

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России Батищевой Галины Александровны 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

Актуальность темы

Сахарный диабет представляет собой мировую проблему, которая с годами становится все более значительной. Как показывает статистика, в мире этим заболеванием страдает 371 миллион человек, что составляет 7 процентов от всего населения Земли. Россия входит в число стран с высокой частотой распространённости сахарного диабета (СД). С 2013 г. число пациентов с СД увеличилось на 23%, при этом количество пациентов, страдающих этим заболеванием, достигло 9,6 миллионов.

Рост патологии, связанный с нарушением обмена веществ, диктует поиск новых стратегий лечения, направленных на коррекцию режима питания, расширение физической активности, разработку новых лекарственных препаратов. Однако дальнейшее распространение СД и возрастание экономического бремени лечения его осложнений во всем мире свидетельствует, что существующие средства терапии недостаточно эффективны.

В сложившейся ситуации поиск новых подходов контроля за уровнем гликемии имеет актуальное значение. В настоящее время продолжает расти интерес исследователей к терапии СД лекарственными средствами природного происхождения, для которых характерна многогранность их лечебных эффектов. Изучение лекарственных растений с использованием новых, современных методов фитохимического исследования позволяет научно обосновать их терапевтические эффекты и способствовать разработке новых антидиабетических препаратов.

Обращение к изучению богатейшего наследия Авиценны, собравшего в энциклопедическом пятитомнике «Канон врачебной науки» практически весь опыт врачевания предшественников и современников, представляет научно-практический интерес.

В основе учения о «мизадже», который отражен в трудах Авиценны, лежат представления об индивидуальных особенностях каждого пациента, что в проекции современной медицины можно рассматривать как опыт персонифицированного отношения к фармакотерапии.

Анализ сложившихся ранее в восточной медицине представлений и подходов к лечению СД лекарственными растениями с привлечением современных средств лабораторного анализа состава и свойств растений с антидиабетическим действием имеет перспективное значение. Исследование Шарофовой Мижгоны Умеджоновны «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета» является актуальным и своевременным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Автором предпринят глубокий анализ источников, касающихся взглядов Авиценны на диабет и подходов к лечению данной патологии в его медицинской системе.

Полученные диссертантом результаты исследования, выводы, практические рекомендации основаны на экспериментальных данных.

В диссертационной работе на экспериментальных моделях инсулинорезистентности и аллоксанового диабета доказан антидиабетический эффект экстрактов бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.), герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) и чернушки посевной (*Nigella sativa* L.).

Автором проведены фитохимические исследования герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.) и сбора «Новобет», разработанного на основе лекарственных растений Таджикистана.

В работе использованы современные информативные фитохимические исследования, проведенных на высоком методическом уровне, получен микроэлементный состав и подтверждены гипогликемические, антиоксидантные и ощелачивающие свойства изученных растений.

Полученные результаты открывают возможности для разработки новых антидиабетических средств природного происхождения.

Достоверность и новизна полученных данных

В диссертационном исследовании впервые предпринято сопоставление понятий медицинской системы по Авиценне и современной медицины, основанной на представлениях о патогенезе заболеваний. Автором установлено и обосновано значение и смысл тактики терапии «подобное-подобным» и «противоположное-противоположным» по Авиценне, лежащие в основе понимания учения о «мизадже» – особенностях натуры индивидуума, принятых в восточной медицине.

В результате экспериментальных исследований автору удалось определить, что трактуемое Авиценной состояние «холодного мизаджа» соответствует состоянию ацидоза внутренней среды организма.

В диссертационной работе впервые составлен список русско-латинских названий, включающий 84 лекарственно-пищевых средств, которые использовались при лечении диабета в медицинской системе Авиценны.

Автором представлена классификация данных средств по происхождению и кислотно-основным характеристикам.

Впервые в эксперименте установлено, что регулярное употребление лимонного сока может оказывать диабетогенное влияние с развитием инсулинорезистентности, а употребление продуктов и напитков окисляющего характера усугубляет патогенетические механизмы при СД 2 типа, способствуя развитию осложнений. Полученные данные послужили основанием для разработки экспериментальной модели, новизна которой подтверждена патентом

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

Впервые в результате фармакологических и биохимических исследований показаны антидиабетические свойства экстрактов лекарственных растений, отобранных по Авиценне, (бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.), чернушки посевной (*Nigella sativa* L.), герани холмовой (*Geranium collinum* Steph.), произрастающих в ареале Таджикистана.

Впервые методами *in silico* и *in vitro* изучено ингибирующее действие экстрактов герани холмовой (*Geranium collinum*), и сбора «Новобет» на ферменты протеин-тирозинфосфатазу 1В (PTP-1B), 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.

С применением масс-спектрометрии LC-ESI-MS/MS идентифицировано 25 фенольных соединений с выраженной антидиабетической и антиоксидантной активностями в составе антидиабетического сбора «Новобет». С применением энергодисперсионного рентгеновского анализа в работе продемонстрировано преобладание щелочных элементов в составе экстрактов исследуемых лекарственных растений и сбора «Новобет».

В результате исследования автором оформлен патент на изобретение «Антидиабетическое средство «Новобет» (патент TJ № 45).

В диссертационном исследовании также определена антимикробная активность экстрактов бессмертника тянь-шаньского в отношении стандартного лабораторного штамма *Staphylococcus aureus*.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Возможность научного исследования лекарственных средств природного происхождения из представленного в диссертации Шарофовой М.У.

списка 84 средств по Авиценне дает возможность для разработки новых эффективных антидиабетических лекарств.

Дальнейшее изучение учения Авиценны о «мизадже» представляется интересным в свете развития персонифицированного подхода в медицинской практике.

Данные о развитии инсулинорезистентности у экспериментальных животных при внутрижелудочном введении свежесжатого лимонного сока в течение двух недель и коррекции нарушенного кислотно-основного состояния при диабете при помощи ошелачивающих лекарственных-пищевых средств могут быть использованы в виде практических рекомендаций для практикующих врачей терапевтов, эндокринологов, семейных врачей и клинических фармакологов для оптимизации терапии СД 2 типа.

Предварительные доклинические экспериментальные исследования разработанного автором сбора «Новобет» является основой для подготовки и проведения клинических испытаний препарата.

Результаты работы стали основой для двух рационализаторских предложений: «Использование настоя цветков и листьев бессмертника тыньшаньского (*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».

На основании данных исследования опубликовано 2 методических пособий (2009, 2014) и 5 монографий «Миниканон предиабета» (2011); «Эндозкология и перспективы терапии предиабета» (2012), «Влияние фитосбора «Новобет» на метаболический процесс при диабете» (2013), «Диабетогенные факторы риска по Авиценне» (2013), «Фитобар – эндозкологические аспекты» (2016), получено 2 патента на изобретение.

Результаты работы внедрены в образовательные программы по лечению и профилактике сахарного диабета на кафедре фармакологии с курсом клини-

ческой фармакологии, эндокринологии, фармакогнозии и организации экономики фармации, ЛФК и восточной медицины Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино, в учебный процесс на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Представляется перспективным дальнейшее изучение антидиабетических свойств 84 лекарственно-пищевых средств, составленных диссертантом на основании изучения «Канона врачебной науки» Авиценны с целью выявления механизмов их лечебного воздействия при СД.

Данные о влиянии кислотных продуктов питания и лечебных средств на развитие инсулинорезистентности рекомендуется использовать в работе врачей различного профиля, непосредственно работающих с пациентами, страдающих СД. Рекомендовать введение постоянного мониторинга уровня pH крови и мочи у пациентов и их коррекцию с использованием ощелачивающих лекарственно-пищевых продуктов природного происхождения.

В состав фитосборов для пациентов с сахарным диабетом рекомендуется включать лекарственные растения Таджикистана с преобладанием щелочных и щёлочноземельных 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.), кориандр посевной (*Coriandrum sativum* L.), фенхель (*Foeniculum vulgare* Mill.), бессмертник (*Helichrysum* sp. Mill.).

Сбор «Новобет» (Патент TJ №45), представленный на регистрацию в Республике Таджикистан в качестве лекарственного средства для лечения сахарного диабета, в перспективе использовать для пациентов, страдающих СД.

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, можно рекомендовать в научный и учебный процесс учреждений высшего и последипломного медицинского образования, в программы повышения квалификации терапевтов, эндокринологов, клинических фармакологов, врачей общей практики.

С учётом научно-практической значимости диссертационного исследования Шарофовой М.У. способствовать дальнейшему развитию международного сотрудничества учёных Российской Федерации с коллегами из Таджикистана, страны, имеющей богатейшие природные ресурсы лекарственных растений, произрастающих в экологически чистых горных регионах.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации, оценка её завершенности

Диссертационная работа выполнена и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми ВАК Минобрнауки Российской Федерации к диссертационным исследованиям.

Диссертационная работа изложена традиционно и состоит из введения, обзора литературы с заключением, подробного описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Работа содержит 242 страницы машинописного текста, иллюстрирована 49 таблицами и 43 рисунками.

В первой главе автор приводит анализ 311 литературных источников по теме исследования, где рассматриваются современное состояние проблемы диабета и взгляды на диабет в медицинской системе Авиценны. Для изучения концепции диабетогенеза по Авиценне были использованы первоисточники: все пять томов «Канона врачебной науки» и медицинские трактаты.

Особое внимание уделяется анализу учения о «мизадже», принципам понимания в древности причин развития диабета и подходам к его лечению. Приводится характеристика потенциальных диабетогенов и эндоэкологические аспекты диабета через учение о «мизадже». В данной главе представлены сведения о преимуществах природных средств и лекарственных растениях, рекомендованных Авиценной при диабете.

Вторая глава содержит подробное описание материалов и методов исследования, биохимических методов с характеристикой использованной аппаратуры, дизайн опытов на животных.

Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается применением сертифицированного оборудования. 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; 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); при изучении лекарственных средств были использованы спектроскоп EDX со сканирующим электронным микроскопом.

Диссертационное исследование выполнено с привлечением ресурсов исследовательских центров за рубежом: фитохимические исследования *vitro* и *in*

silico проведены на базе Цинзяньского технического института физики и химии Академии наук КНР, изучение содержания микроэлементов проведено на базе Университета Сорбонны (Париж, Франция).

Полученные данные обработаны с применением статистических методов, включая корреляционный анализ.

В третьей главе диссертации приведены результаты моделирования состояния инсулинорезистентности в эксперименте с использованием свежевыжатого лимонного сока. Результаты изменений биохимических показателей подтверждают развитие инсулинорезистентности в результате ежедневного внутрижелудочного введения лимонного сока кроликам на протяжении 2-х недель.

В четвёртой главе диссертационного исследования показано, что параллельное введение экспериментальным животным лимонного сока с настоем цветков и листьев бессмертника тянь-шаньского (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) нейтрализует предиабетогенное действие лимонного сока, а при введении настоя растения животным с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом, проявляются выраженные метаболизм-корректирующие, антидиабетические и антиатерогенные эффекты.

Пятая глава диссертации содержит результаты сравнительную характеристику антидиабетического влияния настоя надземной части чернушки посевной (*Nigella sativa* L.) и отвара её семян на опытных животных с экспериментальным аллоксангидратовым диабетом. Продемонстрированы особенности антидиабетических эффектов на организм настоя надземной части и отвара семян растения. Отмечено высокое содержание ошелачивающих элементов в водном экстракте *Nigella sativa* L.

Шестая глава диссертации содержит данные об экспериментальном, фармакологическом и фитохимическом исследовании водно-спиртового экстракта подземных частей герани холмовой (*G. collinum*). выявлены антиоксидантная (содержание фенольных соединений), антидиабетическая (при помощи процедур ингибирования рекомбинантных человеческих ферментов

РТР-1В и α -глюкозидазы), выделены 10 изолированных соединений, три из которых показали самую сильную антидиабетическую активность (IC_{50} составляли 0,62; 0,23 и 0,87 мкг/мл соответственно для катехина, эпикатехина и корилагина).

В седьмой главе показаны результаты исследования фармакологического и фитохимического влияния разработанного диссертантом антидиабетического сбора «Новобет». Методом масс-спектрометрии LC-ESI-MS/MS выявлено 25 фенольных соединений в 70%-ном водно-спиртовом экстракте сбора «Новобет», определены антидиабетические, антиоксидантные ощелачивающие и антимикробные свойства сбора «Новобет»..

Восьмая глава диссертации содержит данные исследования 14 антидиабетических растений методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Продemonстрировано преобладание ощелачивающих макро- и микроэлементов.

Девятая глава посвящена изучению антимикробных свойств антидиабетических лекарственных растений, исследованных в диссертационной работе.

В заключении автором проведен анализ результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, сформулированы четкие выводы, разработаны практические рекомендации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертационного исследования нет. В диссертации имеются единичные стилистические ошибки. Указанные недочеты принципиально не отражаются на общей положительной оценке работы.

При знакомстве с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Какие растения из научного наследия Авиценны являются наиболее перспективными для разработки новых препаратов для лечения СД ?

2. Каковы сырьевые ресурсы для дальнейшей разработки препаратов из лекарственных-пищевых средств, представленных в «Каноне врачебной науки» Авиценны ?
3. Какова возможная себестоимость препаратов из растительного сырья с учетом ареала обитания ?
4. Какие неблагоприятные побочные реакции возможны при использовании растения бессмертник тянь-шаньский (*Helichrysum thianschanicum* Regel.) и чернушка посевная (*Nigella sativa* L.) ?
5. Каковы перспективы внедрения новых препаратов на основе растений с антидиабетогенными свойствами в клиническую практику ?

Данные вопросы не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

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, содержит решение актуальной научно-практической проблемы лечения сахарного диабета 2 типа, с использованием природных лекарственных средств, основываясь на изучении «Канона врачебной науки» Авиценны. С использованием ультрасовременных методов исследования автором подтверждены антидиабетические эффекты исследованных лекарственных растений, что имеет важное научно-прикладное 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

Официальный оппонент
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России

394005, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Email: secr@vsmaburdenko.ru Тел.: (473) 259-38-05

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:
Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России доктор медицинских наук

« 26 » ноября 2019 г.

