

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ ВА ЮҚУМЛИ**  
**КАСАЛЛИКЛАР ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**МИРРАХИМОВА НАРГИЗА МИРЗАҲИДОВНА**

**БРУЦЕЛЛЁЗНИНГ ТУРЛИ КЛИНИК ШАКЛЛАРИНИ**  
**РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК**  
**АСОСЛАРИ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Миррахимова Наргиза Мирзахидовна**

Ўткир бруцеллёзнинг турли шакллари ривожланишининг клиник-  
иммунологик ва генетик асослари..... 3

**Миррахимова Наргиза Мирзахидовна**

Клинико-иммунологические и генетические основы формирования  
различных форм бруцеллеза..... 25

**Mirrakhimova Nargiza Mirzakhidovna**

Clinical, immunological and genetic bases for the formation of various forms  
of brucellosis..... 45

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 49

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**  
**ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.27.06.2017.Tib.30.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ ВА ЮҚУМЛИ**  
**КАСАЛЛИКЛАР ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

**МИРРАХИМОВА НАРГИЗА МИРЗАҲИДОВНА**

**БРУЦЕЛЛЁЗНИНГ ТУРЛИ КЛИНИК ШАКЛЛАРИНИ**  
**РИВОЖЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ВА ГЕНЕТИК**  
**АСОСЛАРИ**

**14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2019**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.2.PhD/Tib306 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий – текшириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) веб-саҳифанинг [www.tma.uz](http://www.tma.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим портали [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Ахмедова Халида Юлдашевна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар:**

**Ибадова Гулнара Алиевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Худайкулова Гулнара Каримовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc. 27.06.2017.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашининг 2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ кунини соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99878)150-78-25).

Диссертация автореферати 2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ да тарқатилди.

(2019 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси)

**Л. Н. Туйчиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н. У. Таджиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б. М. Таджиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** БМТ нинг Озик – овқат ва қишлоқ хўжалик ташкилотининг (ФАО) маълумотларига кўра, ҳозирги вақтда бруцеллёз Ўртаер денгизи, Жанубий ва Марказий Америка, Африка, Осиё, Жанубий Кавказ, Ҳиндистон, Яқин Шарқ минтақаларидаги аҳолининг соғлигига жиддий хавф солаётганлиги учун соғлиқни сақлаш ташкилотларининг муҳим муаммоси ҳисобланади. ЖССТнинг маълумотларига кўра, «... ҳар йили дунё бўйича 500 000 дан ортиқ одамлар бруцеллёз билан касалланади»<sup>1</sup>.

Жаҳонда бруцеллёзнинг турли клиник шакллари ривожланишининг клиник-иммунологик ва генетик асосларини ўрганиш бўйича қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жумладан, бруцеллёз билан оғриган беморларни даволаш усуллари такомиллаштириш, турли клиник шакллари билан оғриган беморларда кўпгина аъзоларни шикастланишининг даражасини иммунологик баҳолаш, бруцеллёз инфекциясида ҳужайравий ва гуморал иммунитетларнинг аҳамиятини ўрганиш, бруцеллёз билан оғриган беморларда антигенбоғловчи лимфоцитларнинг динамикасини асослаш, бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда макроорганизмнинг дориларга чидамлилигини ўрганиш, бруцеллёзнинг турли клиник шакллари билан оғриган беморларда гистомослик антигенларини тақсимланиш хусусиятларини ўрганиш, беморларда сурункали жараённи шаклланишини эрта башоратлаш кабилар алоҳида аҳамият касб этади.

Мустақиллик йилларида мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими тубдан янгиланди. Касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга алоҳида эътибор қаратиш натижасида кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилди. Шунга қарамасдан мамлакатимизнинг айрим ҳудудларида бруцеллёзнинг ўткир шакли билан касалланиш даражаси нисбатан юқорилигича қолмоқда, бу эса ўз ўрнида бруцеллёзда сурункали жараённинг шаклланишини олдини олиш ва эрта башоратлаш усуллари ишлаб чиқишни тақозо қилади. Шунга қарамасдан, аҳоли орасида касалликнинг самарали ва сифатли даволашга йўналтирилган 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ «...аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш»<sup>2</sup> жумладан, бруцеллёз касаллигини эрта аниқлаш, замонавий технологияларни қўллашни кенгайтириш орқали юқори малакали, сифатли тиббий хизмат кўрсатиш беморларнинг ҳаёт сифатини оширишда муайян аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси»ги ПФ-4947-сон

<sup>1</sup> ФАО чорвачилик ва хайвонлар саломатлигини муҳофаза қилиш бўйича ҳисобот. № 8. Рим. Италия. 2015 й.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7-февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ- 4947-сон Фармони.

Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги вақтда бруцеллэзнинг эрта ташхисоти, даволаш ва олдини олиш бўйича тадбирларни самарадорлигини ошириш учун касалликни ташхисоти учун мақбул усулларни танлаш ва касалликнинг хавфли омилларини инобатга олган ҳолда олдини олиш схемасини ҳамда асоратларини камайтириш учун даволаш алгоритминини ишлаб чиқишга йўналтирилган кенг қамровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ҳозирги вақтда чет эл адабиётларида бруцеллэз муаммосининг замонавий ҳолатини ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда (Jones R.D., Kelly L., England T, MacMillan A, Wooldridge M. 2004). Ташхисот арсенали янги иммунологик ташхисот усуллари ҳисобига кенгайтиришга катта эътибор қаратилмоқда, бруцеллэз антигени ва ҳар хил иммуноглобулинлар синфига мансуб махсус антителоларни аниқлаш имконини берадиган Иммунофермент таҳлили (ИФТ) усулини эпидемиологик ва клиника амалиётида фойдаланиш асосланган (Ляпустина Л.В., Малецкая О.В., Соколова И.А., Таран И.Ф.2015). Тадқиқотчилар томонидан Полимераза занжир реакцияси (ПЗР) нинг диагностик самарадорлиги юқори эканлиги аниқланган. Шу билан бирга кўзгатувчи антигенига махсус, сезгирлиги оширилган антигенбоғловчи лимфоцитларнинг юқори сезгирлиги ва махсуслиги қайд этилмоқда, бундан ташқари бактериологик текширишларга нисбатан афзаллиги ушбу синамани бажаришни қисқа эканлигидир (1 кун) (Жанкин А.А., Каральник Б.В., Денисова Т.Г., Жунусова Г.Б., Курманова Г.М. 2006).

Ҳозирги вақтда популяция даражасидаги генетик тадқиқотларга, организмнинг иммунологик реакцияларини амалга оширишда генотипнинг таъсирини ўрганишга катта эътибор қаратилмоқда. Одамнинг лейкоцит антигенлари тизимини HLA (ингл. Human leucocytes antigenis) аниқлаш, жараёнларни ўрганиш учун устувор ҳисобланади, чунки бу усул касалликни ривожланишининг популяцион хавфини ва беморда айнан қайси касаллик келиб чиқиши эҳтимолини аниқлаш имконини беради.

Замонавий биология ва тиббиётнинг муҳим масалаларидан бири организмнинг турли дори препаратларининг таъсирига индивидуал сезгирлиги ҳисобланади. Генетик омиллар дори воситаларининг фармакокинетикаси ва фармакодинамикасига таъсир этиши мумкин. Клиник аҳамиятга эга бўлган, ўрганилган шундай генетик омиллардан бири, кўпгина

дориларга чидамлилиқ генининг полиморфизми ҳисобланади (Kurata Y, Ieiri I, Kimura M.,2002]. Шунга боғлиқ ҳолда, индивидуал фармакотерапия биринчи навбатда полиморф генотипларни аниқлашга, дори воситаларига организмнинг реакциясини ўзгаришига, беморларда генотипларни аниқлаш усуллари ишлаб чиқишга, яъни полиморф генотипларнинг аллел вариантларини аниқлашга ва бу усулни тиббиёт амалиётига тадбиқ этишга қаратилиши керак. Бироқ, илмий адабиётларда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, республикамизда ўткир бруцеллёзнинг оқибатида сурункали жараённинг шаклланишини олдини олишнинг таҳлили кенг қамровда ўрганилмаган ва ёритилмаган.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институтининг илмий ишлари режасига мувофиқ «Ўткир бруцеллёзнинг оқибатида сурункали жараённинг шаклланишини олдини олиш ва патогенетик механизмларини аниқлаш, эрта башоратлаш усуллари ишлаб чиқиш» (2017-2018 йй) фундаментал лойиҳаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** бруцеллёзнинг турли клиник шакллари ривожланишининг клиник-иммунологик ва генетик жиҳатларини асослашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

бруцеллёзнинг турли шакллари клиник хусусиятларини замонавий босқичда кечишига тавсиф бериш;

бруцеллёзнинг турли клиник шакллари билан оғриган беморларда кўпгина аъзоларни шикастланишининг даражасини тўқима антигенларига нисбатан сезгирлиги оширилган антигенбоғловчи лимфоцитларни ўрганиш асосида иммунологик баҳолаш;

бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда дориларга чидамлилиқ MDR1 генининг С3435Т полиморф генотипларини ташувчанликни ўрганиш ва беморлардаги иммунологик кўрсаткичлар билан қиёслаш;

бруцеллёзнинг турли клиник шакли билан оғриган беморларда гистомослик антигенларини тақсимланишини илмий асослаш;

ўткир бруцеллёзда сурункали жараённи шаклланиш хавфини эрта башоратлаш учун иммунологик ва иммуногенетик усуллари аниқлаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2016-2018 йилларда Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар ИТИнинг юқумли касалликлар клиник шифохонасида бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган 199 нафар беморларда, ярим ўткир шакли билан касалланган 50 нафар, бирламчи сурункали шакли билан касалланган 41 нафар беморлар шунингдек, антигенлар гистомослиги ўрганилган, 56 нафар бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган беморлар, бирламчи сурункали шакли билан касалланган 39 нафар беморлар ва назорат гуруҳидаги Тошкент шаҳрида

яшовчи ўзбек миллатига мансуб 245 нафар соғлом кишилар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** вена қони, қон зардоби, лимфоцитлар ва ДНК намуналари хизмат қилган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда умумий клиник, серологик, иммунологик, молекуляр-генетик ва статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

жигар, буйрак, бўғим халтачаси, эркакларда простата беши ва аёлларда тухумдонлар тўқима антигенларига махсус, сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитларнинг касалликни динамикасида аниқланиши, ўтказилган даволашнинг самарадорлигини кўрсатиши ва унинг кечишининг башоратлаш мезони бўлиши асосланган;

беморларда кўпгина дориларга чидамлик С3435Т генининг полиморф генотипларини ташувчанликни аниқланиши, даволашда фойдаланиладиган дори воситаларнинг самарадорлигини баҳолашнинг мезони эканлиги исботланган;

илк марта бруцеллез инфекциясининг турли клиник шакллари ривожланиши билан муайян HLA гистомослик антигени ва уларнинг A1B7 ва A1B12 гаплотиплари ўртасида боғлиқлик мавжудлиги асосланган;

бруцеллезнинг турли клиник шакллари ривожланишида антиген боғловчи лимфоцитларнинг ва дориларга чидамликнинг С3435Т генининг полиморф генотипларини ташувчанликни ахамияти исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

бруцеллезнинг турли клиник шаклларида жигар, буйрак, бўғим халтачаси, эркакларда простата беши ва аёлларда тухумдонлар тўқима антигенларига махсус, сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитларни касалликнинг динамикасида аниқланиши ўтказилган даволашнинг самарадорлигини кўрсатиши ва касалликнинг кечишини башоратлаш мезони бўлиши асосланган;

бруцеллез инфекциясида кўпгина аъзоларнинг шикастланиши иммунологик усулларда аниқланган;

бруцеллезнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда дориларга чидамлик MDR1 генининг С3435Т полиморф генотипларини ташувчанлик аниқланган;

бруцеллезнинг турли клиник шакллари шаклланишида муайян HLA антигенлари ва уларнинг гаплотипларининг ўртасида боғлиқлик илк марта аниқланган;

клиник, иммунологик ва молекуляр-генетик текширишлар асосида ўткир бруцеллезнинг оқибатида сурункали жараённинг шаклланишини эрта башоратлаш усуллари аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонининг етарли эканлиги, тадқиқотларда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, серологик,



иммунологик, молекуляр-генетик ҳамда статистик усуллар, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, бруцеллёзнинг турли клиник шакллари билан касалланган беморларда кўпгина аъзоларнинг шикастланишининг даражаси иммунологик баҳоланган, макроорганизмда дориларга чидамлилиқ MDR1 генининг C3435T полиморф генотипларини ташувчанлик ўрганилган ҳамда бруцеллёз инфекциясининг ўткир клиник шаклини ривожланиши билан HLA гистомослик антигени ва уларнинг гаплотиплари ўртасида боғлиқлик мавжудлиги илк марта асосланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, бруцеллёзнинг турли клиник шакллари билан касалланган беморларда касалликнинг динамикасида антигенбоғловчи лимфоцитлар кўрсаткичларини ва беморларда кўпгина дориларга чидамлилиқ генининг C3435T полиморф генотипларини аниқланиши, беморларнинг шифохонада даволанишига сарфланадиган харажатларни камайтириш имкониятини яратган.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Бруцеллёзнинг турли клиник шаклларини ривожланишининг клиник-иммунологик ва генетик асосларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бруцеллезда ички аъзоларнинг шикастланишини иммунологик ташхисоти» номли услубий тавсиянома Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 20 июндаги 8н-д/150 маълумотномаси) ва амалиётга тадбиқ этилган. Мазкур услубий қўлланма бруцеллезнинг ўткир шаклида ички аъзоларда ривожланадиган патологик жараёни эрта ташхислаш ва сурункали шаклини ривожланишини олдини олиш учун антигенбоғловчи лимфоцитларнинг аҳамиятини аниқлашнинг имконини берган;

бруцеллёзнинг ташхисоти бўйича олинган илмий изланиш натижалари Соғлиқни сақлаш вазирининг 2015 йил 1 майдаги «Бактериологик, вирусологик ва ўта хавfli юқумли касалликлар лабораторияларида ўтказиладиган лаборатория усулларини такомиллаштириш тўғрисида» ги 177–сон буйруғининг 12-илоvasи (Бруцеллёз касаллигининг лаборатория ташхиси бўйича услубий кўрсатма) асосида ўта хавfli юқумли касалликлар лабораторияларига жорий қилинган. Мазкур буйруқ ўта хавfli юқумли касалликлар лабораторияларида беморлардан олинган патологик намуналарнинг бруцеллёзга нисбатан текширув усулларини такомиллаштириш имконини берган;

бруцеллезнинг ўткир шаклида беморлар ички аъзоларида ривожланадиган патологик жараёни эрта ташхислаш ва сурункали шакл ривожланишини олдини олиш учун антигенбоғловчи лимфоцитларнинг аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Сурхондарё ва Бухоро вилоятининг юқумли касалликлар

шифохонасининг амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 26 мартдаги 8н-з/39-сон маълумотномаси). Натижада, бруцеллез билан касалланган беморларнинг кўпгина аъзоларида ривожланадиган патологик жараённи эрта ташхислаш ҳисобига касалликнинг асоратларини камайишига имконият яратди.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори даражаси диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 5 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқот материаллари ва текширув усуллари, тўртта хусусий тадқиқотлар боблари, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 108 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Бруцеллёз инфекциясининг замонавий тавсифи»** деб номланган биринчи бобида бруцеллёз инфекцияси муаммосининг замонавий ҳолати бўйича маҳаллий ва чет эл манбаларининг шарҳи келтирилган. Бруцеллёзнинг турли клиник шакллари билан касалланган беморларнинг клиник тавсифи ва уларда кўпгина аъзоларни шикастланишининг даражаси ҳамда дориларга чидамлилик MDR1 генининг С3435Т полиморф генотипларини ўрганишнинг аҳамияти ва бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда гистомослик антигенининг тақсимланишини хусусиятларини ўрганишнинг аҳамияти ёритилган.

Диссертациянинг **«Бруцеллёз инфекциясининг турли клиник шакллари текширишнинг методологияси»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот предмети, объекти ҳамда қўлланилган тадқиқот усуллари таъриф берилган.

Бруцеллёз инфекцияси билан оғриган беморлардан олинган қон зардобларини серологик усулларда – Хеддельсон реакцияси (ХР), Райт

реакциясида (PP) текшириш ССВнинг 2015 йил 1 майдаги 177 - сон буйруғи асосида бажарилди.

Турли аъзо тўқима антигенларига (ТАГ) ва бруцеллэз антигенига (БАг) нисбатан махсус, сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитларни (АБЛ) миқдорини аниқлашда Ф.Ю. Гариб усули бўйича (1983) билвосита розетка ҳосил қилиш реакциясидан фойдаланилди.

HLA-антигенларини идентификация қилиш, микролимфоцитотоксик синамаси Terasaki P.Y. ва ҳаммуаллифлар (1964) усулида Санкт-Петербург Гематология ва қон қуйиш ИТИ нинг тўқималарни иммунологик типлаш марказидан олинган зардобга қарши ёрдамида антигеннинг учраш даражасини ( $\chi^2$ ) ва нисбий хавф мезонини (RR) ҳисоблаш орқали бажарилди.

MDR1 дориларга чидамлилиқ С3435Т генининг полиморф генотиплари бўйича молекуляр-генетик текшириш учун беморлардан олинган лимфоцитлардан ДНК ажратилди, бунда ЗАО «Синтол» эндонуклеаза Sau3A – ИнтерЛабСервис да (Москва) синтез қилинган С3435Т (MDR1, for: 5' – GAT CTG TGA ACT CTT GTT TCT A –3'; MDR1, rev: 5' –GAA GAG AGA CTT ACA TTA GGC –3') праймерлардан фойдаланилди.

Тадқиқотлардан олинган натижаларга Pentium IV компьютерида Microsoft Office Excel 2013 дастурий тўплами ёрдамида ҳамда ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланилган ҳолда статистик ишлов берилди.

Диссертациянинг «**Бруцеллэзнинг ўткир, ярим ўткир ва иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморларнинг клиник ва лаборатория кўрсаткичлари бўйича тавсифи**» деб номланган учинчи бобида 2016-2018 йилларда ЭМЮКИТИ клиникасида бруцеллэзнинг турли клиник шакллари билан касалланган беморларни клиник кузатуви ҳамда лаборатория текширишларининг таҳлили натижалари келтирилган.

Бруцеллэзнинг ўткир шакли билан оғриган 199 нафар беморлар текширилди, улардан 76 нафари (35,18%) 15-25 ёшда, 49 нафари (24,62%) – 26-35 ёшда, 31 нафари (15,58%) 36-45 ёшда ва 45 ёшдан катталар – 43 нафар (21,6%); бруцеллэзнинг ярим ўткир шакли билан касалланган 50 нафар беморлар текширилди, уларнинг 12 нафари (24,0%) 15-25 ёшда, 13 нафари (26,0%) 26-35 ёшда, 11 нафари (22,0%) 36-45 ёшда, 45 ёшдан юқори -14 нафар (28,0%) ва 41 нафар бруцеллэзнинг иккиламчи сурункали шакли билан касалланган беморлар текширилди, уларнинг ёшлари қуйидагича бўлди: 12 нафари (29,3%) 15-25 ёш, 5 таси (12,2%) – 26-35 ёш. 13 нафари (31,7%) 36-45 ёшда ва 45 ёшдан юқори 10 нафар (24,39%), барча беморларнинг ташхиси серологик усулларда тасдиқланди.

Шундай қилиб, бруцеллэзнинг ўткир ва ярим ўткир шакли билан оғриган беморларнинг асосий қисмини ўспиринлар ва ёшлар ташкил этди, худди шундай тақсимланиш бруцеллэзнинг иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморлар ўртасида ҳам кузатилди.

Назорат гуруҳи сифатида 34 нафар 15-45 ёшдаги соғлом кишилар текширилди.

Анамнестик маълумотларнинг таҳлилида аниқланишича, 82,3% беморларга бирламчи мурожаат қилганда бруцеллёзнинг ўткир шакли ташхиси қўйилган, қолган ҳолатларда эса (17,7%) бруцеллёз инфекцияси аниқлангунча беморлар бошқа касалликларга (гепатит, ЎРК, ЎРВИ ва б.қ.) даволанганлар.

Бруцеллёзнинг ўткир шаклининг клиникаси учун касалликнинг ўткир бошланиши хос (96,6%), 85,43% ҳолатларда тана ҳароратининг кўрсаткичи тўлқинсимон тусга эга бўлиб, эт увишиши билан кузатилган. 33,0% ҳолатларда беморлар сўнгги 12 кун кучсиз ҳолсизликни, мушакларида кучсиз оғриқ, терлаш ва фақатгина 13,3±0,34 куни тана ҳароратининг кўтарилиши, эт увишиши кузатилган.

Бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда тана ҳароратининг кўрсаткичлари таҳлил этилганда 55 нафар беморларда (27,6%) тана ҳарорати 38<sup>0</sup>дан юқори, 11,06% ҳолатларда - 39-40<sup>0</sup> ва 122 (79,9%) ҳолатларда 37-38<sup>0</sup>гача кўтарилган. Кучли терлаш бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган барча беморларда, эт увишиши эса 88,94% беморларда, қайд этилди.

Бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларнинг деярли барчасини умумий ҳолсизлик (85,43±0,65%), бош оғриши (90,95±0,67%), 18,59±0,31% ҳолатларда уйқунинг бузилиши ва 61,31±0,55% ҳолатларда эса тананинг зиркираб оғриши безовта қилган. 54,77±0,52% беморларда иштаҳанинг пасайиши кузатилган.

93,97±0,68% беморларда периферик лимфа тугунларини (чов – 32,66%, қўлтиқ остидаги – 86,43%, жағости – 4 нафар беморларда) катталашганлигини кузатдик.

69,85±0,59% беморларда жигарнинг катталашганлиги қайд этилди. 38 нафар (19,1%) беморларда жигар бироз катталашган. 101 нафар беморларда (50,8%) жигар қовурға равоғидан 1-2 см, 19 нафарида эса (9,5%) 5-6 см катталашган. Кўпгина беморларда жигар эластик, ўртача зичликда. Беморларнинг 69 нафарида (34,7%) пальпацияда оғриқ қайд этилди.

17,59% ҳолатларда талоқнинг бирозгина катталашганлигини кузатдик. Бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда оғриқлар аксарият ҳолатларда бўғимларида (81,41±0,64%), қўлларида - 54,4% ва оёқларида – 95,4%, кам ҳолларда мушакларида (34,2%) ва белида (56,8%) кўпинча, доимий тусда эканлиги кузатилди.

Бруцеллёзнинг ўткир шакли билан касалланган аёлларнинг 9 нафарида (4,52%) ҳайз циклининг бузилиши кузатилди ва 4,52% нафар бемор эркаклар чов соҳасида шиш пайдо бўлиши ва оғришига шикоят қилишди.

Бруцеллёзнинг ярим ўткир шаклида, ўткир шаклида қайд этилган деярли барча симптомлар кузатилди. Касалликнинг қуйидаги белгилари кўпинча бир хил кўрсаткичда - умумий ҳолсизлик (76,0±1,23%), терлаш (100,0±1,41%), эт увишиши (76,0±1,23%), бош оғриши (80,49±1,40%), иштаҳанинг пасайиши (48,6±1,18), лимфа тугунларини катталашини (91,4±1,61%) қайд этилди. Бруцеллёзнинг ярим ўткир шакли билан

касалланган беморларни кўпинча уйқунинг бузилиши ( $34,0 \pm 0,82\%$ ) безовта қилган.

Кўпинча жигарнинг катталашиси (ўткир шаклида -  $69,35 \pm 0,59\%$ , ярим ўткир шаклида -  $82,0 \pm 1,28\%$ ,  $P < 0,001$ ), бўғимларда оғриқ ( $81,41 \pm 0,64\%$  ва  $96,0 \pm 1,38\%$ , мос равишда,  $P < 0,001$ ), белда оғриқ ( $56,78 \pm 0,53\%$  ва  $62,0 \pm 1,11\%$ , мос равишда,  $P < 0,001$ ), 3,1 марта кўп орхоепидидимитлар (ўткир шаклида  $4,52 \pm 0,15\%$  ва ярим ўткир шаклида  $14,0 \pm 0,53\%$ ,  $P < 0,001$ ), 4,0 марта кўп ҳайз циклининг бузилиши ( $4,52 \pm 0,15\%$  ва  $18,0 \pm 0,60\%$ , мос равишда,  $P < 0,001$ ) қайд этилди. Бруцеллэзнинг ўткир ва ярим ўткир шаклида кўпинча талоқнинг катталашиси қайд этилди ( $17,59 \pm 0,30\%$  ва  $18,0 \pm 0,60\%$ , мос равишда).

Гематологик силжиш кескин намоён бўлмади: бруцеллэзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларнинг  $41,71\%$  да, ярим ўткир шакли билан оғриганларнинг  $54,0\%$  да анемия,  $2,51\%$  ва  $6,0\%$  ҳолатларда мос равишда лейкопения қайд этилди. Бруцеллэзнинг ўткир шакли билан оғриган 67 нафар ( $33,7\%$ ) ва ярим ўткир шакли билан оғриган 34 нафар беморларда ( $68,0\%$ ) ЭЧТ 24 мм/соат гача ошиши кузатилди.

Бруцеллэзнинг ўткир шаклида  $11,5\%$  ҳолатларда, ярим ўткир шаклида эса  $21,9\%$  ҳолатларда ферментларнинг ошиши қайд этилди (АЛАТ  $2,9 \pm 0,1$  мкмоль/л гача).

Бруцеллэзнинг ўткир ва ярим ўткир шакли билан оғриган беморларнинг пешоби таҳлил қилинганда, пешобда  $32,2\%$  ва  $47,6\%$  ҳолатларда оксил мавжудлиги аниқланди, мос равишда,  $21,1\%$  ва  $27,5\%$  да – шиллиқ,  $45,6\%$  ва  $51,0\%$  ҳолатларда, мос равишда, пешобда туз мавжудлиги, организмда интоксикация ҳисобига реактив яллиғланиш натижаси бўлиши мумкин. Беморларнинг буйраклари ультратовуш текшируви ёрдамида текширилганда  $37,2\%$  ва  $42,0\%$  ҳолатларда пиелонефрит мавжудлигини кўрсатди, мос равишда.

Бруцеллэзнинг иккиламчи сурункали шакли билан оғриган 37 нафар ( $90,24\%$ ) беморларда  $78,05 \pm 1,37\%$  ҳолатларда тана ҳароратининг кўтарилиши, умумий ҳолсизлик ( $95,12 \pm 1,52\%$ ), бош оғриши ( $80,49 \pm 1,40\%$  ҳолатларда), эт увишиши ( $48,78 \pm 1,09\%$ ) шикоятлари билан шифохонага ётқизилган. Бруцеллэзнинг ўткир ва ярим ўткир шаклларига нисбатан, иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморларда уйқунинг бузилиши ( $75,61 \pm 1,35\%$ ), иштаҳанинг пасайиши ( $70,73 \pm 1,31\%$ ) кўпроқ безовта қилган.

Бруцеллэзнинг иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморларда периферик лимфа тугунларининг катталашиси ( $92,68 \pm 1,50\%$ ) аниқланди (чов –  $53,7\%$ , қўлтиқости –  $78,0\%$ , жағости –  $26,8\%$  беморларда).  $82,93 \pm 1,42\%$  ҳолатларда жигарнинг катталашиси, 14 ( $34,1\%$ ) ҳолатларда ўртача зичликда, пальпацияда оғриқли эканлиги кузатилди.

Нисбатан кўп ҳолларда талоқнинг катталашиси ( $68,29 \pm 1,29\%$ ) қайд этилди.

Бўғимларда ( $97,56 \pm 1,54\%$ ) айниқса, йирик бўғимларда – тизза ( $48,8\%$ ), тирсак бўғимларида ( $41,5\%$ ) об-ҳаво ўзгарганда, оғир юк кўтарганда кучаядиган доимий тусдаги кучли оғриқ кузатилди. Кўп ҳолатларда белда

(85,4%) ва мушакларда (41,5%) оғриқлар безовта қилган. 36,6% ҳолатларда бўғимларда озгина деформация қайд этилган.

Бруцеллэзнинг ўткир ва ярим ўткир шакллари билан касалланган беморларнинг жинсий аъзолари тизимида ўзгаришлар қайд этилди – эркакларда  $26,83 \pm 0,81\%$  ҳолатларда чов соҳасида шиш ва оғриқга, аёллар эса  $39,02 \pm 0,97\%$  ҳолатларда ҳайз циклининг бузилишига шикоят қилишди.

Антибиотиклар билан даволаш курси ўтказилгандан сўнг касаллик динамикасининг таҳлили натижалари, бруцеллэзнинг ўткир ва ярим ўткир шакли билан касалланган беморларнинг умумий ҳолатини яхшиланганлигини кўрсатди. Касалликнинг иккала шаклида ҳам беморларда тана ҳарорати меъёрлашган ва эт увишиши қайд этилмаган. Кам ҳолатларда беморларни терлаш, умумий ҳолсизлик, бош оғриши, уйқунинг бузилиши, иштаҳанинг пасайиши, жиззакилик безовта қилган. Бруцеллэзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда даволаш курсидан кейин катталашган лимфа тугунларининг нўхат донасидек бўлиши 54 нафар беморларда (27,14%) сақланган, 30 нафар (15,08%) беморларда жигар қовурға равоғидан бир оз чиққан бўлса, 14 нафар беморларда (7,04%) 2-3 см чиққан. Беморлардан 17,6% да талоқ даволашгача катталашган, 4,0%да бир оз катталашганлиги сақланган. Бруцеллэзнинг ярим ўткир шакли билан касалланган беморларда клиник белгиларнинг динамикасини қиёсий таҳлили, меъёрлашиш томонга ижобий силжишини аммо, беморларнинг бир қисмида терлаш ( $24,0 \pm 0,69\%$ ), бўғимларда оғриқ ( $48,0 \pm 0,98\%$ ), белда оғриқ ( $50,0 \pm 1,0\%$ ), жигар ( $38,0 \pm 0,87\%$ ) ва талоқнинг катталашганлигини ( $6,0 \pm 0,35\%$ ) кўрсатди.

Шуни таъкидлаб ўтиш керакки, касалликни ўткир шаклининг динамикасида терлаш, умумий ҳолсизлик каби белгилар фақатгина 16,08% ва 21,0% беморларни, касалликнинг ярим ўткир шаклида эса 24,0% ва 30,0% беморларда безовта қилиши давом этган, мос равишда.

Бўғимларда ва белда оғриқ бруцеллэзнинг ўткир шаклини даволагандан сўнг фақатгина 37,7% ва 24,1% ҳолатларда, ярим ўткир шаклида эса 48,0% ва 50,0% беморларни безовта қилган, мос равишда.

Бруцеллэзнинг иккиламчи сурункали шакли билан касалланган беморларда клиник белгилар динамикасини даволашгача ва даволашдан кейинги қиёсий таҳлили, эт увиши ( $48,8 \pm 1,09\%$  ва  $21,9 \pm 0,73\%$ , мос равишда), терлаш ( $75,6 \pm 1,35\%$  ва  $31,7 \pm 0,88\%$ , мос равишда), юрак тонларининг бўғилиши ( $80,49 \pm 1,40\%$  ва  $63,41 \pm 1,24\%$ , мос равишда), лимфа тугунларининг ( $92,7 \pm 1,50\%$  ва  $75,6 \pm 1,35\%$ , мос равишда), жигарнинг ( $82,9 \pm 1,42\%$  ва  $78,1 \pm 1,37\%$ , мос равишда), талоқнинг катталашши ( $68,3 \pm 1,29\%$  ва  $34,1 \pm 0,91\%$ , мос равишда), бўғимларда ( $97,6 \pm 1,54\%$  ва  $68,4 \pm 1,29\%$ , мос равишда), белда оғриқлар ( $85,4 \pm 1,44\%$  ва  $73,2 \pm 1,33\%$ , мос равишда), кўпинча ишончли даражада сақланганлигини ва беморларни безовта қилишни давом этганлигини кўрсатди.

Диссертациянинг «Бруцеллэзнинг ўткир, ярим ўткир ва иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморларда антигенбоғловчи

**лимфоцитлар кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили»** деб номланган тўртинчи бобида бруцеллёзнинг турли шакллари билан оғриган беморларда жигар, буйрак, мия, бўғим халтачаси, эркаларда простата беши ва аёлларда тухумдонлар тўқима антигенига махсус, сезгирлиги оширилган антигенбоғловчи лимфоцитларни динамикада кўрсаткичларини таҳлили натижалари келтирилган.

Бруцеллёзнинг ўткир шакли билан касалланган беморларда ўтказилган тадқиқотларнинг таҳлили, жигар ( $5,9\pm 0,17\%$ ; назорат гуруҳида  $1,8\pm 0,13\%$ ), бўғим халтачаси ( $4,7\pm 0,14\%$ ; назорат гуруҳида  $1,91\pm 0,21\%$ ) ва аёлларда тухумдонлар ( $5,6\pm 0,20\%$ ; назорат гуруҳида  $2,2\pm 0,20\%$ ) тўқималарида чуқур ўзгаришлар келиб чиқишини кўрсатди ( $P < 0,001$ ).

Шунингдек, мия ( $2,9\pm 0,13\%$ ; назорат гуруҳида  $1,4\pm 0,13\%$ ), буйрак ( $4,1\pm 0,11\%$ ; назорат гуруҳида  $1,8\pm 0,15\%$ ) ва эркаларда простата беши ( $3,1\pm 0,18\%$ ; назорат гуруҳида  $1,8\pm 0,15\%$ ) ТАГга махсус, сезгирлиги оширилган АБЛнинг кўрсаткичларини ишончли ошиши қайд этилди.

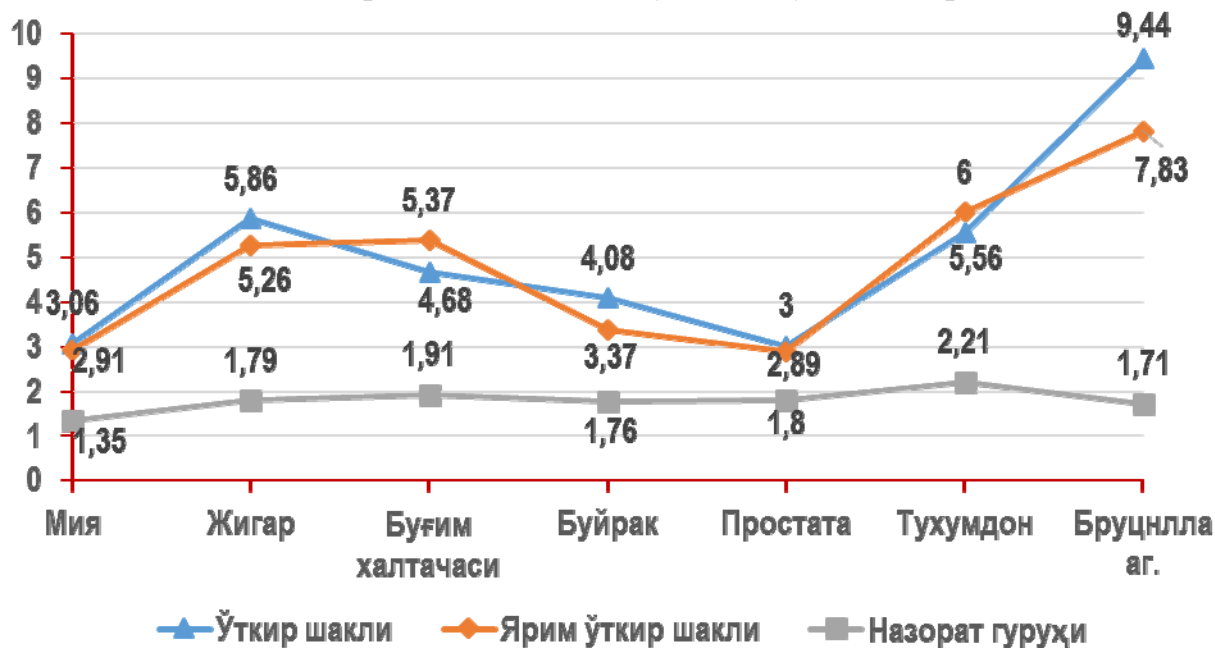
Текширилган гуруҳлар ичида ТАГга АБЛ кўрсаткичларининг дастлабки қийматларини қиёсий таҳлили, мия ТАГга АБЛнинг энг юқори ошиши 3 нафар беморларда  $6,0\%$  гача, динамикада  $4,0\%$  гача пасайиш билан; жигар ТАГга 2 нафар беморда  $9,0\%$  гача, кейинчалик  $5,0\%$  гача пасайиш билан; бўғим халтачаси ТАГга АБЛ  $10,0\%$  гача,  $6,0\%$  гача пасайиш билан, 6 нафар эркаларда простата беши ТАГга АБЛ кўрсаткичларининг ошиши  $7,0\%$  гача ва ўткир бруцеллёз билан касалланган аёлларда тухумдонлар ТАГга АБЛнинг энг юқори ошиши  $8,0\%$  гача эканлигини кўрсатди.

Касалликнинг динамикасида антибиотиклар билан даволашнинг 20 куни олинган натижаларнинг таҳлили, ўрганилган аъзоларда АБЛ кўрсаткичларини пасайишининг жадаллиги даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ишончли пасайиш даражасига эга (АБЛ кўрсаткичлари жигар ТАГга 1,4 марта, буйрак ТАГга -1,7, мия ТАГга -1,6 марта, простата 1,5 марта ва тухумдонлар ТАГга 1,6 марта), пасайишнинг ишончли фарқини сақлаган ҳолда (АБЛ кўрсаткичлари жигар ТАГга 1,4 марта, бўғим халтачаси ТАГга -1,3, буйрак ТАГга -1,7, мия ТАГга 1,6 марта, простата 1,5 марта ва тухумдонлар ТАГга 1,6 марта), назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан ишончли фарқни сақлаган ҳолда пасайиш даражасига эга ( $1,35\pm 0,13\%$  назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан мия ТАГга АБЛ –  $2,47\pm 0,08\%$  ва  $1,60\pm 0,09\%$  кўрсаткичларидан ташқари) эканлигини кўрсатди.

Касалликнинг авж олган даврида кўзғатувчи АГга нисбатан АБЛнинг дастлабки кўрсаткичлари қонда  $9,4\pm 0,24\%$  гача кескин ошиши билан тавсифланди, бу ҳолат беморлар гуруҳида 18 дан  $6\%$  гача ўзгариб туриши билан назоратдаги кўрсаткичларга ( $1,7\pm 0,24\%$ ) нисбатан 5,5 марта ошганлигини кўрсатди. Касалликнинг динамикасида ўртача кўрсаткичларни  $6,7\pm 0,23\%$  гача ишончли пасайганлигини, назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан  $1,7\pm 0,13\%$  юқори кўрсаткичларда сақланганлиги қайд этилди.

Бруцеллёзнинг ўткир ва ярим ўткир шакли билан касалланган беморларда мия, жигар, бўғим халтачаси, буйрак, эркаларда простата беши

ва аёлларда тухумдонлар ТАГга махсус сезгирлиги оширилган АБЛ миқдорининг қиёсий таҳлили, бруцеллёзнинг ярим ўткир шаклида бўғим халтачасида ( $4,7 \pm 0,14\%$  ва  $5,4 \pm 0,21\%$   $P < 0,05$ , мос равишда) чуқур ўзгаришлар пайдо бўлишини кўрсатди, бу ҳолат организмга қўзғатувчининг узоқ вақт таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Касалликнинг ўткир шаклида жигар ( $5,9 \pm 0,17\%$ ), буйрак ( $4,1 \pm 0,11\%$ ), простата бези ТАГга АБЛ нинг ( $3,1 \pm 0,18\%$ ) юқори кўрсаткичларда қайд этилиши ўткир жараён ва организмда интоксикациянинг юқори билан боғлиқ бўлиши мумкин (1-расм).



**1-расм. Бруцеллёзнинг ўткир ва ярим ўткир шакли билан оғирган беморларда АБЛ нинг даволашгача кўрсаткичлари (%)**

Бруцеллёзнинг ўткир ва ярим ўткир шакли билан касалланган беморларда қўзғатувчи АГ га АБЛ миқдорининг қиёсий таҳлили, ярим ўткир шаклига қараганда ( $7,8 \pm 0,35\%$ ) ўткир шаклида ( $9,4 \pm 0,24\%$ ) ишончли, юқори кўрсаткичларни кўрсатди, бу ҳолатга бруцеллёзнинг ўткир шаклида интоксикациянинг ва касалликнинг кучли клиник намоён бўлиши сабаб бўлиши мумкин.

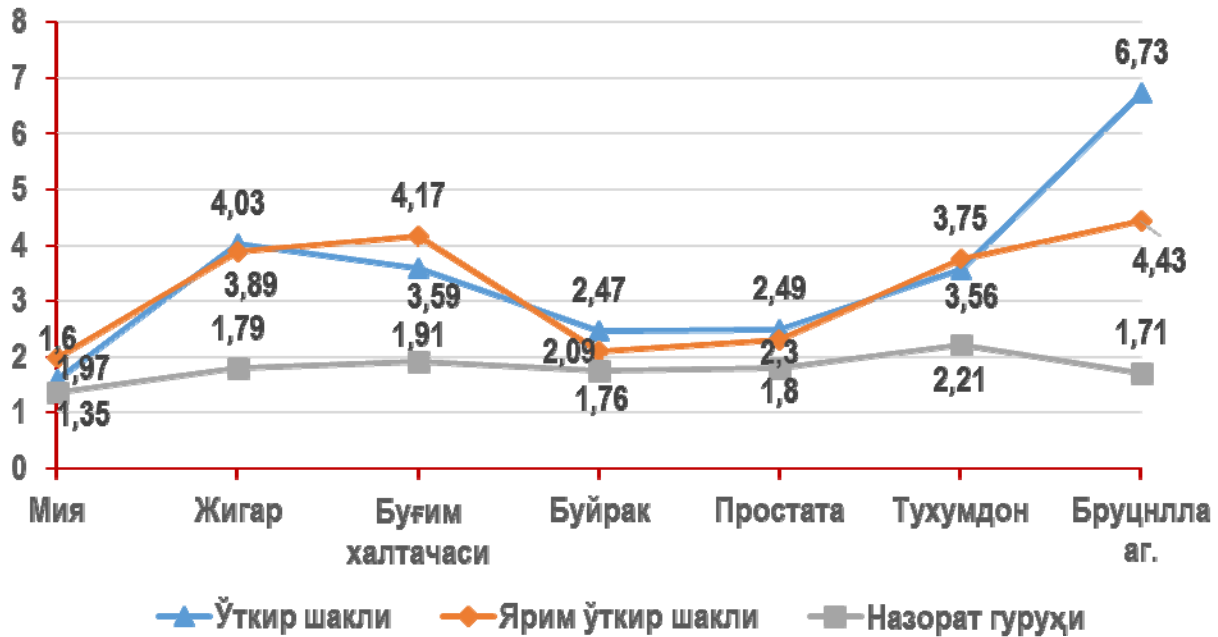
Касалликнинг динамикасида АБЛ кўрсаткичларининг назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан юқори бўлган ҳолда мия ТАГга 1,5 марта, жигар ТАГга 1,4 марта, бўғим халтачаси ТАГга 1,3, буйрак ва аёлларда тухумдонлар ТАГга 1,6 марта ишончли пасайиши, жигар, бўғим халтачаси ва аёлларда тухумдонлар ТАГга АБЛ назоратдаги кўрсаткичларига нисбатан ишончли, юқори эканлиги қайд этилди, 2,2; 2,2 ва 1,7 марта мос равишда.

Бруцеллёз қўзғатувчисининг АГ га АБЛ динамикасининг қиёсий таҳлили, бруцеллёзнинг ўткир шаклига (1,4 марта) нисбатан ярим ўткир шаклида (1,8 марта) қўзғатувчи АГга АБЛ кўрсаткичларининг пасайиш жадаллиги кучлироқ намоён бўлишини ва назоратдаги кўрсаткичларга



нисбатан ишончли, юқори бўлганлигини кўрсатди ( $7,8 \pm 0,35\%$  ва  $4,4 \pm 0,16\%$ ,  $P < 0,01$ ) (2-расм).

Бруцеллёзнинг иккиламчи сурункали шакли билан касалланган беморлар гуруҳини 2017-2018 йилларда бруцеллёзнинг ўткир шакли билан (тана ҳароратининг кўтарилиши, эт увишиши, терлаш, бўғимларда оғриқ, лимфатик тугунларининг катталашishi ва б.к.) касалланганлар ва касалликнинг ўткир шакли билан 2016-2017 йилларда касалланиб ўтганлар ташкил этди.



**2-расм. Бруцеллёзнинг ўткир ва ярим ўткир шакли билан оғриган беморларда АБЛ нинг даволашдан кейинги кўрсаткичлари (%).**

Олинган натижаларга мувофиқ, бу гуруҳдаги беморларда айнан шу аъзолар ТАГга нисбатан АБЛнинг ошиши ушбу беморлар шифохонага биринчи марта ётқизилганда ҳам кузатилган. Бунда кўпинча, юқори кўрсаткичлар аъзоларда чуқур патологик жараёнлардан далолат беради.

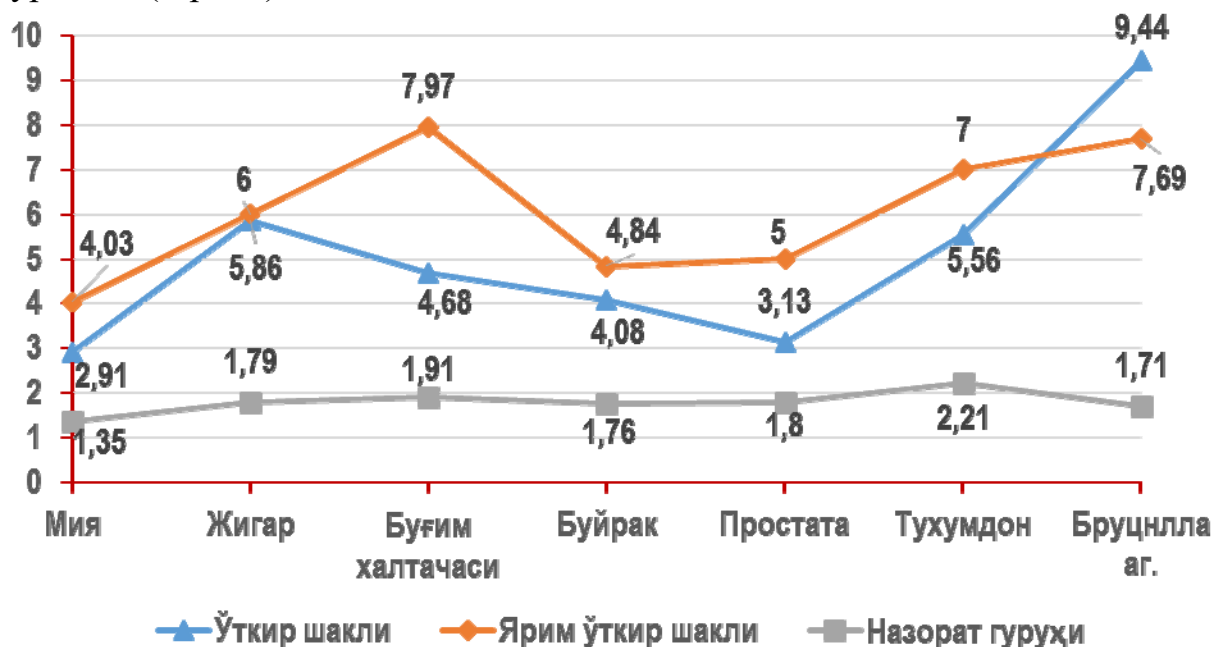
Демак, бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган (32) беморлар шифохонага ётқизиладиганда ТАГга АБЛ ўртача кўрсаткичлари мия ТАГга  $3,4 \pm 0,26\%$ ; жигар ТАГга  $5,8 \pm 0,35\%$ ; бўғим халтачаси ТАГга  $4,9 \pm 0,24\%$ ; буйрак  $4,0 \pm 0,23\%$ ; простата  $4,2 \pm 0,38\%$ ; тухумдон ТАГга  $5,4 \pm 0,23\%$  ни ташкил этди; бруцеллёзнинг иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморлар шифохонага ётқизиладиганда эса мия ТАГга АБЛ нинг ўртача кўрсаткичлари –  $4,0 \pm 0,26\%$ ; жигар  $6,0 \pm 0,34\%$ ; бўғим халтачаси  $8,0 \pm 0,44\%$ ; буйрак  $4,8 \pm 0,36\%$ ; простата  $5,0 \pm 0,48\%$ ; тухумдон ТАГга АБЛ нинг ўртача кўрсаткичлари  $7,0 \pm 0,45\%$  ни ташкил этди. (3-расм).

Бруцеллёзнинг ўткир шаклига нисбатан бруцеллёзнинг иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморлар шифохонага ётқизилганда бўғим халтачаси пардаси ТАГга АБЛ кўрсаткичлари яққол намоён бўлди.

Демак, бруцеллёзнинг иккиламчи сурункали шаклида, назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан ишончли 4,12 марта, ўткир бруцеллёзда 2,78 марта

юқори ( $8,0 \pm 0,44\%$ ;  $5,4 \pm 0,21\%$  назорат гуруҳида  $1,9 \pm 0,13\%$ , мос равишда,  $P < 0,05$ ).

Бруцелла антигенига АБЛ кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили, ўткир шакли билан касалланганларга нисбатан ( $9,2 \pm 0,38\%$ ) бруцеллёзнинг иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморлар шифохонага ётқизиладиганда ( $7,7 \pm 0,38\%$ ) АБЛ кўрсаткичларининг бир оз пасайганини кўрсатди (3-расм).



**3-расм. Бруцеллёзнинг ўткир ва иккиламчи сурункали шакли билан оғриган беморларда АБЛ нинг даволашгача кўрсаткичлари (%).**

Анъанавий даволаш курси ўтказилгандан сўнг, иккала гуруҳда ҳам даволашгача АБЛ кўрсаткичларининг йўналиши ва ижобий динамикасининг намоён бўлиши бўйича бир хил эканлиги қайд этилди, аммо кўрсаткичлар назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан ишончли фарқ қилишда давом этди.

Демак, бруцеллёзнинг иккиламчи сурункали шаклида барча аъзолар ТАГга АБЛ кўрсаткичларининг ишончли пасайиши ва фақатгина мия ТАГга АБЛ миқдори назоратдаги кўрсаткичларгача пасайди, бруцеллёзнинг ўткир шаклида ҳам қолган ўрганилган аъзолар ТАГга нисбатан АБЛ кўрсаткичлари назоратдаги кўрсаткичларга нисбатан ишончли юқориликгача қолди.

Шунингдек, касалликнинг кечишида бруцелла АГга АБЛ кўрсаткичларининг ишончли пасайиши ( $7,7 \pm 0,38\%$  гача ва 20 кундан кейин  $5,1 \pm 0,32\%$ ), назоратдаги кўрсаткичлардан ишончли юқори эканлиги қайд этилди.

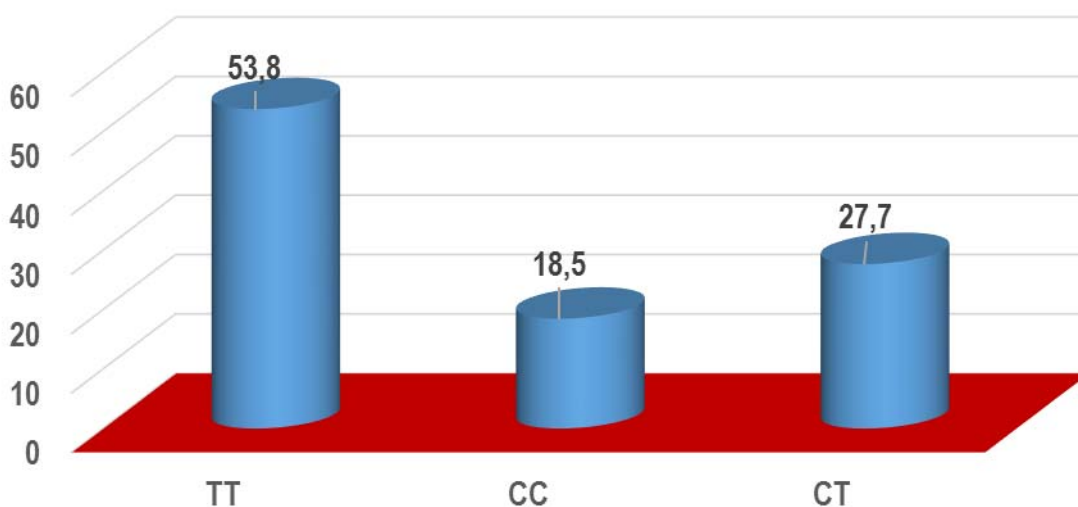
Даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан тегишли аъзоларнинг ТАГга АБЛ кўрсаткичларининг пасайиш даражасини қиёсий таҳлили, даволашгача бўлган кўрсаткичларга нисбатан ўтказилган даволашнинг маълум бир самарасини кўрсатди, аммо назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан аъзолар ТАГга АБЛ кўрсаткичларининг юқори эканлиги сақланиб қолганини эътиборга олиб, организмда турли жадалликдаги патологик

жараён сақланганлигини кўрсатади, бу эса ўз навбатида даволашни давом эттиришни ёки анъанавий даволаш схемасига бирор-бир ўзгартириш киритиш лозимлигини талаб этади.

Шундай қилиб, олинган натижаларни қиёсий таҳлилида аниқланган ўзгаришлар, мия, жигар, бўғим халтачаси, буйрак, эркаларда простата беши ва аёлларда тухумдонлар ТАГга махсус, сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитлар кўрсаткичларининг динамикасида маълум бир қонуниятни кўрсатди, бу ҳолат патологик жараённинг чуқурлиги ва намён бўлганлигига боғлиқ бўлиб, бу ҳол бруцеллёзнинг иккиламчи сурункали шаклида (организмнинг аъзо ва тўқималарига узоқ вақт антигеннинг таъсири) кузатилади ва АБЛнинг юқори кўрсаткичларига сабаб бўлади.

Диссертациянинг «Дориларга чидамлик MDR1 генининг C3435T полиморф генотипларини бруцеллёзнинг ўткир шаклини кечишидаги аҳамияти» деб номланган бешинчи бобида бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган 65 нафар беморларда MDR1 генининг C3435T полиморф генотипларини аниқлашнинг таҳлили натижалари келтирилган.

Ўтказилган изланишлар, аксарият беморларда (34;53,8%) дори воситаларига чидамли ТТ (тимидин/тимидин) - генотиби, 18 та (27,7%) ҳолатларда ўртача сезгир СТ (цитозин/тимидин) - генотиби ва 12 (18,5%) ҳолатларда дори воситаларига сезгир СС (цитозин/цитозин) – генотиби аниқланганлигини кўрсатди (4-расм).



**4-расм. Бруцеллёз билан оғриган беморларда MDR1 генининг C3435T полиморф генотиплари аниқланган генотиплари (%)**

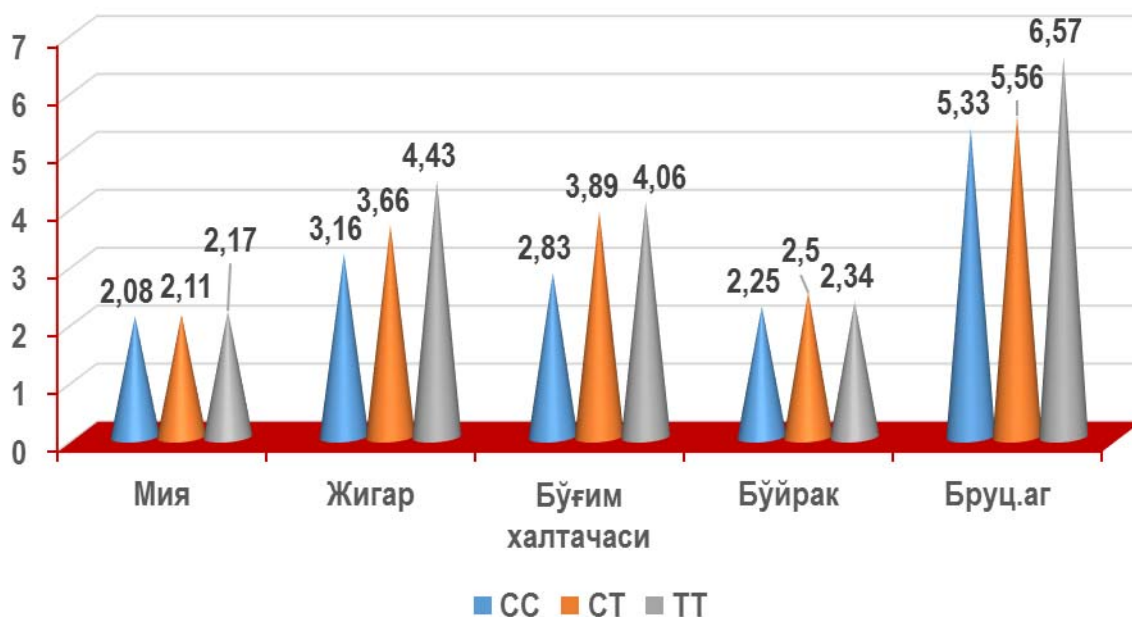
Бруцеллёзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда MDR1 генининг C3435T полиморф генотипларини аниқлаш бўйича клиник, лаборатория, иммунологик кўрсаткичларни, касалликни кечишини солиштириш, айрим кўрсаткичларда маълум бир қонуният мавжудлигини кўрсатди.

Барча беморларда касаллик ўткир бошланиб, тана ҳарорати кўтарилган, СС-генотипли беморларнинг 100%да ҳарорат 38,5-39,0<sup>0</sup>; ТС ва ТТ генотипли беморларда тана ҳароратининг энг юқори кўрсаткичи 38,5<sup>0</sup> гача кўтарилган.

Беморларда клиник белгиларнинг қиёсий таҳлили, ижобий меъёрлашиш томонга силжиганлигини кўрсатди, аммо беморларнинг бир қисмида (СС-генотипда – 33,3%, ТС-генотипда –38,8% ва ТТ-генотипда – 57,1% ҳолатларда) касаллик учун хос бўлган терлаш, бўғимларда ҳамда белда оғрик, жигар ва талокнинг катталари каби белгилар сақланган.

Шифохонага ётқизиладиганда СС-генотипли беморларда 100% ҳолатларда антителолар титри Райт реакциясида 1:400 ёки 1:800 ни ташкил этди ва касалликнинг динамикасида 1:1600 ва ундан ошиши қайд этилди, касалликнинг динамикасида ТС-генотипли беморларнинг 11,1%да титр 1:400 дан 1:800 гача, асосан (47%) Райт реакциясининг титри 1:200 дан 1:400 гача қайд этилди, ТТ-генотипли беморларда, бундай титрлар кузатилмайди.

БАГ, жигар ва бўғим халтачаси ТАГ га махсус, сезгирлиги оширилган АБЛ кўрсаткичлари динамикасида яққол намоён бўлган фарқлар кузатилди. Чидамлилик генотипига боғлиқ ҳолда антигенбоғловчи лимфоцитлар миқдорини аниқлаш, дастлабки кўрсаткичларда фарқлар мавжудлигини кўрсатди. Масалан, шифохонага ётқизиладиганда бўғим халтачаси пардаси ТАГ га АБЛ кўрсаткичларида ишончли фарқ аниқланди: СС да ўртача 6,2%, ТС – 4,9% ва ТТ – 4,1 % ни ташкил этди ва бруцеллез антигенига нисбатан АБЛ кўрсаткичлари – СС да ўртача 12,5% га, ТС да – 9,7% ва ТТ – 9,9% га тенг бўлди.



**5-расм. Ўткир бруцеллезда даволашдан кейин турли генотиплардаги дориларга чидамлиликда АБЛ нинг кўрсаткичлари (%)**

Бу кўрсаткичларнинг динамикада қиёсий таҳлили ҳам бўғим халтачаси пардаси ТАГга АБЛ кўрсаткичларининг СС да ўртача 5,33% гача, ТС- 5,22% ва ТТда 6,57% гача пасайишидаги сезиларли фарқни кўрсатди. СС-генотипли беморларда касалликнинг динамикасида 10 кун кўрсаткичларни кескин пасайиши (2,0-2,5 марта), ТС ва ТТ генотипларда ўртача 1,3-1,5% камайиши қайд этилди (5 -расм).

Олинган натижаларнинг таҳлили, даволашнинг самараси макроорганизмнинг дори препаратларини қабул қилишининг тайёрлигига ва дориларга чидамликнинг MDR1 генининг C3435T полиморф генотиплари ташувчанлигини аниқлаш, серологик ва иммунологик кўрсаткичлар, бруцеллэзнинг кечишини ва оқибатларини башоратлаш усулларини ишлаб чиқиш ҳамда индивидуал даволашга ёндашиш ва дори препаратларини танлаш имконини беради.

Диссертациянинг «**Бруцеллэзнинг турли клиник шакллари билан оғриган беморларда антигенлар гистомослигини тақсимланишининг хусусиятлари**» деб номланган олтинчи бобида республика маҳаллий аҳолиси ўртасида бруцеллэз билан касалланган беморларда HLA антигенларининг тақсимланиши баён этилган. Адабиёт манбаларини таҳлили бугунги кунда бруцеллэз билан касалланган беморларда нафақат минтақамизнинг маҳаллий аҳолиси популяцияси, балки бошқа популяцияларда ҳам антигенлар гистомослиги бўйича маълумотлар йўқ.

Бруцеллэзнинг ўткир шакли билан касалланган 56 нафар ва бирламчи сурункали шакли билан касалланган 39 нафар «Бруцеллэз» бўлимида даволанаётган беморларнинг периферик қонидаги лимфоцитларда HLA тизимидаги антигенларни аниқладик, назорат гуруҳини Тошкент шаҳрида яшовчи, ўзбек миллатига мансуб 245 нафар соғлом кишилар ташкил этди. Назорат гуруҳидагиларни ўзбек миллатига мансублиги, ЭМЮКИТИ нинг Клиник иммунология лабораториясида анамнестик аниқланди шунингдек, учта авлоднинг шажараси эътиборга олинди .

Бруцеллэзнинг ўткир шакли билан оғриган беморларда антигенлар гистомослигининг тақсимланиши, назорат гуруҳидагилардаги тақсимланиш билан мос келди. Шу билан биргаликда айрим HLA антигенларини учрашининг тез-тез такрорланишида тафовутлар қайд этилди.

Ўткир бруцеллэзда A1 HLA антигени (25,00%; назорат гуруҳида 15,10%), A2 HLA (42,9%; назорат гуруҳида 35,1%) ва B7 HLA нисбатан кўп қайд этилди (17,9%; назорат гуруҳида 6,9%), Cw3 HLA (10,7%; назорат гуруҳида 2,9%), A10 HLA (7,1% назорат гуруҳида 20,4%) ва HLA A11 жуда кам учради (5,4% назорат гуруҳида 12,2%), HLA B35 (5,4%; назорат гуруҳида 13,1%), HLA Cw2 (3,6%; назорат гуруҳида 8,2%).

Аммо, бруцеллэзнинг ўткир шакли билан касалланган беморларда HLA кўрсаткичларининг ишончлилигини статистик таҳлили фақатгина B7 HLA бўйича ишончли фарқни аниқлаш имконини берди (17,9% га қарши назорат гуруҳида 6,9%;  $\chi^2$  - 5,4; RR – 2,9 ), B14 (12,5%; назорат гуруҳида 4,1%;  $\chi^2$  - 4,9; RR – 3,4 ), Cw3 HLA (10,7% га қарши назорат гуруҳида 2,9%;  $\chi^2$  - 5,5; RR – 4,1), ижобий хусусиятга эга ва A10 HLA ишончли, жуда кам учради (7,1% га қарши назорат гуруҳида 12,4%;  $\chi^2$  - 4,4; RR – 0,3).

Бруцеллэзнинг бирламчи сурункали шакли билан касалланган беморларда HLA антигенларининг тақсимланишини ўргандик. Беморларда HLA антигенларининг тақсимланишини таҳлили, B5, B7, B27 ва B40 HLA антигенларини кўпроқ учрашини кўрсатди. Масалан, B5 HLA назорат

гуруҳидагиларга (13,9%) нисбатан 20,5% беморларда аниқланди, В7 НЛА 18,0% беморларда қайд этилди, назорат гуруҳида эса 6,9% учради, В27 ва В40 НЛА антигенлар 5,3% назоратдагига қарши 15,4 % беморларда бир хил даражада қайд этилди. В35 НЛА беморларда (5,38%) назорат гуруҳидагиларга нисбатан (13,1%) бир неча марта кам учради.

Шу билан бирга, ишончли фарқ фақатгина қуйидаги антигенлар бўйича қайд этилди: В7 НЛА,  $\chi^2$  - 4,6 билан; RR – 2,9; В27 НЛА беморларда 15,4% назорат гуруҳидагига нисбатан -5,3%  $\chi^2$  - 4,7 ва RR – 3,2 ва В40 НЛА  $\chi^2$  - 4,1 билан ва RR – 3,0.

Бруцеллэзнинг ўткир ва бирламчи сурункали шакли билан касалланган беморларда В22 НЛА умуман қайд этилмади, назорат гуруҳида ҳам жуда кам учради (1,2%), балки НЛА антиген ўзбек популяцияси учун хос бўлмаслиги мумкин. Шу билан бирга, бруцеллэзнинг бирламчи сурункали шакли билан касалланган беморлар гуруҳида В12 НЛА ( $\chi^2$  – 4,1) юқори ишончли қайд этилмади.

Бруцеллэзнинг ўткир ва бирламчи сурункали шакли билан оғриган беморлар гуруҳларида антигенларнинг тақсимланиши бўйича олинган маълумотлар солиштирилганда, иккита гуруҳда НЛА антигенларини тез-тез такрорланиши бўйича фарқлар аниқланмади, фақатгина В27 ва В40 НЛА антигенлар бўйича нисбий хавфнинг юқори кўрсаткичлари (RR – 3,2 ва 3,0, мос равишда) бруцеллэзнинг бирламчи сурункали шакли гуруҳида бу антигенларнинг кўпроқ қайд этилишини кўрсатади.

Шундай қилиб, бруцеллэзнинг ўткир ва бирламчи сурункали шакли билан оғриган беморларда антигенлар гистомослигининг тақсимланиши бўйича олинган маълумотларнинг таҳлили, бруцеллэзнинг ўткир ва бирламчи сурункали шаклида В7 НЛА бир хил даражада ва юқори ишончли қайд этилишини кўрсатди, бу антиген бруцеллэз инфекциясининг аниқловчи белгилари деб ҳисобланиши мумкин, яъни бу антигеннинг фенотипини мавжудлиги ушбу касалликнинг ривожланишига маълум бир мойиллик борлигини кўрсатади.

Шу билан бирга, бруцеллэзнинг ўткир шаклида В14 ва Сw3 НЛА нинг ишончли қайд этилиши маълум бир мойилликни, А10 НЛА нинг ишончли, кам учраши эса аксинча бруцеллэзнинг ушбу шаклини ривожланишига чидамлиликини кўрсатади. Бруцеллэзнинг бирламчи сурункали шаклида В27 ва В40 НЛAnинг кўп учраши касалликнинг айнан шу шаклини ривожланиши хавфини юқори эканлигидан далолат беради.

Аммо, касалликга резистентликни ёки мойилликни шаклланишида алоҳида генлар эмас, балки организм тўқимасининг барча фенотипик мажмуаси муҳим аҳамиятга эга. Гаплотип, антигенлар жуфти ва касалликнинг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш лозим.

Бруцеллэзнинг ўткир шакли билан касалланган беморлар гуруҳида ўтказилган гаплотиплар таҳлили, А1В7, А1В14, А2В7 ва А2В8 каби гаплотипларни аниқлаш имконини берди, ушбу гаплотиплар назорат гуруҳидагиларда паст даражада қайд этилди. Шунга боғлиқ ҳолда 3% дан

ортиқ қайд этиш даражасида қиёслаш гуруҳида юқорида келтирилган гаплотиплар  $\chi^2$  ва RR 4,5 дан юқори ишончилилик мезонида 3,841 ва 2 дан юқори, мос равишда, ишончли хусусиятга эга.

Бруцеллэзнинг бирламчи сурункали шакли билан касалланган беморларда гаплотипларни тақсимланишининг таҳлили, A1B12 гаплотипнинг тез-тез такрорланишини (25,6%) қайд этилишини, ушбу гаплотипнинг назорат гуруҳида кам даражада учрашини кўрсатди (1,2%), бу эса ушбу гуруҳдаги беморларда ( $\chi^2$  – 30,5 ва RR- 17,5) A1B12 гаплотипнинг ишончли қайд этилишини белгилайди. Шу билан бирга, A1B7 гаплотипнинг назорат гуруҳида 0,8% тез-тез учраши, бирламчи сурункали шакли билан касалланган беморларда 7,7% аниқланиши, ушбу гаплотипнинг аниқланишини юқори ишончли эканлигини белгилайди ( $\chi^2$  - 13,3 ва RR-9,0).

Олинган натижалар солиштирилганда маълум бўлишича, фенотипда A1B7 гаплотипнинг мавжудлиги бруцеллэзнинг ўткир ва бирламчи шакли учун умумий ҳамда бу касалликнинг шаклларига боғлиқ бўлмаган ҳолда ривожланиши учун аниқловчи белги деб ҳисобланади, A1B14, A2B7 ва A2B8 гаплотипларни аниқланиши ўткир шакли, A1B12 гаплотип эса бруцеллэзнинг бирламчи сурункали шакли билан оғриган беморлар учун хос.

Шундай қилиб, текширилган шахслар фенотипида B7, B14, Cw3 HLA антигенлар ҳамда A1B7, A1B14, A2B7 ва A2B8 гаплотиплар; бруцеллэзнинг бирламчи сурункали шакли билан касалланган беморлар фенотипида B7, B27, B40 HLA, A1B7 ва A1B12 гаплотипларни мавжудлиги, бу шахсларда бруцеллэзнинг турли шакллари маълум бир ҳолатларда (муқаррар эмас) ривожланиши мумкинлигини кўрсатади.

Бу гуруҳдаги беморларда бир хил даражада B7 HLA ва A1B7 гаплотипни аниқланиши, ушбу беморларда бруцеллэзнинг ўткир ва бирламчи сурункали шаклини ривожланиш хавфи мавжудлигини тахмин қилиш имконини беради.

## ХУЛОСАЛАР

«Бруцеллэзнинг турли клиник шакллари ривожланишининг клиник-иммунологик ва генетик асосларини ўрганиш» докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Замонавий босқичда бруцеллэзнинг ўткир, ярим ўткир ва иккиламчи сурункали шаклларида касалликнинг клиник кечишида ўзига хос хусусиятлари аниқланмади.

2. Жигар, мия, бўғим халтачаси, аёлларда тухумдонлар, эркакларда простата бези ТАГ га АБЛ кўрсаткичлари, бруцеллэз инфекциясининг эрта ташхисоти, кечишини башоратлаш ва беморларда ички аъзоларнинг шикастланишининг намоён бўлиши муҳим клиник ахамиятга эга.

3. Беморлар шифохонага ётқизиладиганда бўғим халтачаси ТАГга АБЛ нинг кўрсаткичларида кўпгина дориларга чидамлилигининг С3435Т полиморф генотипларига боғлиқ ҳолда ишончли фарқ аниқланди (СС генотипда -

6,16%, ТС – 4,94% ва ТТ – 4,06% ҳамда бруцеллёз антигенига АБЛ кўрсаткичларига СС генотипда 12,5%, ТС- 9,67 ва ТТ – 9,89%), ушбу кўрсаткичлар ТС ва ТТ генотипли беморларга нисбатан (1,3-1,5 марта) СС генотипли беморларда ижобий динамикани кўрсатди (2,0-2,5 марта).

4. В7, В14, Сw3 HLA антигенлар фенотиби ва А1В7, А1В14, А2В7, А2В8 гаплотиплар мавжуд бўлганларда ҳамда бруцеллёзнинг бирламчи сурункали шакли билан касалланган беморлар фенотибида В7, В27, В40 HLA ва А1В7, А1В12 гаплотиплар мавжудлиги маълум бир ҳолатларда ушбу шахсларда, муқаррар эмас, бруцеллёзнинг турли шакллари ривожланишини кўрсатади. Бу гуруҳдаги беморларда В7 HLA ва А1В7 гаплотипни бир хил даражада аниқланиши, ушбу беморларда бруцеллёзнинг ўткир, бирламчи сурункали шаклини ривожланиш хавфини тахмин қилиш имконини беради.

5. Жигар, мия, бўғим халтачаси, аёлларда тухумдонлар ва эркакларда простата ТАГга нисбатан АБЛ нинг юқори кўрсаткичларини (меъёрий кўрсаткичлардан 3 марта ва ундан юқори) ҳамда кўпгина дориларга чидамлилиқнинг С3435Т полиморф СС генотипларини мавжудлиги беморларда бруцеллёз инфекциясини мақбул оқибатлари ва кечиши тавсифланди, бу ҳолатни даволашнинг самарадорлиги баҳолаш ва оқибатларини башоратлашда эътиборга олиш зарур.



**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ  
АКАДЕМИИ**

---

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛО-  
ГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**МИРРАХИМОВА НАРГИЗА МИРЗАХИДОВНА**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ  
ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ  
БРУЦЕЛЛЕЗА**

**14.00.10 – Инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2019**

**Тема диссертации (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.2.PhD/Tib306**

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекском, русском) размещен на веб-странице по адресу [www.tma.uz](http://www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Ахмедова Халида Юлдашевна</b> доктор медицинских наук
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Ибадова Гульнара Алиевна</b> Доктор медицинских наук, профессор <b>Худайкулова Гульнара Каримовна</b> Доктор медицинских наук, доцент
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Ташкентский педиатрический медицинский институт</b>

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской Академии (Адрес: 100109. г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+998 78) 1507825, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской Медицинской Академии (зарегистрировано за № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.  
(протокол рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г.)

**Л. Н. Туйчиев**  
председатель Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.м.н., профессор

**Н.У.Таджиева**  
ученый секретарь Научного совета по присуждению  
ученых степеней, д.м.н., доцент

**Б.М. Таджиев**  
председатель научного семинара при научном  
совете по присуждению ученых степеней,  
д.м.н., доцент

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации объединенных наций (ФАО), бруцеллез в настоящее время признан значительной проблемой общественного здравоохранения, представляющей реальную угрозу для биологической безопасности населения в регионах Средиземноморья, Южной и Центральной Америки, Африки, Азии, Южного Кавказа, Индии, Ближнего Востока. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «... ежегодно в мире регистрируется полмиллиона новых случаев бруцеллеза»<sup>1</sup>.

Во всем мире проводится широкий круг научных исследований, направленных на изучение клинико-иммунологических и генетических основ формирования различных форм бруцеллеза. В этом плане, отдельное значение имеет усовершенствование методов лечения, иммунологическая оценка уровня полиорганных поражений, изучение значения клеточного и гуморального иммунитета, обоснование определения антигенсвязывающих лимфоцитов, изучение у больных острым бруцеллезом лекарственной устойчивости макроорганизма, распределения антигенов гистосовместимости при различных формах бруцеллеза, особое внимание уделяется разработке методов раннего прогнозирования хронизации инфекционного процесса.

За годы независимости в республике по преобразованию системы здравоохранения осуществлены кардинальные изменения. Проведена целенаправленная широкомасштабная работа, направленная на раннюю диагностику и профилактику осложнений бруцеллеза. Но несмотря на это, в некоторых регионах нашей республики высокая степень регистрации острых форм заболевания, что в свою очередь, требует разработку методов профилактики и раннего прогнозирования развития хронического процесса, в результате ранней диагностики заболевания достигнуто своевременное выявление бруцеллеза среди населения. Согласно Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах, «... снижение показателей заболеваемости среди населения и увеличение продолжительности жизни»<sup>2</sup>, намечается дальнейшее улучшение оказания медицинской помощи населению, включая раннюю диагностику бруцеллеза и применение современных технологий, имеющие большое значение в оказании качественной и специализированной медицинской помощи, и повышения качества жизни пациентов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП №4947 от 7 февраля 2017 года «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», УП №-3071 от 20 июня 2017 года

<sup>1</sup> Доклад ФАО по животноводству и охране здоровья животных. № 8. Рим. Италия. 2015 г.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по

дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

«О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** В настоящее время проводятся широкомасштабные научные исследования, направленные на выбор специфических методов диагностики, разработку схем профилактических мероприятий с учетом угрожающих факторов и разработку алгоритма лечения в целях снижения осложнений заболевания. В зарубежной литературе уделяется большое внимание изучению современного состояния проблемы бруцеллеза (Jones R.D., Kelly L., England T, MacMillan A, Wooldridge M. 2004). Уделяется внимание расширению диагностического арсенала за счет новых методов иммунодиагностики, обоснована универсальность использования иммуноферментного анализа (ИФА) для лабораторной диагностики бруцеллеза в эпидемиологической и клинической практике, позволяющего выявлять бруцеллезный антиген и специфические антитела разных классов иммуноглобулинов (Ляпустина Л.В., Малецкая О.В., Соколова И.А., Таран И.Ф., 2015).

Также авторами установлена высокая диагностическая эффективность полимеразной цепной реакции (ПЦР). Вместе с этим отмечается высокая специфичность и высокая чувствительность определения антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к антигену возбудителя, преимуществом которого является укорочение сроков выполнения теста (1 день) в сравнении с бактериологическим исследованием (Жанкин А.А., Каральник Б.В., Денисова Т.Г., Жунусова Г.Б., Курманова Г.М., 2006).

В настоящее время достаточно большое внимание уделяется вопросам популяционно-генетических исследований, влиянию генотипа на реализацию иммунологических функций организма. Определение HLA антигенов (анг. Human leucocytes antigen) является наиболее перспективным для изучения этих процессов, так как позволяет определить популяционный риск развития болезни, устанавливать индивидуальный риск и вероятность наличия конкретного заболевания у больного. Одним из основных вопросов современной биологии и медицины является вопрос об индивидуальной чувствительности организмов к действию различных лекарственных препаратов. Генетические факторы могут влиять как на фармакокинетику, так и на фармакодинамику лекарственных средств. Одним из изученных таких генетических факторов и имеющих важное клиническое значение, является полиморфизм гена множественной лекарственной устойчивости (Kurata Y, Ieiri I, Kimura M., 2002).

В этой связи индивидуализация фармакотерапии сводится, в первую очередь, к выявлению полиморфных маркеров, ассоциированных с изменением реакции организма на лекарственные средства, разработке методов генотипирования больных, т.е. выявлению аллельных вариантов полиморфных маркеров и внедрению этой методологии в практическую медицину. Однако,

как показывают приведенные в научной литературе результаты проведенных исследований, плохо изучены и освещены вопросы предупреждения развития хронического процесса в исходе острого бруцеллеза.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз – фундаментального гранта «Выявление патогенетических механизмов, разработка методов раннего прогнозирования и предупреждения формирования хронического инфекционного процесса в исходе острого бруцеллеза» (2017-2018 гг).

**Целью исследования явилось** изучение клинико-иммунологических и генетических основ формирования различных форм бруцеллеза.

**Задачи исследования:**

изучить клинические особенности различных форм бруцеллеза на современном этапе;

провести иммунологическую оценку характера и степени полиорганных поражений у больных различными формами бруцеллеза на основе изучения АСЛ к ТАГ к различным органам;

изучить носительства генотипа полиморфного С3435Т гена MDR1 лекарственной устойчивости у больных острым бруцеллезом и сопоставить с характером иммунологических показателей у больных;

изучить особенности распределение антигенов гистосовместимости у больных с различными клиническими формами бруцеллеза;

определить иммунологические и иммуногенетические методы для раннего прогнозирования риска формирования хронического процесса при остром бруцеллезе.

**Объект исследования.** Клинические наблюдения проведены на 199 больных острым, 50 подострым бруцеллезом, 41 больном вторично-хронической формой бруцеллеза, в период 2016-2018 гг. на базе клинической инфекционной больницы НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз. Также на 56 больных острой и 39 больных первично-хронической формой бруцеллеза, находившихся на стационарном лечении в отделении «Бруцеллеза» и 245 здоровых (контрольная группа) представителей узбекской национальности, проживающих в г.Ташкенте, изучены распределение антигенов гистосовместимости.

**Предметом исследования** явились венозная кровь, сыворотка, лимфоциты периферической крови и образцы ДНК больных.

**Методы исследований.** Для решения поставленных задач были использованы общеклинические, серологические, иммунологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

обосновано изучение уровня антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам печени, почек, суставной сумки, предстательной железы у мужчин и яичников у женщин в дина-

мике заболевания для оценки эффективности проводимого лечения и определения прогностическим маркером течения заболевания;

доказано использование, выявленных у больных носительство полиморфного генотипа к С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости, как маркера в оценке эффективности, применяемых в терапии лекарственных средств;

впервые определена связь формирования различных клинических форм бруцеллеза с определенными HLA антигенами и их гаплотипами A1B7 и A1B12;

доказана роль антигенсвязывающих лимфоцитов и носительства соответствующего полиморфного генотипа С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости как основы формирования различных форм бруцеллеза.

**Практические результаты исследования заключаются в следующем:**

при различных клинических формах бруцеллеза обосновано изучение уровня антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам печени, почек, суставной сумки, предстательной железы у мужчин и яичников у женщин в динамике заболевания для оценки эффективности проводимого лечения и определения прогностическим маркером течения заболевания;

иммунологическими методами выявлена полиорганность поражения при бруцеллезной инфекции;

определено носительство полиморфного генотипа С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости у больных острым бруцеллезом;

впервые определена связь формирования различных клинических форм бруцеллеза с определенными HLA антигенами и их гаплотипами;

на основании изучения взаимосвязи клинических, иммунологических и молекулярно-генетических исследований острой бруцеллезной инфекции выявлены методы раннего прогнозирования хронизации инфекционного процесса

**Достоверность результатов исследования** определяется применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа больных, а также примененными в исследованиях современными взаимодополняющими клинико-серологическими, иммунологическими, молекулярно-генетическими и статистическими методами исследования, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что при различных клинических формах бруцеллеза иммунологическими методами дана оценка полиорганности поражения, определено носительство полиморфного генотипа С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости макроорганизма и впервые определена связь формирования различных клинических форм бруцеллеза с определенными HLA антигенами и их гаплотипами.

Практическая значимость исследования заключается в том, что определение антигенсвязывающих лимфоцитов в динамике течения различных клинических форм бруцеллеза и носительства у пациента соответствующего полиморфного генотипа С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости макроорганизма позволят сэкономить расходы на стационарное лечение больных.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов изучения клинико-иммунологических и генетических основ формирования различных форм бруцеллеза разработаны и внедрены в практическое здравоохранение республики в виде методических рекомендаций «Иммунологическая диагностика органопатологии при бруцеллезе» (заключение Министерства здравоохранения 8н-д/150 от 20 июня 2018 года). Данные методические рекомендации раскрывают значение метода определения антигенсвязывающих лимфоцитов в ранней диагностике полиорганных нарушений и прогнозировании хронизации инфекционного процесса;

полученные результаты по диагностике бруцеллеза внедрены в лаборатории особо-опасных инфекций и бактериологических лабораторий в виде Приложения 12 («Методические указания по лабораторной диагностике бруцеллеза») приказа №177 Министра здравоохранения Республики Узбекистан «О совершенствовании лабораторных методов в лабораториях бактериологических, вирусологических и особо-опасных инфекционных заболеваний» от 1 мая 2015 г. Данный приказ позволит совершенствовать методы исследования патологического материала, полученного от больного бруцеллезом.

Полученные результаты по разработке метода определения антигенсвязывающих лимфоцитов для ранней диагностики полиорганных поражений при остром бруцеллезе и предупреждения формирования хронических форм, внедрены в практическое здравоохранение, в частности в практическую деятельность Бухарской и Сурхандарьинской областных инфекционных больниц (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8н-з/39 от 26 марта 2019 г.). В результате, ранняя диагностика полиорганных поражений дает возможность предупреждения осложнений заболевания.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 4 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них: 6 журнальных статей, в том числе 5 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, 4 глав собственных результатов исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 108 страницы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, представлены цель и задачи исследования, характеризуются объекты и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современная характеристика бруцеллезной инфекции»** на основании отечественных и зарубежных источников дан литературный обзор по современной ситуации проблемы бруцеллезной инфекции. Освещены вопросы клинической характеристики, иммунологическая оценка характера и степени полиорганных поражений у больных с различными клиническими формами бруцеллеза, значение изучения вопросов генотипирования С3435Т полиморфного гена лекарственной устойчивости MDR1 и особенности распределения антигенов гистосовместимости у больных с острой формой бруцеллеза.

Вторая глава диссертации **«Методология исследований различных форм бруцеллезной инфекции»** посвящена характеристике предмета, объекта и использованных методов исследования.

Проведены специфические серологические методы исследования сыворотки периферической крови в реакции Хеддельсона и реакции Райта на основании приказа № 177 МЗ от 1 мая 2015 г.

Для количественной регистрации антигенсвязывающих лимфоцитов (АСЛ), специфически сенсibilизированных относительно тканевых антигенов (ТАГ) различных органов и бруцеллезного антигена использовали реакцию непрямого розеткообразования (РНРО) по методу Гариб Ф.Ю. (1983).

Идентификация HLA-антигенов проведена микролимфоцитотоксическим тестом по Terasaki P.Y. et all. (1964) с антисыворотками, полученными из Республиканского центра иммунологического типирования тканей при Санкт-Петербургском НИИ гематологии и переливания крови с вычислением частоты встречаемости антигена ( $\chi^2$ ), критерия относительного риска (RR).

Для молекулярно-генетических исследований пациентов для определения генотипов С3435Т полиморфного гена лекарственной устойчивости MDR1 были получены препараты ДНК из лимфоцитов крови больных, препараты ДНК, выделенные из лимфоцитов, праймеры С3435Т (MDR1, for: 5' – GAT CTG TGA ACT CTT GTT TCT A –3'; MDR1, rev: 5' –GAA GAG AGA CTT ACA TTA GGC –3'), синтезированные ЗАО «Синтол» Москва, эндонуклеаза Sau3A – ИнтерЛабСервис - Москва.

Разработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере Pentium IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2013, включая использование встроенных функций статистической обработки.

**В главе III диссертации «Характеристика клинических и лабора-**



**торных показателей больных острой, подострой и вторично-хронической формой бруцеллеза»** описаны клинические наблюдения и анализ лабораторных исследований, проведенные в период 2016-2018 гг. на базе клинической инфекционной больницы НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз. Для решения поставленных задач были обследованы 199 больных острым бруцеллезом, из которых 76 (35,18%) больных были в возрасте 15-25 лет, 49 (24,62%) – в возрасте 26-35, 31 (15,58%) в возрасте 36-45 лет и более 45 лет – 43 (21,6%); 50 больных подострым бруцеллезом, из которых 12 (24,0%) больных отмечены в возрасте 15-25 лет, 13 (26,0%) в возрасте – 26-35 лет, 11 (22,0%) – в возрасте 36-45 лет, 14 (28,0%) более 45 лет и 41 больной вторично-хронической формой бруцеллеза, которые по возрастам распределялись следующим образом: 13 (31,7%) больных были в возрасте 15-25 лет, 5 (12,2%) – в возрасте 26-35 и 13 (31,7%) в возрасте 36-45 лет и более 45 – 10 (24,39%), серологически подтвержденным диагнозом бруцеллез.

Таким образом, основной контингент больных острым и подострым бруцеллезом составили лица юношеского и молодого возрастов и, как следовало ожидать, такое же распределение наблюдается и при вторично-хроническом бруцеллезе.

В качестве контрольной группы обследованы 34 практически здоровых людей в возрасте 15-45 лет.

Анализ анамнестических данных показал, что у 82,3% больных острой формой бруцеллеза был установлен при первичном обращении, в остальных случаях (17,7%) до распознавания бруцеллеза больные лечились от различных заболеваний (гепатит, ОРЗ, ОРВИ и др.).

В клинике острого бруцеллеза характерными были острое начало заболевания (96,6%), в 85,43% случаях наблюдалась температура волнообразного характера, сопровождающаяся ознобом. В 33,0% случаях больные замечали в течении последних 12 дней небольшое недомогание, незначительные боли в мышцах, потливость и только на  $13,3 \pm 0,34$  день отмечали повышение температуры, озноб.

Анализируя температурные кривые больных с острой формой было отмечено, что у 55 (27,6%) больных температура была выше  $38^{\circ}$ , в 11,06% - в пределах  $39-40^{\circ}$  и у 122 (79,9%) -  $37-38^{\circ}$ . Озноб беспокоил 88,94%, а усиленное потоотделение отмечали все больные острой формой бруцеллеза.

Подавляющее большинство больных ( $85,43 \pm 0,65\%$ ) острой формой бруцеллеза беспокоила общая слабость, головная боль ( $90,95 \pm 0,67\%$ ), в  $18,59 \pm 0,31\%$  случаев отмечали плохой сон и в  $61,31 \pm 0,55\%$  - ломоту в теле.  $54,77 \pm 0,52\%$  больных беспокоило снижение аппетита.

Было отмечено, что у  $93,97 \pm 0,68\%$  больных отмечалось увеличение периферических лимфатических узлов (паховые – 32,66%, подмышечные – 86,43%, подчелюстные – у 4 больных).

Объективно у  $69,85 \pm 0,59\%$  больных было отмечено увеличение печени. У 38 (19,1%) больных печень была увеличена умеренно. У 101 (50,8%) она выступала из-под реберной дуги на 1-2 см, у 19 (9,5%) - на 5-6 см. У боль-

шинства больных печень эластичная, средней плотности. У 69 (34,7%) больных отмечалась болезненность при пальпации.

Незначительное увеличение селезенки мы отмечали 17,59% случаев.

Подавляющее большинство наших больных острой формой бруцеллеза отмечали боли в суставах ( $81,41 \pm 0,64\%$ , в верхних конечностях - 54,4% и нижних – 95,4%), меньше в мышцах (34,2%) и пояснице (56,8%), часто постоянного характера.

У 9-ти (4,52%) женщин с острой формой бруцеллеза отмечали нарушение менструального цикла и 4,52% больных мужчин жаловались на боли и припухлость в области яичек.

При подострой форме бруцеллеза регистрировались почти все симптомы, отмеченные при остром бруцеллезе. Одинаково часто регистрировались такие симптомы заболевания как общая слабость ( $76,0 \pm 1,23\%$ ), потливость ( $100,0 \pm 1,41\%$ ), озноб ( $76,0 \pm 1,23\%$ ), головная боль ( $80,49 \pm 1,40\%$ ), снижение аппетита ( $48,6 \pm 1,18$ ), увеличение лимфатических узлов ( $91,4 \pm 1,61\%$ ). Достоверно чаще при подострой форме бруцеллеза больных беспокоил плохой сон ( $34,0 \pm 0,82\%$ ).

Значительно чаще отмечены увеличение печени (при остром -  $69,35 \pm 0,59\%$ , при подостром -  $82,0 \pm 1,28\%$ ,  $P < 0,001$ ), боли в суставах ( $81,41 \pm 0,64\%$  и  $96,0 \pm 1,38\%$ , соответственно,  $P < 0,001$ ), в пояснице ( $56,78 \pm 0,53\%$  и  $62,0 \pm 1,11\%$ , соответственно,  $P < 0,001$ ), в 3,1 раза чаще отмечались орхоэпидидимиты ( $4,52 \pm 0,15\%$  при остром и  $14,0 \pm 0,53\%$  при подостром,  $P < 0,001$ ), в 4,0 раза чаще нарушение менструального цикла ( $4,52 \pm 0,15\%$  и  $18,0 \pm 0,60\%$ , соответственно,  $P < 0,001$ ). Как при остром, так и при подостром бруцеллезе одинаково часто отмечается увеличение селезенки ( $17,59 \pm 0,30\%$  и  $18,0 \pm 0,60\%$ , соответственно).

Гематологические сдвиги выражены не резко: при острой форме бруцеллеза у 41,71% больных острой формы отмечается анемия, при подострой у 54,0%, у 2,51% и 6,0%, соответственно, отмечается лейкопения. У 67 (33,7%) больного острой формы и 34 (68,0%) подострой формой отмечается повышение СОЭ до 24 мм/час.

При острой форме бруцеллеза в 11,05% случаев, при подострой – в 21,9% отмечалось повышение ферментов (АлАТ до  $2,9 \pm 0,1$  мкмоль/л). Исследование мочи у больных острым и подострым бруцеллезом показало наличие у 32,2% и 47,6%, соответственно, больных белка в моче, у 21,1% и 27,5% - слизи и у 45,6% и 51,0% больных, соответственно, солей в моче, что возможно является следствием реактивного воспаления за счет интоксикации организма. УЗИ почек показало наличие у данных больных явлений пиелонефрита в 37,2% и 42,0% случаев, соответственно.

37 (90,24%) больных вторично-хронической формой бруцеллеза поступили с обострением заболевания с жалобами на повышение температуры в  $78,05 \pm 1,37\%$  случаях, общую слабость ( $95,12 \pm 1,52\%$ ), головную боль ( $80,49 \pm 1,40\%$  случаев), озноб ( $48,78 \pm 1,09\%$ ). Больных с вторично-хронической формой бруцеллеза по сравнению с больными острой и подострой формой бруцеллеза, чаще беспокоил плохой сон ( $75,61 \pm 1,35\%$ ), сниже-

ние аппетита ( $70,73 \pm 1,31\%$ ).

Объективно у больных вторично-хронической формой бруцеллеза отмечалось увеличение периферических лимфатических узлов ( $92,68 \pm 1,50\%$ ) (паховые –  $53,7\%$ , подмышечные –  $78,0\%$ , подчелюстные – у  $26,8\%$  больных). У  $82,93 \pm 1,42\%$  наблюдалось увеличение печени, средней плотности в 14 ( $34,1\%$ ) случаях болезненной при пальпации.

Относительно чаще отмечается увеличение селезенки ( $68,29 \pm 1,29\%$ ).

Наблюдались более выраженные боли в суставах ( $97,56 \pm 1,54\%$ ), постоянного характера, усиливающиеся при изменениях погоды, повышенной нагрузке, в основном в крупных суставах коленных ( $48,8\%$ ), локтевых суставах ( $41,5\%$ ). Довольно часто беспокоили боли в пояснице ( $85,4\%$ ) и мышцах ( $41,5\%$ ). Объективно в  $36,6\%$  случаях отмечалась небольшая деформация суставов.

Чаще чем при остром и подостром бруцеллезе отмечались нарушения со стороны половой системы – мужчины в  $26,83 \pm 0,81\%$  случаях больные жаловались на боли и припухлость в области яичек, женщины в  $39,02 \pm 0,97\%$  отмечали нарушение менструального цикла.

Результаты изучения динамики заболевания после проведенного курса антибиотикотерапии показало в основном улучшение общего состояния больных как острой, так и подострой формами бруцеллеза. Отмечалась нормализация температуры и отсутствие озноба у больных при обеих формах заболевания. Значительно меньше беспокоили больных потливость, общая слабость, головная боль, плохой сон, снижение аппетита, раздражительность. После проведенного курса лечения у больных острым бруцеллезом сохранялись увеличенные лимфатические узлы у 54 ( $27,14\%$ ) больных, у 30 ( $15,08\%$ ) печень оставалась несколько увеличенной, а у 14 ( $7,04\%$ ) – на 2-3 см. Из  $17,6\%$  больных, у которых была увеличена селезенка до лечения, у  $4,0\%$  сохранялось незначительное увеличение.

Сравнительный анализ динамики клинических симптомов больных подострой формой бруцеллеза показал также выраженный положительный сдвиг в сторону нормализации, однако, у части больных все же сохранялись такие характерные симптомы заболевания, как потливость ( $24,0 \pm 0,69\%$ ), боли в суставах ( $48,0 \pm 0,98\%$ ), в пояснице ( $50,0 \pm 1,0\%$ ), увеличение печени ( $38,0 \pm 0,87\%$ ) и селезенки ( $6,0 \pm 0,35\%$ ).

Также необходимо отметить, что, если в динамике заболевания при острой форме заболевания такие симптомы как потливость, общая слабость беспокоили лишь  $16,1\%$  и  $21,0\%$  больных, при подострой форме заболевания они продолжают беспокоить в  $24,0\%$  и  $30,0\%$  больных, соответственно.

Боли в суставах и пояснице при острой форме бруцеллеза после лечения беспокоили лишь в  $37,7\%$  и  $24,1\%$  случаях, при подострой форме –  $48,0\%$  и  $50,0\%$  больных, соответственно.

Сравнительный анализ динамики клинических симптомов при вторично-хронической форме бруцеллеза до и после лечения показывали, что такие симптомы, как озноб ( $48,8 \pm 1,09\%$  и  $21,95 \pm 0,73\%$ , соответственно), потливость ( $75,6 \pm 1,35\%$  и  $31,7 \pm 0,88\%$ , соответственно), приглушенность тонов

сердца ( $80,5 \pm 1,40\%$  и  $63,4 \pm 1,24\%$ , соответственно), увеличение лимфатических узлов ( $92,7 \pm 1,50\%$  и  $75,6 \pm 1,35\%$ , соответственно), печени ( $82,9 \pm 1,42\%$  и  $78,0 \pm 1,37\%$ , соответственно), селезенки ( $68,3 \pm 1,29\%$  и  $34,1 \pm 0,91\%$ , соответственно), болей в суставах ( $97,6 \pm 1,54\%$  и  $68,3 \pm 1,29\%$ , соответственно), в пояснице ( $85,4 \pm 1,44\%$  и  $73,2 \pm 1,33\%$ , соответственно), достоверно чаще сохранялись и продолжали беспокоить больных.

**В главе IV «Сравнительный анализ показателей антигенсвязывающих лимфоцитов при острой, подострой и вторично-хронической формах бруцеллеза»,** показаны результаты определения показателей антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам печени, почек, головного мозга, суставной сумки, предстательной железы у мужчин и яичников у женщин в динамике при различных вариантах течения бруцеллезной инфекции.

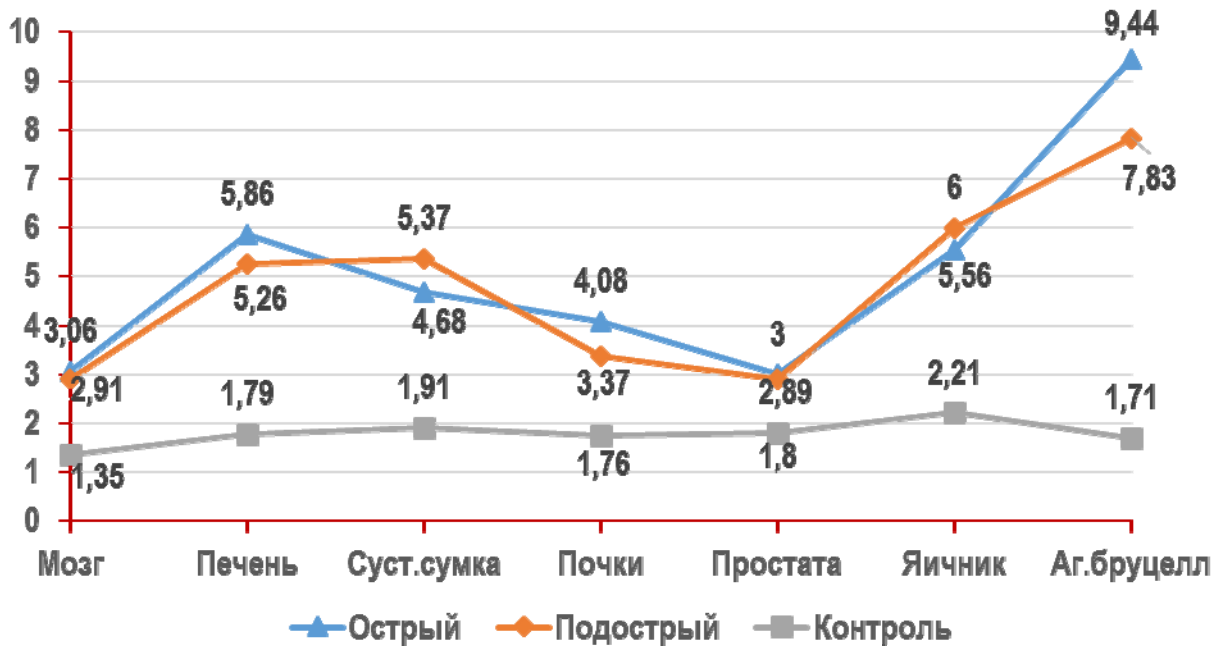
Анализ проведенных исследований у больных острым бруцеллезом показал наиболее глубокие изменения в ткани печени ( $5,9 \pm 0,17\%$  в контроле  $1,8 \pm 0,13\%$ ), суставной сумки ( $4,7 \pm 0,14\%$  в контроле  $1,9 \pm 0,21\%$ ) и яичниках у женщин ( $5,6 \pm 0,20\%$  в контроле  $2,2 \pm 0,20\%$ ),  $P < 0,001$ ).

Так же отмечалось достоверное повышение показателей АСЛ, специфически сенсibilизированных к ТАГ мозга ( $2,9 \pm 0,13\%$  в контроле  $1,3 \pm 0,13\%$ ), почек ( $4,1 \pm 0,11\%$  в контроле  $1,8 \pm 0,15\%$ ) и простаты у мужчин ( $3,0 \pm 0,18\%$  в контроле  $1,8 \pm 0,15\%$ ). Сравнительный анализ исходных значений показателей АСЛ к ТАГ внутри группы обследованных показал, что максимальное повышение АСЛ к ТАГ мозга отмечено у 3-х больных до 6% со снижением в динамике до 4%, АСЛ к ТАГ печени до 9% у 2-х больных со снижением в дальнейшем до 5%; АСЛ к ТАГ суставной сумки 10% со снижением до 6%, из больных мужского пола у 6 отмечается повышение АСЛ к ТАГ предстательной железы до 7% и у женщин больных острым бруцеллезом было выявлено максимальное повышение до 8% АСЛ к ТАГ яичников.

В динамике заболевания на 20 день антибактериальной терапии анализ полученных результатов показал, что интенсивность снижения значений АСЛ к изучаемым органам относительно показателей до лечения, имеет достоверную степень снижения (АСЛ к ТАГ печени в 1,4 раз, к ТАГ почек -1,7, ТАГ мозга в 1,6 раза, простаты в 1,5 раз и ТАГ яичников в 1,6 раз), сохраняя достоверную степень снижения (АСЛ к ТАГ печени в 1,4 раз, к ТАГ суставной сумки -1,3, ТАГ почек -1,7, ТАГ мозга в 1,6 раза, простаты в 1,5 раз и ТАГ яичников в 1,6 раз), сохраняя достоверную разницу относительно показателей в контроле (кроме АСЛ к ТАГ мозга –  $2,5 \pm 0,08\%$  и  $1,6 \pm 0,09\%$  против значений в контроле  $1,3 \pm 0,13\%$ ).

Исходные значения показателей у больных АСЛ к АГ возбудителя в период разгара заболевания характеризовались резким повышением их содержания в крови до  $9,4 \pm 0,24\%$ , что в 5,5 раза превышает значения в контроле ( $1,7 \pm 0,24\%$ ), с колебаниями в группе больных от 18 до 6%. В динамике заболевания отмечается достоверное снижение средних значений до  $6,7 \pm 0,23\%$ , оставаясь высоко достоверными относительно значений в контроле  $1,7 \pm 0,13\%$

Сравнительный анализ показателей АСЛ, специфически сенсibilизированных к ТАГ мозга, печени, суставной сумки, почек, простаты у мужчин и яичникам у женщин, больных острой и подострой формой бруцеллеза, показывали более глубокие нарушения в суставной сумке ( $4,7 \pm 0,14\%$  и  $5,4 \pm 0,21\%$   $P < 0,05$ , соответственно) при подострой форме бруцеллеза, связанные, видимо, с более длительным воздействием возбудителя на организм. При острой форме заболевания более высокие показатели АСЛ к ТАГ печени ( $5,9 \pm 0,17\%$ ), почек ( $4,1 \pm 0,11\%$ , соответственно), предстательной железы ( $3,1 \pm 0,18\%$ ), видимо, связаны, с выраженным острым процессом и высокой интоксикацией организма (рис. 1).

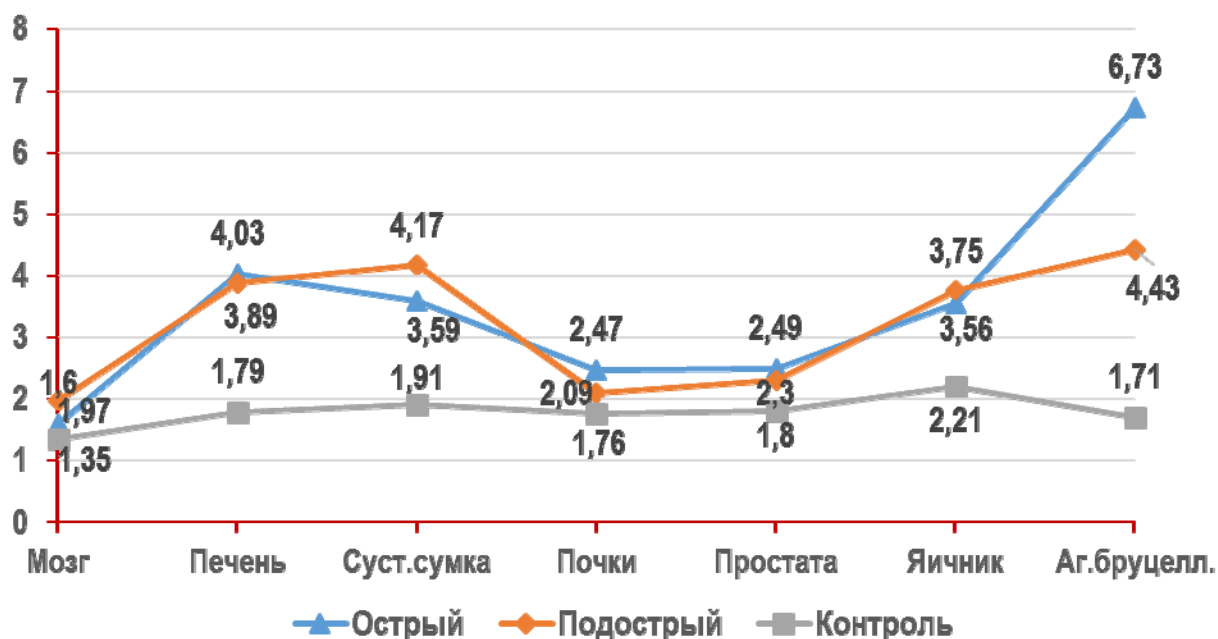


**Рис. 1. Значения АСЛ у больных острым и подострым бруцеллезом до лечения (%)**

Сравнительный анализ уровня АСЛ к АГ возбудителя у больных острой и подострой формой бруцеллеза показывает достоверно более высокие показатели при острой форме ( $9,44 \pm 0,24\%$ ) нежели при подострой ( $7,83 \pm 0,35\%$ ), что, видимо, является причиной, более выраженной интоксикации и клинических проявлений острой формой бруцеллеза.

В динамике заболевания наблюдалось достоверное снижение показателей АСЛ к ТАГ мозга в 1,5 раза, печени в 1,4 раза, суставной сумки в 1,3, почек и яичников у женщин в 1,6 раз, оставаясь достоверно выше относительно показателей в контроле АСЛ к ТАГ печени, суставной сумки и яичников у женщин, превышая значения в контроле в 2,2; 2,2 и 1,7 раз соответственно.

Сравнительный анализ динамики АСЛ к АГ возбудителя показывает, что при подострой форме бруцеллеза интенсивность снижения показателя АСЛ к АГ возбудителю бруцеллеза более выражена (в 1,8 раз), чем при острой форме (в 1,4 раза), при этом оставаясь достоверно выше показателей в контроле ( $7,8 \pm 0,35\%$  и  $4,4 \pm 0,16\%$ ,  $P < 0,01$ ) (рис. 2).



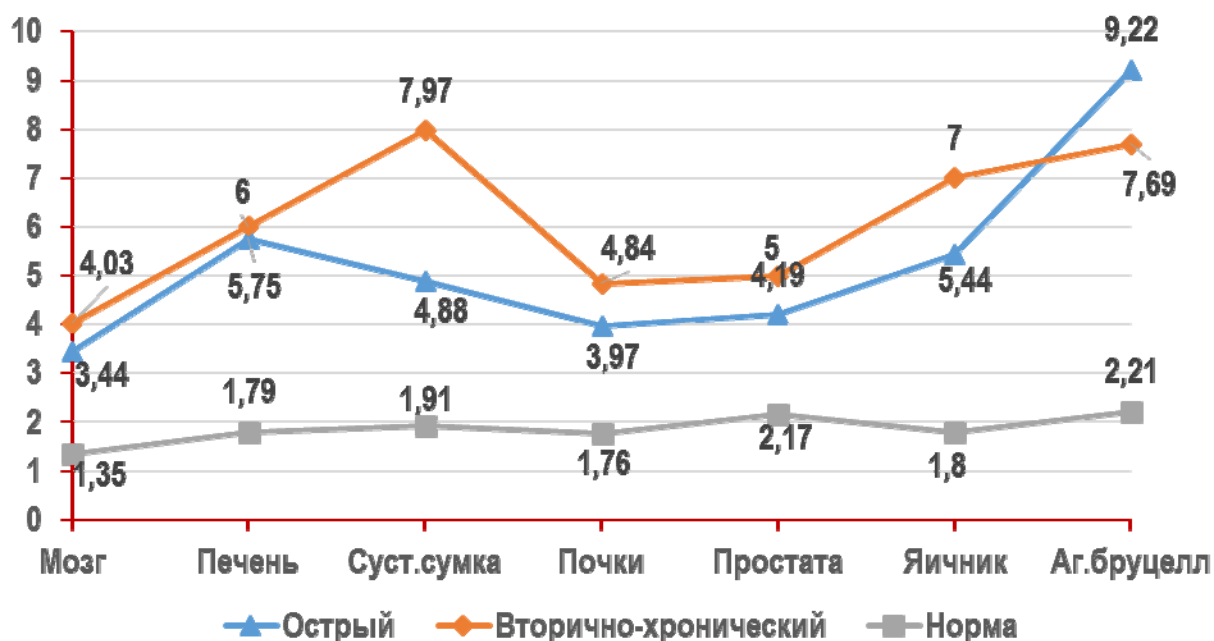
**Рис. 2. Значения АСЛ у больных острым и подострым бруцеллезом после лечения (%)**

Группу вторично-хронической формы бруцеллеза составили больные, поступившие в клинику в 2017-2018 гг. с явлениями острого заболевания (повышение температуры, озноб, потливость, боли в суставах, увеличение лимфатических узлов и др.), переболевшие в 2016-2017 году острой формой бруцеллеза.

Согласно полученным данным, у больных данной группы наблюдалось повышение АСЛ к ТАГ именно тех органов, нарушения в которых наблюдались и при первичной госпитализации. Причем зачастую отмечались более высокие значения, что является свидетельством более глубоких патологических процессов в органах. Так, средние значения показателей АСЛ к ТАГ у данных больных при госпитализации с острым бруцеллезом составили к ТАГ мозга  $3,44 \pm 0,26\%$ ; печени  $5,8 \pm 0,35\%$ ; суставной сумки  $4,9 \pm 0,24\%$ ; почек  $4,0 \pm 0,23\%$ ; простаты  $4,2 \pm 0,38\%$ ; яичника  $5,4 \pm 0,23\%$ ; тогда как при вторично-хронической форме при поступлении АСЛ к ТАГ мозга имели значения –  $4,0 \pm 0,26\%$ ; печени  $6,0 \pm 0,34\%$ ; суставной сумки  $8,0 \pm 0,44\%$ ; почек  $4,8 \pm 0,36\%$ ; простаты  $5,0 \pm 0,48\%$ ; яичника  $7,0 \pm 0,45\%$  (Рис.3.).

При поступлении у больных вторично-хронической форме бруцеллеза отмечены наиболее выраженные значения АСЛ к ТАГ оболочек суставной сумки, нежели при острой форме заболевания. Так, при вторично-хронической форме показатель достоверно выше в 4,12 раз, при остром бруцеллезе в 2,78 раз относительно контроля ( $8,0 \pm 0,44\%$ ;  $5,4 \pm 0,21\%$  при норме  $1,9 \pm 0,13\%$ , соответственно,  $P < 0,05$ ).

Сравнительный анализ показателей АСЛ к антигену бруцелл, напротив, показал некоторое снижение при поступлении у больных вторично-хронической формой ( $7,7 \pm 0,38\%$ ) нежели при остром бруцеллезе ( $9,2 \pm 0,38\%$ ) (рис. 3).



**Рис. 3. Значения АСЛ у больных острой и вторично-хронической формами бруцеллеза до лечения (%)**

После проведенного курса традиционной терапии отмечалась одинаковая по направленности и выраженности положительная динамика показателей АСЛ показателей до лечения в обеих группах, но, тем не менее, значения продолжали достоверно отличаться от показателей в контрольной группе. Так, при вторично-хронической форме, отмечалось достоверное снижение всех показателей АСЛ и только уровень АСЛ к ТАГ мозга снижался до контрольных значений, как и при остром бруцеллезе, значения остальных изучаемых АСЛ оставались достоверно высокими относительно показателей в контроле.

Также отмечалось достоверное снижение в течение заболевания показателя АСЛ к АГ бруцелл (до  $7,7 \pm 0,38\%$  и через 20 дней  $5,1 \pm 0,32\%$ ), оставаясь достоверно выше значений в контроле.

Сравнительный анализ кратности снижения показателей АСЛ к ТАГ соответствующих органов относительно значений до лечения показал определенную эффективность проводимого лечения, но, учитывая сохраняющийся высокий уровень АСЛ к ТАГ органам относительно показателей в контрольной группе, можно, видимо, сказать, что в организме сохраняется патологический процесс различной интенсивности, что в свою очередь требует продолжение лечения или внесение определенных коррекций в схемах традиционного лечения.

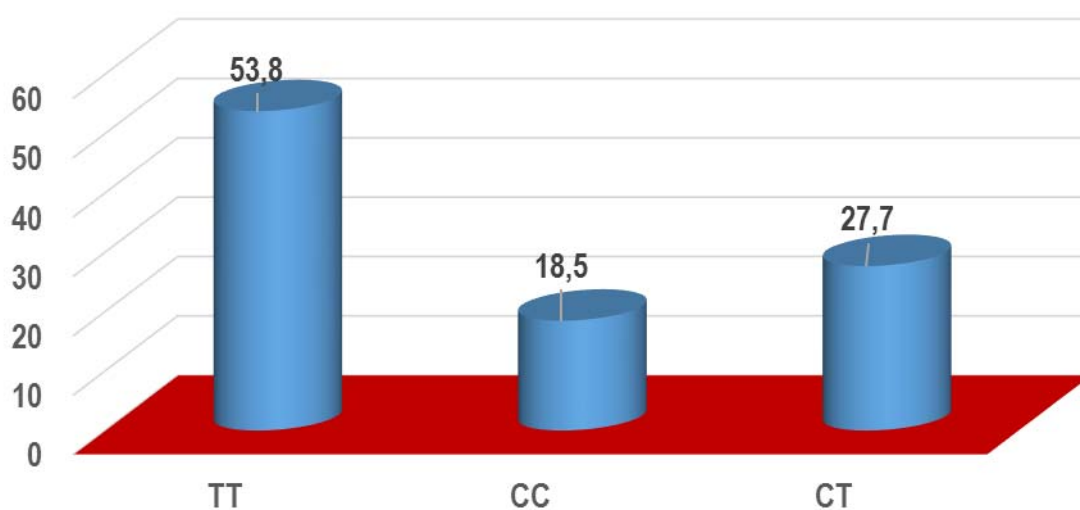
Таким образом, выявленные изменения сравнительного анализа полученных данных, указывают на закономерную динамику показателей антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к ТАГ мозга, печени, суставной сумки, почек, предстательной железы у мужчин и яичников у женщин, значения которых зависят от глубины и выраженности патологического процесса, что наблюдается при вторично-хронической фор-



ме бруцеллеза (длительное антигенное воздействие на органы и ткани организмы) и обуславливает более высокие значения АСЛ.

В главе V диссертации «Значение определения генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена лекарственной устойчивости MDR1 у пациентов в течение острого бруцеллеза» приведены результаты по выявлению генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 у 65 больных острым бруцеллезом.

Проведенные исследования показали, что у подавляющего большинства больных – 34 (53,8%) выявлен генотип ТТ (тимидин/тимидин) - устойчивый к лекарственным средствам, в 18 (27,7%) случаях выявлен генотип СТ (цитозин/тимидин) - средневосприимчивый и всего в 12 (18,5%) случаях – генотип СС (цитозин/цитозин) -восприимчивый к лекарственным средствам (рис. 4).



**Рис. 4. Выявленные генотипы по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 у больных бруцеллезом (%)**

Сопоставление клинических, лабораторных, иммунологических показателей, течение заболевания с полученными результатами по определению генотипов С3435Т гена MDR1 у обследованных больных острым бруцеллезом выявило определенную закономерность в некоторых показателях.

У всех больных отмечается острое начало заболевания с повышением температуры, но только у 100% больных с СС-генотипом наблюдается повышение температуры выше 38,5-39,0<sup>0</sup>; тогда как при ТС и ТТ отмечается максимальное повышение температуры тела до 38,5<sup>0</sup>.

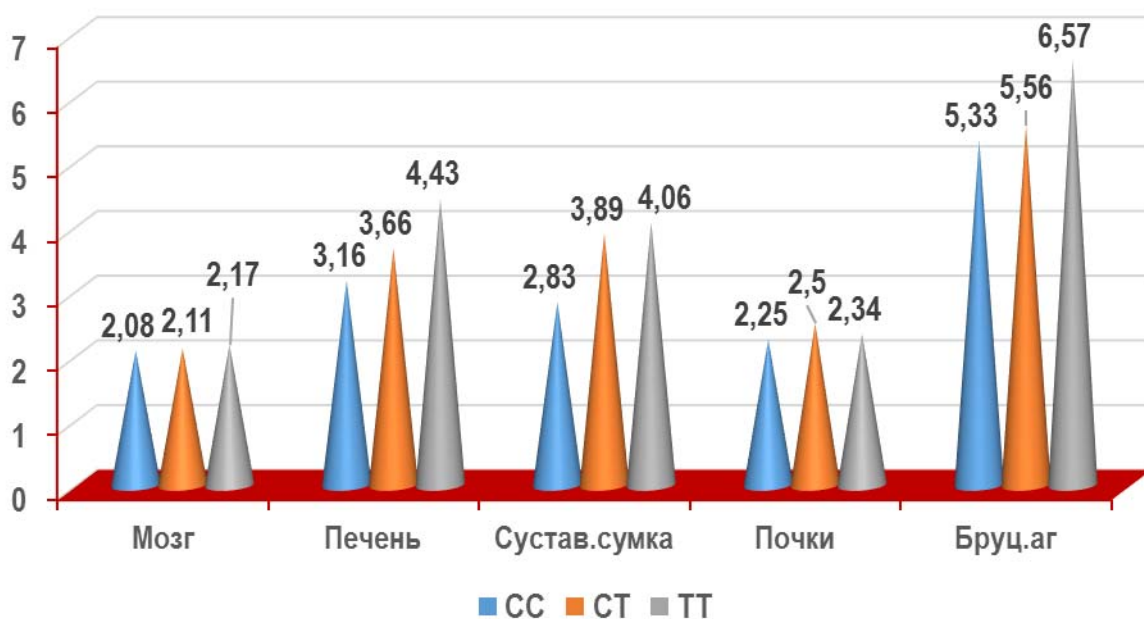
При поступлении у больных с СС-генотипом в 100% случаях титр антител в реакции Райта составляет 1:400 или 1:800 и в динамике заболевания отмечается повышение их до 1:1600 и выше, тогда как при ТС-генотипе в динамике заболевания только в 11,1% - от 1:400 до 1:800, в основном же (47%) отмечается повышение титра антител в реакции Райта от 1:200 до 1:400, при ТТ-генотипе, наблюдается отсутствие таковой картины.

Выраженные различия наблюдаются в динамике показателей антигенсвязывающих лимфоцитов крови, специфически сенсibilизированных к



бруцеллезному антигену и тканевым антигенам печени, суставной сумки. Определение уровня антигенсвязывающих лимфоцитов в зависимости от генотипов устойчивости показало, что имеются различия в исходных значениях. Так, выявлена достоверная разница при поступлении в показателях АСЛ к ТАГ оболочек суставной сумки - при СС составляет в среднем 6,2%, при ТС – 4,9% и ТТ – 4,1%, и АСЛ к бруцеллезному антигену – при СС – в среднем равны – 12,5%, при ТС- 9,7% и ТТ – 9,9%.

Сравнительный анализ динамики данных показателей также показало наиболее значительные различия в снижении АСЛ к ТАГ оболочек суставной сумки в среднем при СС – до 5,3%, при ТС- 5,2% и при ТТ – 6,6%. В динамике заболевания на 10 день у больных с СС генотипом отмечается более интенсивное снижение показателей (в 2,0-2,5 раза), с ТС и ТТ генотипах в среднем в 1,3-1,5% (рис. 5).



**Рис. 5. Показатели АСЛ при остром бруцеллезе при различных генотипах лекарственной устойчивости после лечения (%)**

Анализ полученных результатов позволяет предположить, что возможно эффективность лечения зависит от готовности макроорганизма к принятию лекарственных препаратов и определение носительства генотипов по полиморфному маркеру С3435Т гена MDR1 лекарственной устойчивости, серологических и иммунологических показателей, позволяют разработать метод прогнозирования течения и исходов бруцеллеза, эффективности применения лекарственных средств и дают возможность индивидуального подхода к терапии и выбора лекарственных препаратов.

В главе VI. «**Особенности распределения антигенов гистосовместимости у больных различными формами бруцеллеза**» показано распределение HLA антигенов у больных бруцеллезом из числа коренного населения Республики. Анализ литературных источников показывает, что на сегодняшний день нет данных по распределению антигенов гистосовместимости у

больных бруцеллезом не только на популяциях коренного населения нашего региона, но и любой другой популяции.

Нами проведено определение антигенов системы HLA в лимфоцитах периферической крови 56 больных острой и 39 больных первично-хронической формой бруцеллеза, находившихся на стационарном лечении в отделении «Бруцеллеза» и 245 здоровых (контрольная группа) представителей узбекской национальности, проживающих в г. Ташкенте. Принадлежность к узбекской национальности определялась анамнестически, а также с учетом родословной в трех поколениях и места жительства, в лаборатории клинической иммунологии НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз.

Распределение антигенов гистосовместимости у больных острым бруцеллезом в основном соответствовало распределению их в контрольной группе. Вместе с этим отмечаются некоторые различия в частоте встречаемости некоторых HLA антигенов.

Сравнительно часто при остром бруцеллезе регистрировались HLA антиген A1 (25,0% против 15,1% в контроле), HLA A2 (42,9% против 35,1% в контроле) и HLA B7 (17,7% против 6,9% в контроле), HLA Cw3 (10,7% против 2,9% в контроле), довольно редко HLA A10 (7,1% против 20,4% в контроле), HLA A11 (5,4% против 12,2% в контроле), HLA B35 (5,4% против 13,1% в контроле), HLA Cw2 (3,6% против 8,2% в контроле).

Однако, статистический анализ достоверности показателей у больных острым бруцеллезом позволил выявить достоверные различия лишь по HLA B7 (17,9% против 6,9% в норме;  $\chi^2$  - 5,4; RR - 2,9), B14 (12,5% против 4,1% в норме;  $\chi^2$  - 4,9; RR - 3,4), HLA Cw3 (10,7% против 2,9% в контроле;  $\chi^2$  - 5,5; RR - 4,1), которые несут положительный характер и достоверно редко регистрируются HLA A10 (7,1% против 12,4% в норме;  $\chi^2$  - 4,4; RR - 0,3).

Нами также изучено распределение HLA антигенов у больных с первично-хронической формой бруцеллеза. Анализ распределения HLA антигенов у больных показал некоторое преобладание HLA B5, B7, B27 и B40. Так, HLA B5 был выявлен у 20,5% больных по сравнению с 13,9% в контрольной группе, HLA B7 регистрировался в 17,95% у больных, тогда как в контрольной группе в 6,9%, с одинаковой частотой HLA B27 и B40 - у 15,4 % больных против 5,3 % контрольных лиц. Несколько редко встречается HLA B35 у 5,4 % больных против 13,1 % у лиц контрольной группы.

Вместе с этим достоверные различия отмечаются только по антигенам: достоверно часто - HLA B7, с  $\chi^2$  - 4,6; RR - 2,9; HLA B27 - с частотой 15,4 % у больных против 5,3 % контрольных лиц  $\chi^2$  - 4,7 и RR - 3,2 и HLA B40 с  $\chi^2$  - 4,1 и RR - 3,0.

При острой и первично-хронической формах бруцеллеза у больных совсем не регистрировался антигены HLA B22, который крайне редко встречается и в контрольной группе (1,2%), и, видимо, является не характерным для узбекской популяции HLA антигеном. Вместе с этим, в группе больных первично-хронической формой бруцеллеза не регистрировался с высокой достоверностью HLA B12 ( $\chi^2$  - 4,1).

При сопоставлении полученных данных распределения антигенов в группе больных с острым и первично-хронической формой бруцеллеза выявлено, что по значимости частот HLA антигенов эти две группы не различаются, лишь по HLA антигенам B27 и B40 отмечается высокий показатель относительного риска (RR – 3,2 и 3,0, соответственно), что указывает на некоторое преобладание регистрации этих антигенов в группе первично-хронической формой бруцеллеза.

Таким образом, при анализе полученных данных распределения антигенов гистосовместимости у больных острым и первично-хронической формой бруцеллеза выявлено, что HLA B7 с одинаковой частотой и высокой достоверностью регистрируется как при остром, так и при первично-хроническом бруцеллезе и, видимо, является маркером бруцеллезной инфекции, т.е. наличие в фенотипе данного антигена указывает на определенную предрасположенность к развитию данного заболевания. Вместе с этим, выявленная при остром бруцеллезе достоверная регистрация HLA B14 и Cw3 указывает на определенную предрасположенность, а достоверно редкая встречаемость HLA A10 напротив указывает на определенную устойчивость к развитию данной формы бруцеллеза. А при первично-хронической форме бруцеллеза достоверно высокая частота регистрации HLA B27 и B40 говорит о высокой вероятности развития именно данной формы заболевания.

Но за формирование резистентности или предрасположенности к заболеванию ответственны не отдельные антигены, а весь фенотипический комплекс тканей организма. Необходимо определение взаимосвязи между гаплотипами, парами антигенов, и заболеваниями.

Гаплотипический анализ, проведенный в группе больных острым бруцеллезом позволил выявить четкие маркирующие гаплотипы A1B7, A1B14, A2B7 и A2B8, которые регистрировались с очень низкой частотой в контрольной группе. В связи с чем при частоте регистрации более 3% в группе сравнения вышеуказанные гаплотипы имели достоверный характер со значениями  $\chi^2$  и RR более 4,5 при критерии достоверности 3,8 и более 2, соответственно.

Анализ распределения гаплотипов у больных первично-хронической формой бруцеллеза показывает высокую частоту регистрации гаплотипа A1B12 (25,6%) при довольно низкой частоте данного гаплотипа в контрольной группе (1,2%), что определяет высокую достоверность регистрации гаплотипа A1B12 в данной группе больных ( $\chi^2$  – 30,5 и RR-17,5). Вместе с этим, гаплотип A1B7 при частоте в контрольной группе 0,8%, у больных первично-хронической формой бруцеллеза определялся в 7,7%, что определило и высокую достоверность выявления, данного гаплотипа ( $\chi^2$  – 13,3 и RR-9,0).

Сопоставление полученных результатов показывает, что наличие в фенотипе гаплотипа A1B7 является общим как для острого, так и первично-хронического бруцеллеза и, видимо, является маркером развития данного заболевания, не зависимо от формы, а уже регистрация гаплотипов A1B14, A2B7 и A2B8 – характерным для острого; гаплотипа A1B12 – специфическим

для больных с первично-хронической формой бруцеллеза.

Таким образом, наличие в фенотипе обследуемых лиц HLA антигенов В7, В14, Сw3 и гаплотипов А1В7, А1В14, А2В7 и А2В8; а HLA В7, В27, В40 и гаплотипов А1В7 и А1В12 в фенотипе больных первично-хронической формой бруцеллеза, указывает на возможное, при определенных обстоятельствах, но отнюдь не обязательное, развитие у данных лиц бруцеллеза различной формы. Выявление с одинаковой частотой в этих группах больных HLA В7 и гаплотипа А1В7 предполагает вероятность развития заболевания у больных как острой, так и первично-хронической форме.

На основании полученных результатов проведенных исследований по диссертационной работе «Клинико-иммунологические и генетические основы формирования различных форм бруцеллеза» представлены следующие

### **ВЫВОДЫ:**

1. На современном этапе при острой, подострой и вторично-хронической формах бруцеллеза особенностей клинического течения не выявлено.

2. Установлена высокая информативность показателей АСЛ к ТАГ печени, мозга, суставной сумки, яичников у женщин и простаты у мужчин для ранней диагностики, прогнозирования течения, исходов бруцеллеза и выраженности полиорганной патологии у больных.

3. Выявлены достоверные различия при поступлении в значениях АСЛ к ТАГ суставной сумки в зависимости от генотипа полиморфного С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости (при СС - 6,16%, при ТС - 4,94% и ТТ - 4,06%) и АСЛ к бруцеллезному антигену (при СС - 12,5%, при ТС - 9,67 и ТТ - 9,89%), которые показали более выраженную положительную динамику у пациентов с СС генотипом (в 2,0-2,5 раза), по сравнению с ТС и ТТ генотипами (в 1,3-1,5 раз).

4. Наличие в фенотипе обследуемых лиц HLA антигенов В7, В14, Сw3 и гаплотипов А1В7, А1В14, А2В7 и А2В8; а HLA В7, В27, В40 и гаплотипов А1В7 и А1В12 в фенотипе больных первично-хронической формой бруцеллеза, указывает на возможное развитие у данных лиц бруцеллеза различной формы. Выявление с одинаковой частотой в этих группах больных HLA В7 и гаплотипа А1В7 предполагает вероятность развития заболевания у больных как острой, так и первично-хронической формой бруцеллеза.

5. Высокие значения АСЛ к ТАГ печени, мозга, суставной сумки, яичников у женщин и простаты у мужчин (в 3 и более раз превышающие нормальные показатели) в сочетании с наличием СС генотипа полиморфного С3435Т гена множественной лекарственной устойчивости у пациентов характеризовались более благоприятным течением и исходом заболевания, что следует учитывать для оценки эффективности терапии и прогнозирования исходов бруцеллеза у больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREES  
DSc.27.06.2017.Tib.30.01 AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY AND  
INFECTIOUS DISEASES**

**MIRRAKHIMOVA NARGIZA MIRZAKHIDOVNA**

**CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND GENETIC BASES  
FOR THE FORMATION OF BRUCELLOSIS**

**14.00.10 – Infectious diseases**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF  
PHILOSOPHY (PHD) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT 2019**

**The theme of dissertation (PhD) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2019.2.PhD/Tib306**

The dissertation is carried out in the Scientific Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) in placed on the website of Scientific Council [www.tma.uz](http://www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” Information and educational portal [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific leader:**

**Akhmedova Khalida Yuldashevna**  
Doctor of Medical Science

**Official opponents:**

**Ibadova Gulnara Alievna**  
Doctor of Medical Science, Professor

**Khudaykulova Gulnara Karimovna**  
Doctor of Medical Science

**Leading organization:**

**Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense will take place « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 \_\_\_ at \_\_\_\_\_ at the meeting of Scientific Council No. DSc.27.06.2017.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi Street, 2. Tel/Fax: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru))

The dissertation (PhD) can be reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (is registered under No. \_\_\_\_\_) (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobi Street, 2. Tel/Fax: (+99878) 150-78-25.)

Abstract of dissertation sent out on “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2019 y.

(Protocol of maining №: \_\_\_\_\_ on “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2019 y.).

**L. N. Tuichiev**

Chairman of the Scientific council  
awarding scientific degrees  
doctor of medicine, professor

**N. U. Tajieva**

Secretary of the Scientific council  
awarding scientific degrees  
doctor of Sciences

**B. M. Tadjiev**

Chairman of the academic seminar under the  
Scientific council awarding scientific degrees,  
doctor of Sciences

## INTRODUCTION (Abstract of PhD thesis)

**The aim of research:** to study clinical, immunological and genetic basis of various forms of brucellosis development

**The object of the research:** 199, 50, 41 patients with acute, subacute and secondary chronic forms of brucellosis, respectively, were examined in the period 2016-2018. on the basis of the Clinical Infectious Hospital of the Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan. In addition, the distribution of histocompatibility antigens was studied on 56 and 39 patients with acute and primary chronic brucellosis, respectively, who were hospitalized in the Brucellosis department and 245 healthy individuals of Uzbek nationality, Tashkent residents (control group).

**The scientific novelty of the research:** study of the level of antigen-binding lymphocytes specifically sensitized to tissue antigens of liver, kidneys, articular sac, prostate gland in men and ovaries in women in the course of the disease for evaluation of the treatment efficiency and determination of the prognostic marker of the course of the disease was substantiated.

It was proven the use of the multidrug resistance gene of the polymorphic genotype for C3435T, which was identified in patients, as a marker in evaluation of efficiency of drugs in the therapy.

For the first time the association of various clinical forms of brucellosis development with certain HLA antigens and A1B7 and A1B12 haplotypes was determined;

The roles of antigen-binding lymphocytes and the carriage of the corresponding polymorphic genotype C3435T of the multidrug resistance gen were substantiated as the basis for the development of various forms of brucellosis.

**The implementation of research results.** On the basis of the results of studying the clinical, immunological and genetic bases for the development of various forms of brucellosis, methodological recommendations «Immunological diagnosis of organs pathology in brucellosis» were developed and implemented in practical health care (order of the Ministry of Health 8n-d / 150 dated June 20, 2018). These guidelines characterize the importance of the method for determining antigen-binding lymphocytes in the early diagnosis of multiorgan disorders and in predicting the chronicity of the infectious process.

The obtained results on the diagnosis of brucellosis were introduced in the laboratories of especially dangerous infections and bacteriological laboratories in the form of Appendix 12 («Guidelines for the laboratory diagnosis of brucellosis») by the order No. 177 of the Minister of Health of the Republic of Uzbekistan «On the improvement of laboratory methods in bacteriological, virological and highly dangerous of infectious diseases» dated May 1, 2015. This order will improve the methods of research of pathological material obtained from the patients with brucellosis.

The obtained results on the development of the method of antigen-binding lymphocytes determination for the early diagnosis of multiorgan lesions in acute

brucellosis and prevention of the development of chronic forms, have been introduced into public health practice, in particular into the practical activities of Bukhara and Surkhandarya regional infectious diseases hospitals (Order of the Ministry of Health of the Republic Uzbekistan 8n-z/39. March 26, 2019). As a result, early diagnosis of multiorgan lesions permits to prevent complications of the disease.

**Structure and volume of the dissertation.** The thesis consists of an introduction, literature review, materials and methods, 4 chapters with the results of own research, conclusions, references. The thesis contains 108 pages.



**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I parts)**

1. Қосимов О. Ш., Маматқулов И. Ҳ., Азимов Ш. Р., Кучкарова Н. А. Миррахимова Н. М. «Epi Info» дастури ёрдамида бруцеллез касаллигининг эпидемиологик мониторинги // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2016. - №1. - С.177-181 (14.00.00; №15).

2. Mirrahimova N. M., Akhmedova Kh. Yu., Abdushukurov A. A. Antigen-binding lymphocytes for diagnosis organopatology in brucellosis // European Science Review. - Austria, Viena, 2016. - №1-2. - P.90-92 (14.00.00; №19).

3. Миррахимова Н. М., Ахмедова Х. Ю., Рузимурадов М. А., Ибрагимов А. А. Современное состояние проблемы бруцеллеза // Вестник ТМА. - Ташкент, 2016. - №4. – С.11 – 14 (14.00.00; №13).

4. Миррахимова Н.М., Ахмедова Х.Ю., Азимов Ш.Р. Некоторые иммуно-цитохимические показатели острого бруцеллеза // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2017. - «Специальный выпуск». - №1. - С.135-140 (14.00.00; №15).

5. Миррахимова Н. М. Современная клиническая характеристика больных с острой формой бруцеллеза // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2017. - №1. - С. 139-140 (14.00.00; №3).

6. Миррахимова Н. М., Ибрагимов А. А., Гулямов Н. Г., Ахмедова Х. Ю., Значение полиморфного маркера С3435Т гена лекарственной устойчивости MDR1 у пациентов в течении острого бруцеллеза // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2018. - №4. - С. 72-76 (14.00.00; №3).

**II бўлим (II часть; II parts)**

7. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Игамбердиева С.Д., Миррахимова Н.М. Иммунологическая диагностика органопатологии при бруцеллезе: Методические рекомендации. – Ташкент, 2012. - 18 с.

8. Миррахимова Н. М., Игамбердиева С. Д., Рахматжонова Н. С., Рахметова О. Поражение органов репродуктивной системы у больных бруцеллезом // Сб.тез. Научно-практическая конференци молодых ученых, «Современные проблемы инфекционных и паразитарных заболеваний». – Ташкент, 2012. - С. 38.

9. Миррахимова Н. М., Ахмедова Х. Ю., Игамбердиева С. Д. Контроль эффективности лечения бруцеллеза иммунологическими методами // Сб. тез. Респуб. научно-практ. конф. с международным участием «Современная инфектология: новые подходы к лечению кишечных, вирусных и паразитарных болезней». – Ургенч, 2016. - С. 34-35.

10. Миррахимова Н. М., Ахмедова Х. Ю. Динамика показателей клеточного иммунитета и антигенсвязывающих лимфоцитов у больных острым бруцеллезом // Журнал инфектологии. Материалы IV Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – Санкт-Петербург, 2016. - Том 8, №2. - С. 70.

11. Миррахимова Н.М., Гулямов Н.Г. Современная клиническая характеристика больных острой формой бруцеллеза // Сб. тез.научно-практ. конф. «Инфекция и лекарственная резистентность». – Ташкент, 2017. - С. 124-125.

12. Миррахимова Н. М., Ахмедова Х. Ю., Гулямов Н. Г., Азимов Ш. Р. Некоторые иммуно-цитохимические показатели острого бруцеллеза // Сб. тез. научно-практ. конф. «Инфекция и лекарственная резистентность». – Ташкент, 2017. - С. 126-127.

13. Миррахимова Н. М., Ахмедова Х. Ю., Игамбердиева С. Д. Антигенсвязывающие лимфоциты в определении эффективности лечения бруцеллеза // Мат. IX ежегодного Всеросс. Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. - Москва, 2017. - С. 27-28.

14. Миррахимова Н. М., Игамбердиева С. Д., Гулямов Н. Г., Ахмедова Х.Ю. Иммунологическая диагностика полиорганных поражений у больных острым бруцеллезом//Сб.тез. научно-практ.конф., посвященная 50-летию кафедры «Инфекционных болезней детского возраста» ТаШИУВ. – Ташкент, 2013. - С. 43.

15. Миррахимова Н. М., Ахмедова Х. Ю., Игамбердиева С. Д., Бектемиров А. М-Т. Сравнительный анализ показателей клеточного иммунитета при остром бруцеллезе с дисбактериозом кишечника//Сб. тез. научно-практ. конф., посвященная 55-летию каф. «Инфекционных и паразитарных болезней детского возраста» ТаШИУВ и 40 –летию НИИ Вирусологии. – Ташкент, 2018. - С. 42-43

16. Миррахимова Н. М., Ибрагимов А. А. Значение генетических особенностей больных бруцеллезом. // Сб.тез., Научно-практ. конф., посв. 55-летию каф. «Инфекционных и паразитарных болезней детского возраста» ТаШИУВ и 40 –летию НИИ Вирусологии. – Ташкент, 2018. - С. 43-44.

17. Миррахимова Н. М., Ибрагимов А. А. Гулямов Н. Г. Ахмедова Х. Ю. Значение генов лекарственной устойчивости макроорганизма в течении острого бруцеллеза // Мат-лы Научно-практ. конф. с международным участием «Паразитарные и инфекционные болезни в краевой патологии центрально-азиатского региона». – Журнал «Биология ва тиббиёт муаммолари». - Самарканд, 2018. - №3.1 (103). – С. 60-61.

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт журнали» таҳририятида таҳрирдан  
ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро  
мувофиқлаштирилди.  
(19.03.2019 йил)

Бичими 60x84<sup>1/16</sup>. Рақамли босма усулида чоп этилди. Times гарнитураси.  
Шартли босма табағи:3. Адади 100. Буюртма № 48.

«Тошкент кимё технология институти» босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.