

## ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Хакимова Зиявиддина Зайнутдиновича о научно-практической ценности диссертации Юлдашевой Умедахон Пулатовны на тему: «Фармакология лекарственных сборов на основе растительного сырья Таджикистана для фитотерапии метаболического синдрома» (экспериментальное исследование) представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.**

### **Актуальность темы диссертации**

Метаболический синдром (МС) среди различных возрастных групп представляет одну из приоритетных проблем здравоохранения. Медико-социальная значимость МС обусловлена высоким удельным весом среди причин нетрудоспособности и смертности. Наряду с этим МС выступает ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета и их осложнений. Распространённость метаболического синдрома в мире высока и составляет от 10 до 20 %. В республике Таджикистан, как показывают результаты проведенного скрининга с использованием критериев ВОЗ и IDF, 7,2-13,5% взрослого населения имеют метаболический синдром.

МС сопровождается артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД), между которыми установлены ассоциации. МС, согласно результатам эпидемиологических и клинических исследований, способствует не только развитию СД, различных сердечно-сосудистых заболеваний, но и прогрессированию данной патологии вследствие патологических процессов и нарушения функции сосудов.

В связи с этим, фитотерапия метаболического синдрома должна быть направлена на лечение всех проявляющихся признаках его развития: необходимо в первую очередь снизить избыточный вес, повысить толерантность тканей (мышц, жировой и печени) к инсулину и снизить гипергликемию, нормализовать липидный обмен и реологические свойства

крови, корректировать артериальное давление. Определенную роль имеет назначение фитопрепаратов с целью профилактики и лечения поздних осложнений метаболического синдрома (инсульт, инфаркт миокарда, стеатоз печени, нефропатия и др.).

Представленная диссертационная работа У.П. Юлдашевой посвящена этой важной проблеме - поиску и фармакологическому исследованию лекарственных растительных сборов, эффективно влияющих на метаболический синдром и его основные проявления. Автор предлагает в начальных стадиях проявления метаболического синдрома, где основным компонентом является инсулинорезистентность, применять растительные сборы, имеющие широкий спектр фармакологического действия благодаря содержанию в них биологически активных веществ.

Автором разработаны малокомпонентные сборы из растений местной эндемы, имеющих большой запас в республике Таджикистан.

#### **Соответствие содержания диссертации заявленной специальности или отрасли науки**

Дизайн, методология, научное направление, цель и задачи диссертационной работы Юлдашевой У.П., использованные при её реализации методы экспериментального исследования соответствует паспорту Высшей Аттестационной комиссии при Аппарата Президента Республики Таджикистан по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

#### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации представленных к защите**

Впервые на основе растительного сырья Таджикистана созданы лекарственные сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура».

Впервые установлено, что сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают эффективное гиполипидемическое действие на модели экспериментального ожирения у крыс: снижают повышенный

уровень холестерина и атерогенных липопротеидов и увеличивают сниженную концентрацию антиатерогенных липопротеидов.

Доказано эффективное сахароснижающее действие сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» на различных моделях гипергликемии и сахарного диабета: снижается повышенный уровень сахара и концентрация гликолизированного гемоглобина в сыворотке крови.

Впервые установлено, что сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» оказывают гепатопротекторное действие, восстанавливают антитоксическую и экскреторную функцию печени, оказывают антиоксидантное и капилляростабилизирующее действие, нормализуют свертывающую систему крови.

Установлено, что сбор «Маранкхуч» по гиполипидемическому и сахароснижающему действию превосходит аналогичное действие двух других исследованных сборов.

По гепатопротекторному, седативному и гипокоагулирующему действию сбор «Чордору» более эффективен, чем сборы «Маранкхуч» и «Хушкгура».

У сбора «Хушкгура» по сравнению со сборами «Маранкхуч» и «Чордору» наиболее выражено антиоксидантное и противовоспалительное действие.

По своим гиполипидемическим, сахароснижающим и другим наблюдаемым действиями вышеуказанные растительные сборы превосходят аналогичные действия сравнительных препаратов: сбора «Арфазетин» и «Легалон».

Впервые дано экспериментальное обоснование для клинического исследования сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» в комплексном лечении основных компонентов метаболического синдрома.

**Научная и практическая значимость полученных результатов**  
Разработанные на основе растительного сырья Таджикистана новые сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» экспериментально изучены и

полученные результаты обоснованы для проведения клинических исследований у больных с метаболическим синдромом и отдельных его компонентов: ожирении, инсулинорезистентности, сахарном диабете, артериальной гипертензии, стеатозе печени и других его проявлениях.

Впервые показано, что сборы «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» обладают гиполипидемическим, сахароснижающим, гепатозащитным, гипокоагулирующим, антиоксидантным, седативным и противовоспалительным действиями.

Сборы безвредны при длительном применении.

По своим гиполипидемическим, сахароснижающим и другим свойствам исследованные фитосборы превосходят аналогичные действия известных сравнительных препаратов: сахароснижающего сбора «Арфазетин» и гепатопротектора «Легалон».

Настои растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» могут быть рекомендованы в качестве биологически активных добавок (БАД) для лечения больных с метаболическим синдромом, а также для его отдельных компонентов.

Результаты экспериментальных исследований диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе на кафедрах фармакологии, эндокринологии и семейной медицины медицинских ВУЗов.

### **Степень обоснованности и достоверности результатов, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации**

Научные положения, выводы диссертационной работы подтверждаются: достаточным объёмом экспериментального материала, использованием биохимических, фармакологических и статистических методов. Выводы и практические рекомендации обоснованы и вытекают из научного анализа экспериментальных данных. Прошедшие рецензирование в международных и отечественных журналах из Перечня ВАК при Президенте РФ и ВАК РФ результатов исследования, доказывают обоснованность и достоверность полученных выводов и практических рекомендаций.

## **Оценка структуры и завершенности диссертации**

Диссертация изложена на 320 страницах компьютерного текста и включает: введение, общую характеристику работы, обзор литературы, материал и методы исследования, 4 главы результатов собственных исследований, обзор результатов исследования, выводы, рекомендации по практическому использованию результатов и список литературы. Диссертация иллюстрирована 100 таблицами и 10 рисунками. Список использованной литературы включает 350 литературных источника, из них 199 на русском языке и 151 на иностранных языках.

**Введение** отражает актуальность и необходимость выполнения настоящей работы. Цель и задачи сформулированы предельно ясно и чётко, отражают научные вопросы, решаемые в работе, соответствуют выводам, полученным в результате проведенных исследований. Определены научная новизна и практическая значимость исследования.

**Обзор литературы** достаточно полно освещает основные современные аспекты фармакотерапии метаболического синдрома, представленные в научных работах последних лет. Достаточно подробно описаны лекарственные растения содержащие в своем химическом составе эфирные масла, флаваноиды, микроэлементы, витамины и др. биологически активные вещества, обладающие гиполипидемическим, сахароснижающим, ангиопротекторным, антиоксидантным, антикоагулянтным, гепатопротекторным и седативным действиями, которые рекомендуются в комплексном лечении метаболического синдрома.

**В главе 2** представлены методы и материалы исследования. Автором на достаточном количестве экспериментальных животных проведены всестороннее изучение растительных сборов «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура» с использованием биохимических и фармакологических

методов, которые в достаточной степени апробированы и адекватны поставленным цели и задачам в диссертации.

**Глава 3** Диссертантом экспериментально обоснованы гипополидемическое действие сбора «Маранкхуч» на модели экспериментального ожирения, воспроизведенный путем применения гиперхолестериновой диеты у крыс. В процессе лечения крыс с экспериментальным ожирением достоверно устраняется гиперлипидемия. В данной главе также представлены результаты изучения сахароснижающего эффекта настоя сбора «Маранкхуч» на экстрапанкреатической и адреналиновой гипергликемии и на модели экспериментального ожирения, а также на адекватной модели сахарного диабета (аллоксанового диабета). Для оценки сахароснижающего действия сбора «Маранкхуч» автором изучен его влияние на уровень гликемии и содержание гликолизированного гемоглобина. В процессе терапии в течение 1 месяца настоем сбора «Маранкхуч» происходит достоверное ( $P < 0,01$ ) снижение концентрации сахара и гликолизированного гемоглобина. На модели токсического гепатита  $CCl_4$  изучено и доказано гепатопротекторное, антитоксическое действие настоя сбора «Маранкхуч» и улучшение под его влиянием экскреторной функцию печени. Экспериментально показано, что настоем сбора «Маранкхуч» обладает антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антикоагулянтным и седативным действием. Широкий спектр фармакологического действия изучаемого сбора вероятно объясняется наличием в его составе полифенолов, эфирных масел, микроэлементов и витаминов и других биологически активных веществ.

Диссертантом обосновано, что при длительном применении фитосбор «Маранкхуч» безвреден, что очень важно для терапии метаболического синдрома, который требует длительного времени лечения.

**Главе 4** показано эффективность «Чордору» на модели ожирения с применением гиперхолестериновой диеты. Выявлено сахароснижающее действие сбора «Чордору» у крыс, при помощи теста толерантности к

глюкозе, после чего проведено дальнейшее изучение его гипогликемического действия и доказано на адреналиновой гипергликемии, модели экспериментального ожирения и аллоксанового диабета. Диссертантом был проведен ряд экспериментов для изучения ангиопротекторного и антиоксидантного действия настоя сбора «Чордору». Результаты проведенных экспериментальных исследований показывают наличие ангиопротекторного и антиоксидантного эффекта у настоя сбора «Чордору». Был исследован влияние настоя сбора «Чордору» на функции печени при токсическом гепатите индуцированный введением четыреххлористого углерода. Показано, что настой сбора «Чордору» эффективно устраняет гиперферментемию (нормализует содержание АЛАТ и АСАТ), гиперхолестеринемию и гипербилирубинемию у крыс с токсическим гепатитом. На этом фоне отмечается повышение концентрации общего белка. Диссертантом показано, наличие выраженного седативного действия у сбора «Чордору» у крыс на тесте принудительного плавания и по наличию рефлекса переворачивания, который по эффективности превышает сборы «Маранкхуч» и «Хушкгура».

**Главе 5** посвящена экспериментальному изучению настоя сбора «Хушкгура». Результаты проведенных экспериментов автором показали, что на модели ожирения под его влиянием устраняется дислипидемия, т.е. понижается высокое содержание холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и параллельно увеличивается концентрация липопротеидов высокой плотности и фосфолипидов. Полученные результаты экспериментов доказывают наличие гиподислипидемического действия настоя сбора «Хушкгура». Сахароснижающее действие настоя сбора «Хушкгура», изучено при помощи теста толерантности к глюкозе и на модели адреналиновой гипергликемии, далее этот эффект автором был доказан на моделях хронической гипергликемии: экспериментального ожирения и аллоксанового диабета. Влияние настоя сбора «Хушкгура» на функциональную способность печени

изучено на модели токсического гепатита, вызванного четыреххлористым углеродом (CCl<sub>4</sub>), при котором отмечается нарушения активности ферментов переаминирования, обмен липидов, углеводов и белков. В процессе лечения настоем сбора «Хушкгура» происходит нормализация всех указанных показателей, улучшается экскреторная и антитоксическая функция печени, что свидетельствуют о наличии гепатопротекторного действия. Настой сбора «Хушкгура» проявляет антикоагулянтное, антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие.

**Глава 6** Диссертант проводит сравнительный анализ и дает характеристику каждому из изучаемых сборов: «Маранкхуч», «Чордору» и «Хушкгура». Фармакологический эффект растительных сборов предположительно зависит от содержания биологически активных веществ в их химическом составе. Каждый сбор проявляет в большей или меньшей степени эффект, которые направлены на коррекцию отдельных компонентов метаболического синдрома.

В **Обсуждении полученных результатов** автор обобщает представленные научные данные, демонстрирует обоснованность полученных выводов и заключений.

**Выводы** обоснованы и логически вытекают из полученных результатов. Диссертационная работа широко апробирована, её результаты доложены на научно-практических конференциях международного и регионального уровня.

#### **Публикации результатов диссертации в научных изданиях**

По результатам исследований автором опубликовано 36 печатных работ, в том числе 11 журнальных статей, входящих в реестр рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Республики Таджикистан при Президенте Республики Таджикистан и Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

Разработан и получен патент Республики Таджикистан. Публикации полностью отражают основные положения диссертационной работы. Автореферат кратко и содержательно отражает полный объем диссертационной работы, оформлен в соответствии с установленными требованиями.

Таким образом, диссертационная работа Юлдашевой У.П. актуальна, является оригинальной и отвечает требованиям новизны. Цель изложена ясно, чётко. Результаты представлены наглядно (таблицы, рисунки). Следует подчеркнуть большой объём собранного фактического материала, использование известных классических методов исследования, подходов к анализу и оценке полученных результатов. Диссертационная работа изложена грамотно, хорошим языком, убедительно аргументирована.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний по диссертационной исследованию нет. Автору указаны на технические и стилистические ошибки, которые не влияют на оценку работы. Пожелания:

- необходимо точно различать морфометрию от антропометрии при указании влияния фитосборов на физиологические параметры развития животных.
- фармакологическое действие фитосборов исследованы на разных моделях патологии, тогда как цель работы является исследование при метаболическом синдроме.

В порядке обсуждения хотелось бы уточнить точку зрения автора по следующим вопросам:

1. Какой принцип лежит в основе выбора растительного сырья при создании различных фитосборов исследованных диссертантом?

2. Изучалась ли химический состав исследованных фитосборов? Каково удельная масса различных БАВ в препаратах?
3. Каково значение эффективных доз и широты фармакологического действия препаратов?
4. Каков механизм благоприятного влияния фитосборов, хотя механизм развития патологии модели которых использованные Вами различны?
5. Эффекты всех фитосборов исследована только в одной дозе - 5 мг/кг. Чем это обоснован?

**Заключение:** Диссертационная работа Юлдашевой У.П. «Фармакология лекарственных сборов на основе растительного сырья Таджикистана для фитотерапии метаболического синдрома» (экспериментальное исследование) на соискание учёной степени доктора медицинских наук по актуальности, новизны, вклада в теорию и практическое здравоохранение является самостоятельным, законченным научным трудом и соответствует требованиям раздела 3 п. 32, 33, 34 «Порядок присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267 (с внесением изменений и дополнений от 26 июня 2023 года, № 295), предъявляемым к докторским диссертациям, а сам автор, Юлдашева Умедахон Пулатовна, заслуживает присвоения ей искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры фармакологии, д.м.н.  
Ташкентской медицинской академии

Хакимов З.З.

«4» 12 2024

Контактная информация: Ташкентская медицинская академия  
Адрес: 100109 Ташкент, Республика Узбекистан, Фараби, 2  
Телефон: +998 781507825

E-mail: info@tma.uz

