

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ФГБНУ «Всероссийский
научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации
д. с/х.н., член-корреспондент РАН
Сидельников Николай Иванович



Сидельников
« 06 » *июль* 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» о научно-практической ценности диссертации Шарофовой Мижгоны Умеджоновны на тему: «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной работы

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.

Одной из наиболее актуальных проблем современной фармакотерапии является повышение эффективности лечения сахарного диабета и максимальное снижение возможностей развития тяжелых осложнений, связанных с недостаточным антидиабетическим влиянием некоторых

синтетических сахароснижающих средств и многочисленными их побочными эффектами.

«Канон врачебной науки» Авиценны, будучи переведённым на многие языки, на протяжении нескольких столетий оставался настольной книгой практикующих врачей во многих странах. Современная медицина практически не использует опыт древних врачей, в частности, Авиценны, у которого в основе подходов к терапии заболеваний лежит учение о нарушении «мизаджа», коррекция которого проводилась при помощи природных средств, в основном, пищевого предназначения. Группа лекарственных растений, выделенная в медицинской системе Авиценны для лечения диабета, практически не используются врачами и пациентами, что связано, в том числе и с недостаточной изученностью содержания активных веществ и возможных механизмов действия.

В связи с этим, применение современных экспериментальных доклинических моделей; высокоточных методов фитохимического анализа; изучение *in silico* взаимодействия биологически активных компонентов с белками-мишенями антидиабетических средств, позволяющие провести на современном научном уровне разностороннее фармакологическое изучение лекарственных растений, является актуальным направлением исследования и позволяет определить перспективность разработки на их основе лекарственных средств для лечения сахарного диабета, что является актуальным направлением для проведения исследований.

Научная новизна и практическая ценность работы

Автором проведена работа по систематизации лекарственных растений, 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 проведен качественный анализ элементного состава гомогенатов растений, используемых Авиценной для терапии диабета.

Впервые проведена сравнительная оценка результатов изучения гипогликемического действия на модели аллоксанового диабета у экспериментальных животных экстрактов надземных частей *Nigella sativa* L. и *Helichrysum thianschanicum* Regel. из Дарвазского района (2400 м. над уровнем моря), экстрактов *Geranium collinum* Steph. 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 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 (PTP-1В), который играет ключевую роль в формировании резистентности к инсулину, и α -глюкозидазу, участвующую в гидролизе углеводов после приёма пищи. Наиболее выраженная активность установлена для катехина, эпикатехина, корилагина и кверцетина.

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

Значимость для науки и практики, полученных автором диссертации

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.

При проведении экспериментальных исследований разработана и применена модифицированная модельная методика, основанная на принципе «подобное подобным» и «противоположное противоположным» на основе

учения Ибн Сины о диабетогенезе. Автором получен патент № TJ 1018 «Способ моделирования инсулинорезистентности на белых крысах».

На модели аллоксанового диабета у экспериментальных животных подтверждена гипогликемическая активность экстрактов надземных частей *Nigella sativa* L., экстрактов *Helichrysum thianschanicum* Regel., экстрактов *Geranium collinum* Steph.

Методом *in silico* и *in vitro* продемонстрирована эффективность действия суммарного экстракта *Geranium collinum* Steph. и изолированных соединений катехина, эпикатехина, корилагина и кверцетина на ферменты РТР-1В и α -глюкозидазу. Определение антидиабетической активности исследуемых суммарных экстрактов и изолированных соединений 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).

Материалы по результатам доклинического исследования сбора «Новобет» представлены в Фармакологический Комитет Министерства Здравоохранения Республики Таджикистан для получения разрешения на клинические исследования.

Автором зарегистрирован патент № TJ 45. Средство «Новобет», обладающее антидиабетическим действием.

Личный вклад автора

Диссертант Шарофова М.У. принимала непосредственное участие во всех этапах реализации данной работы.

Для изучения концепции диабетогенеза по Авиценне автором изучены первоисточники: пять томов «Канона врачебной науки» и медицинские трактаты.

Сбор лекарственных растений и приготовление настоев и отваров для проведения экспериментальных исследований на животных выполнялись автором.

Автор лично принимал участие в проведении экспериментальных исследований, разработана и применена модифицированная модельная методика, основанная на принципе «подобное подобным» и «противоположное противоположным» на основе учения Ибн Сины о диабетогенезе. Автором получен патент № ТЈ 1018 «Способ моделирования инсулинорезистентности на белых крысах».

Автор лично принимал участие в определении антидиабетической активности исследуемых суммарных экстрактов и изолированных соединений энзимными методами *in silico* и *in vitro* при помощи процедур ингибирования РТР-1В и α -глюкозидазы.

Автор лично принимал участие в определении структуры чистых соединений с применением 1D и 2D ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектрометрического анализа данных (MS масс-спектрометрия и LC-ESI-MS/MS).

Автор лично принимал участие в статистической обработке полученных результатов, интерпретации полученных результатов исследования, оформлении диссертационной работы, формулировке выводов и заключений по результатам исследований.

Написание статей и книг по теме диссертации выполнены при непосредственном участии диссертанта.

Автором опубликованы 45 печатных работ по теме диссертационной работы, в том числе 22 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 5 статей в международных базах данных (Scopus, Web of Science, Index Copernicus International (ICI)), опубликованы 5 монографий по проблеме СД в Республике Таджикистан.

Результаты диссертационного исследования Шарофовой М.У. используются в научном и учебном процессах кафедр ФГАОУ ВО Первый

МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационной работы**

Экстракты *Helichrysum thianschanicum* Regel. и *Nigella sativa* L. продемонстрировали выраженное гипогликемическое действие и могут быть использованы в качестве компонентов фитосбора для пациентов с гипергликемией.

Сбор «Новобет» (Патент № TJ 45), в состав которого входят изученные экспериментально лекарственные растения: 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%, представлен на регистрацию в Республике Таджикистан в качестве лекарственного средства для лечения сахарного диабета.

Для включения в состав фитосборов для пациентов с сахарным диабетом на основе проведенного исследования рекомендуется включать следующие лекарственные растения Таджикистана, 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.), чернушка посевная (*Nigella sativa* L.), кориандр посевной (*Coriandrum sativum* L.), фенхель (*Foeniculum vulgare* Mill.), бессмертник (*Helichrysum* sp. Mill.) и др.

В качестве экспериментальной модели инсулинорезистентности может быть использована разработанная автором модель с применением в качестве диabetогена – ацидного продукта («Способ моделирования инсулинорезистентности на белых крысах». Патент № TJ 1018).

Полученные данные могут быть использованы в учебных программах для врачей интернов и ординаторов по специальностям «эндокринология», «клиническая фармакология», «семейная медицина», «терапия».

Вопросы диссертанту:

1. Каковы критерии выбора использования в качестве мишени в экспериментах *in silico* фермента протеин-тирозинфосфатазы 1В (РТР-1В) для оценки перспективы применения экстрактов герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.), изолированных соединений, идентифицированных в экстрактах герани холмовой и в сборе «Новобет» для лечения СД типа 2?
2. Какие компоненты изученных лекарственных растений по результатам проведенного экспериментального исследования ответственны за ингибирование РТР-1В, какие являются вероятным ингибитором α-глюкозидазы человека?
3. Какие методики использовались при проведении фитохимических исследований для определения структуры чистых соединений, изучаемых образцов водного и водно-спиртовых (30%, 50%, 70%, 100%) экстрактов растений *in vitro*?

Заключение

Таким образом, диссертация Шарофовой Мижгоны Умеджоновны «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), является научно-квалификационной работой, в которой

на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы в области фармакологии, клинической фармакологии-разработка новых лекарственных препаратов на основе лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Таджикистан, для использования их в комплексном лечении диабета, что соответствует п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Шарофовой М.У. обсуждён и утверждён на заседании секции по поиску биологически активных веществ и разработке лекарственных растительных препаратов Ученого совета ФГБНУ ВИЛАР (Протокол № 6 от «06» ноября 2019 г.).

Колхир Владимир Карлович
доктор медицинских наук (14.03.06),
главный научный сотрудник
отдела экспериментальной
и клинической фармакологии
ФГБНУ ВИЛАР

Даю согласие на обработку моих персональных данных



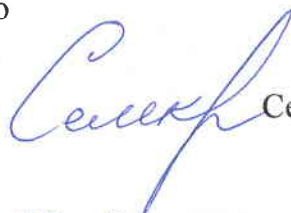
(подпись)

Подпись доктора медицинских наук, главного научного сотрудника отдела экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ ВИЛАР Колхира Владимира Карловича удостоверяю

Учёный секретарь ФГБНУ ВИЛАР
кандидат фармацевтических наук
«06» ноября 2019 г.

117216, г. Москва, ул. Грина д.7

Тел. 8 (495) 388-55-09, E-mail: vilarnii@mail.ru, Web-сайт: www.vilarnii.ru



Семкина Ольга Александровна