

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология), профессора, руководителя лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России Арзамасцева Евгения Вениаминовича на диссертацию Шарофовой Мижгоны Умеджоновны «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность темы научного исследования.

Сахарный диабет является причиной развития многочисленных осложнений со стороны практически всех жизненно-важных систем организма человека, и прежде всего, сердечно-сосудистой. Заболевание широко распространено как в развитых странах, так и в странах более низким уровнем жизни, однако, известно, что именно в странах, имеющих экономические трудности, скорость распространения сахарного диабета 2 типа значительно выше. По сведениям Всемирной организации здравоохранения реальное число лиц, имеющих данное заболевание, не менее, чем на 50% превышает количество официально зарегистрированных больных. Распространению данной патологии способствуют генетические и экологические факторы.

Следует также отметить значение особенностей образа жизни, характера питания и физической активности современных людей.

Эффективность лечения сахарного диабета 2 типа, несмотря на многочисленные исследования данной патологии, разработки фармакологических сахароснижающих препаратов, корректирующих различные звенья патогенеза данного заболевания и имеющих разные

механизмы действия, к сожалению, не всегда позволяет достигать стойкой ремиссии у пациентов и приостанавливать дальнейшее развитие диабета.

Изучение богатого наследия древней медицины и практического опыта гениального, таджикского, средневекового врача-энциклопедиста Абу́ Али́ ибн Сина, известный на Западе как Авиценна, открывает некоторые новые возможности особенностей терапевтических подходов к лечению неинфекционных заболеваний, в частности сахарного диабета.

В этой связи основное направление диссертации Шарофовой Мижгоны Умеджоновны – разработка новых лекарственных средств на основе результатов экспериментальных исследований состава и фармакологических свойств лекарственных растений, рекомендованных Абу́ Али́ ибн Сина для лечения диабета, не вызывает сомнений в своей актуальности.

Возможность коррекции метаболических нарушений на ранних стадиях развития диабета с использованием лекарственных растений, обладающих многогранными лечебными эффектами и ощелачивающими свойствами, используя персонализированный подход, с учетом индивидуальных особенностей пациента, представляется новым и актуальным направлением в современной фармакотерапии сахарного диабета 2 типа.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Степень обоснованности диссертационной работы Шарофовой Мижгоны Умеджоновны определяется целью данного исследования – разработать новые эффективные и максимально безопасные лекарственные средства растительного происхождения, используя опыт Авиценны для лечения сахарного диабета 2 типа, степень распространённости которого исчисляется сотнями миллионов больных. Следует обратить внимание на комплексность исследования и скрининга данных, содержащихся в работах Авиценны и других врачей древности более чем тысячелетней давности, экспериментального исследования на животных и изучения полученных результатов с использованием современных методов исследования *in vitro* и

in silico. Доказано диабетогенное влияние, развитие состояния инсулинорезистентности при введении кислого продукта питания – свежевыжатого лимонного сока (*Citrus limon* (Citrus×Meyeri Yu.Tanaka). Диссертантом определены 84 природных средств, наиболее часто применявшихся при терапии диабета в медицинской системе Авиценны и подтверждено преобладание средств, обладающих “горячим естеством”. Изучены и обоснованы антидиабетические свойства экстрактов бессмертника тьянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.), герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) и чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) на экспериментальных моделях инсулинорезистентности и аллоксанового диабета. В ходе фитохимических исследований диссертантом определены полифенолы и антиоксиданты, гипогликемическая (ингибирование протеинтирозинфосфатазы РТР-1В и α-глюкозидазы) и антиоксидантная (анализ с 1,1-дифенил-2-пикрилгидразилом DPPH) активности, состав элементов, обладающих ощелачивающими свойствами (К,Na,Са,Мg), а также антимикробные свойства изученных экстрактов. Фитохимические исследования 50% водно-спиртового экстракта *G.collinum* позволили выделить 10 чистых соединений, 3 из которых - катехин, эпикатехин и корилагин продемонстрировали наиболее сильную ингибирующую активность против РТР-1В. В работе доказаны антидиабетические свойства сбора «Новобет», разработанного диссертантом на основе лекарственных растений Таджикистана.

Дизайн исследования логично спланирован и выполнен. Диссертант определила 10 задач, которые выполнила в ходе диссертационной работы. По результатам, полученным при выполнении работы, сформулированы научные положения, из которых вытекают соответствующие, чёткие выводы. Выводы и практические рекомендации, изложенные диссертантом, имеют несомненное научное и прикладное значение.

Положения и выводы, выносимые на защиту обоснованы, корректны, обоснованы достаточным экспериментальным материалом. Исследования

проведены на высоком методическом уровне, методы исследования – информативны, статистическая обработка – корректна. Выводы логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным в диссертационной работе целям и задачам.

Достоверность и новизна полученных данных

Степень достоверности положений выносимых на защиту обусловлена применением валидированного оборудования, использованием таких высокоточных методов исследования, как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и масс-спектрометрический анализ, энзимные методы *in silico* и *in vitro* с процедурами ингибирования РТР-1В и α -глюкозидазы, энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Использованный экспериментальный материал – 120 лабораторных крыс и 55 кроликов – вполне достаточен, методы исследования и статистической обработки – информативны и корректны.

Автором проведено определение понятия «горячее естество» по Авиценне с использованием современных фармакологических и фитохимических методов исследования лекарственных растений, определён элементный состав экстрактов надземных частей чернушки посевной (*Nigella sativa L.*), герани холмовой (*Geranium collinum Steph.*), бессмертника тьяньшаньского (*Helichrysum thianschanicum Regel.*), произрастающих на территории Республики Таджикистан, и антидиабетического сбора «Новобет», разработанного автором. Впервые доказано соответствие «холодного мизаджа» ацидному состоянию кислотно-щелочного равновесия крови и внутренней среды организма.

Автор впервые показала, что использование положений Авиценны в тактике терапии «подобное подобным», означает применение окисляющих продуктов питания или медикаментов, усугубляет состояние метаболического ацидоза при диабете. При лечении диабета следует

применять тактику терапии с целью нейтрализации состояния метаболического ацидоза, так как в химическом составе лекарственных средств, применявшихся Авиценной при диабете преобладают щелочные и щёлочноземельные элементы.

Заслуживает внимания, что диссертант впервые продемонстрировала максимальный эффект по снижению уровня глюкозы и уровня гликированного гемоглобина в эксперименте у животных с аллоксановым диабетом у экстракта герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) по сравнению с другими изученными экстрактами. Фитохимическими исследованиями диссертанта доказано, что экстракты герани холмовой и сбора «Новобет», содержащего 70% герани холмовой, обладают ингибирующим действием на ферменты протеин-тирозинфосфатазу 1В (РТР-1В) и α -глюкозидазу.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертация Шарофовой М.У. выполнена на современном научно-методическом уровне. Полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение, учитывая значительную распространённость сахарного диабета. Изучение богатого наследия медицинских знаний древности, которые практически не принимаются во внимание большинством современных практикующих врачей, позволяет глубже понимать причины неуклонного роста заболеваемости диабетом и другими неинфекционными заболеваниями. В связи с повышением интереса к фитотерапии, а также использованию продуктов питания в качестве лечебных агентов, методы терапии природными средствами, применявшиеся тысячелетиями, всё больше становятся предметами исследований в различных областях современной медицины.

Автор впервые составила список русско-латинских названий 84 лекарственных средств, которые в трудах Авиценны рекомендовались для терапии диабета. Подтверждено, что преобладание щелочных и

щелочноземельных элементов в элементном составе природных лекарственных средств, использовавшихся Авиценной при терапии диабета, способствует нейтрализации кислотно-основного состояния, изменённого при диабете в связи с развитием метаболического ацидоза.

Разработка новых эффективных антидиабетических препаратов природного происхождения, не имеющих ряда побочных эффектов, по сравнению с синтетическими препаратами, и обладающих многогранными оздоровительными эффектами, является весьма актуальной проблемой современной медицины. По результатам доклинического исследования автором планируется провести клинические исследования сбора «Новобет» при получении разрешения от Фармакологического Комитета Министерства Здравоохранения Республики Таджикистан.

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательные программы по лечению и профилактике СД кафедр фармакологии с курсом клинической фармакологии, эндокринологии, фармакогнозии и организации экономики фармации, ЛФК и восточной медицины ТГМУ им. Абуали ибни Сина, в учебный процесс на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.

На основании полученных результатов диссертационного исследования получены 2 рационализаторских предложения, разработаны два методических пособия (2009, 2014), получены 2 патента на изобретение (Шарофова М.У. Патент № ТЈ 45. Средство «Новобет», обладающее антидиабетическим действием) и Патент № ТЈ 1018. «Способ моделирования инсулинорезистентности». Опубликованы 5 монографий: «Миниканон предиабета» (2011); «Эндозкология 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) в соавторстве.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Расшифрованная автором тактика терапии по Авиценне с использованием лекарственных средств, обладающих ощелачивающими свойствами, может быть рекомендована к использованию при терапии сахарного диабета для коррекции состояния метаболического ацидоза.

Целесообразно использовать 50 и 70%-ные экстракты герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.), показавшие максимальный гипогликемический эффект (при экспериментальном диабете) для разработки новых фитопрепаратов.

При лечении диабета рекомендуется использовать разработанный автором список антидиабетических средств с учетом рекомендаций Авиценны. Следует использовать лекарственные растения Таджикистана, богатые щелочными и щёлочноземельными элементами: Na, Ca, K, Mg, которые часто включались в рецепты 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.), кориандр посевной (*Coriandrum sativum* L.), фенхель (*Foeniculum vulgare* Mill.), бессмертник (*Helichrysum* sp. Mill.).

С учётом научно-практической значимости данного диссертационного исследования необходимо разработать схемы проведения клинических исследований экстрактов надземных частей чернушки посевной (*Nigella*

sativa L.), герани холмовой (*Geranium collinum Steph.*), бессмертника тяньшаньского (*Helichrysum thianschanicum Regel.*), произрастающих на территории Республики Таджикистан, и антидиабетического сбора «Новобет», разработанного автором.

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования рекомендуется использовать в работе лечебно-профилактических учреждений в целях профилактики метаболического ацидоза при диабете, т.е. рекомендовать строгое ограничение пациентами употребления в пищу лекарственных-пищевых средств и других окисляющих продуктов (сок лимона, напитков из плодов шиповника) для профилактики усиления метаболического ацидоза и развития осложнений.

Полученные данные рекомендуется использовать в научном и учебном процессах учреждений высшего и последипломного медицинского образования, в программах повышения квалификации семейных врачей, терапевтов, эндокринологов, клинических фармакологов и других специалистов.

Содержание и оформление диссертации, оценка её завершенности

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки Российской Федерации.

Диссертация изложена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований (главы 3-9) и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа содержит 242 страницы компьютерного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 43 рисунками.

Во введении диссертант грамотно изложил актуальность, сформулировал цели и задачи исследования. Новизна и практическая значимость полученных результатов чётко изложены.

В первой главе автор демонстрирует глубокие знания современного состояния проблемы лечения диабета и понимание генеза и терапии данного заболевания древними врачами, в частности представление о диабете в медицинской системе Авиценны. Диссертантом проанализированы эндоэкологические аспекты развития диабета, исходя из концепций медицинской системы Авиценны, изложены принципы «очищающей» терапии природными средствами.

Во второй главе подробно описываются теоретическая и экспериментальная части исследования, приводятся методика экспериментального моделирования инсулинорезистентности, подробно описывается дизайн проведения экспериментальных исследований на лабораторных животных и методики проведения биохимических и фитохимических исследований. В заключении главы приведены методы статистического анализа, использованные в ходе диссертационного исследования.

Результаты собственных исследований изложены диссертантом с 3 по 9 главах. В третьей главе описано моделирование состояния инсулинорезистентности при регулярном употреблении кислого пищевого продукта – свежего сока лимона, вызвавшего состояние метаболического ацидоза.

В четвёртой и пятой главах рассматриваются антидиабетические эффекты рекомендованных Авиценной антидиабетических растений: настоя цветков и листьев бессмертника тьянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.), настоя надземных частей и отвара семян растения чернушки посевной (*Nigella sativa* L.), соответственно. Оценка изменений биохимических показателей у лабораторных животных с предиабетом и экспериментальным аллоксановым диабетом в результате назначения настоев лекарственных растений подтверждает комплексный антидиабетический лечебный эффект данных растений.

Шестая глава посвящена фармакологическим и фитохимическим исследованиям водно-спиртовых экстрактов корней герани холмовой (*Geranium collinum*), произрастающей в Таджикистане. Диссертант подробно описывает разностороннее исследование экстрактов лекарственного растения для доказательства антидиабетических эффектов, определение флавоноидов и полифенольных соединений, антиоксидантной активности. Показана ингибирующая активность на рекомбинантные человеческие ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу как суммарных экстрактов *Geranium collinum*, наиболее выраженная 50%-ного водно-спиртового экстракта, так и у 10 изолированных чистых соединений, среди которых катехин, эпикатехин и корилагин показали самую сильную активность, при этом значения IC_{50} составляли 0,62; 0,23 и 0,87 мкг/мл соответственно.

В седьмой главе диссертации представлены фармакологическая и фитохимическая характеристики сбора «Новобет», состав которого предложен диссертантом. Наряду с антидиабетической активностью экстракты сбора исследовались на антиоксидантную и антимикробную активность. Было показано преобладание ощелачивающих элементов в исследуемых экстрактах сбора.

Восьмая глава работы посвящена определению состава исследуемых растений в соответствии с концепциями Авиценны. В девятой главе представлены исследования по оценке антимикробной активности исследуемых лекарственных растений.

Полученные результаты подробно анализируются в заключении и далее представлены обоснованные выводы и практические рекомендации.

Результаты исследований были доложены на многочисленных отечественных и зарубежных конференциях. Основные положения диссертации нашли своё отражение в автореферате. По материалам 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, опубликованы 5 монографий по проблеме СД в Республике Таджикистан, в том числе одна электронная книга (E-book), 2 методических пособия, 2 патента и два рационализаторских предложения.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний нет. Следует отметить, некоторую перегруженность литературного обзора и ряд статистических неточностей. В целом, это не снижает достоинств работы, общей положительной оценки, а также важности полученных результатов.

Заключение

Диссертация Шарофовой Мижгоны Умеджоновны «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная проблема терапии сахарного диабета 2 типа лекарственными средствами растительного происхождения, обладающими многогранными антидиабетическими, метаболизм-корректирующими, ангиопротекторными, гепатопротекторными и другими терапевтическими свойствами, что имеет важное значение для фармакологии и клинической фармакологии. Диссертационная работа соответствует требованиям пп.9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г.

№ 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

« 5 » октября 2019г.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель лаборатории лекарственной
токсикологии ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
кардиологии» Минздрава России

Адрес: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15-а

Тел.: 8(495)4146931

E-mail: arz4146931@yandex.ru

Е. В. Арзамасцев

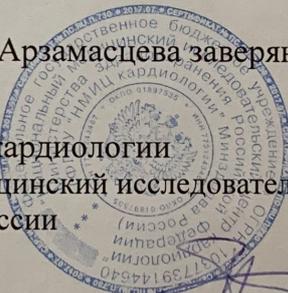
Подпись д.м.н., проф. Е.В.Арзамасцева заверяю:

Учёный секретарь

НИИ экспериментальной кардиологии

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии» Минздрава России

доктор медицинских наук



О.С. Плеханова