



«Утверждаю»

Проректор по научной и издательской  
деятельности ГОУ «ТГМУ им. Абуали  
ибни Сино», д.м.н., профессор  
Мухаббатзода Дж.К.

«26» 06 2023 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени  
Абуали ибни Сино»

Министерства здравоохранения и социальной защиты населения  
Республики Таджикистан

Диссертация «Применение новых лекарственных форм метронидазола и ципрофлоксацина в составе пектина в терапии больных амёбиазом кишечника и острой дизентерии в Республике Таджикистан» выполнена на кафедре инфекционных болезней ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» и в лаборатории "Химия ВМС" Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана.

В период подготовки диссертации и по настоящее время Киматов Рахимхон Сафарович работает врачом - инфекционистом в ГУ "Медицинский центр Исполнительного аппарата Президента Республики Таджикистан" и являлся соискателем кафедры инфекционных болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (2011- 2014).

Киматов Р. С. в 1998 году окончил ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино» по специальности «Лечебное дело».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 06.12.2022 года ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

Тема кандидатской диссертации, научный руководитель и научный консультант утверждены на заседании Учёного Совета факультета общественного здравоохранения ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (протокол №3, 09 декабря 2011 г.)

**Научный руководитель:** Рахманов Эркин Рахимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино».

**Научный консультант:** Мухиддинов Зайниддин Камарович, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана.

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

**Актуальность темы.** В связи с жарким климатом для населения Таджикистана одной из характерных особенностей является частая встречаемость острых кишечных заболеваний - амёбиаз кишечника и острая дизентерия. А если коснуться мировых статистических данных, то ежегодно заболевших кишечным амёбиазом доходит до 50 млн., иногда и того выше.

По данным официальной статистики Госсанэпиднадзора страны, за последние годы отмечается тенденция к увеличению количества больных амёбиазом кишечника, дизентерии, что является, в основном, результатом недостаточного обеззараживания питьевой воды, несоблюдением санитарно-гигиенических условий питьевого водоснабжения, высоким уровнем миграции населения из сельской местности в город.

Данные изученной литературы показывают, что с учетом широкого распространения дизентерии, недостаточной чувствительности и позднего появления положительных результатов многих диагностических методов, целесообразно развивать диагностический потенциал выявления этой инфекции.

Распознавание шигеллезной инфекции в клинической практике встречает значительные трудности, обусловленные объективными факторами, к которым относятся клинический патоморфоз дизентерии, увеличение числа атипичных форм заболевания, существование значительного числа заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, имеющих сходные с дизентерией клинические проявления. Под диагнозом «клинической дизентерии» в половине случаев скрываются нераспознанные заболевания иной этиологии.

Обращают на себя тревожное внимание данные ВОЗ, сообщающие о высокой смертности от этих паразитарных заболеваний, достигающих 100 и свыше тысяч случаев. Этот факт ставит амёбиаз в мире на второе место после малярии. [WHO, 2009; Хашимов, Д.М., 1970; Хусаинов О.Х., 1996; Камардинов Х.К., 2009; Ющук, Н.Д., 2007; Матинов Ш.К., 2011].

Применение многообразных, фактически любых антибактериальных и противопаразитарных средств для лечения кишечных инфекций, может привести к побочным эффектам, которые становятся угрожающими для нормального функционирования кишечника, ведь нормальная кишечная

флора предохраняет от образования чужеродных микробов [Wolf, D.C. and Gianella, R.A., 1993, Salma T.G. et al. 2005; Slama T.G., et al., 2005).

Широкое применение антибиотиков при ОКЗ в последние десятилетия зачастую приводит к повышению устойчивости микробов к антибиотикам, также подавляет патогенную и условно-патогенную флору кишечника, подавляет иммунную систему, в связи с чем, снижается эффективность терапии, а порой приводит к тяжёлому течению болезни и грозным осложнениям.

Поэтому, сегодня в терапии проблема защиты организма от кишечных инфекционных недугов требует своего эффективного решения. Сказанное диктует необходимость усиления поисков и разработку композиционных лекарственных средств, их форм с целью их оздоровительного эффекта в организме, повысив терапевтические результаты и сохраняя должный уровень концентрации в плазме крови. Стремление к достижению композиционного способа применения лекарственных средств, откроет нам возможность использования новых групп действующих лекарств с целью оздоровления желудочно - кишечного тракта.

Традиционное введение лекарственных веществ (ЛВ) в виде таблеток с назначением максимальных количеств для достижения терапевтической дозы в крови, характеризуется быстрым и неконтролируемым в организме высвобождением активных компонентов ЛВ.

Как показала практика, применение композиционных лекарственных препаратов с применением пищевых волокон пектина даёт возможность уменьшить курсовую дозу, устраняя раздражающее действие и передозировку ЛВ, уменьшая при этом частоту проявлений побочных эффектов [Мухидинов З.К., Халиков Д.Х., 2005].

История пектина началась в конце XVIII века, когда французский химик Луи Никола Волкен, исследуя продукты растительного происхождения, выделил из фруктового сока вещество, которое обладало гелеобразующими свойствами.

Шнайдер (Schneider) и Бокк (Bock) впервые установили структурную формулу пектина, однако промышленное производство пектина было лишь во второй половине XX века. Первым предложил применять пектин в качестве гелеобразователя Анри Браконно.

В 1993–1995 годах на территории современного Таджикистана запустили производство пектина. На лекарственную форму сухого яблочного пектина было получено регистрационное удостоверение (№ 79 от 8 августа 1995 года), а также выдана временная Фармакопейная статья.

Лекарственные препараты нового поколения принято называть терапевтическими системами, которые частично или полностью отвечают вышеуказанным требованиям, а они, в свою очередь, базируются на инкапсулировании фармакологически активного вещества традиционных препаратов в системе доставки лекарств (СДЛ) [Мухидинов З.К. и др., 2019; Liu L.S., et al. 2003].

В функции СДЛ входит обязательно аккуратная защита лечебного препарата от порчи (деактивации) по пути к назначенному месту, высокое соблюдение фармакокинетики и очищение крови, недопущение преждевременных опасных и посторонних эффектов, кинетическая регулировка и длительность активности действия лечебных препаратов или выброса. Более того, носители способствуют доставке активного вещества к нужной клетке или субклеточному компоненту. Направленная доставка зависит от таких параметров носителей, как стабильность, поверхностный заряд и межмолекулярное взаимодействие вещества [Мухидинов З.К., и др. 2019;]. Наиболее перспективными в области современной фармакотерапии являются СДЛ, полученные на основе биodeградируемых полимеров (полисахариды и белки) с последующим контролируемым высвобождением ЛВ в органах, тканях или клетках [Vandamme Th.F., et al. 2002].

Такие терапевтические системы создают удобства пациентам и позволяют экономно их расходовать. В связи с этим, в последние годы предпринимаются усилия для поиска эффективных альтернативных профилактических и лечебных средств для местного и системного использования [Kwon, G.S., et al. 2007; Shamsara O., et al. 2017].

В медицине широко стали принимать пребиотики из живых культур с их безвредностью и потенциально хорошим биологическим действием [Zhang Y., et al. 2018].

**Личный вклад автора в проведенном исследовании.** Автор непосредственно участвовал при проведении исследований, проводил анализ полученных исходных данных, статистическую обработку первичных материалов, подготовку публикаций и докладов. Основной объем работы выполнен соискателем самостоятельно, получен ряд новых результатов, что свидетельствуют о личном вкладе автора в науку.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, полученных соискателем.** Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в работе достоверны, вытекают из данных проведенного исследования, подтверждены статистической обработкой с применением комплекса научных и объективных информативных методов исследования.

Диссертационная работа по изучению применения новых лекарственных форм метронидазола и ципрофлоксацина выполнялась на кафедре инфекционных болезней «ТГМУ имени Абуали ибни Сино», а также в инфекционной больнице г. Душанбе.

В ходе проведения исследования были использованы Законы Республики Таджикистан «О обеспечении санитарно-эпидемиологической безопасности населения Республики Таджикистан», статистические материалы Центра медицинской статистики МЗ СЗН Республики Таджикистан, международные и национальные аналитические обзоры, отчётно-учётная документация, служебные донесения ЦГСЭН.

Для решения задач исследования были применены паразитологический, бактериологический, физико-химические, статистические (SPSS) методы исследования (метод определения концентрации метронидазола в сыворотке крови, метод определения ципрофлоксацина в сыворотке крови, метод определения метронидазола в кале, метод определения ципрофлоксацина в кале). Систематический подход применения вышеназванных методов исследования детально описываются в соответствующих разделах работы.

С целью изучения особенностей клиники, течения и комплексного лечения острым больными амебиазом кишечника и острой дизентерией нами в инфекционной больнице Душанбе было проведено лечение 105 больных в возрасте от 18 до 65 лет. Мужчин было 58, женщины 47. Из общего числа больных 53 человека отмечены с амёбиазом кишечника, из них 29 мужчин и 24 женщины, среди которых городские жители составили 21 и сельские 32 человека.

В группу сравнения вошли 52 больных с острой дизентерией, из них 29 мужчин и 23 женщины. Городские жители составили 20 и сельские 32.

Исследования проведены методологически правильно, полученные результаты подвергнуты статистической обработке с применением современных методов математической статистики, достоверность полученных результатов подтверждена и имеет достаточную доказательную базу. Всё это, наряду с теоретическим обоснованием и объективностью автора при изложении концептуальных положений, позволяет считать полученные результаты достоверными, заключения, изложенные в диссертации, обоснованными.

**Научная новизна исследования.** Впервые показана эффективность комплексного применения метронидазола с яблочным пектином при лечении больных кишечным амебиазом. Используются новые формы антибиотик - пектинового композита для нивелирования клинических симптомов в

кратковременные сроки с максимальным восстановлением функционального состояния толстого кишечника.

Полученные результаты показали, что метронидазол - пектиновый комплекс (МПК) пролонгирует действие антибиотика в кишечнике, а также защищает кишечную микрофлору от действия антибиотика. В результате происходит ускорение выздоровления пациентов, сокращается время нахождения пациентов в стационаре а это, в свою очередь, ведёт к экономии бюджетных средств.

Впервые изучена эффективность применения яблочного пектина в комбинации с ципрофлоксацином при лечении острой дизентерии. Применение новой формы ципрофлоксацина с яблочным пектином в лечении больных острой дизентерией способствует сглаживанию основных проявлений болезни в более кратковременные сроки и восстанавливает функциональное состояние толстого кишечника. При этом, концентрация ципрофлоксацина в сыворотке крови и испражнениях у больных сохраняется более длительно и в среднем составляет  $42,2 \pm 3,9$  мг/л и  $51,9 \pm 4,2$  мг/л соответственно, нежели использование ципрофлоксацина без пектина.

**Практическая значимость диссертации.** Полученные результаты по применению новой формы антибиотик -пектинового композита (метронидазол – пектин) при амёбиазе кишечника способствуют поддержанию высокой постоянной концентрации метронидазола в крови и в кале в течение всего курса лечения, что ведёт к ускорению клинического выздоровления больных с угасанием основных симптомов инфекционного процесса, реальным результатом, следствием чего является сокращение пребывания больных в стационаре на  $2,8 \pm 0,4$  дня.

Применение комплекса лечения ципрофлоксацином с пребиотиком пектином при острой дизентерии также ускоряет клиническое выздоровление больных и, соответственно, сокращает время пребывания больных в стационаре на  $2,5 \pm 0,4$  дня, что ведёт к значительной экономии бюджетных средств для государства и больных.

**Полнота изложения материала в публикациях автора.** Полученные автором результаты исследования отражены в 12 опубликованных работах, в том числе 7 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Опубликованные работы:

1. Киматов Р.С. Новый подход к лечению острой дизентерии с применением антибиотик -пектинового комплекса, [Текст]/ Р.С. Киматов, Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Х.К. Камардинов //Вестник Авиценны, Душанбе 2013. - №4. - С. 82-84.

2. Киматов Р.С. Определение ципрофлоксацина в биологических жидкостях капиллярным зонным электрофорезом, [Текст]/Р.С. Киматов, Э.Р. Рахманов, З. К. Мухиддинов, Д.Т. Бобоколонов, Г.И. Комилова //Известия АН РТ, Душанбе 2014.- №4. (157). - С. 113-118.
3. Киматов Р.С. Лечение амёбиаза кишечника с применением антибиотик -пектинового комплекса, [Текст] /Р.С. Киматов, Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Н.М. Гулямова, А.С. Джонмуродов, Х.Х. Хабибов //Здравоохранение Таджикистана, Душанбе 2015. - №1. - С. 54-58.
4. Киматов Р.С. Пектин в терапии больных с острыми кишечными инфекциями, [Текст] /Р.С. Киматов, Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Г.И. Комилова, Д.Т. Бобоколонов // Наука и инновация, Душанбе 2021. - №1. - С.191-197.
5. Киматов Р.С. Хусусиятҳои клиника ва ҷараёни амёбиази рӯда дар шароитҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон, [Матн]/Р.С. Киматов//Авҷи Зухал. Маҷаллаи илмӣ-амалии МДТ «ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино», Душанбе 2022. -№4. -С.42-46.
6. Киматов Р.С. Клиника ва табобати амёбиази рудаҳо, [Матн] /Р.С. Киматов, Ш.К. Матинов, А.А. Боймуродов// Авҷи Зухал. Маҷаллаи илмӣ - амалии МДТ «ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино», Душанбе 2021.- №2.- С.41-43.
7. Киматов Р.С. Пектин в терапии больных с острыми кишечным инфекциями, [Текст]/ Р.С. Киматов, Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов, Г.И. Комилова, Д.Т. Бобоколонов //Наука и инновация, Душанбе 2021.- №1.- С.191-197.
8. Киматов Р.С. Применение антибиотик -пектинового комплекса в лечении больных острой дизентерией, [Текст]/ Р.С. Киматов, А.С. Джонмуродов, Д.Т. Бобоколонов // Годичная научно - практическая конференция молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, Душанбе 2013. - С.34.
9. Киматов Р.С. Применение метронидазола в составе пектина при лечении амёбиаза кишечника, [Текст]/ Р.С. Киматов, Ш.К. Матинов //«Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины». 69 -я научно - практическая конференция ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием, посвященная 30-летию Государственной независимости Республики Таджикистан и «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)», Душанбе 2021.- С. 593-594.
10. Киматов Р.С. Рациональная антимикробная терапия в лечении острых инфекционных заболеваний, [Текст]/ Р.С. Киматов, Э.Р. Рахманов, З.К. Мухиддинов // VIII конгресс Евро -Азиатского общества по инфекционным болезням, Санкт-Петербург 2022.- С. 58.
11. Киматов Р.С. Особенности клиники и течения острой дизентерии в условиях Таджикистана, [Текст]/ Р.С. Киматов, А.А. Боймуродов, И.З. Халифаев// 70-я научно - практическая конференция ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием, Душанбе 2022. -Том 2. -С. 132-133.

12. Kimatov Rahimjon. A new approach on the treatment of acute infection diseases by antibiotic-pectin formulae, [Text]/ Rahimjon Kimatov, Zayniddin Muhidinov, Jamshed Bobokalonov Erkin Rahmonov, Gulnora Komilova, Omina Shomirzoeva, Abduvaly Jonmurodov, Djurabay Khalikov, Lin Liu // ACS Chemistry for life American Chemical Society MEETINGS & EVENTS. Aug 23.-2022.- P.1-2.

**Соответствие содержания диссертации специальности, по которой рекомендуется к защите.** Представленная Киматовым Р.С. диссертация «Применение новой лекарственной формы метронидазола в составе пектина белковых носителей и оценка его эффективности в комплексной терапии больных амёбиазом кишечника в условиях Республики Таджикистан» соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни, пунктам:

1. Изучение свойств возбудителей (бактерий, вирусов, простейших), механизмов взаимодействия возбудителей и организма больного; методы выявления возбудителей; патогенез инфекционных болезней; иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе развития болезни; дисбактериоз и суперинфекция в патогенезе инфекционных заболеваний.;

3. Лечение инфекционных болезней; химиотерапия и антибиотикотерапия, патогенетическая терапия, комбинированные методы лечения, включая иммунотерапию (вакцинотерапию, серотерапию), иммунорегулирующую терапию (иммуностимуляция, иммунодепрессия), интерферонотерапию, интерфероностимулирующую терапию вирусных инфекций, оценка показаний, противопоказаний, условий применения различных методов лечения; оценка эффективности лечения и осложнений терапии; показания к проведению превентивного (профилактического) лечения; возможности немедикаментозного лечения, включая санитарно-курортное лечение и психотерапию; лечение последствий перенесенных инфекционных заболеваний (резидуальные формы); принципы реабилитационной терапии; организация экстренной специализированной помощи инфекционным больным при неотложных состояниях. 4. Профилактика, выявление инфекционных заболеваний; диспансерное наблюдение за контингентом переболевших детей и взрослых. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний, осложнения иммунопрофилактики. Система профилактики внутрибольничных инфекций.


5. Взаимное влияние инфекционной патологии и других болезней человека при их сочетании. Оценка течения инфекционных болезней и эффективности лечения при внутренней и хирургической патологии



взрослых и детей, является законченной, самостоятельно выполненной научно-исследовательской работой, полностью соответствующей требованиям раздела 3, пунктам 31, 34 "Порядок присуждения учёных степеней" утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, №267 предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.


Заключение принято на заседании межкафедральной проблемной комиссии по эпидемиологии, инфекционным болезням, гигиене, общественному здоровью и здравоохранению при ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино».


Присутствовали на заседании 17 человек. Результаты голосования: «за» - 17 человек, «против» - нет, «воздержался» - нет. Протокол № 4 от 19 мая 2023 года.

**Председатель межкафедральной проблемной комиссии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», доктор медицинских наук, доцент**  **Н.М. Ходжаева**

**Секретарь межкафедральной проблемной комиссии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» кандидат медицинских наук, доцент**  **З.Я. Максудова**

**Рецензенты:**

**Заведующий кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней Таджикского национального университета, доктор медицинских наук**  **Н.С. Одинаев**

**Доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» кандидат медицинских наук**  **Г.М. Саидмурадова**

