

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

**АБДУЛЛАЕВ АСИЛБЕК ОНГДАЛИЕВИЧ**

**ЎТКИР ИЧАК ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ПАТОГЕН ЭШЕРИХИЯ ВА SALMONELLA  
ENTERITIDIS – ТАРҚАЛИШИ, БИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ  
(ТОШКЕНТ ШАҲРИ МИСОЛИДА)**

**03.00.04 – Микробиология ва вирусология**

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

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

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

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

**Абдуллаев Асилбек Онгдалиевич**

Ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморларда патоген эшерихия ва *Salmonella enteritidis* – тарқалиши, биологик хусусиятлари (Тошкент шаҳри мисолида)..... 3

**Абдуллаев Асилбек Онгдалиевич**

Патогенные эшерихии и *Salmonella enteritidis* у больных острой кишечной инфекцией – распространенность, биологические свойства (на примере г. Ташкента)..... 25

**Abdullaev Asilbek Ongdalievich**

Pathogenic Escherichia and *Salmonella enteritidis* in patients with acute intestinal infection - prevalence, biological properties (on the example of Tashkent)..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

**АБДУЛЛАЕВ АСИЛБЕК ОНГДАЛИЕВИЧ**

**ЎТКИР ИЧАК ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН  
БЕМОРЛАРДА ПАТОГЕН ЭШЕРИХИЯ ВА SALMONELLA  
ENTERITIDIS – ТАРҚАЛИШИ, БИОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ  
(ТОШКЕНТ ШАҲРИ МИСОЛИДА)**

**03.00.04 – Микробиология ва вирусология**

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

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.1.PhD/Tib534 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

<b>Илмий раҳбар:</b>	<b>Исхакова Халида Илхамовна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Расмий оппонентлар:</b>	<b>Мухамедов Иламан Мухамедович</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор <b>Нурузова Зухра Абдукадировна</b> тиббиёт фанлари доктори, профессор
<b>Етакчи ташкилот:</b>	<b>Тошкент педиатрия тиббиёт институти</b>

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2021 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2021 йил «\_\_» «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2021 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Л. Н. Туйчиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н. У. Таджиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б. М. Таджиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

## Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда бутун дунёда ўткир ичак инфекцияси (ЎИИ) сонининг ўсиш тенденцияси ва беморлар сонининг ривожланган, ҳамда ривожланаётган давлатларда ортиши кузатилмоқда. Жаҳон миқёсида, юқумли касалликлар, жумладан «... ўткир ичак инфекциясининг йил сайин ортиши, оғир даражада учраши ва беморлар ҳаёт сифатини пасайиши тиббий ва ижтимоий муаммолардан бирига айланди»<sup>1</sup>. Ҳозирги замон тиббиёти маълумотларига кўра, ЎИИ кўзғатувчиларининг антибактериал препаратларга турғунлик аломатлари генлар ёрдамида яқин авлодларига ўтказиш қобилиятига эга. Бу эса, тиббиёт муассасаларида антибиотикларнинг доимий селектив таъсири натижасида, айниқса реанимация ва интенсив терапия бўлимларида, турғунлик механизмларини янги турларини кенгроқ тарқалиш ҳолатлари юзага келишига олиб келади. Шу жиҳатдан, ЎИИни ўз вақтида ва эрта ташхислашнинг замонавий усулларини қўллаш, даволаш ва профилактика жараёнларини такомиллаштириш, ўлим ҳолатларини олдини олиш амалий тиббиётни устувор йўналишлари бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда ўткир ичак инфекцияси муаммоли бактериал патогенларнинг антибактериал препаратларга чидамлилигини асослаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, жумладан шифохоналарда ўткир ичак инфекцияси этиологиясини ретроспектив таҳлили асосида аҳамиятли *Escherichia spp.* ва *Salmonella enteritidis* ларнинг тарқалиши, патоген вакилларини аниқлаш ҳамда фарқлаш, замонавий антибиотикларга турғунлигининг динамикасини таҳлили, антибиотикларга турғунлигини белгиловчи фенотиплари ва генотипларини аниқлаш, эшерихия веротоксинларига текшириш, диареяген *Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* штаммларининг патоген серовариантларини антибиотикларга чидамлилигининг етакчи механизмларини аниқлаш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда ўткир ичак инфекцияси билан оғриган беморлардан ажратилган патоген серологик вариантларини антибактериал препаратларга чидамлилигини шаклланиши сабабини аниқлашга йўналтирилган илмий-тадқиқотлар бажарилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонида «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ҳамда касалликларни олдини олиш»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, ўткир ичак инфекцияси кўзғатувчиларини аниқлашнинг содда, арзон ва қулай фенотипик усулларини

<sup>1</sup>Global Burden of Disease 2019. World Health Organization Geneva.<http://www.who.int/publications>

<sup>2</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

янада ривожлантириш, микроорганизмларнинг микробларга қарши воситаларга сезгирлигини аниқлаш усуллари ва антибактериал даволаш тизимини такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантиришни чора тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёнинг кўплаб мамлакатларида бактериал этиологияли ЎИИ билан касалланиш даражаси юқориликча қолмоқда, шунинг учун улар юқумли касалликлар патологиясида долзарб муаммо бўлиб қолмоқда (Туйчиев Л.Н. ва ҳаммуаллифлар., 2013; Абдухалилова Г.К., 2017; Ирсимбетова Н.А. ва ҳаммуаллифлар., 2017; Никольская М. В. ва ҳаммуаллифлар., 2018; Кафтырева Л.А. ҳаммуаллифлар., 2020; Cookson A.L. et al., 2010; Nycholm O.I. et al., 2015; Behl P, 2017). Глобаллашувнинг ўсиш суръатлари, шунингдек, аҳолини озиқ-овқат маҳсулотлари билан таъминлаш билан боғлиқ бўлган ишлаб чиқаришнинг жадаллашиши, ҳозирги кунда ЎИИ этиологик агентлари доирасининг кенгайишини асосий хавфли омиллари ҳисобланиб, эпидемиологик вазиятнинг мураккаблашишининг сабабчиси сифатида тан олинган (Черкасский Б.Л, 2007; Сергеев В.И. ва ҳаммуаллифлар 2013; Саидалиев С.С., Таджиева Н.У., 2016; Ковалев О. Б. ва ҳаммуаллифлар 2019; Crim S. et al., 2018). Албатта, микроорганизмларнинг ўзига хос эволюцияси, эпидемиологик вазиятга, шунингдек, кўзғатувчиларнинг дори воситалари ва дезинфекцияловчи моддаларга сезгирлигини ўзгаришига ҳам таъсир қилади (Сергиев В.П., ва бошқалар, 2006 ; Ogura Y. et al., 2017; Egorova S.A., 2018). 1995 йилда салмонеллэзларга қарши курашиш бўйича глобал тармоқ ташкил этилди (GSS), кейинчалик у озиқ-овқат билан юқадиган инфекциялар глобал кузатув тармоғига айланди (GFN). Тармоқ ўз олдига патогенлар рўйхатини тўлдириб бориш ва 2008 йилга келиб, дунё бўйлаб салмонелла, шигелла, эшерихия ва кампилобактерлардан иборат диарея касалликларини кўзғатадиган, патогенларнинг циркуляциясини кузатиб боришни вазифа қилиб белгилаб олди.

Сўнгги йилларда ўткир ичак инфекциялари таркибида *Escherichia coli* патоген вариантларининг этиологик аҳамияти ошди. Юқори патоген потенциалга эга диареяген ичак тайёкчаси диареянинг этиологик омиллари ҳисобланади. Ушбу микроорганизмларнинг вирулентлигини белгилайдиган

омилларни аниқлаш, *Escherichia coli* штаммларини идентификацияси, уларнинг диарея ривожланишидаги этиологик ва эпидемиологик аҳамиятини аниқлаш учун зарур. *Escherichia coli* одамларда, иссиқ қонли ҳайвонларда ичак микробиотасининг доимий таркибий қисмларидан бири бўлиб, ичакнинг меърий микробиоценозини таъминлашда муҳим аҳамиятга эга. Шу билан бирга, 10-чи бор қайта кўрилган Касалликларнинг Халқаро таснифига (КХТ-10, 1997) мувофиқ, *Escherichia coli* ўртасида патоген вариантлари мавжуддир: энтерогеморрагик (ЕНЕС), энтеротоксиген (ЕТЕС), энтеропатоген (ЕРЕС), энтероинвазив ичак таёқчалари (ЕИЕС) (Мухамедов И.М., 2011; Кафтырева Л.А. ва бошқ., 2013; Кафтырева Л.А. ва ҳаммуаллифлар., 2020). Охирги вақтда диарееген *Escherichia coli* ни гуруҳлашда янги ёндашувлар пайдо бўлди: STEC гуруҳи (Шига токсинини ишлаб чиқарадиган эшерихиялар), унинг таркибига ЕНЕС ва но-ЕНЕС гуруҳлар киради (Онищенко Г.Г. ва бошқ., 2015; Новоселов В. Г., Сергевнин В. И. 2018; Fleckenstein JM. 2013; Tsuchiev L. et al., 2014; Peña-Gonzalez A, et al., 2019).

*Escherichia coli* ва бошқа шартли-патоген (оппортунистик) энтеробактериялар (ШПЭ) нинг беталактамларга резистентлиги кўпинча ушбу антибиотикларни гидролизлайдиган ферментлар ишлаб чиқариши билан боғлиқ (Сухорукова М.В. ва ҳаммуаллифлар 2014; Козлов Р.С., ва бошқалар 2018; Куцевалова О.Ю., 2019; Nordmann P. et al., 2011; Yang Q. et al., 2013). Кўпгина муаллифлар карбапенемаза ва металкарбапенемаза ферментларини ишлаб чиқарувчиларни аниқлашнинг молекуляр-генетик усулларида ташқари, ушбу ферментларни госпитал инфекцияларни қўзғатувчиларида аниқлашнинг содда, арзон ва қулай фенотипик усуллари янада ривожлантириш ҳамда кенг жорий этиш зарур деб ҳисоблашади (Кафтырева Л.А. ва ҳаммуаллифлар, 2016; Виткова О.А. ва ҳаммуаллифлар., 2017; Jacoby. et al., 2006; Nordmann P. et al., 2012; Mezger A. et al., 2015).

Ўзбекистондаги болалар ва катталардаги ўткир ичак инфекцияларининг этиологик омили сифатида диарея чакирувчи *Escherichia coli* бўйича маълумотлар деярли мавжуд эмас (Даминов Т.А. ва ҳаммуаллифлар., 2009; Туйчиев Л.Н., Эралиев У.Э., 2016).

Шундай қилиб, мамлакатимизда ҳамда чет элда олиб борилган кўп йиллик тадқиқотлар натижаларини ҳисобга олган ҳолда, патогенларнинг энг муҳим микробиологик хусусиятларини аниқлаш ва бактериал ЎИИ ни этиологик жиҳатдан мақсадли даволаш бўйича янги ёндашувларни ишлаб чиқиш катта аҳамиятга эга. Минтақамизда ЎИИ билан касалланган беморларда энг кўп учрайдиган патоген *Escherichia coli* ва серовар *Salmonella enteritidis* нинг вирулентлик омиллари йиғиндиси ва замонавий антибиотикларга чидамлилиги бўйича ўрганиш айниқса аҳамиятли ва долзарбдир.

**Тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг илмий-тадқиқот режаларига

мувофиқ ССВ-Ф-034; ПФИ-6-сонли «Одам учун патоген эшерихиянинг ҳудудга хос хусусиятлари: вирулентлик омили бўйича фенотипларини, антибиотикларга чидамлилигини ўрганиш ҳамда муқобил препаратларнинг (фитопрепаратлар) самарадорлигини аниқлаш» мавзусидаги фундаментал лойиҳа доирасида бажарилган (2017-2020 йй.).

**Тадқиқотнинг мақсади** ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморларда патоген эшерихия ва *Salmonella enteritidis* – тарқалиши, биологик хусусиятларини аниқлаш усуллари такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

кўп йиллик динамикада бактериологик лабораториялар маълумотларига кўра, ўткир ичак инфекциялари кўзгатувчиларининг этиологик тузилмаси ва профилини баҳолаш;

фенотипик усулларда селектив озуқа муҳитлари негизида ЎИИ билан касалланган беморларда *Escherichia coli* O157:H7 (сорбит-манфий вариантлари), *Escherichia coli* O104:H4 аниқлаш;

ЎИИ билан касалланган беморларда *Escherichia coli* (Stx1 и Stx2) веротоксинларини ишлаб чиқилишини баҳолаш;

*Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* изолятларини биологик хусусиятлари бўйича ўрганиш ва патоген сероварларини аниқлаш;

*Escherichia coli* таркибида веротоксинларга ижобий, сорбит-манфий, налидикс кислотага, цефотаксимга чидамли, диарееген ЕНЕС, ЕТЕС, ЕРЕС, ЕПЕС/Shigella spp. - эшерихияларнинг асосий гуруҳларида вирулентлик генлари мавжудлиги ва бирикмасини аниқлаш;

*Escherichia coli* нинг патоген вариантларини EUCAST стандартлари асосида анъанавий диск диффузия усули билан турли синфдаги антибиотикларга чидамлилигини аниқлаш;

цефалоспоринлар ва карбапенемларга резистент штаммларда, кенг спектрли беталактамазалар, карбапенемазалар ишлаб чиқаришни комбинациялашган дисклар усули билан аниқлаш;

ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморларда патоген эшерихия ва салмонелланинг ўзига хос биологик хусусиятларини аниқлаш усуллари такомиллаштириш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий - амалий тиббиёт марказининг клиник шифохонасида даволанган 150 нафар ва 4-сон Тошкент шаҳар юқумли касалликлар клиник шифохонасида ўткир ичак инфекциясининг турли шакллари билан даволанган 200 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ўткир ичак инфекциясининг турли шакллари билан касалланган беморлардан олинган биологик материаллардан (нажас) ажратилган *Escherichia coli* (350) ва *Salmonella enteritidis* (40) штаммлари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун бактериологик (анъанавий диск-диффузия ва «икки томонлама

диск» усуллари), серологик (иммунофермент таҳлил), молекуляр-генетик (полимераза занжир реакцияси усули) ва статистик (Пирсон коэффициентлари хи квадрат ( $\chi^2$ ) вариацион ва Фишер усули) усуллари билан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор Тошкент шаҳри мисолида ўткир ичак инфекцияси билан оғриган беморлардан ажратилган *Escherichia coli* O104:H4 нинг антибиотикга чидамли патоген вариантлари мавжудлиги исботланган;

ўткир ичак инфекцияси билан оғриган беморларда *Escherichia coli* штамmlарининг веротоксинларни ишлаб чиқариши исботланган;

илк бор антимикроб воситаларга чидамли *Escherichia coli* нинг маҳаллий изолятларида, асосий гуруҳларга мануб диареяга эшерихияларда *EHEC, ETEC, EPEC, EIEC/Shigella spp. stx1 stx2, ipaH* ва *eae* генларининг мавжудлиги исботланган;

диареяга *Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* нинг маҳаллий штамmlарини патоген вариантлари беталактам антибиотикларига чидамлилиги шаклланиши асосланган;

илк бор беталактам антибиотикларига чидамли диареяга *Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* штамmlари цефалоспоринларни парчаловчи кенг спектрдаги бета-лактамаза ҳамда карбапенемларни парчаловчи карбапенемаза ферментларини ишлаб чиқариши исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

диарея чакирувчи *Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* госпитал штамmlарининг антибиотикларга чидамлилигини аниқлаш учун қулай, диск-диффузион скрининг усули ишлаб чиқилган;

*Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* штамmlари томонидан кенг спектрдаги беталактамазалар ишлаб чиқарилишини аниқлаш учун иккита фенотипик усулни (синергид иккиталик диск ва комбинирланган диск усули) таққослаб ўрганиш, цефтазидим ва клавуланат билан комбинацияланган дисклардан фойдаланганда синергид иккиталик диск усулининг афзаллиги аниқланган;

*Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* штамmlари томонидан металобеталактамазаларнинг ишлаб чиқарилишини аниқлашнинг иккита фенотипик усулини ўрганиш, тижоратдаги ЭТДА ли дисклари, янги тайёрланган ЭТДА ли дисклар билан таққослаганда кам самарали эканлиги аниқланган;

клиник жиҳатдан аҳамиятга эга, диарея чакирувчи *Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* штамmlари учун ишлаб чиқилган учта дифференциал диагностика схемалари асосида, таҳлил натижаларини 18-24 соат ўрнига 6-8 соатга қисқаришига имкон берадиган қоғоз индикатор тестлари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** амалга оширилган тадқиқот ишида қўлланилган барча ёндашувлар, усулларнинг кенг ахборот бериш имкониятига эга эканлиги, назарий ва амалий жиҳатдан аниқлиги, тадқиқот объектларининг етарлилиги, замонавий ташхислаш усулининг қўлланганлиги, ўзаро бир бирини тўлдирувчи бактериологик, серологик ва

молекуляр-генетик ҳамда статистик усулларига таянганлиги, шу билан бирга, тадқиқот давомида олинган натижаларнинг маҳаллий ва хорижий илмий изланишлар билан солиштирилганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, республикамізда ЎИИ турли шакллари билан оғриган беморларда *Escherichia coli* O157:H7 билан боғлиқ сорбит негатив вариантлари, *Escherichia coli* O104: H4га тегишли налидикс кислота ва цефотаксимга чидамли штаммлар ва уларни тарқалганлиги, беморларда *Escherichia coli* (Stx1 и Stx2) штаммларининг патогенлиги ва вирулентлигини тавсифлаш учун веротоксинларнинг аҳамияти, налидикс кислота, цефотаксимга чидамли *Escherichia coli* изолятларида диарееген эшерихиялар ЕНЕС, ЕТЕС, ЕРЕС, ЕІЕС/Shigella spp.асосий гуруҳлари генларининг мавжудлиги, *Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* маҳаллий штаммларининг патоген вариантларини энг кўп тарқалган ва заруриятга эга синфга мансуб беталактам антибиотикларига чидамлилигининг етакчи механизмларини аниқланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти диарея чақирувчи *Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* штаммлари учун ишлаб чиқилган учта дифференциал диагностика схемалари асосида, таҳлил натижаларини 18-24 соат ўрнига 6-8 соатга қисқаришига имкон берадиган қоғоз индикатор тестлари ишлаб чиқилиши, беморларнинг шифохонада даволанишига сарфланадиган харажатларни камайтиришбилан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши.** Ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморларда патоген эшерихия ва *Salmonella enteritidis* – тарқалиши, биологик хусусиятларини аниқлашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

микроорганизмларнинг диск-диффузия усули билан микробларга қарши воситаларга сезгирлигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Одатий озуқавий эҳтиёжга эга бўлган микроорганизмларнинг диск-диффузия усули билан микробларга қарши воситаларга сезгирлигини аниқлаш» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-д/145-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЎИИ долзарб бактериал қўзғатувчиларининг антибиотикларга сезгирлигини аниқлаш EUCAST стандартларига мувофиқ такомиллаштиришга ёрдам берган, бу эса диск-диффуз усули натижаларини клиник талқин қилиш ва этиологик асосланган даволашни оптималлаштириш имконини берган;

бактерияларнинг карбапенем антибиотикларига чидамлилигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Бактерияларнинг карбапенем антибиотикларига чидамлилигини аниқлашнинг тезкор ва содда усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-д/145-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома қисқа вақт ичида этиотроп даволанишни яхшилаш, карбапенемларга сезгирликни тезда аниқлаш ва иқтисодий самарадорлик имконини берган;

Ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморларда патоген эшерихия ва *Salmonella enteritidis* – тарқалиши, биологик хусусиятларини ўрганиш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Хоразм вилоят СЭО ва ЖСХБ ва Қорақолпоғистон Республикаси СЭО ва ЖСХБ бактериологик лабораториялари фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 31 мартдаги 8н-з/61-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши касалликни эрта ташхислаш ва самарали даволаш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда касаллик асоратларини камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та ҳалқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 111 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республикада фан ва технологиялар 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, диссертациянинг ҳажми ва тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «Ўткир ичак инфекциялари билан оғриган беморлардан ажратилган диареяген *Escherichia coli* ва *Salmonella enteritidis* нинг хусусиятлари» деб номланган биринчи боби ўткир ичак инфекцияларининг эпидемиологияси, мажмуавий клиник-лаборатория ташхисоти ва ўткир ичак инфекциясининг этиологиясига бағишланган. Аҳоли ўртасида ўткир ичак инфекцияларининг тарқалиши ва кўзғатувчиларнинг ажратилиш даражаси тавсифланган. Ушбу бобда бактериологик лабораторияларнинг кундалик амалиётида қўлланиладиган микробиологик ташхисотга ва усулларга замонавий ёндашувлар ҳақида ҳам маълумотлар берилган. Адабиётларни таҳлил қилишда микробиологик диагностиканинг юқори технологияли, тезлашган ва кундалик усулларни замонавий асослаш, шунингдек ҳал этилмаган ёки аниқлаштиришни талаб қиладиган муаммолар баён этилган.

Диссертациянинг «Ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморлардан ажратилган патоген эшерихиялар ва *Salmonella enteritidis* ни ўрганиш бўйича материаллар ва текшириш усуллари» деб номланган, иккинчи бобида материал ва тадқиқот усуллари баён этилган. 2018-2019 йилларда Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий- амалий тиббиёт маркази (РИЭМЮПКИАТМ) клиникасининг ўткир ичак инфекциялари ва жонлаштириш бўлимлари ва 4-сон Тошкент шаҳар юқумли касалликлар клиник шифохонасида ЎИИ билан касалланган беморлардан ажратилган микроорганизмлар культураларида тадқиқот ишлари амалга оширилди. 4-сон шаҳар юқумли касалликлар клиник шифохонасида даволанган беморлар, ўткир ичак инфекцияси бўлими: 1.Ташхис -ЎИИ: Ўткир диарея ўртача оғирликдаги гастроэнтероколитик варианты. Асорати: Гемоколит (n=168 беморлар). 2. Реанимация ва инсенсив терапия бўлими (РИТБ): Ташхис: Ўткир буйрак етишмовчилиги (ЎБЕ),гемолитик-уремик синдром (ГУС) (N=10). 2018-2019 йилларда РИЭМЮПКИАТМ нинг клиникасида даволанган беморлар. ЎИИ ва РИТБ бўлимлари. 1.ташхис-ЎИИ - Ўткир диарея, ўртача оғирликдаги гастроэнтероколитик варианты. Асорати: Гемоколит (n = 150). 2.РИЭМЮПКИАТМ РИТБ: Ташхис: ГУС, ЎБЕ (n = 22).

Тадқиқотнинг усуллари. Барча беморларнинг нажаслари иммунофермент таҳлили (ИФТ) учун мўлжалланган (RIDASCREEN C2201 R-Biopharm AG) тижорат тўпламидан фойдаланган ҳолда шигасимон токсинга (Stx 1 ва Stx2 веротоксинлари) текширилди. Барча нажас намуналари mTSB/RIDASCREEN бульонида бойитилган (арт. № Z1000). Иммунофермент таҳлили жавоблари оптик зичлиги (ОЗ)-450 нм бўлган MINDRAY ИФА анализатори ёрдамида аниқланди.

ЎИИ билан касалланган беморларда 0157:H7 ва O104:H4 энтерогеморрагик ичак таёкчаси (ЭГИТ) сероварларини аниқлаш учун мўлжалланган махсус селектив муҳитлар синовдан ўтказилди. Баъзи ҳолларда, атипик, фарқланиши қийин бўлган культураларни ажратишда, минтақавий аҳамиятга эга бўлган 3та лабораторияларда ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизматининг VITEK® MS IVD V3 (bioMérieux, France) масс-спектометрия (MALDI-TOF) аппарати ёрдамида идентификация амалга оширилди.

*E. coli* ва *Salmonella enteritidis* ҳамда уларга ўхшаш грамманфий энтеробактериялар кенгайтирилган дифференциация схемалари асосида идентификация қилинди.

Антибиотикларга чидамлилигини аниқлаш EUCAST стандарти (2018) бўйича турли синф ва гуруҳдаги антибактериал препаратларга диск-диффузия усули билан амалга оширилди. Шунингдек, кенг спектрдаги бета-лактамаза (КСБЛ) маҳсулотларини аниқлаш амалга оширилди – диск-диффузион усулида (ДДУ) дастлабки скрининг; ЎИИ га чалинган беморлардан ажратиб олинган *E. coli* ва *Salmonella enteritidis* штаммлари (78 штамм) ва соғлом шахслардан ажратиб олинган *E.coli* (50 штамм) «икки

томонлама диск» усули билан КСБЛ маҳсулотларини тасдиқлаш амалга оширилди.

*E. coli* нинг тасдиқланган штаммларида вирулентлик генлари мавжудлигини аниқлаш учун ПЗР ёрдамида типларга ажратиш ўтказилди. Тадқиқотлар Германияда ишлаб чиқарилган Rotor Gene Q – SNR0911/54 ёрдамида ПЗР анализаторидан фойдаланиб, ПЗР диагностикаси бўйича референс лабораториясида бажарилди. R-BiopharmAG ишлаб чиқарувчиси кўрсатмаларига биноан, вирулентлик генларининг турли хил бирикмалари диареяген эшерихияларнинг турли хил вариантлари (гуруҳлари) ҳақида далолат беради.

Тадқиқотлар мамлакатимизда қабул қилинган этика меъёрларига риоя қилинган ҳолда ўтказилди.

Тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлаш «Statistica for Windows 7.0» персонал компьютер дастурлари тўплами ёрдамида амалга оширилди.

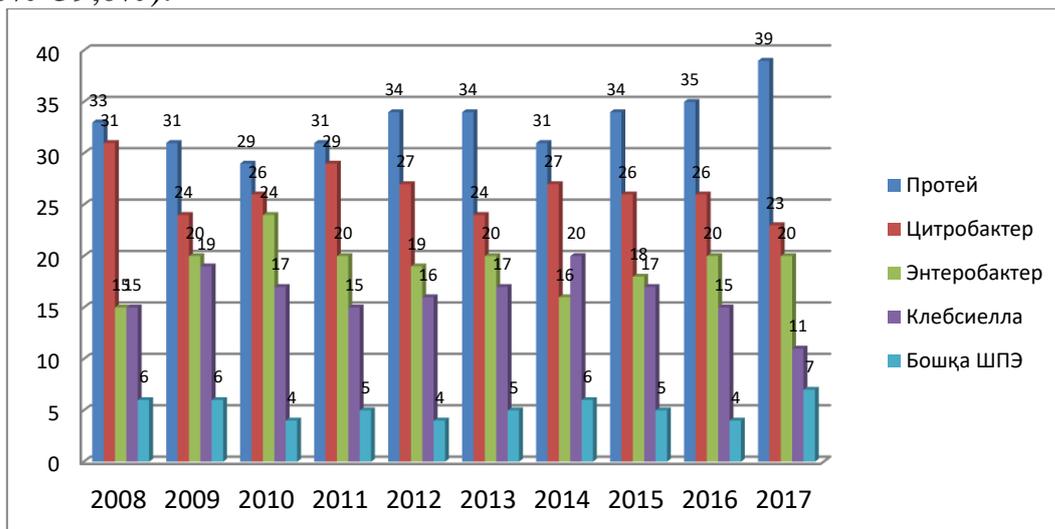
Диссертациянинг «**2008-2017 йилларда Ўзбекистон Республикасида ЎИИ билан касалланган беморларни бактериологик текшириш маълумотлари бўйича шартли-патоген энтеробактериялар туркумининг тузилмасини ва сальмонелла сероварларини аниқлашни кўп йиллик динамикасининг таҳлили**» деб номланган учинчи бобида бактериологик лабораторияларнинг маълумотларига кўра, 2008-2017 йилларда Ўзбекистонда ўткир ичак инфекциясига чалинган беморлардан ажратилган шартли-патоген энтеробактерияларнинг умумий тузилмасини таҳлили натижаси баён этилган.

2008-2017 йилларда Ўзбекистон Республикасида ЎИИ билан касалланган беморларда ШПЭ ларни ажратиш ва идентификация қилиш бўйича бактериологик текширишлар маълумотлари таҳлил қилинди. Уларнинг туркум ва турларга мансублиги ҳудудий бактериологик лабораторияларда меъёрий ҳужжатларга мувофиқ ўрганилиб, кейинчалик вилоят ва шаҳар санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизматининг бошқармаси (СЭО ва ЖСХБ) бактериологик лабораторияларида тасдиқланди. Кузатиш даврида Ўзбекистон Республикаси бўйича ШПЭ нинг 53050 культураси ажратилган. Шартли патоген энтеробактерияларнинг турли хил туркумларининг солиштирма улуши 1-расмда келтирилган.

Кам ҳолларда ажратиладиган туркумлар умумий гуруҳга бирлаштирилган бўлиб, мазкур гуруҳ *Serratia spp.*-609 (1,14%), *Hafnia spp.*-1246 (2,3%), *Edwardsiella spp.* -217 (0,4%), *Providencia spp.*- 108 (0,2%), *Morganella spp.* -157 (0,3%) ва номаълум энтеробактериялар - 279 (0,55) туркумлардан иборат эди. Таҳлиллар туркумларга мансублиги бўйича амалга оширилди, шулардан 4 та туркумнинг ҳар бири одатда битта, яъни энг кенг тарқалган: *Proteus spp.* - *P.mirabilis* тури, *Citrobacter spp.*- *C.freindii* тури, *Enterobacter spp.* - *E.cloacae*, *Klebsiella spp.*- *K.pneumoniae* тур билан ифодаланган эди.

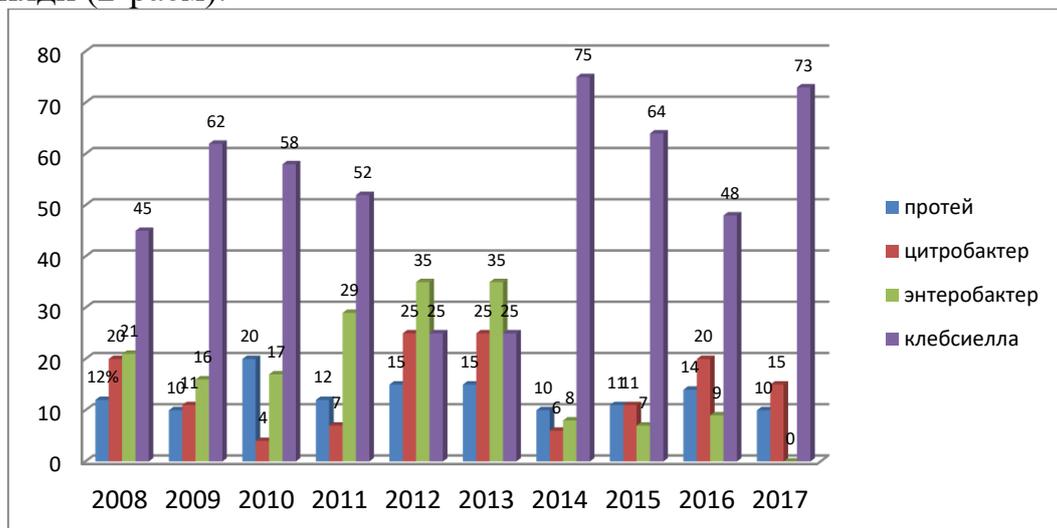
Кўриниб турибдики, таҳлил қилинган йилларда протейлар устунлик қилган, ажратилган штаммларнинг аксарияти (17469-32,9%) ушбу турга

мансуб ва уларнинг ажратилиши турли йилларда сезиларли ўзгармаган (33,0%-39,0%).



1-расм. Ўзбекистонда 2008-2017 йиллар даврда ЎИИдаги турли ШПЭ туркумининг солиштирма улуши (% да)

Шу каби аналогик маълумотлар Тошкент шаҳри бўйича қуйидаги ҳолат кузатилди (2-расм).



2-расм. Тошкент шаҳрида 2008-2017 йиллар даврда ЎИИдаги турли ШПЭ нинг солиштирма улуши (%да)

Фақат 2012 - 2013 йилларда клебсиеллалар биров энтеробактерияларга нисбатан кўпроқ ажратилган (35% ва 25%). Бошқа барча йилларда уларнинг солиштирма улуши бошқа барча туркумларга қараганда анча юқори бўлган - 2014 ва 2017 йилларда энг юқори кўрсаткич (75% ва 73%) аниқланди, бошқа йилларда 45% дан 64% гача бўлган.

Шундай қилиб, умуман республика бўйича ва пойтахтда ЎИИ билан касалланган беморларнинг бактериологик таҳлиллари натижалари ўртасида сезиларли фарқ мавжуд. ЎИИда нажасни таҳлил қилишда микроорганизмларнинг туркум тузилмасида сезиларли фарқлар культураларни ажратишнинг турли услубий ёндашувлари билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Таҳлил қилинаётган 2008 – 2017 йилларда республикада тифсимон гуруҳга кирмаган сальмонеллаларнинг 12190 та штамлари ажратилган. Иккита серовар доминант бўлган - *S. typhimurium* - 8460 (69,4%) ва *S. enteritidis* 2108 (17,3%), 1622 штамм (13,3%) бошқа гуруҳ сероварларига тегишли эди. Ушбу серовар гуруҳларнинг турли йилларда аниқланиши 1-жадвалда келтирилган.

### 1-жадвал

#### Ўзбекистон Республикасида Ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморларда иккита асосий сероварларнинг ва бошқа гуруҳдаги сальмонелла гуруҳларини ажратилишининг кўп йиллик динамикаси

т/р	Йиллар	Жами тифсимон гуруҳга мансуб бўлмаган сальмонеллалар	<i>Salmonella typhimurium</i>		<i>Salmonella enteritidis</i>		Бошқа Сероварлар	
			м.р.	%	м.р.	%	м.р.	%
1	2008	1994	1579	79,2	181	9,1	234	11,7
2	2009	1632	1348	82,6	152	9,3	132	8
3	2010	1534	1258	82	168	10,5	108	7
4	2011	1134	935	82,5	110	9,7	89	7,8
5	2012	992	700	70,5	98	20	94	9,4
6	2013	1052	705	67	195	18,5	152	14,4
7	2014	1164	704	60,5	211	18,1	249	21,4
8	2015	791	377	47,7	192	24,3	222	28
9	2016	937	451	48,1	321	34,3	165	17,6
10	2017	960	403	41,9	380	39,5	177	18,4

1-жадвалда 2008-2011 йиллар мобайнида *S. Typhimurium* лар доминант бўлганлиги кўрсатилган, улар ЎИИ билан оғриган беморларнинг 79,0-82,5% да аниқланган, *S. enteritidis* ажратилиш даражаси 9,7% дан ошмаган. 2012 йилда ушбу сероварни аниқлаш икки бараварга ошган, кейинги йилларда бу кўрсаткич аста-секин ошиб борган ва 2017 йилга келиб, ушбу кўрсаткич *S. typhimurium* нинг аниқланиши даражасига деярли тенглашган (мос равишда 42,0% ва 39,5%).

Тошкент шаҳри бўйича маълумотлар ўртача республика кўрсаткичларидан сезиларли даражада фарқ қилди.

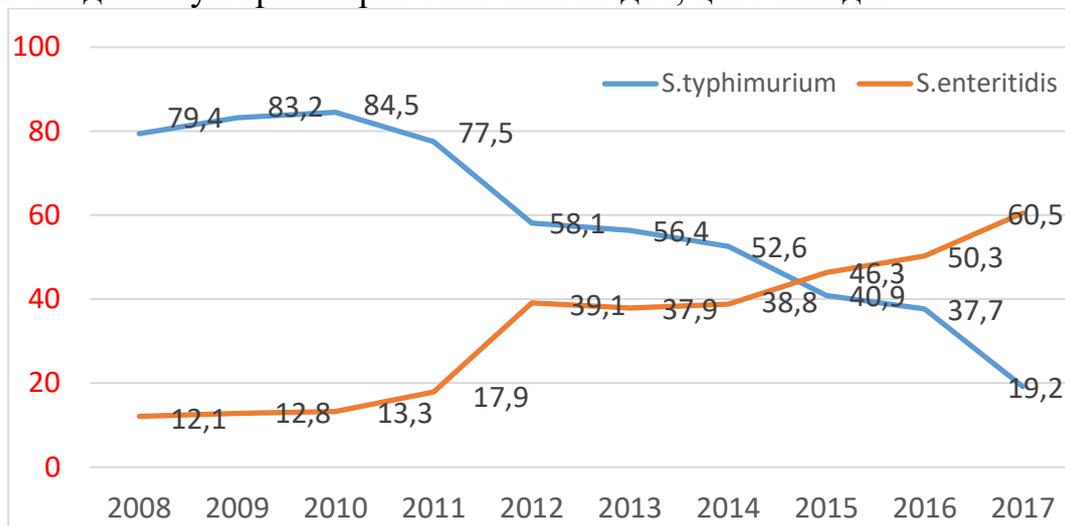
Шундай қилиб, бутун кузатув даврида пойтахтда сальмонеллаларнинг бошқа сероварлари деярли икки баравар камроқ аниқланган – 443 та штамм (7,6%), *S. enteritidis* униб чиқиш даражаси эса ўртача республика даражасидан 1,6 баравар юқори бўлган (1678 штамм, 28,6%).

Кузатиш динамикасида ЎИИда *S. enteritidis* ни этиологик аҳамиятининг ортиши 3-расмда акс этган.

Жаҳонда сальмонеллезларда эпидемик жараённинг ўзига хос хусусиятлари аксарият эпидемик кўтарилишлар, эпидемиялар *S. enterica* нинг турости иккита доминант сероварларидан бири билан боғлиқ бўлиб, вақт ва маконда ўзгаришини намоён қилади. Ўтган асрнинг 80-йилларигача дунё

бўйича одам популяциясида *S. enterica* нинг серовари (*S. thyphimurium*) энг кўп тарқалган, ҳозирги вақтда *S. enteritidis* серовари устунлик қилади.

Гипотезалардан бири кемирувчилар популяциясида *S. enteritidis* резервуарининг мавжудлиги, бошқаси эса товуқ фермаларида *S. enteritidis* сероварига яқин турдош бўлган *Gallinarum* сероварига қарши товуқларни эмлаш эпидемик ўзгаришларга олиб келган деб, ҳисоблайди.



**3-расм. 2008-2017 йилларда Тошкент шаҳрида ЎИИ касалланган беморлардан сальмонеллаларнинг иккита асосий гуруҳларининг ажратилишини солиштирма улуши (%да)**

*S. enteritidis* сероварининг тарқалиши, унинг товуқ тухумларида персистенцияси, ушбу бактерияларнинг ноёблиги ҳисобланади ва одам популяциясида тарқалишида муҳим аҳамиятга эгаллиги билан тушинтирилади.

Диссертациянинг «ЎИИ билан касалланган беморлардан олинган биоматериаллардан диарееген *E. coli* ни ажратиш ва идентификациясида биологик хусусиятларини мажмуавий ген-молекуляр текширишда ўрганиш» деб номланган тўртинчи бобда шигелла ёки сальмонеллар ажратилиши кузатилмаган беморларда вирулентлик генини текшириш ва селектив муҳитлардан фойдаланган ҳолда фенотипик ташхисотнинг натижалари келтирилган.

Ўзбекистон Республикасида диарееген эшерихиялар келтириб чиқарган гемолитик-уремик синдром касаллигининг гуруҳли ҳолатлари қайд этилмаган, аммо 2017-2018 йилларда гемолитик-уремик синдром ва ўткир буйрак етишмовчилиги билан кечадиган ЎИИни рўйхатга олиниши ошган.

Бу эса, ўз навбатида диарееген эшерихия ташхисотида гемолитик-уремик синдром ва ўткир буйрак етишмовчилиги асорати билан кечадиган ЎИИ нинг барча гуруҳларини батафсил ўрганишни тақозо қилади.

Махсус озуқа муҳитларида *E. coli* нинг патогент вариантларини ажратиш/идентификациясида махсуслиги ва сезгирлиги, *E. coli* O157:H7 нинг фарқли биокимёвий хусусияти, сорбитолни парчалаш қобилиятини мавжуд эмаслиги билан боғлиқ (Сорбитол *E. coli* O157:H7 агар).

*E.coli O104:H4* ни ажратишнинг самарали усули цефотаксим ва налидикс кислотали озук муҳити ҳисобланади, ушбу муҳитда айтиб ўтилган серовар яхши ўсади, аммо цефотаксим ва налидикс кислотага сезгир энтеробактериялар ўсмайди.

Бирламчи экиш босқичида микроорганизмларни идентификация қилиш мумкин, натижада тадқиқотда вақт қисқаради ва тезлаштирилган натижага эришамиз.

Беморларда ПЗР таҳлиллари (вирулентлик генини RIDA GENE EHEC/EPES мультимплекс тўплами билан текшириш) -16<sup>0</sup>С да музлатилган нажас намуналари билан ўтказилди, диареяген *E. coli* вирулентлигининг 3та асосий генлари - stx1/stx2 (шигасимон веротоксинлар), ipaH (инвазивлик гени) ва eae (адгезивлик гени ёки интимин) генларини мультимплексли ПЗР-да аниқлаш амалга оширилди.

ЎИИ билан оғриган беморларнинг нажас намуналарини молекуляр – генетик текшириш натижалари 2-жадвалда келтирилган.

## 2-жадвал

### Беморлар нажасини ПЗР усулида *E. coli* RIDA GENE EHEC/EPES диареяген вариантларига текшириш натижалари

Т.р	Аниқланган генлар	ПЗР натижалари	Мазкур генетик профилга эга, беморлар сони	
			м.р	%
1	stx1, stx2; eae	EHEC	4	20,0
2	eae	EPES	5	25,0
3	ipaH, (eae)	EIEC/shigellaspp, ( <i>Entoamyobahystolitica</i> )	1	5,0
4	ipaH,	EIEC/shigellaspp,	9	45,0
5	stx1, stx2;	STEC(EHEC),	1	5,0
ЖАМИ			20	100

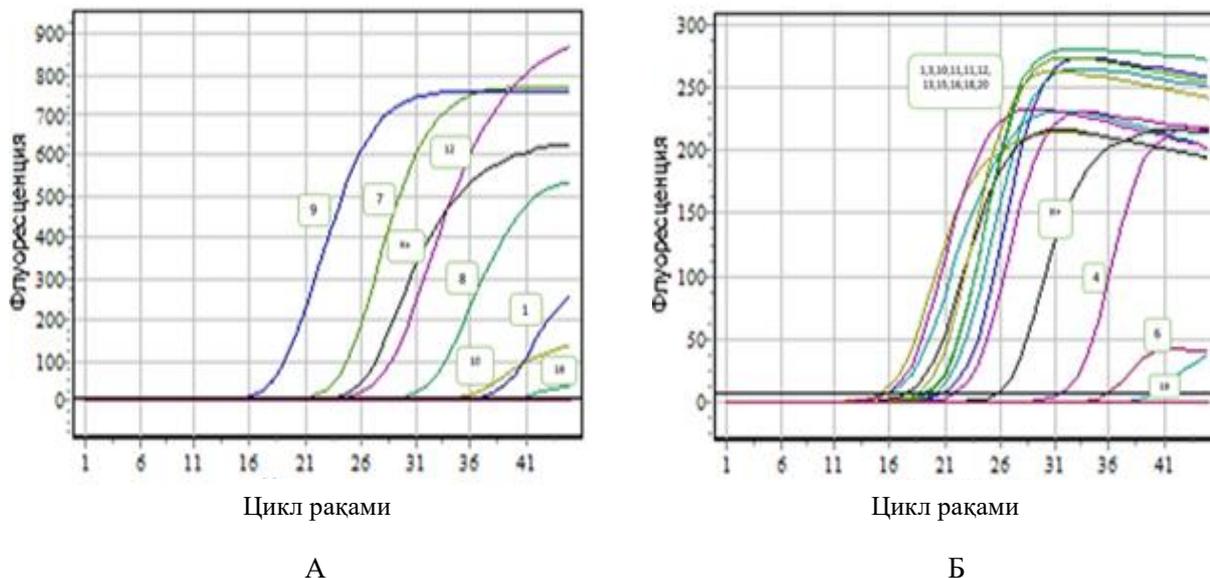
Изоҳ: 1) Барча беморларда (19чи «eae \EPES профили бемордан ташқари) ташхис: ЎД, ўртача оғирликдаги ГЭК, асорати: ГК. 2). 19 чи беморда ташхис: ЎД, оғир даражали ГЭК, асорати: ГУС, ЎБЕ.

20 та ҳолатларнинг учтасида (№3, №10, №18) ipaH ва eae генларнинг бирикмаси аниқланди. Ушбу намуналарнинг амплификация графикларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ipaH гени ҳақида флюоресцент сигналнинг кўтарилиши 16-21 циклдан бошланган; вақт ўтгач, eae генини амплификация маҳсулотларининг пайдо бўлиши аниқланди (фақат 36-циклдан сўнг) (4-расм).

Шунинг учун вирулентлик генларини ўрганиш натижаларини изоҳлашда ушбу намуналар EIEC/Shigella гуруҳи сифатида баҳоланди.

Шига токсинининг энг кўп тарқалган манбаси *Shigella dysenteriae* ва ичак таёқчасининг (STEC) бир қанча серотиплари ҳисобланади, улар қуйидаги серотипларни ўз ичига олади - O157: H7 и O104: H4. ipaH инвазивлик гени кўпроқ намоён бўлди. Юқоридаги 3 ҳолатдан ташқари,

шигасимон *stx1/stx2* токсинлари ва интимин (*eae*) бўлмаган тақдирда, *EIEC/Shigella spp.*нинг яна 7 та ҳолати энтероинвазив диареген эшерихияларга киритилди.



4-расм. Тадқиқотнинг баённомаси. *E.coli* культуралари. К - назорат А) *stx1/stx2* генлари амплификация маҳсулотларининг тўпланиши графиги; Б) *ipaH* гени амплификация маҳсулотларининг тўпланиши графиги

5 нафар беморда (25%) фақат энтеропатоген ичак таёқчаларига– ЕРЕС хос интимин гени аниқланди. Ўрганилган адабиётларда ёзилишича *E.coli* (ЕРЕС / атипик ЕРЕС) нинг О157 антигенига эга энтеропатоген штаммлар дастлаб ЕНЕС бўлганлиги ва *stx* генларига эга бўлганлиги, аммо вақт ўтиши билан уларни йўқотганлиги тахмин қилинмоқда.

Шуниси эътиборга лойиқки, ушбу гуруҳга ЎД, ГУС ва ЎБЕ ташхиси билан беморлардан фақат биттаси киради. 4 (20%) нафар беморнинг нажасини генетик ўрганиш натижасида *stx1/stx2* веротоксинлари ва *eae* интимин ишлаб чиқариш учун масъул бўлган генларнинг бирикмаси аниқланди; шунга кўра, ушбу беморларда диарея ва гемоколитнинг турларига тўғри келадиган этиологик омил сифатида энтерогеморрагик ичак таёқчалари - ЕНЕС бўлган. 20 нафар беморнинг бирида (5%) фақат веротоксинлар аниқланди; интиминнинг йўқлиги уларни STEC (ЕНЕС) гуруҳига мансублигини кўрсатади. *Shigella dysenteriae1* га хос *stx1/stx2* ва *ipaH* вирулентлик омиллари учун генларнинг бирикмаси топилмади.

Шундай қилиб, 10(50%) нафар ЎИИ касаллигига чалинган беморларда этиологик омил, инвазив энтеробактериялар гуруҳи бўлиб, улар ЕИЕС ва *Shigella* туркумли вакилларида иборат (*Shigella dysenteriae 1* бундан мустасно).

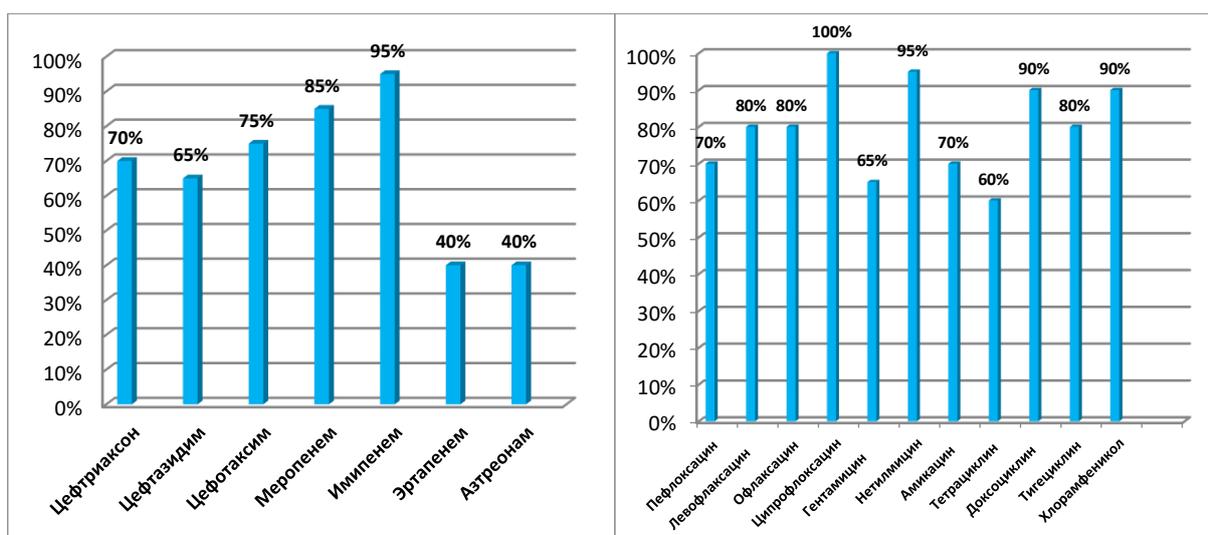
Кундалик ва юқори технологик усуллар мажмуаси негизида патоген диарееген эшерихия келтириб чиқарган ЎИИ нинг микробиологик ташхисотининг юқори ахборотли, объектив, технологик-логистик алгоритмини ишлаб чиқдик.

Диссертациянинг «Ўткир ичак инфекциясининг бактериал кўзгатувчиларини антимикроб препаратларга сезгирлигининг

**кўрсаткичлари»** деб номланган бешинчи бобда 1. *S. enteritidis*, 2. Катта ёшдагиларда ўткир диареяни кўзгатувчилари бўлган *E. coli*, 3. Болаларда ўткир гастроэнтероколитик диареянинг кўзгатувчиси бўлган *E. coli*, 4. Ичакдан ажратиб олинган (ичак микрофлорасидан) *E. coli* каби ўрганилган изолятларнинг антибактериал препаратларга сезгирлиги тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Аксарият беталактамларга *S. enteritidis* сезгир, ЦП ларга 65-75%, эртапенем ва азтреонамдан ташқари карбапенемларга 85-95% сезгир (5-расм). Бир қатор чоп этилган мақолалардан келтирилган маълумотлардан фарқлиқларок, бизнинг натижаларимиз шуни кўрсатдики, фторхинолонлар *S. enteritidis* маҳаллий штаммларига қарши самарали бўлиб, 100% ципрофлоксацинга, 70-80 % ҳолатларда левофлоксацин, офлоксацин ва пефлоксацинга сезгир. Амингликозидлар гуруҳидан энг фаоли нетилметин (95%).

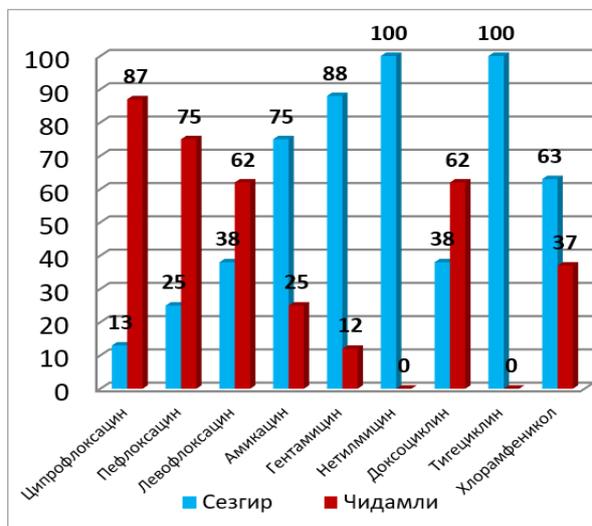
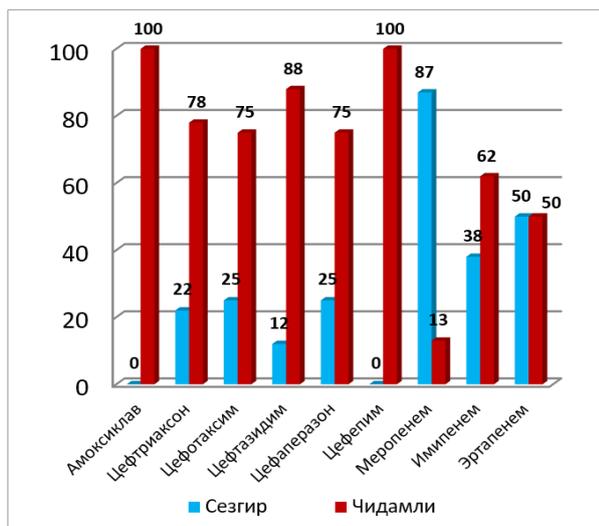
Тигесиклин (АҚШ Пфайзер) нисбатан янги антибактериал препаратларга киради, кимёвий тузилиши жиҳатидан у глицилциклинлар гуруҳига киради ва кенг спектрли антибактериал фаоллигига эга антибиотиклардан бири ҳисобланади. Биз ўрганган *S. enteritidis* изолятларидан штаммларнинг 80% унга сезгир, доксоциклинга чидамли 90%.



**5-расм. Ўрганилган *S. enteritidis* штаммларининг антибиотикларга сезгирлиги натижалари (% да)**

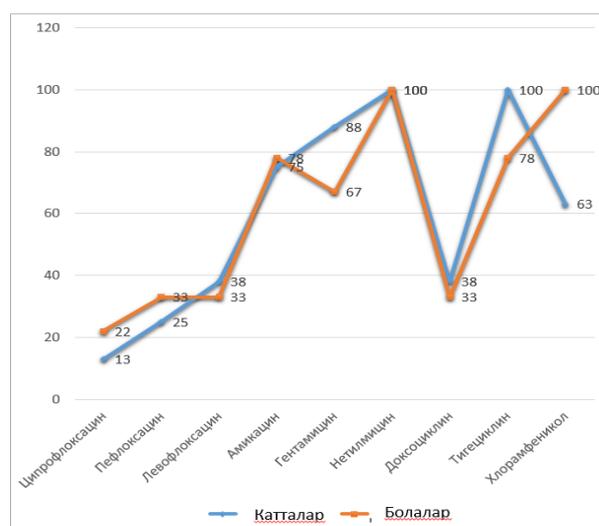
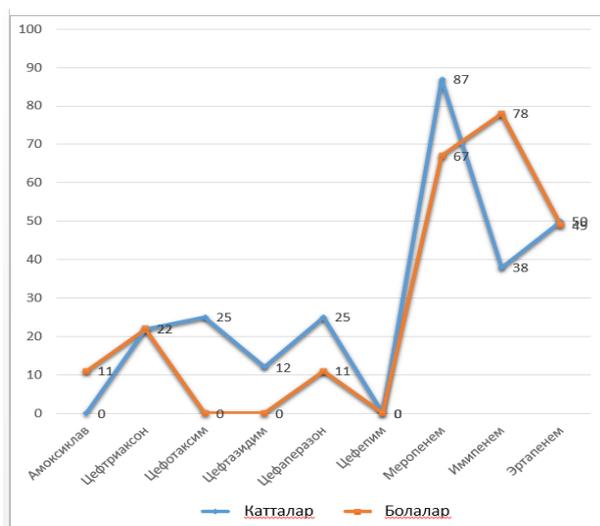
Stx1/Stx2 шиготоксинларини ишлаб чиқарувчи *E. coli* штаммлари антимикроб препаратларга сезгирлигини аниқлаш (6-расм), ажратилган культураларнинг деярли барчаси β-лактама антибиотикларига чидамлилигини кўрсатди. Улар орасида энг юқори резистентлик - цефепим ва амоксиклавга 100%. Энг юқори резистентлик 3 авлод ЦП цефтазидимга (88%), бошқа ЦП ларга 75% дан 78% гача. Карбапенемлар орасида энг юқори сезувчанлик меропенемга (87%). Бизнинг маълумотларга кўра, КСБЛ ишлаб чиқарувчиларининг эҳтимол 100% *E. coli* штаммларини бўлган. Фторхинолонларга сезгирлик пефлоксацин учун 25% дан, ципрофлоксацин учун 13% дан ва левофлоксацин учун 38% гача ўзгариб туриши аниқланди.

Шунингдек, ушбу антибиотиклар учун оралиқ чидамли штаммларнинг юкори даражаси хосдир.



**6-расм. Шига токсин (Stx1/Stx2) ишлаб чиқарувчи *E.coli* нинг антибактериал препаратларга сезгирлиги (% да)**

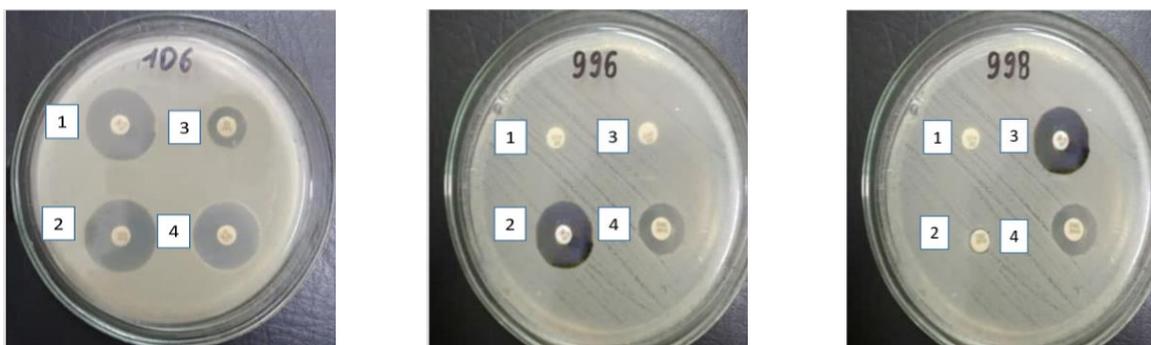
Катта ёшдаги ва бемор болалардан ажратилган штаммларнинг чидамлилигида ўхшашлик ва фарқ мавжуд, аммо ушбу кўрсаткичлар турли гуруҳдаги антибиотикларга бир хил эмас Масалан, болалардан ажратилган штаммлар Имипенем, Меропенем ва Эртапенемга сезгир (72-90%). Катта ёшдаги беморлардан ажратилганлари эса 69-77% ҳолатларда сезгир. Бу фоиз болалардан ажратилганларига нисбатан паст. Бемор болалардан ажратилган штаммлар пенициллин ва 3-авлод ЦПга сезгир (77-97%), катта ёшдагиларда болалардан ажратилганларига нисбатан паст (66-88%). *E. coli* (Stx1/Stx2) турли гуруҳдаги антибитиклар ва бета лактамларга сезгирлиги болалардан ва катта ёшдагилардан ажратилган штаммларда ўхшашлик ва фарқларнинг салмоғи статистик хатоликлар чегарасида бўлди. (7-расм).



**7-расм. Вератоксинли (Stx1/Stx2) *E. coli* нинг сезгирлигини катталар-болалаларда қиёсий баҳолаш натижалари (% да)**

*E.coli* ning 32та штамларида тижоратдаги комбинацияланган дисклари билан тасдиқловчи фенотипик тест ўтказилди (8-расм). Ўрганилган 32та штамларнинг 25тасида аниқ ижобий натижа олинган, 5 та штамда синергизм зонаси камида 5 мм дан 1-2 мм гача бўлган, 2 та изолятларда синергизм зонаси ҳосил бўлмади. Қуйида 3 та культура учун комбинацияланган дисклар билан синама натижалари келтирилмоқда.

Карбапенемаза ишлаб чиқариш учун штамларнинг дастлабки танлови ДДУ да КСБЛ даги каби амалга оширилди - ўрганиш 3та - имипенем, меропенем, эртапенем билан бажарилди. Карбапенемазаларни ишлаб чиқаришга шубҳали эшерихиялар коллекциямизда 42та штамлар бор эди (59,1%), аммо улардан 20 таси фақат эртапенемга резистент бўлиб, уларнинг 14 таси ўртача даражада чидамли эди.



Изоҳ: 1. Цефотаксим 2. Цефотаксим / клавулон кислотаси 3. Цефтазидим 4. Цефтазидим / клавулон кислотаси. А ва Б: КСБЛ ижобий; В: КСБЛ салбий

#### 8- расм.КСБЛ ишлаб чиқарилишини тасдиқлаш учун комбинацияланган дисклар усули

Шуни инобатга олган ҳолда, бизлар карбапенемазаларнинг эҳтимолий ишлаб чиқарувчиларига *E.coli* штамларининг 22 тасини (31%) киритдик, улардан 3 та изолят бир вақтнинг ўзида 3 та карбапенемаларга, қолган 19 та изолятлар 2 та карбапенемага (имипенем ва меропенем) резистентлиги аниқланди.

Эшерихияларнинг 20 та штамларида карбапенемазаларни ишлаб чиқарилишини тасдиқлаш учун CARBA BLU биокимёвий усулидан фойдаланилди. Усулнинг принципи оддий - агар микроорганизм карбапенемаза (КРС ёки МБЛ - VIM, IMI, NDM) ҳосил қилса, бу фермент кислотали маҳсулотлар ҳосил бўладиган муҳитдаги антибиотикни гидролизлайди ва индикатор ранги кўкдан сариқ рангга ўзгаради. Тажриба синамаларига параллел равишда карбапенемаза ҳосил қилмайдиган *E.coli* ATCC 25922 эталон штамми назорат сифатида олинди. Ўрганилган 10 та штамларда аниқ ижобий натижалар олинди.

Шундай қилиб, фенотипик тасдиқловчи усуллар ёрдамида беморлардан ажратилган эшерихиялар орасида КСБЛ ва карбапенемаза ишлаб чиқарувчилар юқори даражада эканлиги аниқланди.

Текширишда соғлом эшерихия ташувчида бета-лактамаза ферментларини ишлаб чиқариши бўйича қуйидаги натижалар олинди. Фақат икки нафар соғлом одамнинг нажасидан ажратилган *E.coli* бета-лактамаза

фаоллигига эга эмас, яъни, ўрганилган 42 та штаммларнинг 40 таси (95,2%) эҳтимол КСБЛ ишлаб чиқарувчи деб ҳисобланиши керак, чунки барча 40 та штаммлар ЦПнинг бири ёки иккитасига, кам ҳолларда бир вақтнинг ўзида 3-ЦП га резистент эди.

Энг юқори чидамлилиқ *E.coli* штаммларида цефтазидимга нисбатан аниқланди - 51,7% резистент ва 23,8% ўртача чидамли. 3 та карбапенемаларга сезгир бўлган штаммлар 19,1% ни ташкил этди, қолган штаммларнинг 80,9% эртапенемга чидамлилиги аниқланди. Энг юқори фаолликни имипенем намоеън қилди - штаммларнинг атиги 2,4% ўртача чидамли, қолган 97,6% сезгир эканлиги аниқланди. Текширилган штаммларнинг 23,8% меропенемга чидамли, 7,1% эса ўртача чидамли.

Антибиотикларга сезгирлик спектрига кўра, соғлом одам микрофлорадаги *E. coli*, УИИ билан касалланган беморлар *E. coli* дан фарқ қилади.

Соғлом кишилар нажасидан ажратиб олинган *E. coli* карбапенемга чидамлилиги цефалоспоринларга нисбатан сезиларли даражада паст эди; эҳтимол карбапенемаза ишлаб чиқарувчи штаммлари эртапенемга чидамли (52,4%).

*S. enteritidis*, шунингдек, эртапенемга нисбатан юқори фоизларда ва оз миқдордаги азтреонамга чидамлилиги, грам-манфий бактерияларни маҳаллий штаммларини минтақага хос хусусияти фикрини келтириб чиқаради.

Кейинги тадқиқотларда ушбу «истисно» (EUCAST терминологиясида) фенотиплар минтақамизнинг ҳудудий хусусияти эканми ёки йўқми аниқлаш керак. Ушбу саволларга ойдинлик киритиш учун ўрганилаётган изолятлар ва уларнинг турлари/сероварлари сонини сезиларли даражада кўпайтириш ҳамда замонавий фено - ва генотипик усуллар билан чидамлилиқ механизмларини аниқлаш нуқтаи назаридан ҳам тадқиқотларни кенгайтириш керак.

Диарееген *E. coli* турли хил вирулентлик генларининг мавжудлигига қараб бешта асосий тоифага бўлинади. Нажас намуналарида ПЗР текшируви ичак таёқчалари штаммларини нормал флора штаммларидан ажратиб олишга ёрдам беради. Диарееген *E. coli* штаммлари одатда кўпгина лабораторияларда фенотипик усул билан ўрганилади, аммо бу усуллар барча бешта патотипни аниқлай олмайди (Brandal LT, et al. 2007).

Диарееген *E. coli* штаммларини турли хромосома ва /ёки плазидада кодланган вирулентлик генлари мавжудлигига асосланган молекуляр усуллар билан идентификация қилиш мумкин, ушбу генлар комменсал ичак таёқчасида мавжуд эмас. Анъанавий диагностика усуллари билан боғлиқ чекловларни сезгир, ўзига хос ва тезкор диагностика усули бўлган ПЗР ёрдамида енгиб ўтиш мумкин. Бизлар, ушбу тадқиқотда генларни аниқлаш учун тестлар сонини камайтириш орқали вирулентлик омилларини текширишда вақт ва сарфланадиган харажатларни тежашга муваффақ бўлдик.

## ХУЛОСАЛАР

«Ўткир ичак инфекцияси билан оғриган беморларда патоген эшерихиялар ва *Salmonella enteritidis* - тарқалиши, биологик хусусиятлари (Тошкент шаҳри мисолида)» мавзусидаги диссертация тадқиқотлари натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. 2008-2017 йилларда Ўзбекистон Республикасида ЎИИ қўзғатувлари бўлган шартли-патоген (оппортунистик) энтеробактериялар орасида *Proteus* ва *Citrobacter* турлари устунлик қилган. Кўп йиллик динамикада ЎИИда энтеробактерияларни асосий вакилларининг спектрида кескин сифатли ўзгаришлар кузатилмади. Тошкент шаҳрида ЎИИ да ШПЭ асосан *Klebsiella* туркумининг вакиллари томонидан юзага келган. Барча ҳудудларда *S. Enteritidis* сероварининг этиологик аҳамияти ошганлиги аниқланди.

2. Махсус озуқа муҳитларида *E. coli* нинг патоген вариантларини идентификациясининг/ажратишнинг юқори махсуслиги ва сезгирлиги кўрсатилган (*E. coli* O157:H7 – сорбитолни парчалаш қобилиятини мавжуд эмаслиги; антибиотикли муҳитларда - *E. coli* O104:H4 культураларини ўсиши). Зарурият бўлганда тадқиқотлар чекланган манба билан тасдиқловчи усуллар билан тўлдирилади.

3. ЎИИ билан касалланган беморларнинг нажас намуналарини мултиплекс молекуляр - генетик типлаш, эшерихиялар асосий вирулентлик генларининг турли хил бирикмаларини кўрсатди, натижада *E. coli* нинг турли патоварларини юқиши натижасида гемоколит (ва Гемолитик-уремик синдром) ривожланиши мумкинлиги лаборатория шароитида тасдиқланди. Асорати гемоколит бўлган ўткир ичак инфекцияси билан касалланган беморларда кўпинча энтероинвазив *E. coli* - *EIEC/Shigella* гуруҳига хос бўлган генлар аниқланган (50%). ЕРЕС ва ЕНЕС деярли тенг равишда (25% ва 20%) аниқланди; фақат битта биоматериал намунасида (5%) STEC(ЕНЕС) гени аниқланган.

4. *S. enteritidis* нинг изолятлари ампициллин-сульбактам ва цефуроксимга (барча штаммлар-100% изолятлар) юқори чидамли бўлиб, ажратилган штаммларнинг ярмидан кўпи цефалоспоринларнинг иккинчи ва учинчи авлодига 75% ҳолатларда ўртача сезгирлиги (цефепим бундан мустасно, ушбу антибиотикга 50% дан ортиқ штаммлар ўртача чидамли) аниқланди. 3-авлодга мансуб цефалоспоринлардан ингибитор ҳимояланган цефалоспорин-цефтриаксон-сульбактамга юқори сезгирлиги аниқланди (85% штаммлар). *S. enteritidis* нинг маҳаллий изолятларига нисбатан фторхинолон қаторидаги антибиотиклар фаол (100% ципрофлоксацинга, левофлоксацин, офлоксацин ва пefлоксацинга 75,0%). Тигециклинга 80% штаммлар сезгир, 20% эса ўртача сезгир.

5. ГК ва ГУС билан асоратланган ЎИИ билан касалланган катта ёшли беморлардан ажратилган *E. coli* штаммлари аминогликозидларга (80% -98%) ва карбапенемларга (69% -77%) юқори даражада сезгир бўлган. Ўрта даражада сезгирлик тигециклинга (86%) нисбатан кузатилди, фторхинолонларга кўпинча чидамли ёки ўртача даражада чидамли бўлган.

Цефалоспоринларга нисбатан юқори даражада чидамлилиқ (шу жумладан ингибиторлар билан ҳимояланган) ажратилган *E. coli* ларни кенг спектрли беталактамазалар (КСБЛ) ишлаб чиқариши учун «шубҳали» (EUCAST) га киритади. ЎИИ чалинган катта ёшли беморларда аниқланган вератоксинли (Stx1/Stx2) барча *E. coli* культуралари карбапенемалар ва аминогликозидларга сезгирлигини сақлаб қолган. Меропенемга сезгирлиги 87%, нителмицин ватигециклинга 100%.

6.ГК ва ГУС билан асоратланган ЎИИ билан касалланган болалардан ажратилган *E. coli* юқори даражада аминогликозидларга (67% -96%) ва карбапенемаларга (72% -90%), ўртача даражада тигециклинга (73%) сезгир, фторхинолонларга *E. coli* штаммлари кўпинча чидамли ёки ўртача даражада чидамли бўлган. Бемор болалардан ажратилган *E. coli* штаммларини цефалоспоринларга юқори даражада чидамлилигини (шу жумладан ингибиторлар билан ҳимояланган), кенг спектрли беталактамазалар (КСБЛ) ишлаб чиқариши учун «шубҳали» (EUCAST) турига киритилади. ГС ва ГУС билан асоратланган ЎИИ билан касалланган бемор болаларда аниқланган барча вератоксинли (Stx1/Stx2) *E.coli* культуралари карбапенемалар ва аминогликозидларга сезгирликни сақлаб қолган. Имипенемга сезгирлик 78%, нителмицин ва хлоромфениколга 100%.

7.Соғлом одамларнинг нажасидан ажратилган *E.coli* 3-авлод ЦПларга юқори чидамли эди ва изолятларнинг 95,2% КСБЛ ишлаб чиқаришга гумонли эди. Соғлом одамларнинг нажасидан ажратилган *E.coli* нинг карбапенемларга чидамлилиги цефалоспоринларга қараганда анча паст; карбапенемазаларнинг эҳтимолий ишлаб чиқарувчиларига эртапенемга чидамли штаммлар (52,4%), камроқ меропенемга чидамли (30,9%) штаммлар киради.

8. Эскирган ва юқори технологик усуллар мажмуаси негизида бактериал ЎИИнинг мақбуллаштирилган микробиологик ташхисотини алгоритми ишлаб чиқилди. Лабораториянинг даражасига боғлиқ ҳолда эскирган ва юқори технологик тадқиқотларни мақсадли уйғунлаштирган ҳолда диагностик-этиологик текширишларни ўтказиш учун стандартларни мақбуллаштириш тавсия этилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ,  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ  
НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И  
ПАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ  
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**АБДУЛЛАЕВ АСИЛБЕК ОНГДАЛИЕВИЧ**

**ПАТОГЕННЫЕ ЭШЕРИХИИ И SALMONELLA ENTERITIDIS У  
БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ –  
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА  
(НА ПРИМЕРЕ Г. ТАШКЕНТА)**

**03.00.04 – Микробиология и вирусология**

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

**ТАШКЕНТ–2021**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.1.PhD/Tib534.**

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета (www.tma.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

**Научный руководитель:** **Исхакова Халида Илхамовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Мухамедов Иламан Мухамедович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Нурузова Зухра Абдукадировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Ведущая организация:** **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 года в \_\_\_ часов на заседании Разового Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.)

**Л.Н. Туйчиев**

Председатель Разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Н.У. Таджиева**

Ученый секретарь Разового Научного совета по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, доцент

**Б.М. Таджиев**

Председатель научного семинара при Разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Сегодня во всем мире наблюдается тенденция к росту числа острых кишечных инфекций (ОКИ) и увеличение числа больных как в развитых, так и в развивающихся странах. В глобальном масштабе, в числе прочих, инфекционные заболевания, в том числе «... ежегодный рост острых кишечных инфекций, их тяжесть и снижение качества жизни больных стали одной из медицинских и социальных проблем»<sup>1</sup>. Согласно данным современной медицины, свойства устойчивости возбудителей ОКИ к антибактериальным препаратам могут передаваться будущим поколениям с помощью генов. Это приводит к более широкому распространению новых типов механизмов устойчивости в результате постоянного селективного действия антибиотиков в медицинских учреждениях, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В связи с этим применение современных методов своевременной и ранней диагностики ОКИ, совершенствование лечебно-профилактических процедур, предотвращение летальных исходов остаются приоритетами прикладной медицины.

В мире проводится ряд исследований, направленных на достижение эффективности обоснования устойчивости проблемных бактериальных патогенов, являющихся возбудителями острой кишечной инфекции, к антибактериальным препаратам. В этой связи, на основе ретроспективного анализа этиологии острой кишечной инфекции в больницах, существенное значение приобретает изучение распространения *Escherichia spp.* и *Salmonella enteritidis*, идентификация и дифференциация представителей патогенов, анализ динамики устойчивости к современным антибиотикам, идентификация фенотипов и генотипов, определяющих устойчивость к антибиотикам, тестирование на веротоксины эшерихий, идентификация ведущих механизмов устойчивости патогенных серовариантов штаммов *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis* к антибиотикам.

В нашей стране проводятся исследования, направленные на выяснение причины формирования резистентности серологических вариантов патогена к антибактериальным препаратам, выделенных от больных острой кишечной инфекцией. В Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» определены такие задачи, «как повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний»<sup>2</sup>. Исходя из этого, повышение

---

<sup>1</sup> Global Burden of Disease 2019. World Health Organization Geneva. <http://www.who.int/publications>

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

эффективности микробиологической диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе, снижение острых кишечных инфекций и оптимизация систем антибактериального лечения, приобретают особое значение.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, содержащихся в Указе Президента Республики Узбекистан № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 г. «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 г. «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» и других нормативных актах, относящихся к данной сфере.

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

**Степень изученности проблемы.** Во многих странах мира степень заболеваемости ОКИ бактериальной этиологии остается высокой, поэтому она является актуальной проблемой в патологии инфекционных заболеваний (Туйчиев Л.Н. с соавт., 2013; Абдухалилова Г.К., 2017; Ирсимбетова Н.А. и соавторы, 2017; Никольская М. В. И соавт., 2018; Кафтырева Л.А. и соавт., 2020; Cookson A.L. et al., 2010; Nycholm O.I. et al., 2015; Behl P, 2017). Растущие темпы глобализации, а также ускорение производства, связанное с обеспечением населения продуктами питания, в настоящее время считаются основными факторами риска расширения спектра этиологических агентов ОКИ и признаны причинами осложнения эпидемиологической ситуации (Черкасский Б.Л., 2007; Сергеевнин В.И. и соавторы 2013.; Саидалиев С.С., Таджиева Н.У., 2016; Ковалев О. Б. и соавт., 2019; Crim S. Et al., 2018). Конечно, специфическая эволюция микроорганизмов также влияет как на эпидемиологическую ситуацию, так и на изменение чувствительности ассоциированных возбудителей к лекарственным препаратам и дезинфицирующим средствам (Сергиев В.П., и др, 2006; Ogura Y. Et al., 2017; Egorova S.A., 2018;). В 1995 г. была создана глобальная сеть по борьбе с сальмонеллезом (GSS), которая позже стала Глобальной сетью эпидемиологического надзора за инфекциями пищевого происхождения (GFN). Сеть поставила перед собой задачу пополнять список патогенов, а с 2008 года- отслеживать циркуляцию патогенов-возбудителей диареи: сальмонелл, шигелл, эшерихий и бактерий кампилобактер во всем мире.

В последние годы возросла этиологическая роль патогенных серовариантов *Escherichia coli* в составе острых кишечных инфекций. Диареогенные кишечные палочки с высоким патогенным потенциалом являются грозным этиологическим фактором диарей. Идентификация штаммов *Escherichia coli*, основанная на выявлении факторов, определяющих

вирулентность этих микроорганизмов, необходима для установления их этиологической и эпидемиологической значимости в развитии диареи. *Escherichia coli* является одним из постоянных компонентов кишечной микробиоты человека, теплокровных животных и играет важную роль в поддержании нормального микро биоценоза кишечника. В то же время, согласно 10-й редакции Международной классификации болезней (МКБ-10, 1997), среди *Escherichia coli* также существуют патогенные варианты: энтерогеморрагические (ЕНЕС), энтеротоксигенные (ЕТЕС), энтеропатогенные (ЕРЕС), энтероинвазивные кишечные палочки (ЕИЕС.) (Мухамедов И.М. , 2011; Кафтырева Л.А. и др., 2013; Кафтырева Л.А. и соавт., 2020). В последнее время появились новые подходы к группированию диареегенных *Escherichia coli*: группа STEC (*Escherichia coli*, продуцирующая токсин Шига), в которую входят группы ЕНЕС и не-ЕНЕС (Онищенко Г.Г. и др., 2015; Новоселов В. Г., Сергевнин В. И. 2018; Fleckenstein JM. 2013; Tuychiev L. et al., 2014; Peña-Gonzalez A, et al., 2019).

Устойчивость *Escherichia coli* и других условно-патогенных (оппортунистических) энтеробактерий (УПЭ) к беталактамам во многом обусловлена выработкой ферментов, гидролизующих эти антибиотики (Сухорукова М.В. и соавторы, 2014; Козлов Р.С., и др. 2018; Куцевалова О.Ю., 2019; Nordmann P. et al., 2011; Yang Q. et al., 2013). Многие авторы считают, что помимо генетических и молекулярных методов идентификации продуцентов ферментов карбапенемазы и металлокарбапенемазы, в дальнейшем развитии и широком внедрении нуждаются простые, недорогие и удобные фенотипические методы обнаружения этих ферментов в возбудителях госпитальных инфекций (Кафтырева Л.А. и соавт, 2016; Виткова О.А. и соавт., 2017; Jacoby. et al., 2006; Nordmann P. et al., 2012; Mezger A. et al., 2015). В Узбекистане практически нет данных об *Escherichia coli*, вызывающей диарею, как этиологическом факторе острых кишечных инфекций у детей и взрослых (Даминов Т.А. и соавт., 2009; Туйчиев Л.Н Эралиев У.Э., 2016).

Таким образом, с учетом результатов многолетних исследований, проводимых в нашей стране и за рубежом, важное значение приобретает определение важнейших микробиологических свойств возбудителей болезней и разработка новых подходов к этиологически целенаправленному лечению бактериальных ОКИ. Особенно актуально и важно изучение по совокупности факторов вирулентности и устойчивости к современным антибиотикам патогенной *Escherichia coli* и серовара *Salmonella enteritidis*, наиболее часто встречающихся у больных с ОКИ в нашем регионе.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках темы фундаментального проекта № ССВ-Ф-034 и ПФИ-6 научно-исследовательских работ Центра развития профессиональной квалификации

медицинских работников «Регионарные особенности патогенных для человека эшерихий: изучение фено- и генотипов по факторам вирулентности, резистентности к антибиотикам и определение эффективности альтернативных препаратов (фитопрепаратов)» (2017-2020 гг.).

**Целью исследования** было совершенствование методов определения распространенности и биологических свойств патогенных *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis* у больных с острой кишечной инфекцией.

**Задачами исследования являются:**

оценка этиологической структуры и профиля возбудителей острых кишечных инфекций по данным бактериологических лабораторий в многолетней динамике;

определение у больных с ОКИ фенотипическими методами на основе селективных питательных средах *Escherichia coli* O157:H7 (сорбитол-отрицательных вариантов) и *Escherichia coli* O104:H4;

оценка продукции веротоксинов *Escherichia coli* (Stx1 и Stx2) у больных с ОКИ;

изучение биологических свойств изолятов *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis* и определение патогенных сероваров;

определение наличия и сочетания генов вирулентности основных групп эшерихий - веротоксин-положительных, сорбитол-отрицательных, диареегенных EHEC, ETEC, EPEC, EIEC/Shigella spp. в составе *Escherichia coli*;

определение устойчивости патогенных вариантов *Escherichia coli* к антибиотикам различных классов общепринятым диско-диффузионным методом на основе стандартов EUCAST;

определение продукции бета-лактамаз, карбапенемаз широкого спектра действия у штаммов, устойчивых к цефалоспорином и карбапенемам, методом комбинированных дисков.

совершенствование методов выявления особенностей биологических свойств патогенных эшерихий и сальмонелл у больных острой кишечной инфекцией.

**Объектом исследования** стали 150 больных, лечившихся в клинической больнице Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, и 200 больных с различными формами острых кишечных инфекций, лечившихся в городской клинической инфекционной больнице № 4. г.Ташкента

**Предметом исследования** были штаммы *Escherichia coli* (350) и *Salmonella enteritidis* (40), выделенные из биологического материала (фекалий) больных с различными формами острой кишечной инфекции.

**Методы исследования.** Для решения исследовательских задач и достижения поставленных целей были использованы бактериологический (традиционный диско-диффузионный и методы двойных дисков),

серологический (иммуноферментный анализ), молекулярно-генетический (метод полимеразной цепной реакции) и статистический (коэффициент Пирсона хи квадрат ( $\chi^2$ ) вариационный и метод Фишера) методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые на примере города Ташкента было доказано существование антибиотикоустойчивых патогенных вариантов *Escherichia coli* O104:H4 (предположение O104:H4), выделенных от больных острыми кишечными инфекциями;

доказана продукция веротоксинов штаммами *Escherichia coli* у больных с острой кишечной инфекцией;

впервые доказано наличие генов *stx1*, *stx2*, *ipaH* и *eae* в местных изолятах устойчивых к антимикробным средствам *Escherichia coli* относящихся к основным группам диарегенных *Escherichia coli* (EHEC, ETEC, EPEC, EIEC/*Shigella spp*);

обоснован формирование устойчивости патогенных вариантов местных штаммов диарегенных *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis* к бетталактамным антибиотикам.

впервые доказана продукция штаммами диарегенных *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis*, устойчивых к бетталактамным антибиотикам ферментов, расщепляющих цефалоспорины - бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и ферментов расщепляющих карбапенемы – карбапенемазы (КРС).

**Практические результаты исследования:**

был разработан удобный метод диско-диффузионного скрининга для определения устойчивости к антибиотикам госпитальных штаммов *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis*, вызывающих диарею;

выявлено преимущество синергетического бинарного дискового метода при использовании дисков в сочетании с цефтазидимом и клавуланатом в процессе сравнительного исследования двух фенотипических методов (синергетический бинарный диск и комбинированный дисковый метод) для определения продукции бета-лактамаз расширенного спектра штаммами *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis*;

выявлена меньшая эффективность коммерческих дисков с ЭДТА по сравнению со свежеприготовленными дисками с ЭДТА при исследовании двух фенотипических методов определения продукции металлобеталактамаз штаммами *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis*;

разработаны бумажные индикаторные тесты на основе трех схем дифференциальной диагностики, предназначенных для клинически значимых, вызывающих диарею штаммов *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis*, которые позволили сократить получение результатов анализа до 6-8 часов вместо 18-24 часов.

**Достоверность результатов исследования** основывается на: информативности подходов и методов, использованных в исследовании, на

их теоретической и практической точности, достаточности количества объектов исследования, использовании современных методов диагностики и взаимодополняющих бактериологических, серологических и молекулярно-генетических и статистических методов, а также на сопоставлении результатов исследования с отечественными и зарубежными научными изысканиями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования определяется наличием и распространенностью у больных с различными формами ОКИСорбитол-отрицательных вариантов, ассоциированных с *Escherichia coli* O157:H7, а также устойчивых к налидиксиновой кислоте и цефотаксиму, ассоциированных с *Escherichia coli* O104:H4: подтверждением значимости определения веротоксинов для характеристики патогенности и вирулентности штаммов *Escherichia coli* (*Stx1* и *Stx2*) и генов основных групп диареегенных *Escherichia coli* ЕНЕС, ЕТЕС, ЕРЕС, ЕІЕС/*Shigella* spp у больных ОКИ, а также выявлением ведущих механизмов резистентности патогенных вариантов местных штаммов *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis* к наиболее распространенному и востребованному классу антибиотиков - беталактамам.

Практическая значимость результатов исследования основывается на большей эффективности бумажных индикаторных тестов на основе трех схем дифференциальной диагностики, разработанных специально для вызывающих диарею штаммов *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis*, позволяющих получить результаты за 6-8 часов вместо 18-24 часов, что, в свою очередь, снижает стоимость стационарного лечения больных.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по определению распространенности и совершенствованию изучения биологических свойств диареегенных штаммов *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis* у больных ОКИ:

утверждена методическая рекомендация «Определение чувствительности микроорганизмов с нормальной пищевой потребностью к справкам противомикробным препаратам методом дисковой диффузии» (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/145 от 9 октября 2020г.), основанное на научных результатах, полученных при определении чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам методом дисковой диффузии. Данные рекомендации помогли усовершенствовать и привести в соответствие со стандартами EUCAST определение чувствительности местных бактериальных патогенов ОКИ к антибиотикам, что позволило проводить клиническую интерпретацию результатов дисково-диффузного метода и оптимизировать этиологически обоснованное лечение;

утверждена методическая рекомендация «Быстрый и простой метод определения устойчивости бактерий к карбапенемным антибиотикам»

(справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/145 от 9 октября 2020 г.), разработанные на основе научных результатов, полученных при определении устойчивости бактерий к карбапенемным антибиотикам. Эти методические рекомендации за короткий период времени дали возможность улучшить этиотропное лечение, быстро выявить чувствительность к карбапенемам и достичь экономической эффективности;

научные результаты по изучению распространения и биологических характеристик патогенных *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis* у больных с острой кишечной инфекцией внедрены в лечебную практику, в том числе, в работу бактериологических лабораторий Хорезмской областной Управления Службы Санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья и Управления Службы Санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Каракалпакстан (справка Министерства здравоохранения № 8н-з/61 от 31 марта 2021 г.). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило на ранней стадии диагностировать и эффективно лечить заболевание, улучшая качество жизни больных и уменьшая количество осложнений заболевания.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования обсуждались на 5 научных конференциях, в том числе, на 3 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе, 6 статей в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан, из них 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации - 111 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

Во **введении** обосновывается актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, обосновано соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, приведены данные о внедрении результатов исследований, о структуре диссертации и список опубликованных работ.

Первая глава диссертации «**Особенности диареогенных *Escherichia coli* и *Salmonella enteritidis* у больных острыми кишечными инфекциями**» посвящена эпидемиологии, клиническим проявлениям, современным методам комплексной клинико-лабораторной диагностики и этиологии острых кишечных инфекций. Охарактеризована распространенность острых

кишечных инфекций среди населения и высеваемость их возбудителей. В данной главе также приведены сведения по поводу современных подходов микробиологической диагностики и методов, используемых в рутинной практике бактериологических лабораторий. При анализе литературного обзора дано современное обоснование высокотехнологичных, ускоренных и рутинных методов микробиологической диагностики, а также определены нерешенные или требующие уточнения грани проблемы.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования для изучения патогеной кишечной палочки и *Salmonella enteritidis*, выделенного от больных острой кишечной инфекцией»** описаны материал и методы исследования. Работа проводилась с культурами микроорганизмов, выделенных в отделении острых кишечных инфекций и в отделении реанимации клиники Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМИПЗ) и на базе № 4 городской клинической инфекционной больницы в 2018-2019 гг. Больные из детской инфекционной больницы № 4, отделения: 1. ОКИ - диагноз: Острая диарея гастроэнтероколитический вариант средней тяжести - осложнение: Гемоколит (n=168 больных); 2. ОРИТ- диагноз: Острая почечная недостаточность (ОПН) гемолитико-уремический синдром (ГУС) (n = 10). Больные из клиники (РСНПМЦЭМИПЗ) с 2018 -2019 годы, отделения: 1. ОКИ: диагноз - Острая диарея гастроэнтероколитический вариант средней тяжести - осложнение: Гемоколит (n=150); 2. ОРИТ (РСНПМЦЭМИПЗ) - диагноз: ОПН ГУС (n=22).

Методы исследования. Фекалии всех больных были исследованы на шигаподобный токсин (веротоксины - Stx1 и Stx2) с использованием коммерческого набора для иммуноферментного анализа (ИФА) (RIDASCREEN C2201 R-Biopharm AG). Все образцы стула обогащены в бульоне mTSB (RIDASCREEN обогащенный бульон (арт. № Z1000). Результаты иммуноферментного анализа определяли с помощью ИФА анализатора MINDRAY с оптической плотностью (ОП)-450 нм.

Были апробированы специальные селективные среды предназначенные для выявления у больных с ОКИ энтерогеморрагической кишечной палочки (ЭГКП) сероваров: O157:H7 и O104:H4. В отдельных случаях, при выделении атипичных, трудно дифференцируемых культур, в 3-х лабораториях областного значения и в бактериологической лаборатории Службы Санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья (ССЭБ и ОЗ), идентификация проводилась масс-спектрометрией (MALDI-TOF) на аппарате VITEK® MS IVD V3 (bioMérieux, France). Проводили идентификацию *E. coli* и *Salmonella enteritidis* и сходных с ними энтеробактерий грамотрицательных палочек по расширенным дифференцирующим схемам. Определение антибиотикорезистентности проводили диско-диффузионным методом по стандартам EUCAST (2018) к

антимикробным препаратам (АМП) разных классов и групп. Было проведено также определение продукции бетталактамазы расширенного спектра (БЛРС) - предварительный скрининг в диско-диффузионном методе (ДДМ); подтверждение продукции БЛРС методом «двойных дисков» на штаммах *E. coli* и *Salmonella enteritidis*, выделенных от больных ОКИ (78 штаммов) и *E. coli*, выделенных от здоровых лиц (50 штаммов).

Было проведено ПЦР-типирование на наличие генов вирулентности подтвержденных штаммов *E. coli*. Исследования проводили в референс лаборатории ПЦР-диагностики с использованием ПЦР анализатора Rotor Gene Q – SNR0911/54, производства Германии. Согласно инструкции производителя R-BiopharmAG, разные сочетания генов вирулентности свидетельствуют о разных вариантах (группах) диареогенных эшерихий.

Исследование проводилось с соблюдением протоколов этических норм, принятых в нашей стране.

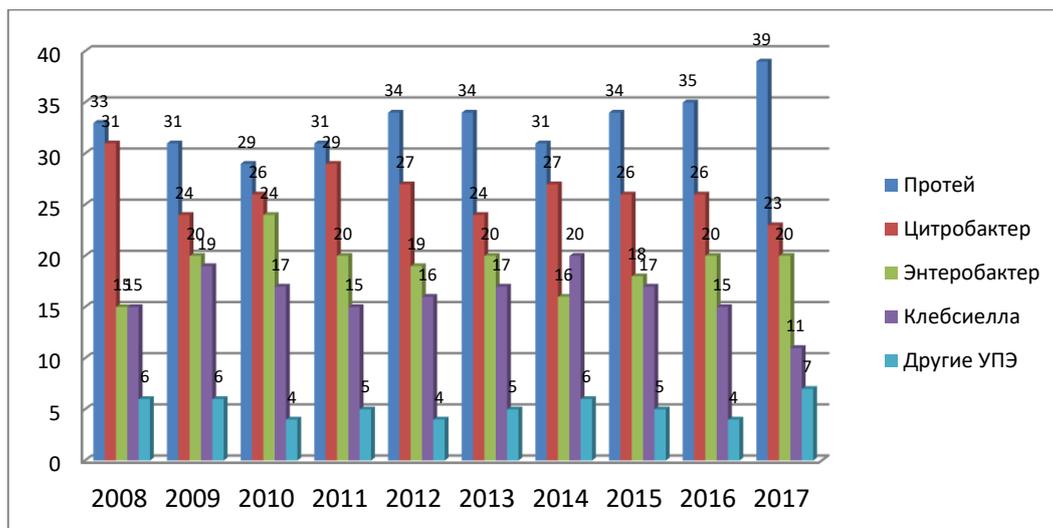
Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета приложений персонального компьютера «Statistica for Windows 7.0».

Третья глава диссертации **«Анализ родовой структуры условно-патогенных энтеробактерий и многолетняя динамика выявляемости сероваров сальмонелл по данным бактериологических исследований больных с ОКИ по Республике Узбекистан за период 2008-2017 гг.»** посвящена установлению родовой структуры условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от больных ОКИ за 10-летний период (2008-2017 гг) в Узбекистане по данным бактериологических лабораторий.

Были проанализированы данные бактериологических исследований больных с ОКИ по Республике Узбекистан за период 2008-2017 гг. по выделению и идентификации условно-патогенные энтеробактерии (УПЭ). Их родовая и видовая принадлежность устанавливалась в территориальных бактериологических лабораториях управления службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья (УССЭБ и ОЗ) в соответствии с нормативными документами, с дальнейшим подтверждением в бактериологических лабораториях областных УССЭБ и ОЗ. Всего за период наблюдения по Республике Узбекистан было выделено 53050 культур УПЭ. Удельный вес различных родов энтеробактерий представлен на рис. 1.

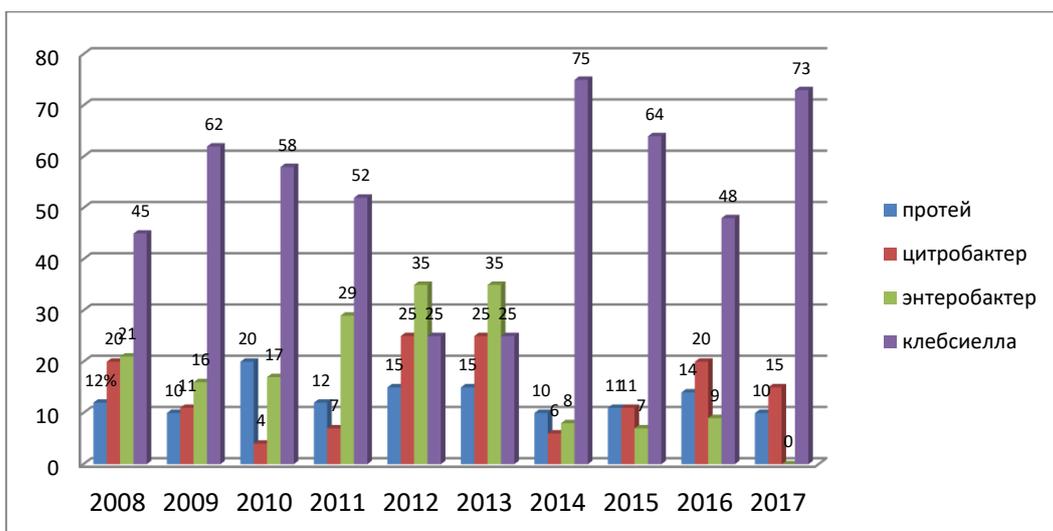
Редко выделяемые роды были объединены в общую группу, которая состояла из родов: *Serratia spp.*-609 (1,14%), *Hafnia spp.* -1246 (2,3%), *Edwardsiella spp.* -217 (0,4%), *Providencia spp.* – 108 (0,2%), *Morganella spp.* – 157 (0,3%) и неидентифицированных энтеробактерий – 279 (0,55). Анализ проводили по родовой принадлежности, поскольку каждый из 4-х рассматриваемых родов был представлен обычно одним, наиболее распространенным видом: *Proteus spp.* – видом *P.mirabilis*, *Citrobacter spp.* - видом *C.freindii*, *Enterobacter spp.* – *E.cloacae*, *Klebsiella spp.* – *K.pneumoniae*.

Как видно, во все анализируемые годы доминировали протеи, более трети всех выделенных культур (17469 - 32,9%) относились к этому роду и частота их выделения в разные годы колебалась незначительно (33,0%-39%).



**Рис.1. Удельный вес различных родов УПЭ при ОКИ за 10-летний (2008-2017гг) период в Узбекистане (%).**

Иная картина наблюдалась при отдельном рассмотрении аналогичных данных по г. Ташкенту (рис. 2).



**Рис.2. Удельный вес различных родов УПЭ при ОКИ за 10-летний (2008-2017гг) период в г.Ташкенте (%).**

Только в 2012 и 2013 гг клебсиеллы ненамного уступили первое место энтеробактерам (35% и 25%). Во все остальные годы их удельный вес был намного выше, чем всех других родов – максимальный в 2014 и в 2017гг (75% и 73%), в остальные годы от 45% до 64%.

Таким образом, налицо значительная разница между результатами бактериологического анализа больных с ОКИ в целом по Республике и в столице. Существенные различия в родовой структуре микроорганизмов при анализе фекалий при ОКИ могут быть связаны с различными методическими подходами при выделении культур.

За анализируемый 10-летний период в республике было выделено 12190 штаммов нетифозных сальмонелл. Доминирующими были два серовара - *S. typhimurium* - 8460 (69,4%) и *S. enteritidis* 2108 (17,3%), к сероварам других групп относились 1622 штаммов (13,3 %). Частота обнаружения каждой из указанных групп сероваров в разные годы представлена в табл. 1.

**Таблица 1**

**Многолетняя динамика выявляемости 2-х основных сероваров и группы других сальмонелл при ОКИ в Республики Узбекистан**

№	Годы	Всего нетифозных сальмонелл	Salmonella typhimurium		Salmonella enteritidis		Другие серовары	
			абс	%	абс	%	абс	%
1	2008	1994	1579	79,2	181	9,1	234	11,7
2	2009	1632	1348	82,6	152	9,3	132	8
3	2010	1534	1258	82	168	10,5	108	7
4	2011	1134	935	82,5	110	9,7	89	7,8
5	2012	992	700	70,5	98	20	94	9,4
6	2013	1052	705	67	195	18,5	152	14,4
7	2014	1164	704	60,5	211	18,1	249	21,4
8	2015	791	377	47,7	192	24,3	222	28
9	2016	937	451	48,1	321	34,3	165	17,6
10	2017	960	403	41,9	380	39,5	177	18,4

Таблица демонстрирует, что на протяжении 2008–2011 гг. доминировали *S. typhimurium*, которые выявлялись от больных ОКИ в 79,0-82,5%, высеваемость *S. enteritidis* не превышала 9,7 %. В 2012 г. обнаружение этого серовара возросло в 2 раза, в последующие годы шел постепенный рост этого показателя и к 2017 г. он почти сравнялся с высеваемостью *S. typhimurium* (42,0% и 39,5% соответственно).

Данные по г. Ташкенту существенно отличались от средне республиканских показателей. Так, за весь период наблюдения другие серовары сальмонелл в столице обнаруживались почти в два раза реже - 443 штамма (7,6 %), а показатель высеваемости *S. enteritidis* был выше, чем в среднем по республике в 1,6 раз (1678 штаммов, 28,6%).

Наиболее демонстративным было возрастание этиологической роли *S. enteritidis* при ОКИ в динамике наблюдения (рисунок 3).

Особенностью эпидемического процесса сальмонеллезом в мире является то, что большинство вспышек и эпидемий ассоциированы с одним из двух доминантных сероваров подрода *S. enterica*, который в то же время демонстрирует вариации во времени и пространстве. До 80-х годов прошлого века *S. enterica* серовар *typhimurium* (*S. typhimurium*) был наиболее широко распространенным сероваром в человеческой популяции по всему миру, в настоящее время доминирует серовар *S. Enteritidis*.

Одна из гипотез предполагает существование резервуара *S. enteritidis* в популяции грызунов, другая считает, что эпидемические изменения индуцированы вакцинацией кур на птицефермах против серовара *Gallinarum*, который является близко родственным серовару *S. enteritidis*.

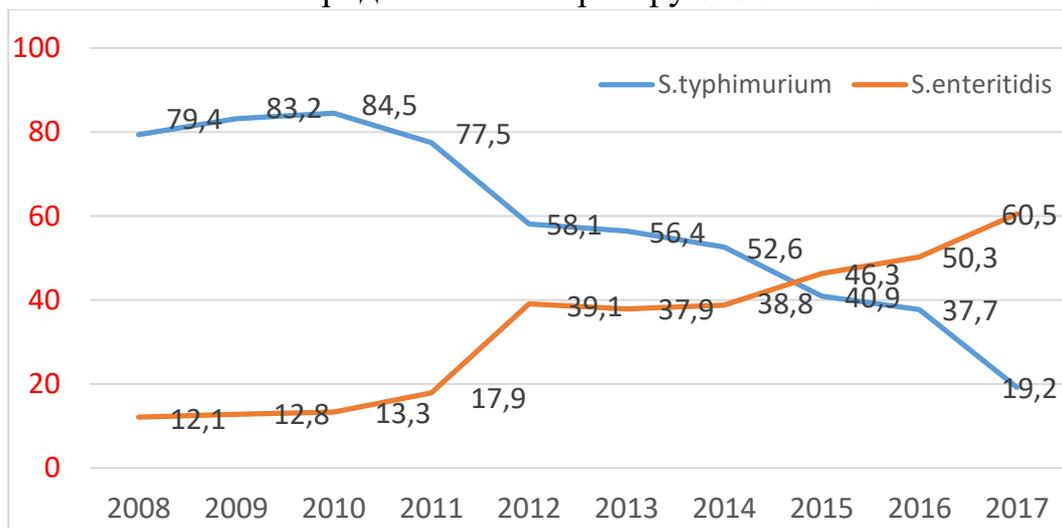


Рис.3. Удельный вес высеваемости при ОКИ двух основных сероваров салмонелл за 10-летний период (2008-2017гг.) по г. Ташкенте (%)

Распространенность серовара *S. enteritidis*, объясняется его персистенцией в куриных яйцах, что является уникальной особенностью этих бактерий и очень важной для распространения их в человеческой популяции.

В четвертой главе «Изучение биологических свойств при выделении и идентификации диареогенных *E. coli* в комплексе с геномолекулярным тестированием биоматериала от больных с ОКИ представлены результаты фенотипической диагностики с использованием селективных сред и исследования генов вирулентности у больных с отсутствием роста шигелл или салмонелл. Групповые вспышечные случаи заболевания с гемолитико-уремическим синдромом (ГУС), вызванные диареогенными эшерихиями в Республике Узбекистан не отмечались, но в 2017 и 2018 годах возросло количество больных с ОКИ, осложненных ГУС и ОПН. Это предполагает детально изучение возбудителей осложненных ОКИ с использованием современных фено-и генотипических методов.

Специфичность и чувствительность выделения\ идентификации патогенных вариантов *E. coli* на специальных питательных средах связана с биохимическим свойством *E. coli* O157:H7 - отсутствием способности ферментировать сорбитол. (Сорбитол *E. coli* O157:H7 агар). Для *E. coli* O104:H4 эффективным методом выделения является среда с цефотаксимом и налидиксовой кислотой, на которой хорошо вырастает указанный серовар, но подавляется рост чувствительных энтеробактерий, Идентификация микроорганизмов возможна уже на этапе первичного посева, в результате происходит сокращение времени исследования и получение ускоренного результата.

Анализ ПЦР (исследования генов вирулентности мультиплексным

набором RIDA GENE EHEC/EPEC)» проводился с образцами фекалий больных, замороженных при -16°C. в мультиплексной ПЦР 3-х основных генов вирулентности диареогенных E. coli - генов stx1/stx2 (шигаподобные веротоксины), ipaH (ген инвазивности) и eae (ген адгезивности или интимин).

Полученные результаты по генно-молекулярному тестированию образцов кала от больных с ОКИ представлены в табл.2

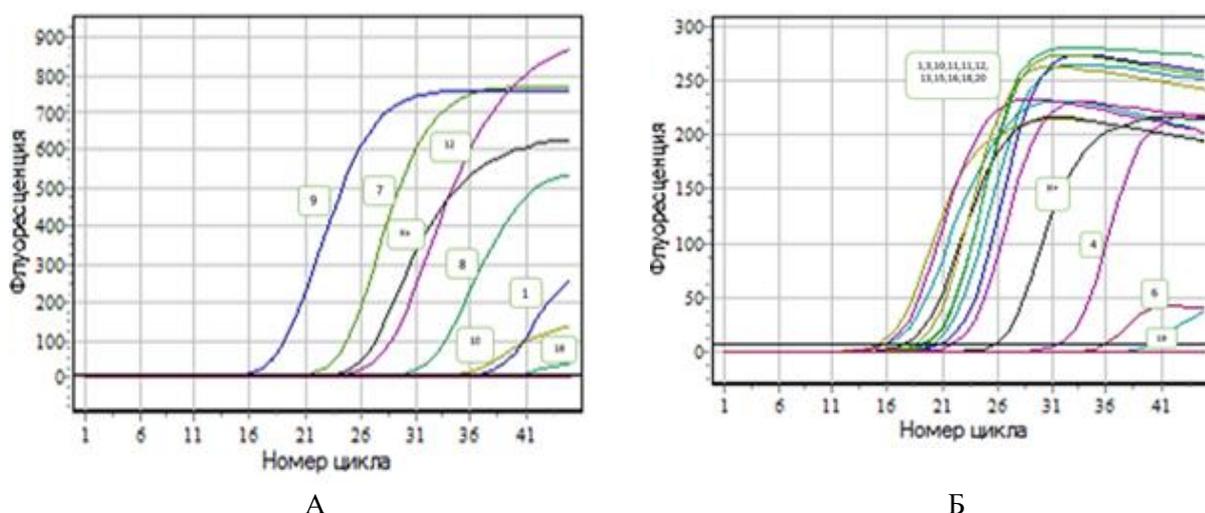
**Таблица 2**

**Результаты ПЦР при анализе фекалий больных на диареогенные варианты E. coli RIDA GENE EHEC/EPEC**

Группы	Гены в ПЦР	Результат ПЦР	Количество больных, имеющих данный генетический профиль	
			Абс	%
1	stx1, stx2; eae	EHEC	4	20,0
2	eae	EPEC	5	25.0
3	ipaH,(eae)	EIEC/shigella spp,(Entoamyoba hystolitica)	1	5.0
4	ipaH,	EIEC/shigella spp,	9	45.0
5	stx1, stx2;	STEC(EHEC),	1	5.0
ИТОГО			20	100

Примечания: 1)У всех больных (кроме одного – №19 с профилем «eae \EPEC) диагноз: ОД, ГЭК средней тяжести, осложнение: ГК. 3). №19 - диагноз: ОД, ГЭК тяжелой степени, осложнения: ГУС, ОПН.

В трех из 20-ти случаев (№3, №10 №18) было выявлено сочетание генов, –ipaH и eae. Анализ графиков амплификации этих образцов показал, что подъем флюоресцентного сигнала о гене ipaH начинался с 16-21 циклов; намного более поздним было появление продуктов амплификации гена eae (только после 36-го цикла) Рис.4.



**Рис.4. Протокол исследования. Культуры-E.coli. К - контроль А) График накопления продуктов амплификации генов stx1/stx2; Б) График накопления продуктов амплификации гена ipaH**

Поэтому, при интерпретации результатов исследования генов

вирулентности эти образцы были расценены как группа EIEC/Shigella. Наиболее распространенные источники токсина Шига являются бактерии *Shigella dysenteriae* и некоторые серотипы кишечной палочки (STEC), который включает в себя серотип O157: H7 и O104: H4. Ген инвазивности *ipaH* обнаруживался наиболее часто. Кроме указанных выше 3-х случаев, при отсутствии генов шигаподобных токсинов *stx1/stx2* и интимина (*eae*), к энтероинвазивным диареегенным эшерихиям было отнесено еще 7 случаев EIEC/*Shigella spp.*

У 5-ти больных (25%) был выявлен только ген интимина, который характерен для энтеропатогенных кишечных палочек – EPEC. В литературе есть предположение, что энтеропатогенные штаммы *E.coli* (EPEC / атипичные EPEC), имеющие антиген O157, были первоначально EHEC и имели гены *stx*, но со временем их утратили. Обращает на себя внимание, что в эту группу входит и единственный из обследованных пациентов с диагнозом ОД, ГУС и ОПН. У 4-х (20%) больных генетическое исследование фекалий показало сочетание генов, ответственных за продукцию веротоксинов *stx1/stx2* и интимина *eae*; соответственно, повидимому этиологическим фактором диареи и гемоколита у этих больных выступали энтерогемморагические кишечные палочки – EHEC. У одного из 20-ти больных (5%) были выявлены только веротоксины, отсутствие интимина относит их к группе STEC (EHEC). Сочетания генов факторов вирулентности *stx1/stx2* и *ipaH*, характерных для *Shigella dysenteriae1* обнаружено не было.

Таким образом, у 10 (50%) больных ОКИ этиологическим фактором выступила группа инвазивных энтеробактерий, состоящая из EIEC и представителей рода *Shigella* (кроме *Shigella dysenteriae 1*).

На основе комплекса рутинных и высокотехнологичных методов нами разработан высокоинформативный, объективный, технологически-логистический алгоритм микробиологической диагностики ОКИ, вызванных патогенными диареегенными эшерихиями.

В главе пятой «Показатели чувствительности к антимикробным препаратам, изученных бактериальных возбудителей острых кишечных инфекций» представлены данные по чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) изученных изолятов: 1. *S. enteritidis*, 2. *E. coli* - возбудителей острой диареи у взрослых к антибактериальным препаратам, 3. *E. coli* - возбудителей острой гастроэнтероколитической диареи у детей, 4. *E. coli* – выделенной из кишечника (из микрофлоры кишечника).

К большинству беталактамов *S. Enteritidis* были чувствительны – 75-65% к ЦП-м и 85-95% к карбапенемам, кроме эртапенема и азтреонама (рис.5). В отличие от ряда публикаций, наши результаты показали, что фторхинолоны были эффективны в отношении местных штаммов *S. Enteritidis* – от 100% к ципрофлоксацину, до 80-70,0% к левофлоксацину, офлоксацину и пефлоксацину. В группе аминогликозидов самым активным был нетилметин (95%).

Тигецилин (США Пфайзер) относится к сравнительно новым АМП, по химической структуре входит в группу глицилциклинов и считается одним из самых активных антибиотиков с расширенным спектром действия. Из изученных нами изолятов *S. enteritidis* чувствительными к нему было 80% штаммов, близкий по свойствам доксициклину – в 90%.

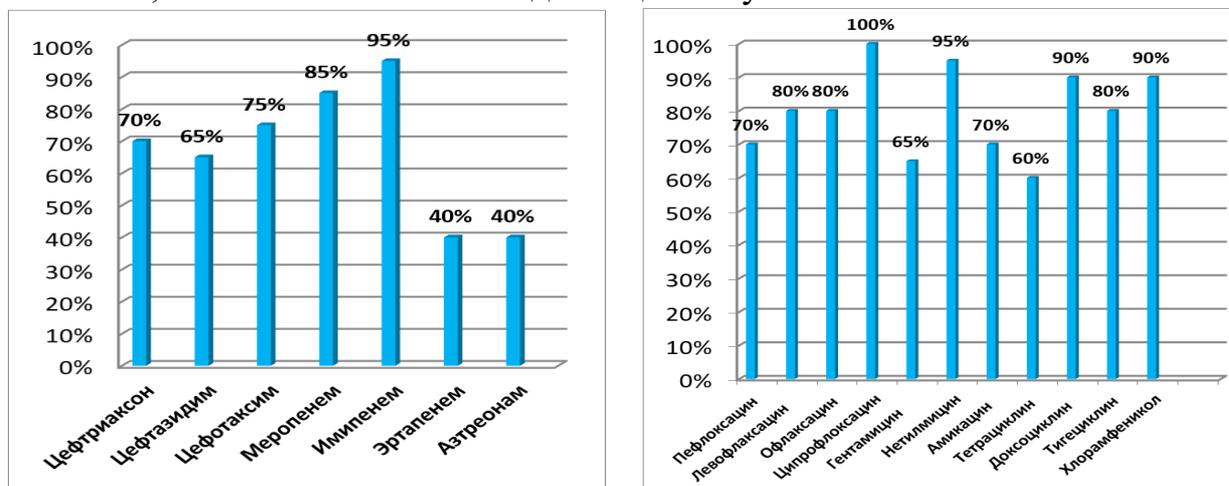


Рис 5. Чувствительность к антибиотикам изученных изолятов *S. enteritidis* (%)

Определение чувствительности *E. coli* продуцирующей Stx1/Stx2 к АМП в нашем исследовании (рис.6.) показало, что большинство выделенных культур оказались устойчивы почти всем β лактамам. Самая высокая резистентность среди них – к цефепиму и амоксиклаву 100%. Высокая резистентность среди ЦП 3-го поколения отмечена также к цефтазидиму (88%) и к другим ЦП от 78% до 75%. Среди карбапенемов самым чувствительным был меропенем (87%). Согласно этим данным – вероятными продуцентами БЛРС были 90% штаммов *E. coli*.

Чувствительность к фторхинолонам варьировала от 25% для пефлоксацина, 13% для ципрофлоксацина и до 38% для левофлоксацина. Для этих антибиотиков был характерен достаточно высокий уровень промежуточно-устойчивых штаммов.

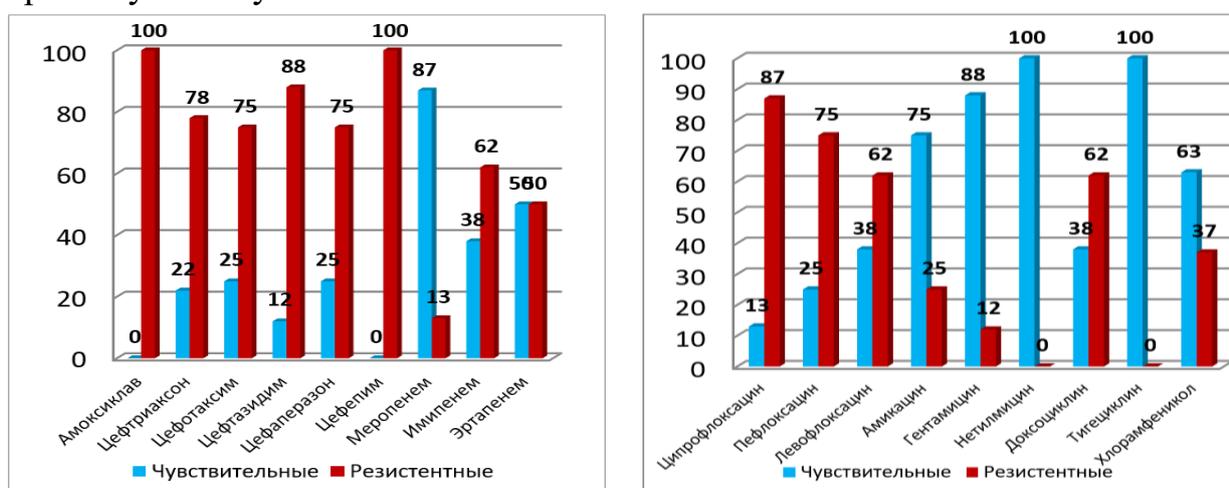
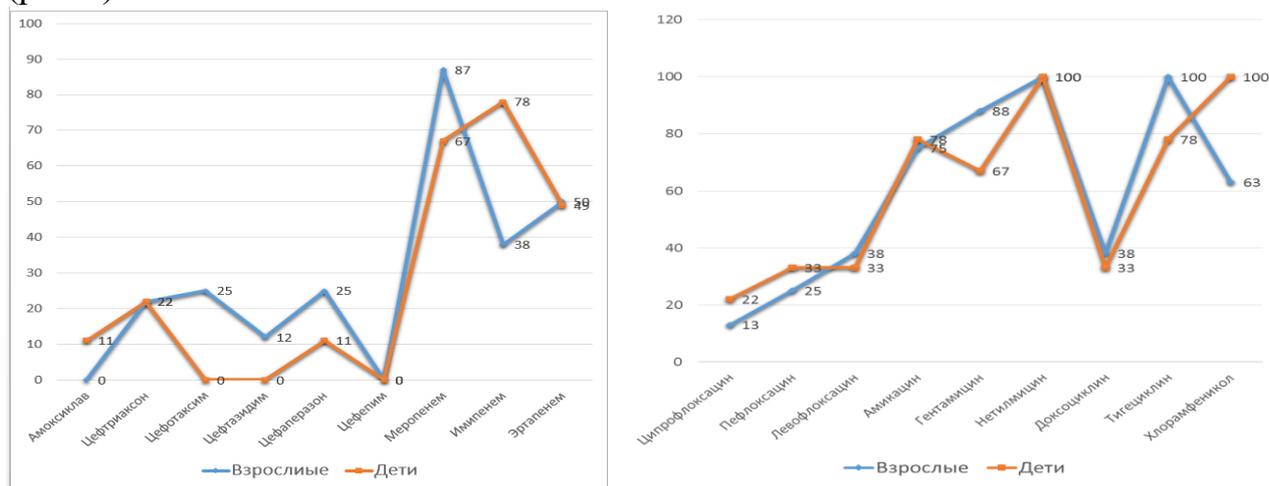


Рис. 6. Чувствительность *E. coli* продуцирующей шигатоксин (Stx1/Stx2), к антимикробным препаратам (%)

Различия и сходства профиля резистентности у детей и взрослых

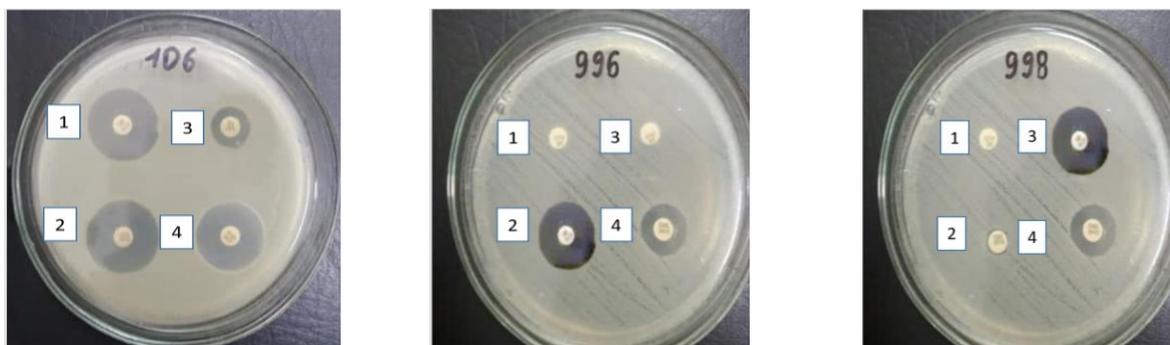
имеются, но они неоднозначны по разным группам антибиотиков. Например, у детей чувствительность к Имипенему, Меропенему и Эртапенему (72-90%), у взрослых (69-77%). Этот процент ниже, чем у детей. У детей к пеницилинам и к ЦП 3 поколения, (77-97%), у взрослых процент ниже, чем у детей (66-88%). А например, чувствительность *E. coli* (Stx1/Stx2) к антибиотикам разных групп и бетта лактамам у детей и взрослых похожи и различия в процентах находятся в пределах статистической погрешности. (рис.7).



**Рис 7. Сравнительная оценка чувствительности *E. coli* с вератоксином (Stx1/Stx2) к антибиотикам разных групп (взрослые – дети) (%)**

У 32-х штаммов *E. coli* был проведен подтверждающий фенотипический тест с коммерческими комбинированными дисками (Рис 8.). Четкий положительный результат был получен у 25 –ти из 32-х изученных штаммов, у 5-ти штаммов зона синергизма была менее 5мм на 1-2 мм, у 2-х изолятов зона синергизма отсутствовала. Ниже приводим примеры результатов теста с комбинированными дисками у 3 культур.

Предварительный отбор штаммов в ДДМ на продукцию карбапенемаз выполняется по той же методике, что и на БЛРС – исследование проводится с 3-мя карбапенемазными антибиотиками: имипенем, меропенем, эртапенем. В нашей коллекции подозрительных эшерихий на продукцию карбапенемаз было 42 штамма (59,1%), но из них 20 штаммов были резистентны только к эртапенему, при этом среди них 14 относились к умеренно устойчивым.



Примечание: 1. Цефотаксим 2. Цефотаксим /клавулоновая кислота 3. Цефтазидим 4. Цефтазидим/клавулоновая кислота. А и Б: БЛРС положительна; В: БЛРС отрицательна

**Рис 8. Метод комбинированных дисков для подтверждения продукции БЛРС**

Учитывая это, к вероятным продуцентам карбапенемаз мы отнесли 22 (31%) штамма *E.coli*, из которых с одновременной резистентностью к 3-м карбапенемам было 3 изолята, к 2-м карбапенемам (имипенему и меропенему) 19 изолятов. Для подтверждения продукции карбапенемаз у 20-ти - штаммов эшерихий использовали биохимический метод CARBA BLU. Принцип метода прост – если микроорганизм продуцирует карбапенемазу (КРС или МБЛ – VIM, IMI, NDM) этот фермент гидролизует антибиотик, находящийся в среде с образованием кислых продуктов и изменением цвета индикатора с синего на желтый. Параллельно опытным пробам ставили контроль с эталонным штаммом *E.coli* ATCC 25922, не продуцирующей карбапенемазы. Четко положительные результаты получены у 10 исследованных штаммов.

Таким образом, фенотипическими подтверждающими методами среди эшерихий, выделенных от пациентов, выявлен высокий уровень продуцентов БЛРС и карбапенемаз.

При изучении здорового кишечного носительства эшерихий, способных продуцировать беталактамазные ферменты получены следующие результаты: только у двух здоровых лиц выделенные из фекалий *E.coli*, не обладали беталактамазной активностью – т.е. 40 штаммов из 42-х изученных (95,2%) надо отнести к вероятно продуцирующим БЛРС, поскольку все 40 штаммов были резистентны или к одному из ЦП, или к двум, реже одновременно к 3-ЦП.

Наиболее высокая устойчивость была установлена у *E.coli* к цефтазидиму – 51,7% резистентных и 23,8% умеренно резистентных. Штаммов, чувствительных ко всем 3-м карбапенемам было 19,1%, из остальных 80,9% резистентных - преобладали устойчивые к эртапенему. Так, более чем у половины исследованных лиц (52,4%) эшерихии проявили устойчивость к эртапенему. Наибольшую активность проявил имипенем – всего 2,4% штаммов были умеренно устойчивы, остальные 97,6% были чувствительны. Резистентными к меропенему были 23,8% штаммов, 7,1% обладали умеренной резистентностью.

По спектру чувствительности к антибиотикам комменсальные *E. coli* (из кишечника здоровых лиц) отличаются от *E. Coli*. выявляемых от больных ОКИ.

У *E.coli*, выделенных из фекалий здоровых лиц резистентность к беталактамам была существенно ниже, чем у больных, к вероятным продуцентам карбапенемаз принадлежат штаммы, устойчивые к эртапенему (52,4%).

То, что *S.enteritidis* также нечувствительны в высоком проценте случаев к эртапенему и, в меньшей степени к азтреонаму приводит к мысли о региональной особенности местных штаммов грамотрицательных бактерий.

В дальнейших исследованиях необходимо выяснить действительно ли эти «исключительные» (по терминологии EUCAST) фенотипы представляют

региональную особенность нашего края. Для выяснения этих вопросов необходимо расширить исследования как в плане существенного увеличения количества изучаемых изолятов и их видов/сероваров, так и в плане определения механизмов устойчивости современными фенотипическими и генотипическими методами.

Диареогенные *E. coli* подразделяется на пять основных категорий в зависимости от наличия различных генов вирулентности. В образцах кала ПЦР исследование может помочь отличить штаммы кишечной палочки от штаммов нормальной флоры. Штаммы диареогенных *E. coli* обычно изучаются фенотипическими методами в большинстве лабораторий, но этими методами невозможно идентифицировать все пять патотипов. [Brandal LT, et al. 2007]. Диареогенные *E. coli* можно идентифицировать молекулярными методами, основанными на наличии различных хромосомных и / или плазмидных кодируемых генов вирулентности, которые отсутствуют в комменсальной кишечной палочке. Ограничения, связанные с традиционными диагностическими методами, могут быть преодолены с помощью ПЦР, которая является чувствительным, специфическим и быстрым методом диагностики. В этом исследовании мы смогли сэкономить время и усилия, затрачиваемые на тестирование факторов вирулентности, уменьшив количество тестов для обнаружения генов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему: «Патогенные эшерихии и *Salmonella enteritidis* у больных острой кишечной инфекцией – распространенность, характеристика биологических свойств (на примере г. Ташкента)» могут быть сформулированы следующие выводы:

1. Среди условно-патогенных энтеробактерий доминирующими возбудителями ОКИ в Республике Узбекистан в 2008-2017г. были представители родов *Proteus* и *Citrobacter*. Резких качественных изменений в спектре основных представителей энтеробактерий в многолетней динамике при ОКИ не наблюдалось. В г. Ташкенте УПЭ при ОКИ были представлены преимущественно представителями рода *Klebsiella*. Установлено возрастание этиологической роли серовара *S. Enteritidis* на всех территориях.

2. Показана высокая специфичность и чувствительность выделения/идентификации патогенных вариантов *E. coli* на специальных питательных средах (*E. coli* O157:H7 - отсутствие способности ферментировать сорбитол; на средах с антибиотиками – растет культура *E. coli* O104:H4). Исследование дополняется, при необходимости, подтверждающими методами ресурс которых ограничен.

3. Мультиплексное генно-молекулярное типирование образцов кала больных ОКИ показало различные сочетания основных генов вирулентности эшерихий в результате чего получено лабораторное подтверждение факта

того, что гемоколиты (и ГУС) могут развиваться в результате инфицирования разными патоварами *E. coli*. У больных острой кишечной инфекцией, осложненной гемоколитом, наиболее часто (50%) обнаруживались гены, свойственные группе энтероинвазивных *E. coli* - EIEC/Shigella. Почти поровну (25% и 20%) определялись EPEC и EHEC; всего в одном образце биоматериала (5%) был выявлен ген STEC(EHEC).

4. Изоляты *S. enteritidis* являлись высокорезистентными к ампициллин-сульбактаму и цефуроксиму (все штаммы - 100% изолятов), более половины выделенных штаммов были чувствительны в среднем 75% к цефалоспорином второго и третьего поколений (за исключением цефепима - более 50% штаммов показали умеренно-устойчивость). Из цефалоспоринов 3-го поколения наибольшая чувствительность была для ингибиторзащищенного цефалоспоринона – цефтриаксон-сульбактама (85% штаммов). Антибиотики фторхинолонового ряда активнее в отношении местных изолятов *S. Enteritidis* (100% цiproфлоксацин, 75,0% левофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин). К тигециклину были чувствительными 80% штаммов, 20% оказались промежуточными (умеренно-чувствительные).

5. *E. coli*, выявленные у взрослых больных с ОКИ, осложненными ГК и ГУС, наиболее чувствительны были к аминогликозидам (80%-98%) и к карбапенемам (69%-77%). В средней степени – тигециклину (86 %), К фторхинолонам *E. coli* была чаще резистентна или умеренно устойчива. Высокий уровень устойчивости к цефалоспорином (включая ингибиторзащищенные) относит выделенные *E. coli* к «подозрительным» (EUCAST) на продукцию беталактамаз расширенного спектра (БЛРС). Все культуры *E. coli* с вератоксином (Stx1/Stx2) выявленные у взрослых больных с ОКИ сохраняли чувствительность к карбапенемам и аминогликозидам. Чувствительность меропенем 87% нителмицин и тигециклину 100%.

6. *E. coli*, определенные у больных детей с ОКИ и с осложненными ГК и ГУС, в большей степени чувствительны к аминогликозидам (67%-96%) и к карбапенемам (72%-90%), в средней степени к тигециклину (73%), к фторхинолонам *E. coli* была чаще резистентна или умеренно устойчива. Высокий уровень устойчивости к цефалоспорином (включая ингибиторзащищенные) относят *E. coli*, выявленные у детей с «подозрительным» (EUCAST) на продукцию беталактамаз расширенного спектра (БЛРС). Все культуры *E. coli*, определенные у больных детей с ОКИ и с осложненными ГК и ГУС, с вератоксином (Stx1/Stx2) сохраняли чувствительность к карбапенемам и аминогликозидам. Чувствительность к имипенему 78%, к нителмицину и хлорамфениколу 100%.

7. *E. coli*, выделенные из фекалий здоровых лиц, были высоко резистентны к ЦП 3-го поколения и 95, 2 % изолятов подозрительны на продукцию БЛРС. У *E. coli*, выделенных из фекалий здоровых лиц резистентность к карбапенемам была существенно ниже, чем к цефалоспорином; к вероятным продуцентам карбапенемаз принадлежат штаммы, устойчивые к эртапенему (52,4%), реже – к меропенему (30,9%).

8. На основе комплекса рутинных и высокотехнологичных методов

разработан оптимальный алгоритм микробиологической диагностики бактериальных ОКИ. Рекомендовано оптимизировать стандарты проведения диагностико-этиологических исследований с рациональным сочетанием высокотехнологических и рутинных исследований в зависимости от уровня лаборатории.

**ONE- TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY, REPUBLICAN SPECIALIZED  
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC  
DISEASES SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL CENTER**

---

**THE CENTER OF DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL  
QUALIFICATIONS OF MEDICAL WORKERS**

**ABDULLAEV ASILBEK ONGDALIEVICH**

**PATHOGENIC ESCERICHIAS AND SALMONELLA ENTERITIDIS IN  
PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTION - PREVALENCE,  
BIOLOGICAL PROPERTIES (ON THE EXAMPLE OF TASHKENT)**

**03.00.04 - Microbiology and Virology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCE**

**TASHKENT 2021**



## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work.** Improved methods for determining the prevalence and biological properties of pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella enteritidis* in patients with acute intestinal infection.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

for the first time, using the example of the city of Tashkent, the existence of antibiotic-resistant pathocenitic variants of *Escherichia coli* O104: H4 isolated from patients with acute intestinal infections was proved;

proven production of verotoxins by *Escherichia coli* strains in patients with acute intestinal infection;

for the first time the presence of genes stx1, stx2, ipaH and eae was proved in isolates resistant to antimicrobial agents of *Escherichia coli* and the main groups of diaregenic *Escherichia coli* EHEC, ETEC, EPEC, EIEC / *Shigella* spp;

the local patogen pathogenetic variants of diareegen *Escherichia coli* and *Salmonella enteritidis* are based on the formation of resistance to antibiotics, due to the production of betalaktamaza and carbapenemaza enzymes;;

For the first time, the production of diareegen strains *Escherichia coli* and *Salmonella enteritidis*, resistant to antibiotics such as cephalosporin and carbapenem, extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and carbapenemase enzymes has been proven

**Implementation of the results of the research.** Based on the results obtained to improve the determination of the distribution and biological properties of diarrheogenic strains of *Escherichia coli* and *Salmonella enteritidis* in patients with acute intestinal infections:

The methodological recommendations "Determination of the sensitivity of microorganisms with normal nutritional need to antimicrobial drugs by the disk diffusion method" were approved (certificate of the Ministry of Health No. 8n-d / 145 dated October 9, 2020), based on scientific results obtained when determining the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs by the disk diffusion method. diffusion. These recommendations helped to improve and bring in line with EUCAST standards for determining the sensitivity of local bacterial pathogens of AEI to antibiotics, which made it possible to conduct clinical interpretation of the results of the disk-diffusion method and optimize etiologically justified treatment;

approved methodological recommendations "A quick and easy method for determining the resistance of bacteria to carbapenem antibiotics" (Certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 145 dated October 9, 2020), developed on the basis of scientific results obtained in determining the resistance of bacteria to carbapenem antibiotics. These methodological recommendations in a short period of time made it possible to improve etiotropic treatment, quickly identify susceptibility to carbapenems and achieve economic efficiency;

scientific results on the study of the distribution and biological characteristics of pathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella enteritidis* in patients with acute

intestinal infection have been introduced into medical practice, including the work of bacteriological laboratories of the Khorezm Regional Department of Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health and the Department of Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health. health of the Republic of Karakalpakstan (certificate of the Ministry of Health No. 8n-z / 61 dated March 31, 2021). The implementation of the obtained scientific results into practice made it possible to diagnose and effectively treat the disease at an early stage, improving the quality of life of patients and reducing the number of complications of the disease.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, practical recommendations, a list of used literature. The volume of the thesis is 111 pages.

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

**I бўлим (I часть; I parts)**

1. Исхакова Х.И., Абдуллаев А.О., Сапаева Ф.Р. *E.coli* как возбудители острых кишечных инфекций (ОКИ) и гемолитико – уремиического синдрома (ГУС) Обзор // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Ташкент, 2018. -№2.- С. 60-64. (14.00.00;№3)

2. Алматов Б.И., Исхакова Х.И., Абдуллаев А.О., Маматкулов И.Х., Ли Л.Т. Острые кишечные инфекции (ОКИ) в Узбекистане - многолетняя динамика выявляемости основных сероваров салмонелл и их резистентность к антибиотикам // «Бактериология». – Оболенск, 2019.-№4. - С.14-19. (14.00.00;№161)

3. Алматов Б.И., Исхакова Х.И. Абдуллаев А.О., Ли Л.Т. Родовая структура условно-патогенных энтеробактерий, выделенных от больных ОКИ за 10-летний период (2008-2017гг) в Узбекистане // «Биомедицина ва амалиёт журнали». - Ташкент, 2020. - Специальный выпуск. - С.815-821. (14.00.00;№24)

4. Абдуллаев А.О. Результаты определения резистентности к антибиотикам *Escherichia coli*, возбудителей острой гастроэнтероколитической диареи у детей // «Педиатрия». - Ташкент, 2020. - № 2.- С. 219-223. (14.00.00;№16)

5. Абдуллаев А.О. Показатели изучения чувствительности *Escherichia coli*, возбудителей острой диареи у взрослых к антибиактериальным препаратам // «Биология ва тиббиёт муаммолари». - Самарканд, 2020. - №4.- С. 7-11. (14.00.00;№19)

6. Iskhakova Kh.I., Abdullayev A.O., Umarova G.J., Mustafayeva G.T. Determination of virulence factors of diarrheal *Escherichia* with PCR in patients with acute intestinal infections complicated by hemocolitis // «Journal of research in health science» - Israel, 2019.- №1. -P. 24-31. (SJIFIF(6) 6,224ISI I,F. impact factor #23)

**II бўлим (II часть; II parts)**

7. Абдуллаев А.О., Сапаева Ф.Р. Использование селективных питательных сред для выявления у больных ОКИ диареегенных эшерихий // Тезисы республиканской научно-практической конференции: «Инфекция, иммунитет и гастроэнтерология, вопросы этиологии, диагностики, терапии и профилактики». - Ташкент, 2018.-С.1.

8. Абдуллаев А.О., Сапаева Ф.Р. Влияние антибиотиков различных классов на *E.coli* – возбудителей острых кишечных инфекций // Международная научно-практическая конференция: «Современные

технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней» - Бухара, 2019. -С.18.

9. Алматов Б.И., Абдуллаев А.О., Ли Л.Т. Удельный вес условно-патогенных энтеробактерий, выделенных в Узбекистане при ОКИ за 10 лет. // Материалы V Национального конгресса бактериологов. – Москва, 2019.-С.8-9.

10. Abdullayev A.O. Characteristic of virulence factors of diaregenic echerichia by pcr in patients with diarrheas diseases // Scietific ideas of young scientist. International scientist and practical conference. – Warsa,2020. P.103-104.

11. Abdullayev A.O. Sensitivity studies of Escherichia coli, activities of acute diarrhea in children to antibacterial drugs // Evrope, science, and we international scientific and practical conference. – Praha, 2020. P.114-115.

12. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Абдуллаев А.О. Определение чувствительности микроорганизмов с обычными питательными потребностями к антимикробным препаратам диско-диффузионным методом // Методические рекомендации. - Ташкент, 2020. - 70 с.

13. Абдуллаев А.О., Сапаева Ф.Р. Быстрый и простой метод определения резистентности бактерий к карбапенемным антибиотикам // Методические рекомендации. -Ташкент, 2020. - 20 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 3,25. Адади 100. Буюртма № 18/21.

Гувоҳнома № 851684.  
«Тирограф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.