

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук,
профессор М.И. Секачева



20 19 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

Диссертация Шарофовой Мижгоны Умеджоновны на тему: «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета» представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в Центральной научно-исследовательской лаборатории Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино Министерства здравоохранения и социальной защиты населения и Министерства образования и науки Республики Таджикистан.

В период подготовки докторской диссертации и по настоящее время соискатель Шарофова Мижгона Умеджоновна работает в должности директора Института медицины Авиценны и фармакологии (ИМАФ) и в должности зав. лабораторией биотехнологии Отдела инновационной

фармакологии и экспериментальной медицины центра инновационных исследований при Академии наук Республики Таджикистан.

С 2013 года является соискателем учёной степени доктора наук кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В 1995 г. с отличием окончила Таджикский государственный медицинский университет (ТГМУ) им. Абуали ибни Сино по специальности «Лечебное дело». Диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по теме: «Особенности действия сбора «Фитобет» на некоторые физиологические и метаболические процессы организма» по специальностям 03.00.13-физиология, 14.00.25 –фармакология, клиническая фармакология защитила на диссертационном совете К737.005.02 при ТГМУ им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан. 26 мая 2007 года была присвоена степень кандидата медицинских наук.

Научные консультанты:

Ших Евгения Валерьевна д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Нуралиев Юсуф Нуралиевич - доктор медицинских наук, профессор, академик Международной инженерной академии (Москва, 1999) и Академии медицинских наук Исламской Республики Иран (1998), заведующий отделом фармакологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена тем, что лечение сахарного диабета (СД), несмотря на достижения современной медицины, всё ещё остаётся крайне сложной, и в ряде случаев, далёкой от удовлетворительного решения проблемы задачей. 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. 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. 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.

Бурное развитие комплементарной медицины привело в наши дни к значительному повышению интереса к фитотерапии СД. Методы медикаментозной и не медикаментозной 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.

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-мишениями 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.

Научная новизна. Впервые составлен список русско-латинских названий 84 лекарственных средств, рекомендованных Авиценной для терапии инсулинорезистентности и сахарного 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 проведён качественный анализ элементного состава гомогената растений, используемых Авиценной для терапии диабета, который продемонстрировал высокое содержание в исследуемых образцах щелочных и щёлочно-земельных металлов. Применение ощелачивающих растений позволяло достигать эффекта по принципу «противоположное противоположным».

Впервые проведена сравнительная оценка результатов изучения гипогликемического действия на модели аллоксанового диабета у экспериментальных животных экстрактов надземных частей чернушки

посевной, экстрактов бессмертника тянь-шаньского, экстрактов герани холмовой.

Впервые методами *in silico* и *in vitro* изучено ингибирующее действие экстрактов герани холмовой (*Geranium collinum*), 10 изолированных соединений из *Geranium collinum* сбора «Новобет» на ферменты протеинтиrozинфосфатазу 1B (PTP-1B), который играет ключевую роль в формировании резистентности к инсулину, и а-глюкозидазу, участвующую в гидролизе углеводов после приёма пищи. Установлена выраженная антидиабетическая активность. 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, 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».

Научно-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. Составленная диссертантом классификация потенциальных диабетогенов на основе концепции «мизаджа» позволяет прогнозировать уменьшение частоты развития данной патологии при индивидуальной этиопатогенетической терапии.

Автору удалось определить перспективные направления молекулярного подхода для определения «горячей» и «холодной» натуры растений, влияющие на развитие фитофармакологии и сформулировать практические

рекомендации для использования в медицинской практике. Проведённый скрининговый анализ оценки влияния более 70 лекарственных растений с преобладанием в элементном составе щелочных и щелочноземельных элементов продемонстрировал перспективы для дальнейшего углублённого изучения с целью создания новых лекарственных средств. В результате проведённого качественного анализа гомогената растений *in vitro* и *in silico*, экспериментальных исследований на модели диабета, изучения ингибирующего эффекта на ферменты РТР-1В и а-глюкозидазу отдельных выделенных БАВ (катехин, эпикатехин, корилагин, кверцетин и др.), установлена гипогликемическая, антиоксидантная активности экстрактов надземных частей чернушки посевной, бессмертника тянь-шаньского, герани холмовой и нового сбора "Новобет", что послужило основой для получения двух патентов и двух рациональных предложений.

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

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации. 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, самостоятельно разработанные схемы апробированные в данной работе, написание всех глав диссертации, статей и книг по теме диссертации.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.

Достоверность полученных результатов подтверждается большим количеством экспериментальных и лабораторных исследований *in vivo* на 55

кроликах и 120 белых крысах, а также *in vitro* и *in silico* применением сертифицированного оборудования, откалиброванного согласно имеющимся руководствам по эксплуатации. Исследования были проведены на биохимическом анализаторе “StatFax 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 FEGSEM, со сканирующим электронным микроскопом GEMIN, S260 CAMBRIDGE, Париж, Франция).

Первичная документация с результатами исследований подтверждается журналами проведения экспериментов на животных, протоколами результатов биохимических, фитохимических исследований, ЯМР, энергодисперсионной и масс-спектроскопии.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты данной диссертационной работы внедрены в учебный и научно-исследовательский процессы кафедр фармакологии с курсом клинической фармакологии и эндокринологии, а также в учебном процессе кафедр фармакогнозии и организации экономики фармации, и лечебной физкультуры и восточной медицины ТГМУ им. Абуали ибни Сино, а также

в учебный процесс на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Сеченовского Университета.

Результаты работы стали основой 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 и опубликованы 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 ТJ №45 Антидиабетическое средство «Новобет», Душанбе, от 23 декабря 2005. Зарегистрирован патент «Способ экспериментального моделирования инсулинерезистентности». Регистрационный № 1901282 от 15.02.2019.

Полнота опубликования в печати. Содержание диссертационного исследования практически полностью отражено в 45 печатных работах, в том числе 22 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ; в 5 монографиях, электронной книге (E-book); 5 статьях в иностранных журналах индексируемых в международных базах данных Scopus, Web of Science и других международных базах данных, наиболее значимые из них:

1) Sharofova M., Nuraliev Yu., Ganiev Kh., Suhrobov P., Zubaydova T., Samandarov N., Mirshahi M. Acid dietary as diabetogenic risk factors ||

2) Numonov S., Edirs S., Bobakulov K., Qureshi M.N., Bozorov K., Sharopov F., Setzer W.N., Zhao H., Habasi M., Sharofova M. and Aisa H. Evaluation of the Antidiabetic Activity and Chemical Composition of Geranium collinum Root Extracts Computational and Experimental Investigations. *Molecules* 2017, 22(6), 983; doi:10.3390/molecules22060983;

3) Sharofova M., Numonov S., Setzer W.N., Sukhrobov P., Sharopov F., Nuraliev Y., Lan Jiang, Gafforzoda L., Habasi M. Evaluation of antidiabetic activity, metabolic profiling and determination of major metabolites by LC-ESI/MS/MS of Novobet. *American Journal of Essential Oils and Natural Products* 2018; 6(4): 27-35

Основные положения диссертации были доложены на 1 съезде фитотерапевтов и фармакологов (Душанбе, 2008), на Международном симпозиуме «9th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds» (China, 2011), на ежегодных 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).

Соответствие диссертации заявленной специальности

Выполненная диссертационная работа по своим задачам, методам исследований и полученным результатам полностью соответствует формуле

специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология, пункты 1,2,3,4.

Заключение

Диссертационная работа Шарофовой М.У. на тему: «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета» по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора медицинских наук, а также соответствует шифру специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. В работе на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно рассматривать как новое решение крупной научной проблемы – создания новых антидиабетических средств на основе субстанций природного происхождения, разработка нового класса лекарственных препаратов дающего возможности повышения эффективности терапии сахарного диабета и имеет важное научно-практическое значение как для терапии, так и для фармакологии лекарственных средств растительного происхождения.

Диссертация Шарофовой Мижгоны Умеджоновны на тему: «Экспериментальное изучение лекарственных растений, применяемых в медицинской системе Авиценны для лечения диабета» рекомендуется к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук в

диссертационном совете по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на научной конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 28 человек.

Результаты голосования: «за» - 28 чел., «против» - нет,

«воздержалось» - нет

Протокол №5 от «11» июня 2019 г.

Председатель

д.м.н., профессор кафедры
фармакологии, клинической фармакологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Сереброва С.Ю.

