизвестное сочинение ар-Рази «Книга тайны тайн»/ У.И. Каримов.- Ташкент: Изд-во АН Уз.ССР, 1957.- 190 С.
50. Кирпичников, М.Э. Цмин, Бессмертник -*Helichrysum* Mill. Флора СССР. В 30 т . Начато при руководстве и под главной редакцией акад. В. Л. Комарова; Ред. тома Б.К.Шишкин / М.Э. Кирпичников. – М.–Л.: Изд-во АН СССР, 1959. – Т. XXV. – С. 415–416.– 630 с.
51. Киселева, Т.Л. Интегративные подходы к научно обоснованной фитотерапии сахарного диабета и созданию специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом 2 типа / Т.Л.Киселева, В.А.Тутельян, А.А.Кочеткова, М.А.Киселева // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье".- 2015.- № 3. – С. 110-120.

52. Козлова, А. П. Профилактика и коррекция нарушений углеводного обмена при сахарном диабете как медико-социальная проблема формирования здорового образа жизни: экспериментальное обоснование / А.П. Козлова, Г.А. Корощенко, И.О. Ломовский, М.С. Головин, Е.И. Гордеева, С.А. Недовесова, Р.И. Айзман // Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. -2019.- выпуск 1.-С. 208-225.
53. Кузьмин, А.Г. Роль дислипидемии в прогрессировании диабетической ретинопатии / А.Г.Кузьмин, С.А.Мартынов, М.В.Шестакова // Медицинский совет. - 2017. - №3. - с. 44-46.
54. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов/ Т.А. Ланг, М. Сесик М. // Практическая Медицина.- 2011. - 480 С. - ISBN: 978-5-98811-173-3, 978-1-930513-69-3
55. Лебедева, Н.О. Фармакогенетика терапии статинами и показатели функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / Н.О.Лебедева, О.К.Викулова, А.Г.Никитин, М.Ш.Шамхалова, М.В.Шестакова, И.И.Дедов// Сахарный диабет.- 2016.- 19(3).- С. 204-211.
56. Макишева, Р.Т. Инсулин и клеточная смерть/ Р.Т. Макишева// Вестник новых медицинских технологий (электрон. изд). -2015.- №2. -С. 2-4.
57. Макишева, Р.Т. Повреждение клеток при сахарном диабете вызвано избыточным действием инсулина / Р.Т. Макишева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. -2016.- №1.- С. 72-81.
58. Матвиенко, М.Г. Определение гликогемоглобина (HbA1c) как информативный тест лабораторной диагностики и оценки эффективности лечения сахарного диабета / М.Г. Матвиенко // «Лабораторная диагностика. Восточная Европа».- 2018.- том 7.- №3. - С. 1-7.
59. Миронов, А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян и др. - М.: Гриф и К, 2012.- 944 С.
60. Мирсаидзода, Ф.Л. Синоакупунктура-акупунктура энергетических осей / Ф.Л. Мирсаидзода.- Душанбе: "ЭР-граф", 2018.- 566 С.

61. Наврузшоев, Д. Биологические особенности ферулы гигантской- *ferula gigantea* В. Fedtsch. в условиях кулябского региона Республики Таджикистан/ Д.Наврузшоев, А.Ф. Хасанов // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. -2016. -№1-3 (200).- С. 239-241.
62. Наджмободи, М. Таърихи тиб дар Ирон пеш аз Ислом / М.Наджмободи.- Техрон, 1992.-1020 С.
63. Никитина, А.С. Элементный состав побегов розмарина лекарственного (*Rosmarinus officinalis* L.), интродуцированного в ботаническом саду Пятигорского медико-фармацевтического института. Фармация и фармакология / А.С. Никитина, З. М. Тохсырова, О.И. Попова. - 2017.- Т. 5.- №6. – С. 581-588.
64. Никонов, Г.К. Основы современной фитотерапии / Г.К. Никонов, Б.М.Мануйлов.- М.:Медицина, 2014.- 334 С.
65. Нуралиев, Ю.Н. «Лекарственные растения» Издание третье / Ю.Н. Нуралиев. - Нижний Новгород, 1989.- 290 С.
66. Нуралиев, Ю.Н. Медицина эпохи Саманидов / Ю.Н.Нуралиев. - Душанбе: Деваштич, 2003 . - 200 С.
67. Нуралиев, Ю.Н. Медицинская система ибн Сины/ Ю.Н.Нуралиев. - Душанбе: Дониш, 2005 – 300 С.
68. Нуралиев, Ю.Н., Шарофова, М.У. Историческое значение учения Ибн Сины о диабете. В кн.: Ибн Сина и культура его эпохи/ Ю.Н. Нуралиев, М.У. Шарофова.- Душанбе: Дониш, 2005.- С. 295-316.
69. Нуралиев, Ю.Н. Предисловие к «Канон врачебной науки» Книга первая / Ю.Н. Нуралиев.- Душанбе: «Дониш», 2010. – С. 5-97.
70. Нуралиев, Ю.Н. Миниканон предиабета / Ю.Н. Нуралиев, М.У. Шарофова.- Душанбе: Контраст, 2011.– 116 С.
71. Нуралиев, Ю.Н. Эндозкология и перспективы терапии предиабета / Ю.Н. Нуралиев, М.У. Шарофова, Х.А. Ганиев.- Душанбе: Шахпар, 2012 - 208 С.

72. Нуралиев, Ю.Н. Когда и почему сок плодов лимона – *Citrus limon* (L.) становятся предиабетогенами / Ю.Н. Нуралиев, М.У. Шарофова, Х.А. Ганиев // Практическая фитотерапия.-2012.- №2. – С. 30-35.
73. Нуралиев, Ю. Диабетогенные факторы риска по Авиценне /Ю.Н. Нуралиев, М.У. Шарофова, Х.А. Ганиев.- Душанбе: Контраст, 2013.-184 С.
74. Нуралиев, Ю.Н. Гепатотоксическое и диабетогенное действие плодов лимона на стыке медицины Авиценны и современной медицины / Ю.Н.Нуралиев, М.У. Шарофова, Х.А. Ганиев и др. //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.-2013.-том 11. – С. 114-115.
75. Нуралиев, Ю.Н. О сущности и тяжёлых последствиях тактики терапии сахарного диабета по принципу «подобное подобным»/ Ю.Н.Нуралиев, М.У. Шарофова, Ш.С. Сагдиева //Вестник Авиценны.- 2015.- 3(64).- С. 151-156.
76. Нуралиев, Ю. Важнейшие лекарственные растения Таджикистана / Ю.Нуралиев, Л.Нуралиев.- Душанбе:Контраст, 2015. – 117 с.
77. Нуралиев, Ю., М. Шарофова, Х. Ганиев, Ш. Сагдиева, Ш. Шарипов. Фитотерапия «Фитобар – эндоекологически-оздоровительные аспекты». Практическое руководство / Ю.Нуралиев, М. Шарофова, Х. Ганиев, Ш. Сагдиева, Ш. Шарипов.- Душанбе: «Бухоро», 2016 – 156 С.
78. Петров, Б.Д. Ибн Сина (Авиценна)/ Б.Д. Петров.- М.: Медицина,1980.-151 С.
79. Пытель, Ю.А.Уратный нефролитиаз / Ю.А. Пытель, И.И. Золотарев. - М.: Медицина, 1995. – 283 С.
80. Попова, Н.В. Дослідження біологічно активних сполук / Н.В. Попова, М.Ф.Ткаченко, П.В. Липовецький //Цмину Піскового Український Медичний Альманах.- 2014.- Том 17.- №1.- С.39-42.
81. «Растительные ресурсы СССР», Кн.1-8.- Ленинград: Наука, 1986-1992.
82. Расулова, М.Р. Лекарственные растения флоры Таджикистана, приводимые в «Каноне» Абуали ибн Сино / М.Р.Расулова, С.Ю. Юнусов // Изв. АН Тадж.ССР.- 1980.- № 3. – С. 55-63.
83. Романенко, И.А. Динамика метаболических показателей, маркеров окислительного стресса и повреждения сосудистой стенки при лечении

- больных ожирением с предиабетом / И.А.Романенко, Т.С. Полятыкина, Н.В. Маврычева, Н.В.Будникова, В.Б. Гринштейн // Клиническая медицина.- 2016.-Т. 94.- №3.- С. 221-224.
84. Салова, Т.Ю. Теоретические аспекты получения биологически активных веществ из растительного и животного сырья / Т.Ю.Салова, Н.Ю.Громова // Успехи современного естествознания.- 2016.- № 3. – С. 39-43.
85. Самбукова, Т.В. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии / Т.В.Самбукова, Б.В.Овчинников, В.П.Ганапольский и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15. – № 2. – С. 56–63. doi: 10. 17816/RCF15256-63.
86. Скворцова, В.В. Противотуберкулезная активность экстракта бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium*) in vitro / В.В.Скворцова, Н.А.Наволокин, Н.В.Полуконова, Е.Манаенкова, Л.Панкратова, М.Курчатова, Г.Н.Маслякова, Н.А.Дурнова // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2015.-Том 78.- №2.- С. 30-33.
87. Соколов, С.Я. «Справочник по лекарственным растениям»/ С.Я. Соколов, И.П. Замотаев. - М.: Медицина, 1984.- 500 С.
88. Соколов, С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей/ С.Я. Соколов .-М.: Медицинское информационное агентство, 2000. - 976 С.
89. Стаценко, М.Е. Особенности морфологии печени при неалкогольной ее болезни в зависимости от степени нарушений углеводного и липидного обмена у больных с ИБС и сердечной недостаточностью/ М.Е.Стаценко, С.В.Туркина, М.А.Косивцова//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.- 2017.-№ 2 (138).- С. 38-44.
90. Танирбергенова, А.А. Распространение сахарного диабета в современном мире / А.А.Танирбергенова, К.А.Тулебаев, Ж.А. Аканов // Вестник Казахского Национального медицинского университета.- 2017.- 2. - С. 377-383.

91. Терновский, В.Н. Ибн Сина / В.Н. Терновский.- М: Наука, 1969.- С. 5-80.
92. Тиктинский О.Л. Уролитиаз / О.Л. Тиктинский. - Л.:Медицина, 1980.- 190 С.
93. «Флора Таджикской ССР».- Ленинград: Наука, 1951-1988.- Т.IX.
94. Хасанов, А.Ф. Фенологические наблюдения *Ferula gigantea* В. Fedtsch. в бассейне Р. Яхсу/ А.Ф. Хасанов, Д.Наврузшоев // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. - 2016. -№1-1 (192).- С. 297-300.
95. Хасанов, А.Ф. Биохимический анализ Ферулы гигантской - *FERULA GIGANTEA* В. FEDTSCH / А.Ф. Хасанов // В сборнике: Инновационный путь развития АПК Сборник научных трудов по материалам XXXIX Международной научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава. ФГБОУ ВО Ярославская ГСХА. - 2016. - С. 129-133.
96. Хаким Майсари. Донишномаи Майсари / Хаким Майсари.- Техрон, 1987. - 370 С. (на тадж.языке).
97. Ходжиматов, М. «Дикорастущие лекарственные растения Таджикистана»/ Ходжиматов М. -Душанбе: Ирфон, 1989.- С.15-16.
98. Хрипун, И.А. Дисфункция эндотелия, как следствие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2 типа / И.А.Хрипун, С.В. Воробьев, В.П. Пузырева, М.В.Харитонов, И.И.Белоусов, М.И.Коган // Современные проблемы науки и образования.- 2015.-№6-0.- С. 220.
99. Цориев, Т.Т. Роль миокинов в межтканевом взаимодействии и регуляции обмена веществ: обзор литературы/ Т.Т. Цориев, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии.- 2016.- №1.- С. 28-34.
- 100.Чеснокова,Л.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом/ Л.В. Чеснокова, И.М. Петров, И.А. Трошина, И.В. Медведева // Ожирение и метаболизм.- 2014. - №2.- С. 17-23.
- 101.Чеботарёва, А.А. Метаболиты оксида азота в тканях, сыворотке крови, мононуклеарных и мезенхимальных стволовых клетках / А.А. Чеботарёва,

- И.А. Комаревцева, Р.М.С. Юсуф и др. // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2016. – № 2. -С. 90-95.
102. Чеснокова, Л.В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом / Л.В. Чеснокова, И.М.Петров, И.А. Трошина, И.В. Медведева // Ожирение и метаболизм.- 2014.- №2.- С. 17-23.
103. Шамсудинов, Ш.Н. Противовоспалительное свойство сухого экстракта Зверобоя продырявленного / Ш.Н. Шамсудинов, С.А. Авезов// Доклады Академии Наук Республики Таджикистан.- 2015.- том 58.- №3.-С. 252-256.
104. Шарофова, М.У. Антидиабетическое средство «Новобет» / М.У. Шарофова //Патент на изобретение ТЈ №45, зарегистрирован в государственном реестре изобретений и опубликован, Душанбе, Республика Таджикистан.
105. Шарофова, М.У. «Способ экспериментального моделирования инсулинорезистентности» / М.У. Шарофова, Ю.Н.Нуралиев, Т.М.Зубайдова, Х.Г.Ганиев, Н.Р.Ганиева // Патент на изобретение, зарегистрирован под №1901282 от 15.02.2019.
- 106.Шарофова, М.У. О некоторых пищевых растениях, рекомендованных Авиценной для лечения диабета / М.У. Шарофова // Вестник Авиценны.- 2006.- №1-2.- С. 420-424.
- 107.Шарофова, М.У. Камеди и камедесмолы, рекомендованные Авиценной для терапии диабета/ М.У. Шарофова, Ю.Н. Нуралиев// В кн.: Фитотерапия, биологически активные вещества естественного происхождения в современной медицине. Мат-лы 6-й Международной научной конференции.Черноголовка.- 2006.- С. 301-307.
108. Шарофова, М.У. Фитотерапия. Методическое пособие по общим вопросам метода фитотерапии/ М.У. Шарофова , Ю.Н.Нуралиев, Ф.Калонов. -Душанбе: Дониш, 2009.-78 С.
109. Шарофова, М.У. Коррекция диабетических метаболических нарушений антидиабетическим сбором «Новобет» / М.У. Шарофова // Здравоохранение Таджикистана,.- 2012.- №2. – С. 58-62.

110. Шарофова, М.У. Влияние фитосбора «Новобет» на метаболический процесс при диабете / М.У. Шарофова .-Е-book на сайте: www.lar-publishing.com, февраль.- 2013. – 155 С.
111. Шарофова, М.У. Учение Ибн Сины о диабетогенезе, тактика общей терапии диабета и антидиабетические средства / М.У. Шарофова, Ю.Н. Нуралиев // Обз. по клин. фармак. и лекарств. терап.- 2014.-Том 12 (3).- С. 64–69.
112. Шарофова, М.У. Тактика терапии диабета по принципу «противоположное противоположным» в «Каноне врачебной науки» Авиценны и её актуальность для современной медицины / М.У. Шарофова, Ю. Н.Нуралиев, Ш.С. Сагдиева // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. -2015.-Т.13.- №3.- С. 63-68.
113. Шарофова, М.У. Опыт Авиценны и возможности улучшения терапии сахарного диабета/ М.У. Шарофова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.- 2017.-Том 15.- № 1.-С. 58-67.
114. Шарофова, М.У. Особенности взаимосвязей фитохимического состава антидиабетических лекарственных растений с их лечебными свойствами / М.У. Шарофова, Ю. Н.Нуралиев, Ш.С. Сагдиева // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. - 2017.-№5.- т.20. – С. 41-48.
115. Шарофова, М.У. Особенности влияния лимонного сока на процесс диабетогенеза/ М.У. Шарофова, Ю.Н.Нуралиев, Х.А.Ганиев // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2018, том 61.- №5. – С. 503-511.
116. Шарофова, М.У. К вопросу о содержании переходных элементов в структурах растений/ М.У. Шарофова, Ш.С.Сагдиева, С.Ф.Абдуллаев, В.А.Маслов, Ф.Рахими, М.Миршахи // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2018.- том 61.- №4.- С. 350-359.
117. Шарофова, М.У. Исследование антидиабетических свойств надземных частей чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) / М.У. Шарофова, Ю.Н. Нуралиев, П.Д. Шабанов, Ш.С. Сагдиева, П.Ш. Сухробов, С.Р. Нуъмонов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. -2018.- 21(10).- С.112–118. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-10-21>

118. Шахсуфбекова, О.М. Изучение сахароснижающих свойства Диатопа и водно-спиртового экстракта клубней топинамбура Сарват (ВСЭКТС) на фоне толерантности к глюкозе (ТТГ) / О.М. Шахсуфбекова, Д.А. Азонов // *Universum: Медицина и фармакология:электрон. научн. журн.* -2016. - №12(34). URL:<http://7universum.com/ru/med/archive/item/4032>
119. Шахсуфбекова, О.М. Гиполипидемические и антиоксидантные свойства густого экстракта клубней топинамбура сортов “Сарват” и “Интерес” при аллоксановом диабете / О.М. Шахсуфбекова, Дж.А. Азонов // *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета.* - 2017. - Том: 17. - №3.- С. 185-189.
120. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома / М.В. Шестакова. - *РМЖ.* - 2001.-№2.– С. 88.
121. Шестакова, М.В. Комментарии эндокринолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007 / М.В. Шестакова // *Сахарный диабет.* – 2008. – Т.11. – №1 – С. 97-99.
122. Abatan, M. Evaluation of the Anti-Inflammatory and Analgesic Activities of Leaf-Extracts of *Sterculia tragacantha* in Rats / M.Abatan, O.Mogbojuri // *FASEB journal.*- 2015.-Vol. 29.- No.1 supplement April.
123. Abdel-Reheem, M.A.T. Anti-microbial, cytotoxicity, and necrotic ripostes of *Pimpinella anisum* essential oil / M.A.T.Abdel-Reheem, M.M. Oraby // *Annals of Agricultural Sciences.*- 2015.- Vol. 60.- Issue 2.- P. 335-340.
124. Abu-Reidah, I. M. HPLC–DAD–ESI-MS/MS screening of bioactive components from *Rhus coriaria* L. (Sumac) fruits / I. M. Abu-Reidah, M.S. Ali-Shtayeh, R.M. Jamous, D. Arraez-Roman, A.Segura-Carretero // *Food Chemistry.*- 2015.- V.166.- P.179–191.
125. Aisa, H.A. Contribution of Ibn Sina (Avicenna) to the therapy of vitiligo / H.A. Aisa,Y. Nuraliev, H. Maidina, M. Sharofova, Z. Bahromova.- *Dushanbe:Contrast,* 2015.- P. 344.

126. Ahmed, S. Antiuro lithiatic potential of globally used medicinal plants belonging to the family Rosaceae / S. Ahmed, S.M.U.Gilani, M.M. Hasan // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.- 2017.- 6(4).- P. 1028-1031.
127. Akhtar, M.F. Genotoxic and cytotoxic action potential of *Terminalia citrina*, a medicinal plant of ethnopharmacological significance /M.F.Akhtar, A.Saleem, A.Sharif, B.Akhtar, M.B.Nasim, S.Peerzada, M. R H.Ijaz, Sh.Ahmed, M. Shabbir, S. Ali, Z.Akbar, U.I. S.S. Hassan // EXCLI Journal. - 2016.- V. 15.- PMC5225684.
128. Alberti, Á. LC-ESI-MS/MS methods in profiling of flavonoid glycosides and phenolic acids in traditional medicinal plants: *Sempervivum tectorum* L. and *Corylus avellana* L. / Á. Alberti: Ph.D. Dissertation.-Budapest, 2014.- <https://doi.org/10.14753/SE.12014.11933>.
129. Al-Snafi, A.E. Nutritional value and pharmacological importance of citrus species grown in Iraq / A.E. Al-Snafi // IOSR Journal of Pharmacy.- 2016.-Vol. 6.- Issue 8 Version. - PP. 76-108.
130. Andrieu, E. Population dynamics of *Paeonia officinalis* in relation to forest closure: From model predictions to practical conservation management / E.Andrieu, A.Besnard, H.Fréville, V.Vaudey, P.Gauthier, J.D.Thompson, M.Debussche // Biological Conservation.- 2017.-Vol. 215.- P. 51-60.
131. Arab, A. Evaluation of Neuroprotective Effect of *Althaea Officinalis* Flower Aqueous and Methanolic Extracts against H₂O₂-Induced Oxidative Stress in PC12 Cells / A.Arab, R.Yazdian-Robati, H.Rezaei-Seresht, M.Ehtesham-Gharaee, F.Soltani // Iranian journal of Pharmaceutical Sciences.- 2017.- Vol. 13.- Issue 1.- P. 49-56.
132. Badawy, M.E.I. Chemical Composition and Antifungal Activity of Essential Oils Isolated from *Cupressus sempervirens* L. and *Juniperus phoenicea* L. grown in Al-Jabel Al-Akhdar Region, Libya against *Botrytis cinerea* / M.E.I. Badawy, I.E.A. Kherallah, A.S.O.Mohareb, M.Z.M.Salem, H.A.Yousef // The Natural Products Journal.– 2017.–Vol. 7.–№ 4.– pp. 298-308 (11)
133. Baghdadi, H.H. The protective effect of *Coriandrum sativum* L. oil against liver

- toxicity induced by Ibuprofen in rats / H.H. Baghdadi, F.M. El-Demerdash, E.H. Radwan, S. Hussein // Journal of Bioscience and Applied Research.- 2016.- Vol.2 .-No.3.- PP.197-202.
134. Bakr, R.O. Characterization of the bioactive constituents of *Nymphaea alba* rhizomes and evaluation of anti-biofilm as well as antioxidant and cytotoxic properties / R.O.Bakr, R.Wasfi, N.Swilam, I.E. Sallam // Journal of Medicinal Plants Research.- 2016.-Vol. 10(26).- P. 390-401.
135. Basu, T. Antioxidant and antiproliferative effects of different solvent fractions from *Terminalia belerica* Roxb. fruit on various cancer cells / T.Basu, S.Panja, N.B.Ghate, D.N. Chaudhuri, N. Mandal // Cytotechnology. - 2017.- Vol. 69.- Issue 2.- P. 201–216.
136. Basheer, I. Short and long term modulation of tissue minerals concentrations following oral administration of black cumin (*Nigella sativa* L.) seed oil to laboratory rats / I. Basheer, I.Z. Qureshi // Phytomedicine.– 2018.–Vol. 39. - P. 56-65.
137. Borochoy-Neori, H. Antioxidant and Antiatherogenic Properties of Phenolic Acid and Flavonol Fractions of Fruits of ‘Amari’ and ‘Hallawi’ Date (*Phoenix dactylifera* L.) / H.Borochoy-Neori, A.Greenberg, N.Volkova, M.Rosenblat, M.Aviram // Varieties Journal of Agricultural and Food Chemistry.- 2015.-Vol. 63 (12).- P. 3189–3195.
138. Bozorov, K. Discovery of diethyl 2,5-diaminothiophene-3,4-dicarboxylate derivatives as potent anticancer and antimicrobial agents and screening of anti-diabetic activity: Synthesis and in vitro biological evaluation. Part 1. / K. Bozorov, H-R Ma, J-Y Zhao, H-Q Zhao, H. Chen, K. Bobakulov, X-L Xin, B. Elmuradov, K. Shakhidoyatov, H.A. Aisa. // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2014.-V.84.- P. 739e745
139. Bittencourt, M.L.F. Metabolite profiling, antioxidant and antibacterial activities of Brazilian propolis: Use of correlation and multivariate analyses to identify potential bioactive compounds / M.L.F.Bittencourt, P.R.Ribeir, R.L.P. Franco, H.W.M.Hilhorst, de R.D.Castro, L.G. Fernandez // Food Research International.-

2015.-Vol. 76.- Part 3.- P. 449-457.

140. Bragg, F. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China /F. Bragg, M.V. Holmes, A.Iona, Y.Guo, H. Du, Y. Chen, Z. Bian, L.Yang, W.Herrington, D.Bennett//Jama.-2017.-317(3).- P. 280-289.
141. Butkute, B. Mineral and Phytochemical Profiles and Antioxidant Activity of Herbal Material from Two Temperate Astragalus Species / B.Butkute, A.Dagilyte, R.Benetis, A.Padarauskas, J.Ceseviliene, V.Olšauskaite, N.LemeDiene // Hindawi BioMed Research International.- 2018.- Article ID 6318630.- 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/6318630>.
142. Caleja, C. Development of a functional dairy food: Exploring bioactive and preservation effects of chamomile (*Matricaria recutita* L.) / C.Caleja, L.Barros, A.L.Antonio, A.Ciric, J.C.M.Barreira, M.Sokovic, M.B.P.P.Oliveira, C.Santos-Buelga, I.C.F.R. Ferreira//Journal of Functional Foods. -2015.-Vol. 16.- P. 114-124.
143. Caleja, C. *Foeniculum vulgare* Mill. as natural conservation enhancer and health promoter by incorporation in cottage cheese/ C. Caleja, L. Barros, A.L. Antonio, A. Ciric, M.Soković et al. // Journal of Functional Foods. -2015.-Vol. 12.- P. 428-438.
144. Carbone, K. Chemometric classification of early-ripening apricot (*Prunus armeniaca*, L.) germplasm based on quality traits, biochemical profiling and in vitro biological activity / K.Carbone, R.Ciccoritti, M.Paliotta, T.Rosato, M.Terlizzi, G.Cipriani //Scientia Horticulturae.- 2018.-Vol. 227.- P. 187-195.
145. Chang, S.W. Phytochemical constituents of *Bistorta manshuriensis* / S.W.Chang, K.H.Kim, I.K.Lee, S.U.Choi, S.Y.Ryu, K.R.Lee // Nat. Prod. Sci. - 2009.- 15.- P. 234–240.
146. Chaphalkar, R. Antioxidants of *Phyllanthus emblica* L. Bark Extract Provide Hepatoprotection against Ethanol-Induced Hepatic Damage: A Comparison with Silymarin /R.Chaphalkar, G.Kishori, A.Yogesh, S. Talekar, O. Kumar, N. Mukesh // Oxidative Medicine and Cellular Longevity.- 2017.- Article ID

3876040, 10 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/3876040>.

147. Chauhan, K.N. Antioxidant activity of different fractions of methanolic extract of young shoots of *Bambusa arundinaceae* / K.N. Chauhan, B.Shah, A.A. Mehta // World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.-2017.- Vol. 6.- Issue 8.- P. 2492-2503
148. Catchpole, O. Antiproliferative activity of New Zealand propolis and phenolic compounds vs human colorectal adenocarcinoma cells / S.Castiglioni, A.Cazzaniga, W.Albisetti, J.A. Maier // Fitoterapia. - 2015.-Vol. 106.- P. 167-174.
149. Choi, O. In vitro antibacterial activity and major bioactive components of *Cinnamomum verum* essential oils against cariogenic bacteria, *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* / O.Choi, S.K.Cho, J.Kim, Ch.G.Park, J.Kim // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.- 2016.-Vol. 6.- Issue 4.- P. 308-314.
150. Conegero, L.D.S. Constituintes químicos de *Alchornea glandulosa* (Euphorbiaceae) / L.D.S.Conegero, R.M.Ide, A.S.Nazari, M.H.Sarragiotto, B.P.Dias Filho, C.V.Nakamura, J.E.D.Carvalho, M.A.Foglio// Quim. Nova.- 2003.- 26.- P. 825–827.
151. Corkey, B. E. Hyperinsulinemia: Cause or Consequence? Banting Lecture 2011/ B. E. Corkey // Diabetes.- 2012. -№61 (1). - P. 4–13.
152. Czerwinska, J. Prepro-orexin and orexin expression in the hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes of free-living Eurasian beavers (*Castor fiber* L.) depends on season / J.Czerwinska, K.Chojnowska, T.Kaminski, I.Bogacka, N.Smolinska, B.Kaminska // Journal of Mammalogy.- 2017.- Vol. 98.- Issue 3.- P. 895–905. <https://doi.org/10.1093/jmammal/gyx041>
153. Dastagir, G. *Glycyrrhiza glabra* L. (Liquorice) / G. Dastagir, M.A. Rizvi // Pak. J. Pharm. Sci.- 2016.-Vol.29.- No.5.- P.1727-1733.
154. Demir F. Chemical and technological properties of rose (*Rosa canina* L.) fruits grown wild in Turkey / F. Demir, M.Özcan // March 2001.-Vol. 47.- Issue 4.- P. 333-336.

155. Didukh, M.Ya. Biomorphological and Anatomic Researches of *Nymphaea alba*, *Nuphar lutea* and *Nuphar pumila* in Outdoor and Indoor Ponds in the A. V. Fomin Botanical Garden / M.Ya. Didukh, G.Ya. Didukh, T.P. Mazur, N.V. Nuzhyna // *Hydrobiological Journal*.- 2017.- Vol. 53.- Issue 3.- P. 52-59.
156. Dosdall, R. Characterization of fungi of the genus *Mycena* isolated from houses thatched with *Phragmites communis* Trin. in Northern Germany: Enzyme pattern and reed decay / R.Dosdall, V.Hahn, F.Preuß, H.Kreisel, J.Miersch, F.Schauer // *International Biodeterioration & Biodegradation*.- 2014.- Vol. 96.- P. 174-180.
157. Dr Mustafa, S. Efficacy of Herbal Formulation (Containing *Acacia Arabica* & *Butea Frondosa*) In Treatment of Post-Natal Backache PARIPEX / S.Dr Mustafa // *Indian journal of research*.- 2016.-Vol 5.- No 11.
158. Chakroun, M. Evaluation of anti-diabetic and anti-tumoral activities of bioactive compounds from *Phoenix dactylifera* L's leaf: In vitro and in vivo approach / M.Chakroun, B.Khemakhem, H.B.Mabrouk, H.El Abed, M.Makni, M.Bouaziz, N.Drira, N.Marrakchi, H.Mejdoub // *Biomed. Pharmacother.* - 2016.- V.84 - P. 415–422.
159. Edirs, S. Optimization of Extraction Process for Antidiabetic and Antioxidant Activities of *Kursi Wufarikun Ziyabit* Using Response Surface Methodology and Quantitative Analysis of Main Components / S. Edirs, A. Turak, S.Numonov, X.Xin, H.A. Aisa // *Evid.-Based Complement. Altern. Med. ECAM*.- 2017.- 6761719.
160. Elhassan, G.O.M. Chemical constituents of *euphorbia polyacantha* Boiss and their immunomodulatory properties / G.O.M.Elhassan, A.Adhikari, O.M.Abdalla, A.Shukrulla, A.Khalid, I.M.Choudhary, M.A.Mesaik, S.Yagi // *Rec. Nat. Prod.*- 2015.- 9.- P. 146–152.
161. Elnatan, D. Calcium binding to a remote site can replace magnesium as cofactor for mitochondrial Hsp90 (TRAP1) ATPase activity / D.Elnatan, D.A. Agard // *J. Biol Chem.* -2018.- 31.-293(35).- P.13717-13724. doi: 10.1074/jbc.RA118.003562.

162. Fatmah, A. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetic Complications / A.Fatmah Matough, Siti B Budin, A.H. Zariyantey, N.Alwahaibi, J. Mohamed, S. Qaboos // Univ Med J. -2012. -№12(1). -P. 5–18.
163. Felipe, D.F. Phytochemical analysis of *Pfaffia glomerata* inflorescences by LC-ESI-MS/MS / D.F. Felipe, L.Z.S. Brambilla, C.Porto, E.J. Pilau, D.A.G. Cortez // Molecules. -2014.- 19.- P.15720-15734.
164. Ferit, C. Determination of phenolic compounds, antioxidant capacity and organic acids contents of *Prunus domestica* L., *Prunus cerasifera* Ehrh. and *Prunus spinosa* L. fruits by HPLC/ C. Ferit, G. Muttalip, A.Sevket, M.Ferhad, E. Sezai, G.M. Kenan, C.Ihsan //Acta Chromatographica. - 2017.-Vol. 29/- Issue 4. <https://doi.org/10.1556/1326.2017.00327>
165. Feyzabadi, Z. Critical Review on Phytochemistry, Pharmacology of *Viola odorata* L. and Related Multipotential Products in Traditional Persian Medicine / Z.Feyzabadi, F.Ghorbani, Y.Vazani, M.M.Zarshenas // Phytotherapy Research.- 2017.-Vol. 31.- Issue 11.- P. 1669–1675.
166. Fullmer, T.M. Insulin suppresses ischemic preconditioning-mediated cardioprotection through Akt-dependent mechanisms / T.M. Fullmer, S.Pei, Y. Zhu et al. // J Mol Cell Cardiol. -2013. -№64. -P.20–29.
167. Finucci, G. Clinical Assessment of the Activity and the Tolerability of a *Triticum Vulgare* Extract-Containing Medical Device in Patients with Haemorrhoids / G.Finucci, G.Saponati // Global Journal of Surgery.-2015.-Vol. 3.- No.1.- P. 8-11.
168. Francisco, A. Growth performance, carcass and meat quality of lambs supplemented with increasing levels of a tanniferous bush (*Cistus ladanifer* L.) and vegetable oils / A. Francisco, M.T. Dentinho, S.P. Alves, P.V. Portugal, F. Fernandes, S. Sengo, E. Jerónimo, M.A. Oliveira, P. Costa, A.Sequeira, R.J.B. Bessa, J. Santos-Silva // Journal of Meat Science. -2015.-Vol. 100.- P. 275-282.
169. Firdose, R. Kolar. Phytochemical and antioxidant properties of some *Cassia* species /R.K.Firdose, L.G. Chaya, M.M. Khudavand, M.S. Choudhari, S.B. Patil // Natural Product Research Formerly Natural Product Letters.– 2018.–Vol. 32.– Issue 11.– P. 1324-1328.

170. Fu, D. Phylogenetic relationships among five species of *Armeniaca* Scop. (Rosaceae) using microsatellites (SSRs) and capillary electrophoresis / D.Fu, L.Ma, Y.Qin, M.Liu, H.Zhao, G.Zhu // *Journal of Forestry Research*. -2016.- Vol. 27.-Issue 5.- P. 1077–1083.
171. Gohlke, S. In Vitro and In Vivo Studies on the Structural Organization of Chs3 from *Saccharomyces cerevisiae* / S.Gohlke, S.Muthukrishnan, H.Merzendorfer // *International Journal of Molecular Science*. -2017.-Vol. 18.- Issue 4.
172. Gangwar, M. *Mallotus philippinensis* Muell. Arg (Euphorbiaceae): Ethnopharmacology and Phytochemistry / M.Gangwar, R.K.Goel, G.Nath // *Review. Biomed Research International*.- 2014.- 2014.- 213973. Published online 2014 Jul 8. doi: 10. 1155/2014/213973.
173. Gonzalez-Bulnes, A. S. Nature and Nurture in the Early-Life Origins of Metabolic Syndrome / A.S. Gonzalez-Bulnes Astiz, C. Ovilo, C. Garcia-Contreras, M. Vazquez-Gomez// *Current pharmaceutical biotechnology*.- 2016.- 17(7).- P. 573-586.
174. González-García, E. Fractionation and identification of antioxidant and angiotensin-converting enzyme-inhibitory peptides obtained from plum (*Prunus domestica* L.) stones / E.González-García, P.Puchalska, M.L.Marina, M.C.García // *Journal of Functional Foods*. - 2015.-Vol. 19, Part A.- P. 376-384.
175. González-Centeno, M.R. Effect of power ultrasound application on aqueous extraction of phenolic compounds and antioxidant capacity from grape pomace (*Vitis vinifera* L.): Experimental kinetics and modeling / M.R.González-Centeno, F.Comas-Serra, A.Femenia, C.Rosselló, S.Simal // *Journal of Ultrasonics Sonochemistry*.- 2015.-Vol. 22.- P. 506-514.
176. Goupy, P. Antioxidant composition and activity of barley (*Hordeum vulgare*) and malt extracts and of isolated phenolic compounds / P.Goupy, M.Hugues, P.Boivin, M.Josèphe Amiot // *Science of Food and Agriculture*.- 2014.-Vol. 79.- Issue 12.- P. 1625–1634.
177. Ghafari, S. The Herbal Medicine Proposed by Iranian Traditional Medicine

- (Persian Medicine) for Treatment of Primary Dysmenorrhea / S.Ghafari, Z.Tavakoli, P.Shirooyeh, R.N.Meybodi, E.Behmanesh, R.Mokaberinejad, M. Tansaz, Sh.Fahimi // A Review Traditional and Integrative Medicine.- 2018. - 3(1).- P. 30-42.
178. Ghrairi, F. Biochemical composition and nutritional evaluation of Barley Rihane (*Hordeum vulgare* L.) / F.Ghrairi, A.El. Arem, S.Medimagh, M.El. Felah, Ben H.Salem, L.Achour // African Jurnal of Traditional Complementary Alternative Medicine.- 2017.- Vol. 14(1).- PMC5411883.
179. Ibrahim, R.M. HPLC-DAD-MS/MS profiling of phenolics from *Securigera securidaca* flowers and its anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic activities / Ibrahim, R.M, El-Halawany AM, Saleh DO, El Naggar EMB, El-Shabrawy AE, El-Hawary SS. // Rev. Bras. Pharmacogn. -2015.- 25.- P.134-141.
180. Imanbayeva, A. A. Anatomical organization of above- and underground organs of *Ferula foetida* (Bunge) Regel in Mangistau natural populations / A.A.Imanbayeva, K.N.Sarsenbayev, M.S.Sagyndykova // Contemporary Problems of Ecology. - 2015.- Vol. 8.- Issue 6.- P. 743–753.
181. Inoue, Sh. cDNA cloning and characterization of UDP-glucosyltransferase from *Indigofera tinctoria* / Sh.Inoue, R.Morita, S.T.Thul, B. K.Sarangi, Y.Minami // Biochemistry and Molecular Biology.- 2017.-Vol. 31.- No.1 supplement.
182. Jaradat, N.A. Analysis of the antioxidant potential in aerial parts of *Trigonella arabica* and *Trigonella berythea* grown widely in Palestine: A comparative study / N.A.Jaradat, R.Shawahna, F.Hussein, S.Al-Lahham // Eur. J. Integr. Med. -2016.- 8.- P. 623–630.
183. Jahromi, M.A.F. Volatile Composition, Antimicrobial and free radical scavenging activities of essential oil and total extract of *Helichrysum leucocephalum* Boiss./ M.A.F. Jahromi, S.De Shahri, S.F. Samani // Trends in Pharmaceutical Sciences.- 2017.- 3(3).- P. 193-200.

184. Jiang, L. Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum scabrum* L. / L.Jiang, S. Numonov, Kh.Bobakulov, M. N. Qureshi, H.Zhao, H.A. Aisa // *Molecules*.- 2015.- 20(6).- P. 11257-11271.
185. Habibatni, S. Antioxidant and antibacterial activity of extract and phases from stems of *Spartium Junceum* L. growing in Algeria / S.Habibatni, N.Miceli, G.Ginestra, Z.Maameri, C.Bisignano, C.F.Acciola, M.Utczas, L.Mondello, S.Anwar, S.Benayache, D.Zama, F.Benayache, M.F.Taviano // *International journal of Phytomedicine*. - 2016.-Vol 8.- No1.
186. Hassanein, H.D. Chemical Diversity of Essential Oils from *Cyperus articulatus*, *Cyperus esculentus* and *Cyperus papyrus* / H.D.Hassanein, N.M.Nazif, A.A.Shahat, F.M.Hammouda, El-Sayed, A.Aboutable, M.A.Saleh // *Journal of Essential Oil Bearing Plants*.- 2014.-Vol. 17. - Issue 2. -P. 251-264.
187. Halgren, T.A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94 / T.A. Halgren // *J. Comput. Chem*. -1996.- 17.- P. 490–519.
188. Han Y. Discovery of [(3-bromo-7-cyano-2-naphthyl)(difluoro)methyl]phosphonic acid, a potent and orally active small molecule PTP1B inhibitor / Y.Han, M. Belley, C.I. Bayly, J.Colucci, C.Dufresne, A.Giroux, C.K. Lau, Y. Leblanc, D.McKay, M.Therien, M.-C. Wilson, K. Skorey, C.-C. Chan, G. Scapin, B.P. Kennedy // *Bioorg. Med. Chem. Lett*.- 2008.- 18.- P. 3200–3205.
189. Haghgoo, R. Antibacterial Effects of Different Concentrations of *Althaea officinalis* Root Extract versus 0.2% Chlorhexidine and Penicillin on *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* (In vitro) / R.Haghgoo, M.Mehran, E.Afshari, H.Farajian Zadeh, M.Ahmadvand // *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*. -2017.- 7(4).- P. 180–185.
190. Honmore, V.S. In vitro and ex vivo antitubercular activity of diarylheptanoids from the rhizomes of *Alpinia officinarum* Hance / V.S.Honmore, S.R.Rojatkar, L.U.Nawale, M.A.Arkile, V.A.D.Natu, D.Sarkar // *Journal Natural Product Research. Formerly Natural Product Letters*. -2016.-Volume 30. - Issue 24.

191. Hossain, M.B. Characterization of phenolic composition in Lamiaceae spices by LC-ESI-MS/MS / M.B. Hossain, D.K. Rai, N.P. Brunton, A.B. Martin-Diana, C. Barry-Ryan // J Agric. Food Chem.- 2010.- V.58.- P.10576-10581.
192. Hosseinkhani, A. Analysis of six populations of *Commiphora myrrha* (Nees) Engl. / A. Hosseinkhani, F. Ghavidel, A. Mohagheghzadeh, M.M. Zarshenas // Oleo-gum resin trends in pharmaceutical sciences.- 2017.-Vol. 3.- No1.
193. Hosseinian, F. Biological Effect of Antioxidant Fiber from Common Beans (*Phaseolus vulgaris* L.) / F.Hosseinian, B.D.Oomah, R.Campos-Vega, D.A.Luna-Vital, A.K.Ramírez-Jiménez, M.Gaytan-Martinez, L.Mojica, G.Loarca-Piña // Dietary Fiber Functionality in Food and Nutraceuticals: From Plant to Gut. Published Online: 23 DEC 2016/ DOI: 10. 1002/9781119138105. ch5.
194. Hmid, I. Comparative study of phenolic compounds and their antioxidant attributes of eighteen pomegranate (*Punica granatum* L.) cultivars grown in Morocco / I.Hmid, E D.lothmani, H.Hanine, A.Oukabli, E.Mehinagic // Arabian Journal of Chemistry.- 2017.-Vol. 10.- Supplement 2.- P. S2675-S2684.
195. Home, P.D. Efficacy and tolerability of albiglutide versus placebo or pioglitazone over 1 year in people with type 2 diabetes currently taking metformin and glimepiride: HARMONY 5/ P.D. Home et al. // Diabetes Obes. Metab. -2015.- V.17.- P.179–187.
196. Hu, Q.P. Chemical Composition, Antioxidant, DNA Damage Protective, Cytotoxic and Antibacterial Activities of *Cyperus rotundus* Rhizomes Essential Oil against Foodborne Pathogens / Q.P.Hu, X.M.Cao, D.L.Hao, L.L.Zhang // Journal Scientific Reports. - 2017.-Vol.7.- Article number: 45231. doi: 10. 1038/srep45231.
197. Ior, L. D. Ethnobotanical survey of plants used in the management of mental illnesses in some selected local government areas of Plateau State, Nigeria / L.D.Ior, S.O.Otimenyin, V.A.Okwori, D.M.Umar // Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy.- 2017.- V. 9(10).- P. 146-156. DOI: 10. 5897/JPP2017. 0464.
198. Jaffri Sh.B. *Prunus cerasifera* Ehrh. fabricated ZnO nano falcates and its photocatalytic and dose dependent in vitro bio-activity. Photodegradation and

- antimicrobial potential of biogenic ZnO nano falcates / Sh.B. Jaffri, Kh. Sh. Ahmad // Open Chemistry. - 2018. - Volume 16.- issue 1. Published Online: -03-07 | DOI: <https://doi.org/10.1515/chem-2018-0022>
199. Jahromi, M.A.F. Volatile Composition, Antimicrobial and free radical scavenging activities of essential oil and total extract of *Helichrysum leucocephalum* Boiss / M.A.F.Jahromi, S.De Shahri, S.F. Samani // Trends in Pharmaceutical Sciences.- 2017.- V. 3(3).- P. 193-200.
200. Jiang, L. Phytochemical Profiling and Evaluation of Pharmacological Activities of *Hypericum scabrum* L. / L. Jiang, S. Numonov, K. Bobakulov, M. N. Qureshi, H. Zhao, H.A. Aisa. // Molecules. - 2015.- V. 20.- P. 11257-11271. doi:10.3390/molecules200611257
201. Kalaivani, V.V. Uddandraoobese potential of *Cucurbita maxima* seeds oil: effect on lipid profile and histoarchitecture in high fat diet induced obese rats. Journal Natural Product Research / V.V.Kalaivani, S.Uddandrao, P.Brahmanaidu, G.Saravanan, P.R. Nivedha, P.Tamilmani, K. Swapna, S.Vadivukkarasi // Formerly Natural Product Letters. - 2017.-P. 1-4.
202. Kharea, S. *Rosa damascena* restrains *Plasmodium falciparum* progression in vitro and impedes malaria pathogenesis in murine model / S.Kharea, M.Guptab, S.H. Cheemaa, A.K. Mauryaa, Routb P., M.P. Darokara, A.Pal // Biomedicine & Pharmacotherapy. -2018.- Vol 97.- P.1654-1662.
203. Kchaou, W. Phenolic profile, antibacterial and cytotoxic properties of second grade date extract from Tunisian cultivars (*Phoenix dactylifera* L.) / W.Kchaou, F.Abbès, R.B.Mansour, C.Blecker, H.Attia, S.Besbes // Food Chemistry. -2016.- Vol. 194- P. 1048-1055.
204. Kim, E.S. Serum uric acid level is associated with metabolic syndrome and microalbuminuria in Korean patients with type 2 diabetes mellitus / E.S. Kim, H.S.Kwon, C.W.Ahn, D.J. Lim, J.A.Shin, S.H. Lee, J.H.Cho, K.H. Yoon, M.I. Kang, B.Y.Cha, H.Y. Son // Journal of Diabetes and its Complications. - 2011.-Vol.25.- Issue 5.- P. 309-313.

205. Kim, W.J. High-normal serum uric acid predicts the development of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus and preserved kidney function /W.J. Kim, S.S. Kim, M.J.Bae, Y.S. Yi, Y.K.Jeon, B.H.Kim, S.H.Song, I.J.Kim, Y.K.Kim // Journal of Diabetes and its Complications.- 2014.-Vol. 28.- Issue 2.- P. 130-13.
206. Kollia, E. Antioxidant activity of *Cynara scolymus* L. and *Cynara cardunculus* L. extracts obtained by different extraction techniques / E.Kollia, P.Markaki, P.Zoumpoulakis, Ch.Proestos // Journal Natural Product Research Formerly Natural Product Letters. -2017.- Vol.31. - Issue 10.
207. Kooti, W. The role of medicinal plants in the treatment of diabetes / W.Kooti, M.Farokhipour, Z. Asadzadeh et al. // Electron. Physician.- 2016.-V. 8.- P.1832–1842.
208. Kováčik, P. Determination of the carrot (*Daucus carota* l.) Yields parameters by vermicompost and earthworms (*Eisenia foetida*) / P.Kováčik, P.Šalamún, S.Smoleň, P. Škarpa, V.Šimanský, Ľ.Moravčík // Potravinárstvo Slovak Journal of Food Sciences .– 2018.- Vol. 12.- no.1.- P. 520-526.
209. Köse, L.P. LC–MS/MS analysis, antioxidant and anticholinergic properties of galanga (*Alpinia officinarum* Hance) rhizomes / L.P.Köse, İ.Gülçin, A.C.Gören, J.Namiesnik, A.L. Martinez-Ayala, S.Gorinstein // Industrial Crops and Products.- 2015.-Vol. 74.- P. 712-721.
210. Krishnan, N. PTP1B inhibition suggests a therapeutic strategy for Rett syndrome / N.Krishnan, K. Krishnan, C.R. Connors, M.S. Choy, R.Page, W.Peti, L.Van Aelst, S.D. Shea, N.K. Tonks // J. Clin. Investig.- 2015.- V. 125.- P. 3163–3177.
211. Kumar, V. Meiosis and Chromosomal Status in the Genus *Lactuca* L. from Western Himalayas (India) / V.Kumar, S.Y. Rasheed, T.H. Gupta, P.K. Rana, M.Kaur, R.C. Male Gupta // Cytologia. – 2018.– Vol .83. –P. 311-316.
212. Kuznetsova, S.A.Obtaining Veterinary Preparations from Aspen Bark and the Study of their Therapeutic and Prophylactic Properties in Experimental Escherichiosis of Animals / S.A. Kuznetsova, G.P. Skvortsova, A.A. Morozc, I.V. Korolkovaa, S.A. Schislenkoc, V.A. Levdanskya, B.N. Kuznetsova, N.V.

- Chesnokov // Journal of Siberian Federal University. Chemistry.- 2018.- V.4 (11).- P. 604-615.
213. Lahiri, R. Genetics of alkaloids in poppy straw with other morphological traits in opium poppy (*Papaver somniferum* L.) / R.Lahiri, R.K.Lal, S.Sarkar, D.Kumar, B.K.Dubey, Sh.Shukla, S.Singh // Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. -2017.-Vol. 7.- P. 74-83.
214. Lawrence, R. Antibacterial Activity of *Acacia arabica* (Bark) Extract against selected Multi Drug Resistant Pathogenic Bacteria / R.Lawrence, E.Jeyakumar, A.Gupta // International journal of Current Microbiology and Applied Sciences. - 2015.- Special Issue-1.-P. 213-222. ISSN: 2319-7706
215. Li, Y. Evaluation of Cellular Antioxidant and Antiproliferative Activities of Five Main *Phyllanthus Emblica* L. Cultivars in China / Y.Li, H.Y.Sun, X.Y.Yu, D.Liu, H.X.Wan // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.- 2015.-Vol. 77(3).- P. 274–282.
216. Liu, M. Chemical constituents of the ethyl acetate extract of *Belamcanda chinensis* (L.) DC roots and their antitumor activities / M.Liu, S.Yang, L.Jin, D.Hu, Z.Wu, S.Yang // Molecules.- 2012.- V. 17.- P. 6156–6169.
217. Liu, Y. Anthocyanin increases adiponectin secretion and protects against diabetes-related endothelial dysfunction / Y.Liu, D.Li, Y.Zhang, R.Sun, M.Xia // American journal of physiology. Endocrinology and metabolism.- 2014.- Vol. 306.- Issue 8.- P. E975-E988.
218. Lawrence, R. Antibacterial Activity of *Acacia arabica* (Bark) Extract against selected Multi Drug Resistant Pathogenic Bacteria / R.Lawrence, E.Jeyakumar, A.Gupta // International journal of Current Microbiology and Applied Sciences. - 2015.- Special Issue-1.- P. 213-222. -ISSN: 2319-7706
219. Lee, D.Y. New polyhydroxytriterpenoid derivatives from fruits of *Terminalia chebula* Retz. and their α -glucosidase and α -amylase inhibitory activity / D.Y. Lee, H.Yang, H.W.Kim, S.H.Sung // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.- 2017.-Vol.27.- Issue 1.- P. 34-39.

220. Loizzo, M. R. Chemical Profile and Antioxidant Properties of Extracts and Essential Oils from Citrus × limon (L.) Burm. / M.R.Loizzo, R.Tundis, M.Bonesi, G.Di Sanzo, A. Verardi, C.G.Lopresto, A.Pugliese, F.Menichini, R.Balducchi, V.Calabrò // *Femminello Comune Chemictry and biodiversity journal*.- 2016. - Vol. 13.- Issue 5.- P. 571–581.
221. Lukova, P.K. Comparison of structure and antioxidant activity of polysaccharides extracted from the leaves of *Plantago major* L., *P. media* L. and *P. lanceolata* L. Bulgarian / P.K.Lukova, D.P.Karcheva-Bahchevanska, M.M.Nikolova, I. N.Iliev, R.D.Mladenov // *Chemical Communications*.- 2017.- Vol. 49.- Special Issue D.- P. 282– 288.
222. Luna-Vital, D.A. Biological potential of protein hydrolysates and peptides from common bean (*Phaseolus vulgaris* L.): A review / D.A.Luna-Vital, L.Mojica, E.González de Mejía, S.Mendoza, G.Loarca-Piña // *Food Research International*.- 2015.-Vol. 76.- Part 1.- P. 39-50.
223. Lytvyn, Y. Uric Acid as a Biomarker and a Therapeutic Target in Diabetes / Y.Lytvyn, B.A. Perkins, D.Z.I. // *Cherney Canadian Journal of Diabetes*.- 2015.- Vol. 39.- Issue 3.- P. 239-246.
224. Maietta, M. Cretan tea (*Origanum dictamnus* L.) as a functional beverage: an investigation on antiglycative and carbonyl trapping activities / M. Maietta, R. Colombo, F. Coranab, A.Papetti // *Food Funct*.- 2018.-V. 9.- P. 1545-1556.
225. Malíček, J. Corticolous soresdiate *Lecanora* species (*Lecanoraceae*, *Ascomycota*) containing atranorin in Europe / J.Malíček, F.Berger, Z.Palice, J.Vondrák // *The Lichenologist Journal*. -2017.-Vol.49.- Issue 5.- P. 431-455.
226. Mamadalieva, N.Z. Aromatic Medicinal Plants of the *Lamiaceae* Family from Uzbekistan: Ethnopharmacology, Essential Oils Composition, and Biological Activities / N.Z. Mamadalieva, D.Kh. Akramov, E.Ovidi, A.Tiezzi, L.Nahar, Sh.S. Azimova, D.S.Sarker // *Medicines*.- 2017.- V. 4(1).- P. 8; <https://doi.org/10.3390/medicines4010008>.

227. Mandal, Sh. Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil: Chemistry and biological activity / Sh.Mandal, M.Mandal // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.- 2015.-Vol. 5.- Issue 6.- P. 421-428.
228. Manosalva, L. Antibacterial Activity of Alkaloid Fractions from *Berberis microphylla* G. Forst and Study of Synergism with Ampicillin and Cephalothin / L.Manosalva , A.Mutis , A.Urzúa , V.Fajardo, A.Quiroz // Molecules.- 2016.- V. 21(1).- 76. doi: 10. 3390/ molecules 21010076.
229. Martin, M.A. Antidiabetic actions of cocoa flavanols / M.A. Martin, L. Goya, S.Ramos // Mol. Nutr. Food Res. -2016. - V.60.- P. 1756–1769.
230. Martins, N. Susceptibility testing of *Candida albicans* and *Candida glabrata* to *Glycyrrhiza glabra* L. / N. Martins, S. Costa-Oliveira, L.D.R.Melo, I.C.Ferreira, F.R.J. Azeredo, M.Henriques, S.Silva // Industrial Crops and Products.- 2017. - Vol. 108 .- P. 480-484.
231. Mena, P. Rapid and comprehensive evaluation of (poly) phenolic compounds in pomegranate (*Punica granatum* L.) juice by UHPLC-MSN / P. Mena, L. Calani, C. Dall'Asta, G. Galaverna, C. Garcia-Viguera, R. Bruni et al. // Molecules. - 2012.- V.17.- P.14821-14840.
232. Miraj, S. A systematic review of the relationship between dysentery (sue Mizaj) and treatments and management of diseases (Ilaj and Eslah-e-Mizaj) / S.Miraj, S. Alesaeidi, S. Kiani // Electronic Physician 2016.- V.8(12).- P. 3378.
233. Miroddi, M. Review of Clinical Pharmacology of *Aloe vera* L. in the Treatment of Psoriasis / M.Miroddi, M.Navarra, F.Calapai, F.Mancari, S.V.Giofrè, S.Gangemi, G.Calapai // Phytother Res.- 2015.-Vol. 29.- Issue 5.- P. 648–655.
234. Montoro, P. Metabolic profiling of roots of liquorice (*Glycyrrhiza glabra*) from different geographical areas by ESI/MS/MS and determination of major metabolites by LC-ESI/MS and LC-ESI/MS/MS / P.Montoro, M.Maldinia, M. Russob, S. Postorinoc, S.Piacentea, C. // Pizzaa Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.- 2011.-V.54.- P. 535–544.
235. Mohamed, A.A. Chemical composition of essential oil and in vitro antioxidant and antimicrobial activities of crude extracts of *Commiphora myrrha* resin. /

- A.A.Mohamed, S.I.Ali, F.K.EL-Baz, A.K.Hegazy, M.A.Kord // Industrial Crops and Products.- 2014.-Vol.57.- P.10-16.
236. Mohammed, A. Phytochemistry, antioxidative and antidiabetic effects of various parts of eugenia caryophyllata thunb. in vitro / A.Mohammed, N.A.Koorbanally, Md.Sh.Islam // Acta Poloniae Pharmaceutica- Drug Research.- 2015.-Vol. 72.- No. 6.- P. 1201-1215.
237. Morshedloo, M.R. (*Rhus coriaria* L.) fruit: Essential oil variability in Iranian populations / M.R.Morshedloo, F.Maggi, H.T.Neko, M.Aghdam, S. Sumac // Industrial Crops and Products.- 2018.-Vol. 111.- P.1-7.
238. Mudrik, E.A. Spatial distribution of intron 2 of nad1 gene haplotypes in populations of Norway and Siberian spruce (*Picea abies*–*P. obovata*) species complex/E.A.Mudrik, T.A.Polyakova, A.V.Shatokhina, G.N.Bondarenko, D.V.Politov//Russian Journal of Genetics.-2015.-Vol.-51.- Issue 10.- P. 957–965.
239. Muhammad, G. Plant Genus Rich in Bioactives for Pharmaceuticals / G.Muhammad, M.A.Hussain, F.Anwar, M.Ashraf, A.H. Gilani, A. Alhagi // Phytother Res. -2015. Vol. 29.- Issue 1.- P. 1–13.
240. Muziri, T. Microstructure analysis and detection of mealiness in ‘Forelle’ pear (*Pyrus communis*L.) by means of X-ray computed tomography / T.Muziri, K.I.Theron, D.Cantre, Zi. Wang, P.Verboven, B.M.Nicolaib, E.M. Crouch // Postharvest Biology and Technology.- 2016.-Vol.120.- P. 145-156.
241. Nada, R.M. photosynthesis and stress-inducible genes of *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steudel from different habitats / R.M.Nada, A.H.Khedr, A.Serag M.S. El-Nagar, N.A. Growth // Aquatic Botany.- 2015.-Vol.- 124.- P. 54-62.
242. Nafeesa, Z. Procoagulant serine glycoprotease from *Cucumis sativus*L.: action on human fibrinogen and fibrin clot / Z.Nafeesa, B.R.Shivalingu, K.N.Neema, R.R.Achar, B.K.Venkatesh, V. Hanchinal, B.S.Priya, S.Nanjunda, Swamy. // Journal 3 Biotech. - 2017.- V. 7.- P. 96.

243. Nguyen, K.V. Chemical constituents of the lichen *Usnea baileyi* (Stirt.) Zalbr / K.V.Nguyen, T.H.Duong, K.P.P.Nguyen, E.Sangvichen, P.Wonganan, W.Chavasiri // *Tetrahedron Letters*.- 2018.-Vol. 59.- Issue 14.- P. 1348-1351.
244. Nolan, C.J. Insulin Resistance as a Physiological Defense Against Metabolic Stress: Implications for the Management of Subsets of Type 2 Diabetes / C.J. Nolan, N.B. Ruderman, S.E. Kahn, O.Pedersen, M.Prentki // *Diabetes*.- 2015. - Vol. 64. -№3. -P. 673–686.
245. Numonov, S.R. A triterpenoid and flavonoids from *Dracocephalum heterophyllum* / S.R. Numonov, S.K. Usmanova, H.A. Aisa // *Chemistry of Natural Compounds*.- 2013.-Vol. 48.- № 6.- P.1109-1110.
246. Numonov, S. Evaluation of the chemical profile and pharmacological activities of propolis from Tajikistan / S.Numonov, M.Bakri, K.Bobakulov, M. Nasimullah, F.S. Qureshi, A. Dustov // *American Journal of Essential Oils and Natural Products*.- 2016.- V.4 (2).- P.12-16.
247. Numonov, S. Evaluation of the Antidiabetic Activity and Chemical Composition of *Geranium collinum* Root Extracts—Computational and Experimental Investigations / S. Numonov, S.Edirs, K.Bobakulov, M.N. Qureshi, K.Bozorov, F.Sharopov, N. Setzer William, H. Zhao, M. Habasi, M. Sharofova, H.Aisa // *Molecules*.- 2017. -V.22 (6).- P. 983.
248. Oboh, G. Influence of gallic acid on α -amylase and α -glucosidase inhibitory properties of acarbose / G.Oboh, O.B.Ogunsuyi, M.D.Ogunbadejo, S.A. Adefegha // *J. Food Drug Anal.* -2016.- V.24.- P. 627–634.
249. Ohmi, S. Analysis of factors influencing glucose tolerance in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease / S.Ohmi, M.Ono, H.Takata et al. *Diabetol. Metab. Syndr.*- 2017.- V. 9.- P. 65.
250. Ouerghemmi, S. Comparative study of phenolic composition and antioxidant activity of leaf extracts from three wild *Rosa* species grown in different Tunisia regions: *Rosa canina* L., *Rosa moschata* Herrm. and *Rosa sempervirens* L. / S.Ouerghemmi, H.Sebei, L.Siracusa, G.R.A.Saija, F.Cimino, M. Cristani // *Industrial Crops and Products*.- 2016.-Vol. 94.- P. 167-177.

251. Ouahhoud, S. Antidiabetic effect of hydroethanolic extract of *Crocus sativus* stigmas, tepals and leaves in streptozotocin-induced diabetic rats / S. Ouahhoud, I.Lahmass, M. Bouhrim, A. Khoulati, A.Sabouni, R.Benabbes, A. Asehrou, M.Choukri, M.Bnouham, E.Saalaoui // *Physiology and Pharmacology*.- 2019.- V.23.-P. 9-20.
252. Pan, Y. Consideration of molecular weight during compound selection in virtual target-based database screening / Y.Pan, N.Huang, S.Cho, A.D. MacKerell // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*- 2003.- V. 43.- P. 267–272.
253. Parsiegla, G. The structure of human DNase I bound to magnesium and phosphate ions points to a catalytic mechanism common to members of the DNase I-like superfamily / G. Parsiegla, C. Noguere, L. Santell, R.A. Lazarus, Y.Bourne // *Biochemistry*. - 2012. -V.51(51).- P.10250-8. doi: 10.1021/bi300873f.
254. Petri, C. Apricot (*Prunus armeniaca* L.) / C.Petri, N.Albuquerque, L.Burgos // *Agrobacterium Protocols*.-First Online.- 2014. - P. 111-119.
255. Pollastro, F. Amorfrutin-type phytocannabinoids from *Helichrysum umbraculigerum* / F.Pollastro, L.De Petrocellis, A.Schiano-Moriello, G.Chianese, H.Heyman, G.Appendino, Tagliatela- O.Scafati // *Fitoterapia*. - 2017.- Vol.123.- P. 13-17.
256. Prakash, B. Antifungal, antiaflatoxin and antioxidant potential of chemically characterized *Boswellia carterii* Birdw essential oil and its in vivo practical applicability in preservation of *Piper nigrum* L. fruits / B.Prakash, P.K.Mishra, A.Kedia, N.K.Dubey // *LWT-Food Science and Technology*.- 2014.- Vol. 56.- Issue 2.- P. 240-247.
257. Printzen, C. *Lecanora kohu*, a new species of *Lecanora* (lichenised Ascomycota: Lecanoraceae) from the Chatham Islands, New Zealand / C.Printzen, D.J.Blanchon, A.M.Fryday, P.J.de Lange, D.M.Houston, J.R.Rolfe // *New Zealand Journal of Botany*.- 2017.-Vol. 55. - Issue 4.- P. 439-451.

258. Tiong, S. Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) / S.Tiong, C.Looi, H.Hazni, A.Arya, M.Paydar, W.Wong, S.C.Cheah, M.Mustafa, K.Awang // G. Don. *Molecules*.- 2013.- V. 18.- P. 9770–9784.
259. Thomsen, R. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking / R.Thomsen, M.H. Christensen // *J. Med. Chem.* -2006.- V. 49.- P. 3315–3321.
260. Qureshi, M.N. Phytochemical investigations and evaluation of antidiabetic potential of *Prunus dulcis* nuts / M.N. Qureshi, S.Numonov, A.Abudurexiti, H.A. Aisa // *LWT-Food Science and Technology*.- 2016.- V.66.- P. 311-317.
261. Rahimi, M. Preventive Effect of Hydroalcoholic Extract of *Rosa damascena* on Cardiovascular Parameters in Acute Hypertensive Rats Induced by Angiotensin II / M. Rahimi, M.Ghoreshi, B.Emami, M.N. Shafei, M. Hosseini, A.Khajavirad // *International journal of preventive medicine*.-2018.- V. 9.- P. 92. doi:10.4103/ijpvm. IJPVM_312_17
262. Ramanathan, S. Aloe vera (L.) Burm. f. extract reduced graphene oxide for supercapacitor application / S.Ramanathan, E.Elanthamilan, A.Obadiah, A.Durairaj, J.P.Merlin, S.Ramasundaram, S.Vasanthkuma // *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*.- 2017.- Vol. 28.- Issue 22.- P. 16648–16657.
263. Rather, M.A. *Foeniculum vulgare*: A comprehensive review of its traditional use, phytochemistry, pharmacology, and safety / M.A. Rather, B.A. Dar, Sh.N. Sofi, B.A. Bhat, M.A. Qurishi // *Arabian Journal of Chemistry*.- 2016.-Vol. 9.- Supplement 2.- P. S1574-S1583.
264. Ren, L. Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase / L.Ren, X.Qin, X.Cao, L.Wang, F.Bai, G.Bai, Y.Shen // *Protein Cell*.- 2011.- V. 2.- P. 827–836.
265. Rodrigues, A.M. Glandular Trichomes and Biological Activities in *Helichrysum italicum* and *H. stoechas*, Two Asteraceae Species Growing Wild in Portugal / A.M. Rodrigues, L.Silva, P.L.V.Falé, M.L. Serralheiro, L. Ascensão // *Microscopy and Microanalysis. International Conference; Cambridge*.- 2015.- Vol. 21.- Iss. S5.- P. 91-92.

266. Sabir, S. Pharmacognostic and clinical aspects of *Cydonia oblonga*: A review / S.Sabir, R.Qureshi, M.Arshad, M.S.Amjad, F.Sammer, M.Masood, Saboon, S.K.Chaudhari // *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*.- 2015.- Vol. 5.- Issue 11.- P. 850-855.
267. Sánchez-Vioque, R. Polyphenol composition and in vitro antiproliferative effect of corm, tepal and leaf from *Crocus sativus* L. on human colon adenocarcinoma cells (Caco-2) / R.Sánchez-Vioque, O.Santana-Méridas, M.Polissiou, J.Vioque, K.Astraka, M. Alaiz, D.Herraiz-Peñalver, P.A. Tarantilis, J.Girón-Calle // *Journal of Functional Foods*.- 2016.-Vol.24.- P. 18-25.
268. Sarıdaş, M.A. Quality traits of green plums (*Prunus cerasifera* Ehrh.) at different maturity stages / M.A. Sarıdaş, E.Kafkas, M.Zarifikhosroshahi, O.Bozhaydar, S.P. // *Kargi Turkish Journal of Agriculture and Forestry Turk J Agric For*.- 2016.- V. 40.- P. 655-663 © TÜBİTAK doi:10.3906/tar-1603-45
269. Sata, T. Spectral differentiation of 3,3'-di-O-methylellagic acid from 4,4'-di-O-methylellagic acid / T.Sata. // *Phytochemistry*.- 1987.- V. 26.- P. 2124-2125.
270. Scott, M. Grundy Metabolic syndrome update Trends in Cardiovascular Medicine/ Scott M.//*Trends Cardiovasc Med.*, 2016.-Vol. 26.-Issue 4.- P.364-373.
271. Sim, L. Structural basis for substrate selectivity in human maltase-glucoamylase and sucrase-isomaltase N-terminal domains /L.Sim, C.Willemsma, S.Mohan, H.Y. Naim, B.M. Pinto, D.R. Rose//*J. Biol. Chem.*-2010.-V.285.-P.17763-17770.
272. Singh R. Antibacterial and antioxidant activities of *Mentha piperita* L. / R.Singh, M.A.M.Shushni, A.Belkheir // *Arabian Journal of Chemistry*. - 2015.- Vol. 8.- Issue 3.- P. 322-328.
273. Sireeratawong S. Anti-inflammatory and analgesic activity of the water extract from *Terminalia bellerica* (Gaertn.) Roxb. / S.Sireeratawong, K.Jaijoy, N. Soonthornchareonnon // *Planta Medica International open Journal PMIO*.- 2017,- 4(S 01).- P. S1-S202.
274. Siwicki, M. Gal3 Links Inflammation and Insulin Resistance / Siwicki M., Engblom C. // *Cell Metabolism*.- 2016.- Vol. 24.- Issue 5.- P. 655-656.

275. Sharofova, M. Acid dietary as diabetogenic risk factors / Sharofova M., Y.Nuraliev, K.Ganiev, P. Suhrobov, T. Zubaydova, N. Samandarov, M.Mirshahi //International Educational Scientific Research Journal.-2016.-V. 2 (9).- P. 51-56.
276. Sharofova M. Can Avicenna Help Manage the Diabetes Epidemic in Central Asia? / Sharofova M., Nuraliev Y., Sukhrobov P., Sagdieva S.and Dushenkov V. // Central Asian Journal of Medical Sciences.- 2017.- V.3(3).- P. 200-220.
277. Sharofova, M. Molecular approach to determine the hot and cold temperaments in plants according Avicenna concepts, the role of magnesium / M.Sharofova, 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).
278. Sharofova, M. Evaluation of antidiabetic activity, metabolic profiling and determination of major metabolites by LCESI/MS/MS of Novobet / M.Sharofova, S. Numonov, W.N. Setzer, P.Sukhrobov, 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.
279. Sharopov, F. Antimicrobial, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils of Selected Aromatic Plants from Tajikistan / F.Sharopov, M.S. Braun, I.Gulmurodov, D.Khalifaev, S.Isupov, M.Wink // Foods.- 2015.- V. 4(4).- P. 645-653. <https://doi.org/10.3390/foods4040645>.
280. Shi, Y. Macro and Microvascular Endothelial Dysfunction in Diabetes / Y.Shi, P.M. Vanhoutte // Journal of Diabetes.- 2017.- V.9(5).- P.434-449. doi: 10.1111/1753-0407.12521.
281. Shukla S. Comparative study for stability and adaptability through different models in developed high thebaine lines of opium poppy (*Papaver somniferum* L.) / S.Shukla, B.K.Mishra, R.Mishra, A.Siddiqui, R.Pandey, A.Rastogi // Industrial Crops and Products.- 2015.-Vol. 74.-P. 875-886.
282. Suganya, N. Reversibility of endothelial dysfunction in diabetes: role of polyphenols / N.E. Suganya, D.Sarada Bhakkiyalakshmi, K. Ramkumar // British Journal of Nutrition.- 2016.- V.116(02).- P. 223-246.

283. Sun, J. Screening non-colored phenolics in red wines using liquid chromatography/ultraviolet and mass spectrometry/mass spectrometry libraries / J. Sun, F. Liang, Y. Bin, P. Li, C.Duan // *Molecules*.- 2007.- V.12.- P.679-693.
284. Snow Setzer, M. The search for herbal antibiotics: An in-silico investigation of antibacterial phytochemicals / M. Snow Setzer, J.Sharifi-Rad, W. Setzer // *Antibiotics*.- 2016.- V.5.- P. 30.
285. Storgaard, H. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment / H.Storgaard, J.I. Bagger, F.K. Knop, T.Vilsbøll, J.Rungby // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* - 2016.- V.118.- P.168–170.
286. Stefanov, P. Surface and interface analysis. XPS, SEM and TEM characterization of stainless-steel 316L surfaces after electrochemical etching and oxidizing / P. Stefanov, D. Stoychev, M. Stoycheva, A.R. Gonzalez-Elipe, Ts. Marinova. - 1999. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9918\(199908\)28:1<106::AID-628>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9918(199908)28:1<106::AID-628>3.0.CO;2-J)
287. Tang, D. Anti-diabetic effect of three new norditerpenoid alkaloids in vitro and potential mechanism via PI3K/Akt signaling pathway / D.Tang, Q.B.Chen, X.L.Xin, H.A.Aisa // *Biomed. Pharmacother.* -2017.- V.87.- P.145–152.
288. Tavallali, V. Antioxidant activity, polyphenolic contents and essential oil composition of aniseed (*Pimpinella anisum* L.) as influenced by 5-aminolevulinic acid / V.Tavallali, F.Zareiyan // *Journal of Food Measurement and Characterization*. - 2018.- Vol. 12.- Issue 2.- P. 1065–107.
289. Thomsen, R. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking / R.Thomsen, M.H. Christensen // *J. Med. Chem.* -2006.- V. 49.- P.3315–3321.
290. Tiong, D.S.H. Antidiabetic and Antioxidant Properties of Alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G / D.S.H. Tiong, C.Y. Looi, H. Hazni, A.Arya, M.Paydar, W.F. Wong, S.-C. Cheah, M.R. Mustafa, K. Awang // *Molecules*.- 2013.- V.18(8). - P. 9770-84. doi: 10.3390/molecules18089770.
291. Toma, C.C. Comparative Studies on Polyphenolic Composition, Antioxidant and Diuretic Effects of *Nigella sativa* L. (Black Cumin) and *Nigella damascena* L.

- (Lady-in-a-Mist) Seeds / C.C.Toma, N.K.Olah, L.Vlase, C.Mogoşan, A.Mocan // *Molecules*.- 2015.- V. 20(6).-P. 9560-9574. doi: 10. 3390/molecules20069560.
292. Tomovic, M.T. Antioxidant and anti-inflammatory activity of *Potentilla Reptans* L. / M.T.Tomovic, S.M.Cupara, M.T.Popovic-Milenkovic, T. Biljana Ljujic, J.Marina Kostic, S.M.Jankovic // *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*.- 2015.-Vol. 72.- No.1.-P. 137-145.
293. Touihri-Barakati, I. Cucurbitacin B purified from *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich from Tunisia inhibits $\alpha 5\beta 1$ integrin-mediated adhesion, migration, proliferation of human glioblastoma cell line and angiogenesis / I.Touihri-Barakati, O.Kallech-Ziri, W.A.H.Kovacic, B.Hanchi, K.Hosni, J.Luis // *European Journal of Pharmacology*.- 2017.-Vol. 797.- P. 153-161.
294. Ullah, F. Phenolic, flavonoid contents, anticholinesterase and antioxidant evaluation of *Iris germanica* var; *florentina*. / F.Ullah, M.Ayaz, A.Sadiq, A.Hussain, S.Ahmad, M.Imran, A.Zeb // *Journal of Natural Product Research. Formerly Natural Product Letters*.- 2016.-Vol. 30. - Issue 30 (12).- P. 1440-4. doi: 10. 1080/14786419. 2015. 1057585.
295. United States Environmental Protection Agency. Guidelines for the Application of SEM/EDX Analytical Techniques to Particulate Matter Samples, USEP Agency.- 2002.
296. Umeno, A. Antioxidative and antidiabetic effects of natural polyphenols and isoflavones / A.Umeno, M.Horie, K.Murotomi, Y.Nakajima, Y.Yoshida // *Molecules*.- 2016.- V. 21.- P. 708.
297. Vangdal, E. Effects of the drying technique on the retention of phytochemicals in conventional and organic plums (*Prunus domestica* L.)/E.Vangdal, V.Picchi, M.Fibiani, R.Lo Scalzo//*LWT-Food Science and Technology*.-2017.-P. 506-509.
298. Varsani, M. Phytochemical Analysis and Antimicrobial Activity of *Origanum dictamnus* Traditional Herbal Tea (decoction) / M.Varsani, K.Graikou, A. Velegaki et al. // *Foods*.- 2015.- V.4(4).- P.645-653; <https://doi.org/10.3390/foods4040645/>

299. Wang, Y.G. Hepatoprotective triterpenes from the gum resin of *Boswellia carterii* / Y.G.Wang, Q.G.Ma, J.Tian, J.Ren, A.G.Wang, T.F.Ji, J.B.Yang, Ya-Lun Su // *Fitoterapia*.- 2016.- Vol. 109.- P. 266-273.
300. Wu, W.J. Enzymatic preparation of immunomodulatory hydrolysates from defatted wheat germ (*Triticum Vulgare*) globulin / W.J.Wu, M.Zhang, Ch.Sun, M.Brennan, H.Li, G.Wang, F.Lai, H.Wu // *International Journal of Food Science+Technology*. -2016.-Vol. 51.- Issue 12.- P. 2556–2566.
301. Wyrepkowski, C.C. Characterization and quantification of the compounds of the ethanolic extract from *Caesalpinia ferrea* stem bark and evaluation of their mutagenic activity / C.C. Wyrepkowski, Gomes da Costa D.L. Maldonado, A.P. Sinhorin, W. Vilegas, R.A. De Grandis, F.A. Resende et al. // *Molecules*.- 2014.- V.19.- P.16039-16057.
302. Xu Y. Monitoring atmospheric nitrogen pollution in Guiyang (SW China) by contrasting use of *Cinnamomum Camphora* leaves, branch bark and bark as biomonitors / Y.Xu, H.Xiao, H.Guan, C.Long // *Environmental Pollution*. -2018.- Vol. 233.- P. 1037-1048.
303. Yan, Y.M. Anti-diabetic nephropathy compounds from *Cinnamomum cassia* / Y.M.Yan, P.Fang, M.T.Yang, N.Li, Q.Lu, Y.X. Cheng // *Journal of Ethnopharmacology*.- 2015.-Vol. 165.- P. 141-147.
304. Yang, X. Protective effects of ethanol extract from *Portulaca oleracea* L on dextran sulphate sodium-induced mice ulcerative colitis involving anti-inflammatory and antioxidant / X.Yang, Y.Yan, J.Li, Z.Tang, J.Sun, H.Zhang, S.Hao, A.Wen, L.Liu // *American Journal of Translational Research*.- 2016.- Vol.8(5).- P. 2138–2148.
305. Zang X. A-Type proanthocyanidins from the stems of *Ephedra sinica* (*Ephedraceae*) and their antimicrobial activities / X. Zang, M. Shang, F.Xu, J. Liang, X.Wang, M.Mikage, S.Cai // *Molecules*.- 2013.- V. 18.- P. 5172–5189.
306. Zhang, J. Melatonin promotes seed germination under high salinity by regulating antioxidant systems, ABA and GA4 interaction in cucumber (*Cucumis sativus* L.) / J.Zhang, N.Zhang, R.Ch.Yang, L.Wang, Q.Q.Sun, D.B.Li, Y.Y.Cao, S.Weeda,

- B.Zhao, Sh.Ren, Y.D.Guo // Journal of pineal Research. -2014.-Vol. 57.- Issue 3.- P. 269–279.
307. Zhao, D. Genetic diversity of *Cucurbita maxima* assessed using morphological characteristics and random-amplified polymorphic DNA markers in China. Journal / D.Zhao, L.Wen, H.Bi, Z.Zhu, J.Liu, J.Zhang, Q.Shi, H.You, D.Dong, Q.Liu // Acta Agriculturae Scandinavica, Section B–Soil & Plant Science.- 2017.- Vol. 67. - Issue 2.- P.155-163.
308. Zhou, Y.X. *Portulaca oleracea* L.: A Review of Phytochemistry and Pharmacological Effects / Y.X. Zhou, H.L. Xin, K.Rahman, S.J.Wang, Ch.Peng, H.Zhang // BioMed Research International Journal.- 2015.-Vol 2015.-Article ID 925631, 11 pages [http://dx. doi. org/10. 1155/2015/925631](http://dx.doi.org/10.1155/2015/925631).
309. Zhou, J.-X. Antioxidant, Cytotoxic, and Antimicrobial Activities of *Glycyrrhiza glabra* L., *Paeonia lactiflora* Pall., and *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. Extracts / Zhou J.-X., Braun M.S., Wetterauer P., Wetterauer B., Wink M. // Medicines.- 2019.- V. 6(2).- 43. <https://doi.org/10.3390/medicines6020043>
310. Zhu, J. Studies on the regulation of lipid metabolism and the mechanism of the aqueous and ethanol extracts of *Usnea* / J.Zhu, X.Zhang, X.Chen, Y.Sun, Y.Dai, C.Chen, T.Zhang, Z.Yan // Biomedicine & Pharmacotherapy.- 2017.-Vol.94.- P. 930-936.
311. Zribi, I. In vitro regeneration of the medicinal plant *Cassia absus* L. / I.Zribi, U.R.Tunisia, C.Bayoudh, R.Haouala // The Journal of Horticultural Science and Biotechnology.– 2015.–Vol. 90.–Issue 1.– P. 14-19.