

**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**

САПАЕВА ФИРУЗА РУЗУМБАЕВНА

**ЎЗБЕКИСТОНДА УРОЛОГИК ИНФЕКЦИЯ БАКТЕРИАЛ
ҚЎЗҒАТУВЧИЛАРИ, УЛАРНИНГ ПАТОГЕНЛИК ОМИЛЛАРИ ВА
АНТИБИОТИКЛАРГА ТУРҒУНЛИГИНИ ФЕНО – ВА ГЕНОТИПИК
ТЕКШИРИШ УСУЛЛАР ЁРДАМИДА АНИҚЛАШ**

03.00.04 – Микробиология ва вирусология

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Content of the Doctor of Sciences (DSc) dissertation abstract

Сапаева Фируза Рузумбаевна

Ўзбекистонда урологик инфекция бактериял қўзғатувчилари,
уларнинг патогенлик омиллари ва антибиотикларга турғунлигини фено
– ва генотипик текшириш усуллар ёрдамида аниқлаш..... 3

Сапаева Фируза Рузумбаевна

Бактериальные возбудители уроинфекций в Узбекистане, факторы
вирулентности и устойчивость к антимикробным препаратам при
использованием фено-и генотипических методов..... 27

Sapaeva Firuza Ruzumbaевна

Bacterial pathogens of urological infections in Uzbekistan,
determination of their pathogenicity factors and resistance to antibiotics
using pheno- and genotypic testing methods 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 55

**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**

САПАЕВА ФИРУЗА РУЗУМБАЕВНА

**ЎЗБЕКИСТОНДА УРОЛОГИК ИНФЕКЦИЯ БАКТЕРИАЛ
ҚЎЗҒАТУВЧИЛАРИ, УЛАРНИНГ ПАТОГЕНЛИК ОМИЛЛАРИ ВА
АНТИБИОТИКЛАРГА ТУРҒУНЛИГИНИ ФЕНО – ГЕНОТИПИК
ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ ЁРДАМИДА АНИҚЛАШ**

03.00.04 – Микробиология ва вирусология

**БИОЛОГИЯ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ–2023

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.3.DSc/B148 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) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Исхакова Халида Илхамовна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Эшбоев Эгамберди Хусанович тиббиёт фанлари доктори, профессор Миралимова Шахло Мирджамолловна биология фанлари доктори Ахмедов Рустам Носирович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етақчи ташкилот:	Пастер номидаги Санкт – Петербург эпидемиология ва микробиология илмий текшириш институти (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси 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 кенгашнинг 2023 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 2023 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2023 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 (фан доктори (DSc) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда сийдик йўллари инфекцияси сонининг ортиши ва бу муаммо юзасидан беморлар сонининг ривожланган, ҳамда ривожланаётган давлатларда долзарблиги кузатилмоқда. Шунингдек, шартли патоген микроорганизмлар келтириб чиқарувчи касалликлар, жумладан «...сийдик йўллари инфекциясининг йил сайин ортиши, оғир даражада учраши ва беморлар ҳаёт сифатини пасайиши тиббий ва ижтимоий муаммолардан бирига айланди»¹. Ҳозирги замон тиббиёти маълумотларига кўра, сийдик йўллари инфекциялари кўзғатувчиларининг антибиотикларга турғунлик генлар ёрдамида яқин авлодларига ўтказиш қобилиятига эга. Бу эса, тиббиёт муассасаларида антибиотикларнинг доимий чидамлилики ривожланиш таъсири натижасида, айниқса жонлантириш ва терапия бўлимларида, чидамлилики механизмларининг янги турларини кенгроқ тарқалиш ҳолатлари юзага келишига олиб келади. Шу жиҳатдан, сийдик йўллари инфекцияларини ўз вақтида ва эрта ташхислашнинг замонавий усулларини қўллаш, даволаш ва профилактика жараёнларини такомиллаштириш, ўлим ҳолатларини олдини олиш амалий тиббиётни устувор йўналишлари бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда сийдик йўллари инфекцияси муаммоли бактериал патогенларнинг антибиотикларга чидамлилигини самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, минтақамизда сийдик йўллари инфекцияси этиологиясини ретроспектив таҳлили асосида уропатоген *Escherichia spp.*нинг тарқалиши, уропатоген вакиллари биокимёвий хусусиятлари, вирулентлик омилларини аниқлаш ҳамда замонавий антибиотикларга сезгирлигини баҳолаш, антибиотикларга чидамлилигини белгиловчи генларни фенотиплари ва генотипларини аниқлаш, уропатоген *Escherichia coli* штаммларининг антибиотикларга чидамлилигининг етакчи механизмларини аниқлашга қаратилган илмий изланишларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан сийдик йўллари инфекцияси билан касалланган беморлардан ажратилган уропатоген штаммларини антибактериал препаратларга чидамлилигини шаклланиш сабабларини 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»² каби муҳим вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда, сийдик йўллари

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

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

инфекцияси кўзгатувчиларини вирулентлик омилларини аниқлашнинг содда ва арзон фенотипик усулларини янада ривожлантириш, микроорганизмларнинг антибиотикларга сезгирлиги, муқобил дорилар – бактериофаг ва фитопрепаратларнинг самарадорлигини аниқлаш усулларини ҳамда 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 ва 2020 йил 27 июлдаги ПФ-4790-сон «Ўзбекистон Республикасида Санитария-эпидемиологик осойишталиги ва жамоат саломатлиги хизмати фаолиятини ташкил қилиш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 5 февралдаги ПҚ-4159-сон «Соғлиқни сақлаш тизими ислохотларига илғор хорижий тажрибани жорий этишга доир ташкилий чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича халқаро илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Сийдик йўллари инфекцияси касалликларини ташҳисоти, даволаш тадбирларини ҳал этишга ҳамда сийдик йўллари инфекциялари кўзгатувчиларини микробларга қарши препаратларга чидамлилиги шаклланишининг мониторингига йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан European Association of Urology (Нидерландия); American Society for Microbiology (ASM, АҚШ); British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, Буюк Британия); Australian Infectious Diseases Research Centre (Австралия); Institute for Hygiene, University of Münster, (Германия), World Health Organization (ЖССТ, Женева), Robert Koch Institute, Wernigerode, (Германия); a Department of Clinical Microbiology, (Хитой); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDPC, Европа), The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Европа); European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC, Европа), Смоленск давлат тиббиёт академияси негизда Соғлиқни сақлаш ва ижтимоий тараққиёт Федерал агентлигининг антибиотикларга чидамлилигини мониторинг қилиш бўйича илмий-услубий марказ (ЦМАР, Россия); Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-

³Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.bu.edu/; <https://uroweb.org/>; <https://asm.org/>; <https://bsac.org.uk/>; <https://aidrc.org.au/>; <https://www.uni-muenster.de/en/>; <https://www.who.int/>; <https://www.rki.de/>; <https://www.eucast.org/>; <https://www.ema.europa.eu/>; <http://www.microbiology.ru/>; <http://med.uz/infectology/> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

амалий тиббиёт маркази, Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказлари (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Жаҳонда сийдик йўллари инфекциялари кўзгатувчиларининг микробларга қарши препаратларга чидамлилиги муаммосининг амалий ечимини ҳал этишга йўналтирилган қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Урологик инфекцияларни келтириб чиқарувчи кўзгатувчиларнинг микробларга қарши препаратларга чидамлилигини шаклланишининг механизми асосланган (American Society for Microbiology, ASM, АҚШ); антибиотикларга муқобил сифатида бактерофаглар (European Association of Urology, Нидерландия); The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Европа); European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC)), фторхинолонлар, цефалоспорин антибиотикларга микроорганизмларнинг чидамлилиги асосланган (Смоленск Давлат тиббиёт академиясининг микробга қарши химиотерапия илмий - текшириш институти, Россия); ўткир ичак инфекциялари кўзгатувчиларининг фено ва генотипик тавсифи асоослаш (Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий - амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон), урологик инфекцияни бактериал кўзгатувчиларининг вирулентлик омиллари ва микробларга қарши препаратларга чидамлилигини фенотипик ҳамда генотипик усуллар ёрдамида аниқлаш такомиллаштириш (Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Ўзбекистон).

Урологик инфекцияларнинг этиологик структурасини баҳолаш ва кўзгатувчилар орасида устун бўлган уропатоген *E.coli* нинг вирулентлиги ва чидамлилиги муаммолари бўйича бир қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: сийдик йўллари инфекциялари билан касалланган беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларининг антибиотикларга сезгирлигини текшириш; *E.coli* нинг турғунлик натижаларини худудлараро таҳлил қилиш, *E.coli* генларида β – лактам антибиотиклари- карбапеналарга чидамlilik генлари мавжудлигини аниқлаш; *rapC* ва *fimH* генларини сақловчи *E.coli* уроштаммларига фитопрепаратнинг антиадгезив таъсирини баҳолаш, *E.coli* нинг чидамlilik генлари сақловчи уроштаммларига нисбатан маҳаллий бактериофагларни самарадорлигини аниқлаш, ҳамда сийдик йўллари инфекцияси касалликлари этиологиясини аниқлаш учун микробиологик текширишни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Кўпгина тадқиқотлар урологик патологияда сийдик йўллари инфекцияларининг юқори улушини аниқлади ва сийдик йўллари инфекцияларининг шифохонага ётқизилган ва амбулатория шароитида даволанган беморлардан ажратилган кўзгатувчиларнинг турларини аҳамияти баҳоланган (Liu Shiwei et al., 2013). Сийдик йўллари инфекциялари бактериал патогенларининг тур тузилиши ўрганилиб, *E.coli* нинг доминант эканлиги аниқланган (Foxman B. et al., 2010, Nabet C. et al., 2014; Talan D.A. et al., 2016). Уропатоген эшерихий вирулентлиги ўрганилди

(Matthew A. et al., 2010; Wafaa A et al., 2015, Jalalil H.R et al., 2015, Mc Lellan L.K. et al., 2016) ва патогеннинг адгезивлик хусусиятларига катта эътибор берилди (Аmineва Э.М. ва бошқ., 2013; Иванова Е.И. ва бошқ., 2015; Хренов ва бошқ., 2016; Oliveira F.A. et al., 2011). Кўп нашрларда вирулентлик омилларини аниқлашнинг молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари келтирилган (Flores-Mireles A.L. et al., 2015, Kumar M.S. et al., 2015). MALDI-TOF MS технологиясидан фойдаланган ҳолда микроорганизмларнинг диагностикаси ўтказилган (Аmineва П.Г. ва бошқ., 2018; Глушанова Н.А. ва бошқ., 2018; Припутневич Т.В. ва бошқ., 2016; Попов ва бошқ. 2016; Ford B.A. et al., 2013). Кўплаб илмий изланишларда сийдик йўллари инфекциялари билан касалланган беморлар биоматериалларидан ажратиб олинган уропатогенларнинг - антибиотикларга чидамлилиги баён этилган (Агеев В.А 2016; Козлов Р.С. ва бошқ, 2018; Bader M.S. et al., 2017; Lutgring J.D. et al., 2016; Mazzariol A et al., 2017; Majeed A et al., 2017; Kranz J. et al., 2018; Stapleton P.J. et al., 2017). Уропатогенларнинг беталактама синфи ва уларга туруғунлик механизмларига катта эътибор берилмоқда (Козлов Р.С. ва бошқ., 2018; Полищук А.Г. ва бошқ., 2017; Lob S.H et al., 2016; Hond A.H. et al., 2017; Schaufler K. et al., 2016). Сўнгги йилларда микроорганизмларнинг антибиотикларга чидамлилигининг юқори даражада ривожланиш даврида тадқиқотчилар тобора кўпроқ уроинфекцияни даволашнинг муқобил усулларига - бактериофаглар ва фитопрепаратлар асосида даволашни тавсия қилишмоқда (Каримова Ф. Д. ва бошқ., 2013; Перепанова Т.С. ва бошқ., 2018; Athanasios K., et al., 2019, Naber K.G. et al., 2014; Kutateladze M et al., 2016; Pelfrene, E. et al., 2016; Scholten R.J. et al., 2018).

Шундай қилиб, маҳаллий ва чет элларда олиб борилган кўп йиллик тадқиқотлар натижаларини ҳисобга олган ҳолда, урологик инфекцияларнинг бактериал кўзғатувчилари, вирулентлик омиллари ва антибиотикларга чидамлилигининг фено- ва генотипик текшириш усуллари ёрдамида аниқлашнинг замонавий жиҳатлари ва профилактикасининг самарадорлигини ошириш катта аҳамиятга эга. Урологик инфекцияларни бактериал кўзғатувчиларининг вирулентлик омиллари ва замонавий антибиотикларга чидамлилигини ўрганиш айниқса аҳамиятли ва долзарбдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг илмий-тадқиқот режаларига мувофиқ: «Юқумли, гигиеник, техноген, экологик омилларнинг аҳоли саломатлигига таъсири», № ССВ-Ф-034; ПФИ-6, «Одам учун патоген эшерихиянинг ҳудудга хос хусусиятлари: вирулентлик омилли бўйича фено- ва генотипларини, антибиотикларга чидамлилигини ўрганиш ҳамда муқобил препаратларнинг (фитопрепаратлар) самарадорлигини аниқлаш» (2017-2020йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади: урологик инфекция бактериал кўзгатувчилари, патогенлик омиллари ва микробларга қарши препаратларга чидамлилигини фено – генотипик усуллар ёрдамида аниқлашни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

шифохонага ётқизилган ва амбулатор сийдик йўллари инфекцияси билан касалланган беморлардан этиологик аҳамиятга эга бўлган микроорганизмларни ажратиб олиш ва уларни ташҳислаш;

E.coli нинг уроштаммларини вирулентлик омилларини фенотипик ва генотипик усуллар билан аниқлаш;

E.coli уроштаммларининг турли синф ва гуруҳларга мансуб антибиотикларга чидамлилигини анъанавий диск-диффузия усули, модификацион усуллар ёрдамида таҳлил қилиш, ҳамда Blue-Carba фенотипик скрининг усулини синовдан ўтказиш ва мақбуллаштириш;

беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларини карбапенем антибиотикларига чидамлилик генларини аниқлаш;

шифохонага ётқизилган ва амбулатория шароитида даволанган беморлардан ажратилган *E.coli* уроштаммларини антибиотикларга чидамлилигини таққослаш;

республикада шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган уропатоген эшерихияларнинг антибиотикларга қарши чидамлилигини баҳолаш;

фитопрепаратнинг касалхона ичи ва амбулатор *E.coli* уропатоген штаммларида антимикробиял ва антиадгезивлик фаоллигини *in vitro* аниқлаш;

уропатоген *E.coli* га қарши маҳаллий терапевтик эшерихий бактериофаги тажрибавий сериясининг асосий параметрлари (ўзига хослиги ва литик фаоллик даражаси)ни ўрганиш;

маҳаллий терапевтик стафилококк бактериофагининг пешоб ва бошқа биоматериаллардан ажратиб олинган *S. aureus* (MSSA ва MRSA) нинг турли хил вариантларига қарши ўзига хослиги ва литик фаоллик даражасининг самарадорлигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган урология илмий – амалий тиббиёт марказининг клиник шифохонаси (n=1983) ва 1-сон Тошкент шаҳар клиник шифохонасида (n=205) сийдик йўллари инфекцияси билан касалланган беморлар ҳамда «Vitros diagnostics» МЧЖ амбулатория шароитида даволанган беморлар (n=1109) олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сийдик йўллари инфекцияси асоратсиз ва асоратли шакллари билан касалланган госпитализация қилинган ва амбулатор беморлардан олинган биологик материал (пешоб)лар ва улардан ажратилган уропатогенлар *Escherichia coli* штаммлари (n=1094) олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун бактериологик (анъанавий диск-диффузия ва «комбинирланган диск» усуллари), молекуляр-генетик (Полимераза занжир реакцияси, гель электрофорез), адгезивлик (микроскопик) ва статистик (Урбах) усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

шифохонада ва амбулатор шароитда даволанган беморлардан ажратилган инфекцияларнинг этиологик фарқлар аниқланиб, уропатоген *E.coli* нинг доминантлиги ва уларнинг антибиотикларга чидамлилиги ўртасидаги фарқлар аниқланган;

амбулатория шароитида даволанган беморлардан ажратилган уропатоген штаммларнинг эмпирик даволаш учун тавсия этилган цефалоспорин гуруҳи антибиотикларига юқори даражада чидамлилиги, шунингдек фосфомицин ва нитрофурантоин антибиотикларига юқори даражада сезувчанлиги исботланган;

илк бор меропенем, имипенем, эртапенем каби захира ҳисобланган антибиотикларга чидамликни таъминловчи NDM-1 ва VIM генлари аниқланган;

уропатоген *E.coli* изолятларида *papC* ва *fimH* вирулентлик генлари мавжудлиги ва шу генларни сакловчи *E.coli* штаммларига нисбатан «Реналка» фитопрепаратнинг *in vitro* антиадгезивлик фаоллиги исботланган;

беморлардан ажратилган *S.aureus* ларга ва кенг спектрдаги беталактамаза ферменти ишлаб чиқарувчи уропатоген *E.coli* га нисбатан фагнинг лизислашда фаоллиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

уропатоген *E.coli* ва бошқа грамманфий бактериялар штаммларида карбапенемазаларни аниқлаш учун ишлаб чиқилган янги скрининг фенотипик Blue-Carba усули ўзлаштирилган ва амалда синовдан ўтказилди, таҳлил натижаларининг 18-24 соат ўрнига 1-2соатга қисқартиришга имкон яратилганлиги исботланган;

текширишда ацидометрик усулдан фойдаланиш натижаларига кўра, усул оддий бажарилиши, қиммат ва дефицит реагентларни талаб қилмаслиги исботланган;

уропатоген эшерихий томонидан кенг спектрдаги беталактамаза ишлаб чиқарилишини аниқлаш учун тижоратдаги комбинацияланган (ингибиторлари билан) дисклар ёрдамида ижобий натижаларга эга эканлиги аниқланган;

турғунлик генларининг тарқалишини назорат қилувчи компютер дастури ишлаб чиқилган;

E.coli ва бошқа грамманфий бактерияларга Реналка фитопрепаратининг таъсири ва адгезивлигига қарши фаоллигини аниқлаш усуллари ишлаб чиқилган;

уропатоген *E.coli* изолятларида *papC* ва *fimH* вирулентлик генларини аниқлашда мультиплекс ПЦР текшириш усули 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 қўлланилганлиги, 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 солиштиришни тақазо этади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, сийдик йўллари инфекцияси билан касалланган беморларнинг пешобидан ажратилган микроорганизмлар ўртасида уропатоген *E.coli* штамmlарининг доминантлиги, уропатоген *E.coli* изолятларида *papC* ва *fimH* вирулентлик генлари мавжудлиги, карбапенем антибиотикларига чидамлилики таъминловчи NDM-1 ва VIM генларининг асосланиши, *E.coli* нинг касалхона ичи уропатоген штамmlарининг адгезивлик омилларига қарши «Реналка» фитопрепаратининг фаоллиги, маҳаллий бактериофагнинг кенг спектрдаги беталактамаза ишлаб чиқарувчи штамmlарига самарадорлигини аниқланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти сийдик йўллари инфекция кўзғатувчиларининг грамманфий турларини карбапенем антибиотикларига сезгирлигини аниқлашда Blue-Carba фенотипик скрининг усулидан фойдаланиш, таҳлил натижаларини 18-24 соат ўрнига 1-2 соатга қисқариши, беморларнинг шифохонада даволанишига сарфланадиган харажатларни камайтиришга эришилди.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Ўзбекистонда урологик инфекциялар бактериал кўзғатувчилари, патогенлик омиллари ва микробларга қарши препаратларга чидамлилигини фено - генотипик усуллар ёрдамида аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида: уропатоген эшерихийларнинг карбапенем антибиотикларига чидамлилигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Бактерияларнинг карбапенем антибиотикларига турғунлигини аниқлашнинг тезкор ва осон усули» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 9 октябрдаги 8н-д/145-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома грамманфий микроорганизмларнинг карбапенем антибиотикларига турғунлигига шубҳа қилинган штамmlарнинг қисқа вақт ичида тез ва арзон аниқлаш этиотроп даволашда самарали антибиотикларни қўллаш имконини берган; уропатоген эшерихийларнинг беталактам антибиотикларини гидролизловчи ферментларни аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида «Бактерияларда беталактам антибиотикларни гидролизловчи ферментларни аниқлашнинг тезкор усуллари» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 29 сентябрдаги 08-2995-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома EUCAST стандартларига мувофиқ беталактам антибиотикларига турғунлигига шубҳа қилинган штамmlарнинг қайта тасдиқлаш усулини такомиллаштиришга ёрдам берган, бу беталактамларга чидамлилики натижаларини клиник талқин қилиш ва этиологик асосланган даволашни оптималлаштириш имконини берган; карбапенем антибиотикларига бактерияларнинг турғунлигини аниқлашнинг тез ва осон усули, ҳамда бактерияларда беталактам антибиотикларни гидролизловчи ферментларни аниқлашнинг тезкор усуллари амалиётда

қўллаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент ва Хоразм вилоятлари СЭО ва ЖСХ бошқармалари, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази, «Vitros diagnostics» МЧЖ бактериологик лабораториялари фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 17 майдаги 8н-з/160-сон маълумотномаси). Натижада, касалликни эрта ташхислаш ва даволаш самарадорлигини ошириш, беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда касаллик асоратларини камайтириш имконини берган

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 24та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларида 12 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, етита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 144 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 устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертациянинг ҳажми ва тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Уропатоген эшерихийларнинг сийдик йўллари инфекциялари ривожланишидаги роли ва турғунлик механизмлари шаклланишида замонавий тасаввурлар**» деб номланган биринчи боби сийдик йўллари инфекцияларининг урологик амалиётдаги аҳамияти, этиологияси, уропатоген эшерихийларни молекуляр-генетик текшириш усуллари, катетер билан боғлиқ сийдик йўллари инфекцияси, антибиотикларга турғунлиги, бактериофаг ва фитопрепаратларнинг сийдик йўллари инфекцияларини даволашда қўлланилишига бағишланган. Адабиётларни таҳлил қилишда уроинфекциянинг урологик амалиётдаги роли, уларнинг этиологияси, инфекциянинг асосий кўзғатувчиси - уропатоген *E.coli* нинг-адгезивлиги, антибиотикларга турғунлик омиллари ёритиб берилган. Антибиотикларга муқобил - бактериофаглар ва фитопрепаратларнинг самарадорлиги баён этилган. Ушбу бобда бактериологик лабораторияларнинг кундалик амалиётида қўлланиладиган микробиологик ташхисотга ва

усулларга замонавий ёндашувлар MALDI-TOF масс-спектрометр диагностикаси ҳақида маълумотлар ҳам берилган.

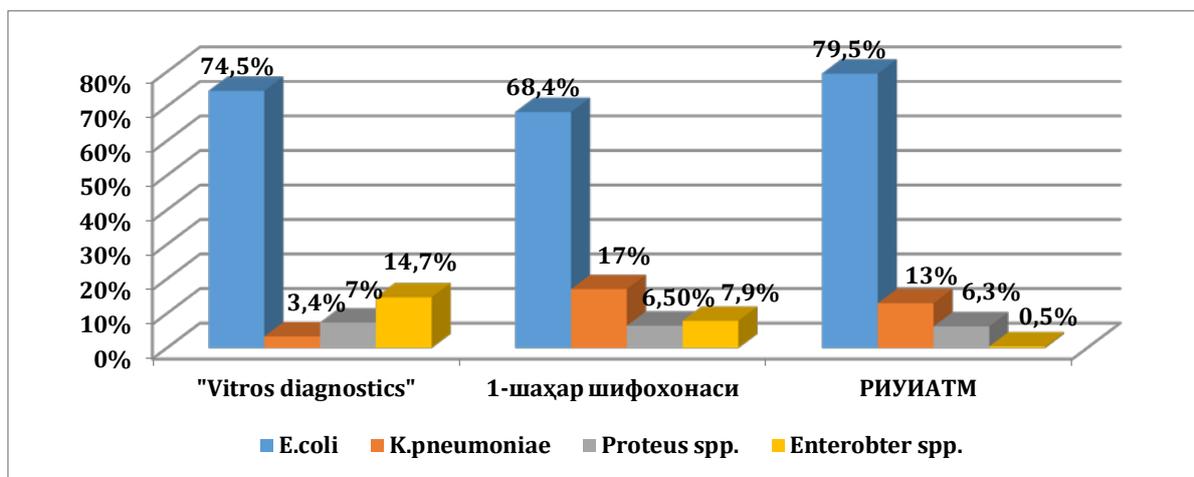
Диссертациянинг «Уропатоген эшерихийларни микробиологик текшириш материаллари ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот материаллари ва тадқиқотни таъминловчи метод ва методик ёндашувлар келтирилган. Намуна олиш, культурани идентификациялаш, замонавий MALDI-TOF MS технологияси ёрдамида реидентификациялаш, патогенлик омиллари ва антибиотикларга турғунлигини фенотипик текшириш бўйича материаллари ва тадқиқот усуллари баён этилган. Тажриба музей культураларини йиғиш мақсадида сийдик йўли инфекцияси кўзгатувчилари амбулатор беморлардан штаммларни ажратиб олиш ва бирламчи идентификацияси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази бактериологик лабораториясида, шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган уропатоген штаммларини ажратиб олиш ва бирламчи идентификацияси Республика ихтисослаштирилган Урология илмий-амалий тиббиёт маркази ва 1- Тошкент шаҳар шифохонаси бактериологик лабораторияларида ажратиб олинган микроорганизмларнинг тўлиқ таҳлили, уларнинг антибиотикларга чидамлилиги аниқлаш, таҳлилнинг замонавий (ҳалқаро талаб ва Стандартлар) усуллари Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази микробиология кафедрасида ўтказилди. Ажратиб олинган культуралар морфологик, тинкториал, биокимёвий хусусиятлари таҳлил қилинди. Антибиотикларга турғунлик хусусиятларини анъанавий диск-диффузион усули (ДДУ), шунингдек изланиш натижасида модификацияланган Blue-Carba усуллари асосида олиб борилди. Ажратиб олинган турғун штаммлар ПЗР (Real-Time PCR) усулида тўпламлар ёрдамида аниқланган. Сийдик йўллари инфекциялари шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган штаммларининг вирулентлик омиллари, шу жумладан адгезивлиги ва унга қарши «Реналка» фитопрепаратининг фаоллиги В.И. Брилис (1986) усулида аниқланди. Адгезивлик генлари ПЗР гел электрофорез усулида аниқланди. Сийдик йўллари инфекциялари шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларига маҳаллий тажрибавий эшерихиоз бактериофагининг ва амбулатор беморлардан ажратилган стафилококкларига нисбатан стафилококк бактериофагининг сезгирлиги Отто усули бўйича аниқланган.

Диссертациянинг «Сийдик йўллари инфекцияларининг асосий кўзгатувчиларини идентификациялаш, шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган сийдик йўллари инфекцияларининг этиологик тузилишининг таҳлил натижалари» деб номланган учинчи бобида сийдик йўллари инфекция кўзгатувчиларининг фенотипик хусусиятлари ва уларнинг шифохонага ётқизилган ҳамда амбулатор беморлардан ажратилган турларини этиологик таққослаш натижалари баён этилган.

Текширилган беморларнинг умумий сонидан (3298) 3 та даволаш профилактика муассаса (Рес Урология, 1-шаҳар шифохонаси, «Vitros

diagnostics»МЧЖ) ларида ўтказилган бактериологик тадқиқотлар натижаларини таҳлил қилишда 49% диагностик титрда (10^{3-5} ва ундан юқори) микроорганизмлар аниқланди ва бу кўрсаткичлар турли даволаш профилактика муассасаларида катта фарқ қилмади. Пешобдан ажратилган барча микроорганизмлар учта турли гуруҳга бўлинган - грамманфий - 1494 (92,1%), граммусбат - 78 (4,8%) ва кандида - 51 (3,1%,)

Шу билан бирга, грамманфий бактериялар 3 та муассасада - асосан энтеробактериялар оиласи устунлик қилган ва улар орасида *E.coli* етакчи ўрин эгаллаган. 1-расмда кўриниб турганидек шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморларнинг пешобидан эшерихийларни ажралиш даражасида катта фарқ аниқланмади.



1-расм. Шифохоналарда ва амбулатор беморлар сийдик йўллари инфекциялари кўзгатувчилари энтеробактерия оиласи вакиллариининг солиштирма нисбати (%да).

Юқорида таъкидланганидек грамманфий бактериялар доминантлик қилган тарзда ҳам турли ДПМ ларидан ажратилган бактериялар сезиларли даражада фарқ қилди. РИУИАТМ да 96,5%, 1-шаҳар шифохонасида 69,2% ва амбулатор беморларда 88,0% ни ташкил қилди.

MALDI-TOF MS ёрдамида реидентификациялаш натижалари. Шифохона беморларидан ажратилган 40 та *E.coli* уроштаммларини MALDI-TOF MS ускунасида қайта идентификация қилинди. Анъанавий усулда мусбат ёки манфий (+/-,-/+) реакциялари шубҳали ҳолатлар аниқланган 8та штамдан атроф муҳитда, асосан сувда яшовчи, уросепсис келтириб чиқариши мумкин бўлган 3 та *E.vulneris*, шартли патогенга кирувчи сийдик йўллари инфекцияларини келтириб чиқарувчи 2 та *E.fergusonii* штамлари тасдиқланди.

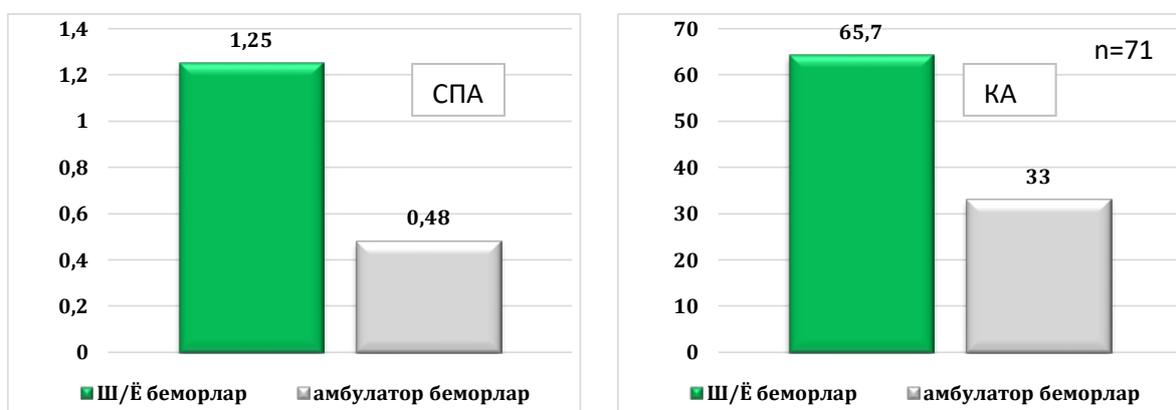
Диссертациянинг «Уропатоген *E.coli* ларнинг асосий вирулентлик омиллари, уларнинг адгезивлик хусусиятларини фенотипик ва молекуляр генетик усуллар ёрдамида аниқлаш» деб номланган тўртинчи бобида уропатоген *E.coli* нинг вирулентлик омилларини, шу жумладан штамларнинг адгезивлигини фенотипик аниқлаш ва шифохонага ётқизилган ҳамда амбулатор беморлардан ажратилган штамларнинг адгезивлик

натижаларини солиштириш ва генотипик усул ёрдамида тасдиқлаш натижалари келтирилган.

E.coli уроштаммлари (50 штамм) алоҳида вирулентлик омиллари бўйича фенотипик текширув ўтказилди. Фақат гемолитик фаолликни ўрганишдагина аниқ мусбат натижалар 2 та штаммда олинди (14%). Желатиназа текширувида ягона энгид мусбат ва шубҳали реакция натижалари аниқланди.

Эшерихийнинг асосий вирулентлик омилни фенотипик аниқлаш – шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммлар ўртасидаги адгезивлик фаоллигининг (КА ва СПА) фарқини ўрганишга асосланган.

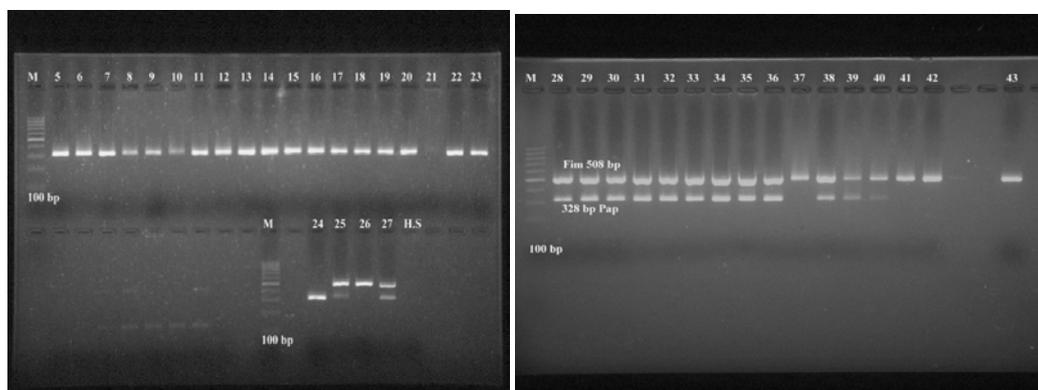
Ўрганилган икки гуруҳ ўртасидаги фарқ сезиларли даражада ва амбулатор беморлардан ажратилган уроштаммларнинг юқори вирулентликга эга эканлигини тасдиқлайди (2-расм).



Изоҳ: КА-адгезивланган эритроцитлар фоиз коэффиценти; СПА-битта эритроцитга бириктирилган микроорганизмларнинг ўртача улуш кўрсаткичи)

2-расм. А - СПА – адгезивланган ўртача кўрсаткичи Б - КА адгезивлик коэффиценти (% да)

E.coli papC ва *fimH* уроштаммларининг иккита асосий адгезив генлари ПЗР гел электрофорез билан 2% агарозда аниқланди. Олинган таҳлил натижалари 3- расмда келтирилган. 71 та *E.coli* шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммлари текширилди.



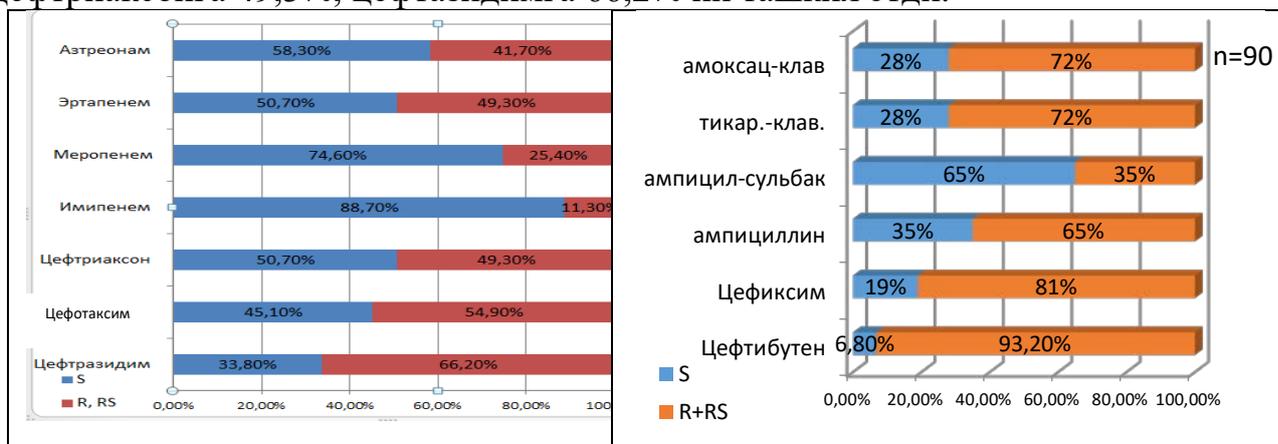
Изоҳ: А. 5-27 *papC*, 25,26,27-*papC*+ *fimH*, Б. 28-43 *fimH*, 28-36,38-*papC*.

3-расм. Шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларининг вирулентлик хусусияти аниқланди М (ДНК зинапоysi 100 bp.)

4 та штаммда (5,6%) генлар топилмади. 67 культура орасида кўпроқ *rap C* ва *fimH* иккала геннинг комбинацияси (31-46,4%) аниқланди. 22 та (32,8%) штаммда фақат *rap C* аниқланди, 14 та *fimH* гени (20,8%). Шундай қилиб, ўрганилган иккита адгезивлик генидан *rap C* гени доминант бўлган, чунки у 67 шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларидан 53 та (79,2%) мусбат изолят аниқланди.

Диссертациянинг «Асосий кўзгатувчи *E.coli* уроинфекциясининг антибиотикларга чидамлилиги» деб номланган бешинчи бобида амбулатор ва шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* нинг беталактам ва бошқа гуруҳга мансуб антибиотикларга чидамлилиги фенотиплари, уларни анъанавий ДДУда тасдиқлаш усули ва молекуляр-генетик усул- ПЗР таҳлили, шунингдек шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларининг антибиотикларга турғунлигини таққослаш таҳлил натижалари баён этилган.

Анъанавий диск-диффузия усулида: уроштаммларнинг перорал антибиотикларга, айниқса, цефтибутен, цефиксим, ампициллин ва ингибитор ҳимояланган беталактамларга, шу жумладан, амоксициллин-клавуланат кислотасига нисбатан турғунлиги юқори эканлиги аниқланди. 4-расмдан кўришиб турибдики, амбулатор беморлардан ажратиб олинган уропатоген эшерихия штаммлари асосий ЦП-нинг 3-авлодига турғунлик намоён қилиб-цефтриаксонга 49,3%, цефтазидимга 66,2% ни ташкил этди.



Изоҳ: S – сезир, R+RS- чидамли ва ўртача чидамли.

4-расм. Уропатоген *E.coli* штаммларининг беталактам антибиотикларга чидамлилиги таҳлили натижалари (% да).

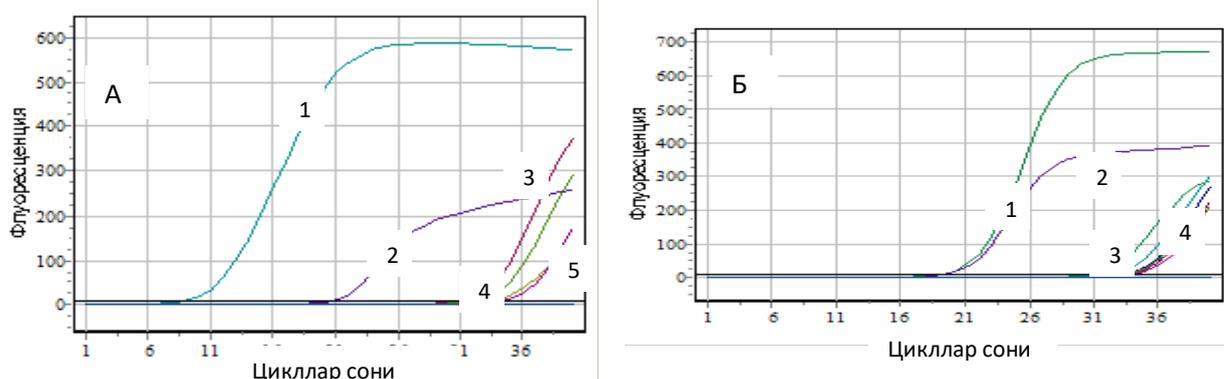
Карбапенем антибиотиклари гуруҳида энг самарали имипенем (R 11,3%) ва меропенем (R 25,3%) бўлди. Шу билан бирга, эртапенем (49,3%) ва азтреонам (41,8%) ларга паст даражада самарадорлиги уларни (EUCAST терминологиясида) минтақавий хусусиятини ифодаловчи «фавқулудда фенотиплар» га ишора қилади.

Халқаро стандартларга (EUCAST) мувофиқ, грам-манфий патогеннинг беталактамларга диско диффузия усули (ДДУ) билан чидамлилигини аниқлашда, фақат 3-авлод цефалоспаринларига сезгирликни аниқлаш билан чекланиб қолмасдан, фенотипик усул ишлаб чиқаришни комбинацияланган дисклар (цефалоспорин + клавулан кислотаси) ёрдамида ферментни тасдиқлашни тавсия қилади. Усулга кўра, текширишда комбинирланган диск

атрофидаги ўсмаган майдон диаметри (ЎМД) нинг ингибиторсиз диск атрофида ўсмаган майдон диаметридан фарқи 5 мм ва ундан ортиқ (синергизм) кенгайиши кенг спектрдаги беталактамаза ишлаб чиқарилишини тасдиқлайди. Ўрганилган 32 штаммларнинг 25 тасида (78,1%) аниқ ижобий натижалар олинган.

Эшерихийнинг амбулатор беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* 20-та штаммлари карбапенемазалар ишлаб чиқарилишини тасдиқлаш учун янги биокимёвий усул - Blue-Carba тести ишлатилган. Синов карбапенем (имипенем кукуни) ва текширилаётган культурани таъсирланишидан кейин муҳит рН ни кислотали томонга силжишига асосланган (индикатор бромтимол кўки). Ўрганилган уропатоген *E.coli* нинг 10 штаммида мусбат натижалар олинган.

Карбапенемазалар ишлаб чиқаришни кодловчи генлар аниқлаш иккита тўпламда – карбапенемазлар синфи металл-β -лактамазалар (МБЛ) синфидаги VIM, IMP ва NDM-1, карбапенемаз KPC/OXA-48-FL, худди шу штаммларда олиб борилди. Генлар Blue-Carba тестида мусбат натижа олинган штаммларда топилган (5-расм).



Изох: А)NDM-1 гени амплификация маҳсулотларининг йиғилиш графиги 1 - *E.coli* №956; 2 - K+; 3 - *E.coli* №1036; 4 - *E.coli* №977; 5- *E.coli* №265; Б)VIM гени амплификация маҳсулотларининг йиғилиш графиги 1-K+; 2- K+; 3- № *E.coli*299; 4- №956

5-расм. Эшерихийнинг шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган *E.coli* уроштаммларини ПЗР (Real-Time PCR) ёрдамида карбапенемазаларга турғунлик генларини аниқлаш натижалари

Барча аниқланган генлар Blue-Carba тестида ижобий штаммларда топилган. Уларнинг барчаси металл-β-лактамазанинг молекуляр синфига мансуб бўлиб, жами бундай штаммларнинг 5/33,3% ни ташкил этди. NDM-1 генлари эшерихийнинг 4 штаммида - 3 тасида (265, 977, 1036) - фақат NDM-1, биттасида (956) VIM гени билан биргаликда, фақат битта культурада (299) VIM гени боқа генлар билан бирикмасдан аниқланган. 5та *E. coli* уроштамми Blue-Carba текшириш усулида ижобий натижага эга бўлган, аммо ПЗР да улардан 3 тасида (599, 997, 1022) VIM гени фақат 31- циклдан кейин пайдо бўлган.

Илмий изланишда анъанавий диск-диффузия усули, Blue – Carba усули ва молекуляр- генетик текшириш усуллари ёрдамида олинган натижаларни солиштирма таҳлили кўйидаги жадвалларда келтирилган (1-жадвал). Натижалар асосида шуни тасдиқлаш мумкинки, Blue – Carba усули сезгир ва

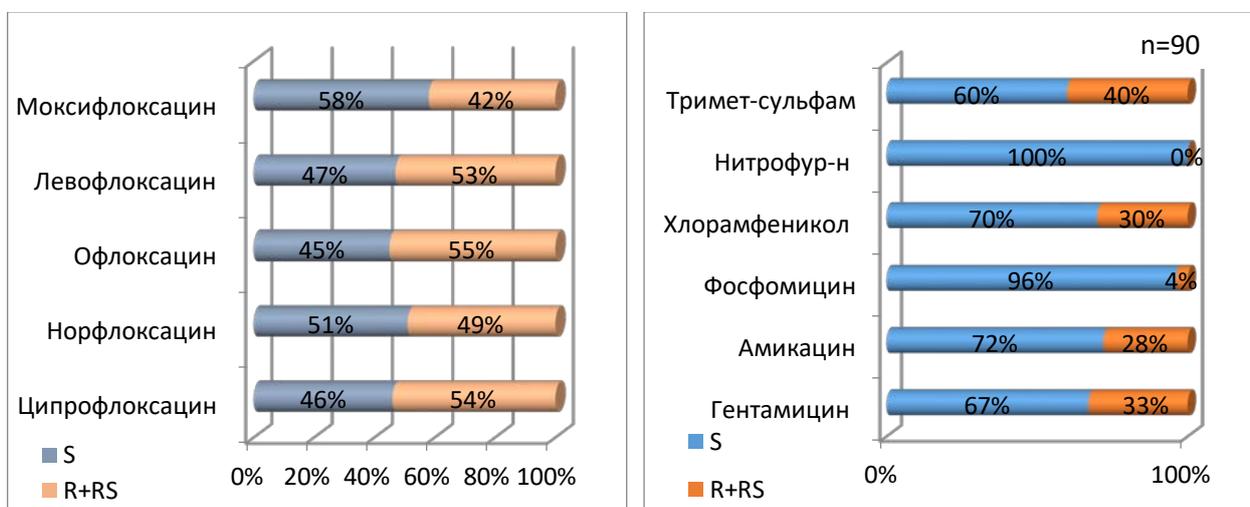
махсуслик хусусиятлари бўйича талабга жавоб бера олади ва ПЗР таҳлили олиб бориш имкони бўлмаган лабораторияда Blue – Carba усули ёрдамида карбапенемаза турғунлигини аниқлаш мумкин.

1-жадвал

Молекуляр-генетик маълумотлар билан тасдиқланган турли усуллар натижалари бўйича асосий умумлаштирилган маълумотлар

№	Карбапенемалар ДДУ			Blue – Carba	Генетик тадқиқотлар
	IMP	MEP	ERT		
1	S	R	R	++	bla _{NDM} *
2	S	S	RS	+	bla _{VIM} *
3	R	RS	S	++	bla _{VIM} , bla _{NDM}
4	R	RS	R	+	bla _{NDM}
5	R	S	R	+	bla _{NDM} *

Илмий изланишнинг кейинги босқичида шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган *E.coli* уроштамларининг фторхинолон ва бошқа гуруҳ антибиотикларига чидамлилиги таҳлил қилиш вазифалари бажарилган (6-расм).



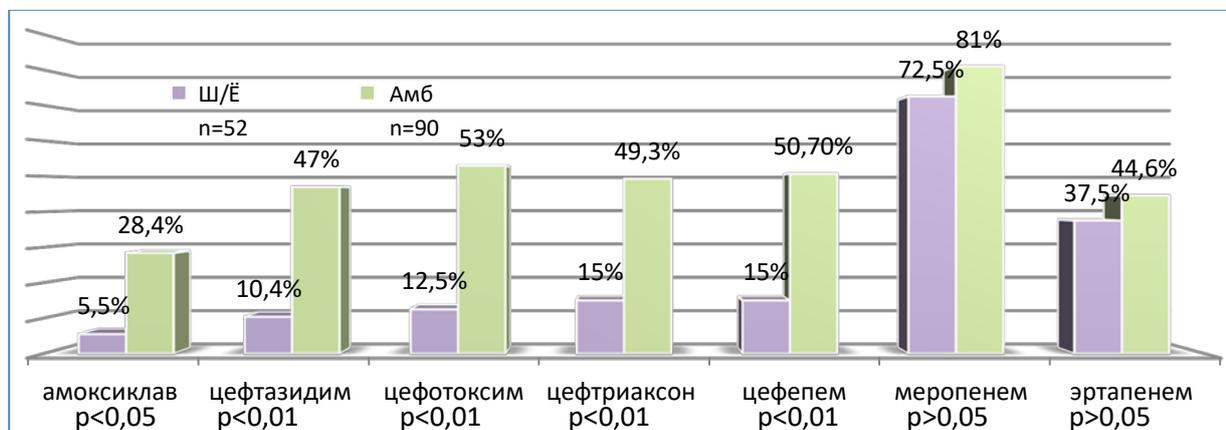
Изоҳ: S – сезгир, R+RS- чидамли ва ўртача чидамли.

6-расм. *E.coli* шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган уроштамларнинг фторхинолон ва бошқа гуруҳ антибиотикларга чидамлилигини аниқлаш таҳлил натижалари (%).

Ушбу текширилган бешта дори воситалари (моксифлоксацин, левифлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) тести тахминан бир хил натижа кўрсатди: 57,6% - 45,6% сезгир. Бошқа антибиотикларни ўрганишда нитрофурантоин ва фосфомицинларнинг юқори фаоллиги 100% ва 95,9% сезгирлик аниқланди. (6-расм), улар деярли барча

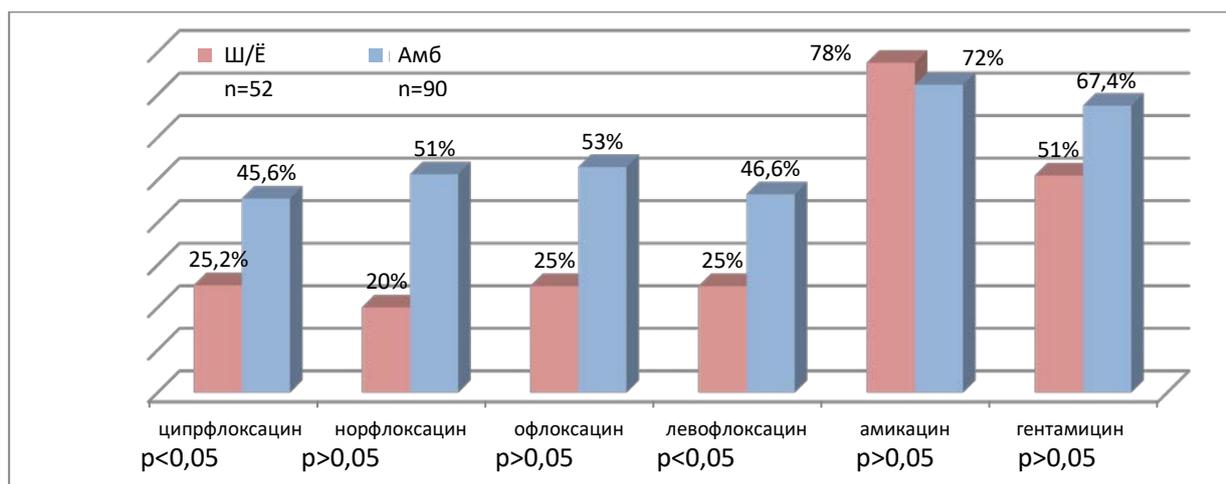
кўрсатмалар ва нашрларда сийдик йўллари инфекцияларини даволаш учун биринчи даражали дорилар сифатида тавсия этилган.

Изланишнинг кейинги босқичида, шифохонага ётқизилган (1-Тошкент шаҳар шифохонаси) ва амбулатор (“Vitros diagnostics” МЧЖ) беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* нинг антибиотикларга чидамлилигини солиштириш таҳлил натижалари келтирилган. (7-расм).



7-расм. Шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган *E.coli* уроштамларининг беталактам антибиотикларига нисбатан сезирлигини таққослаш таҳлил натижалари (%да)

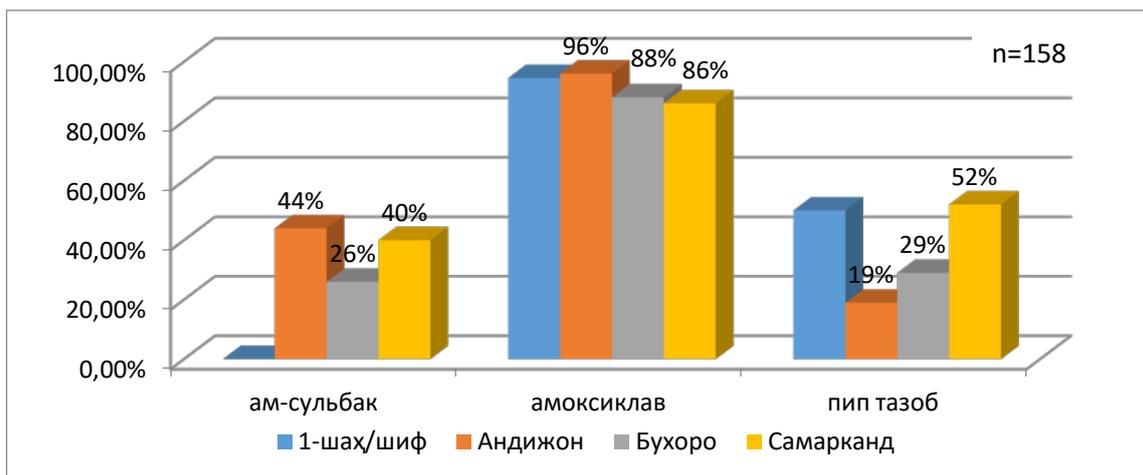
7- ва 8-расмларда сийдик йўллари инфекциялари билан шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган изолятларнинг антибиотикларга чидамлилигида сезиларли фарқлар аниқланди. Бу цефалоспоринлар ва фторхинолонларга ҳам таълуқлидир. Сезиларли фарқ барча цефалоспоринлар, ципрофлоксацин ва левофлоксацин антибиотикларига нисбатан (p<0/05 ва p <0/01) аниқланди.



8-расм. Шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган *E.coli* уроштамларининг фторхинолонлар ва аминогликозид антибиотикларига сезирлигини таққослаш таҳлил натижалари

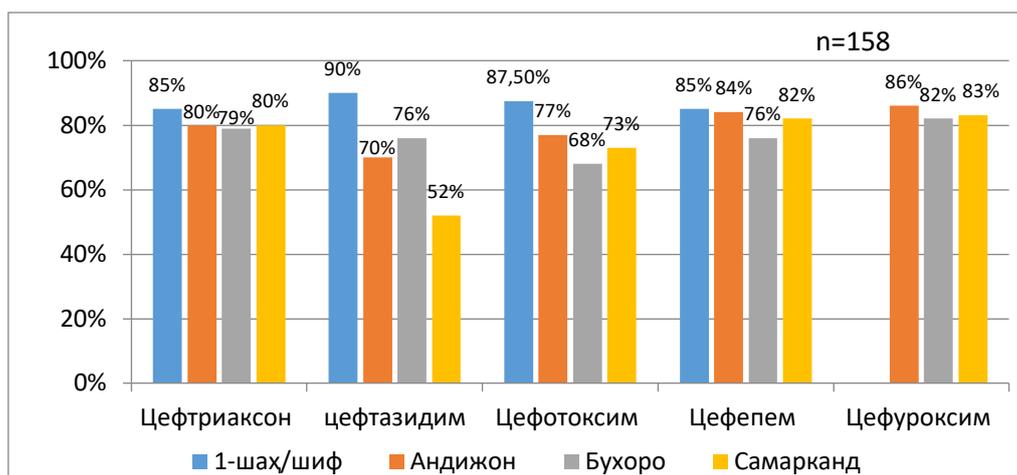
Бундан ташқари, биз уропатоген *E.coli* шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган штаммларининг республиканинг турли

минтақаларидаги антибиотикларга чидамлилигини таққосладик. Тошкентда 1-шаҳар шифохонасига ётқизилган беморлардан ва илгари Андижон, Самарқанд, Бухоро вилоят тиббий марказларида даволанган (Республика ихтисослаштирилган Урология илмий-амалий тиббиёт марказига госпитализация қилинган) беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларда чидамлик таҳлили ўтказилди. Олинган маълумотларга кўра (9-10расм), урта ингибир ҳимояланган пенициллинлар, жумладан, амоксиклав барча ўрганилган объектларда самарасиз эди.-86% дан -96% гача.



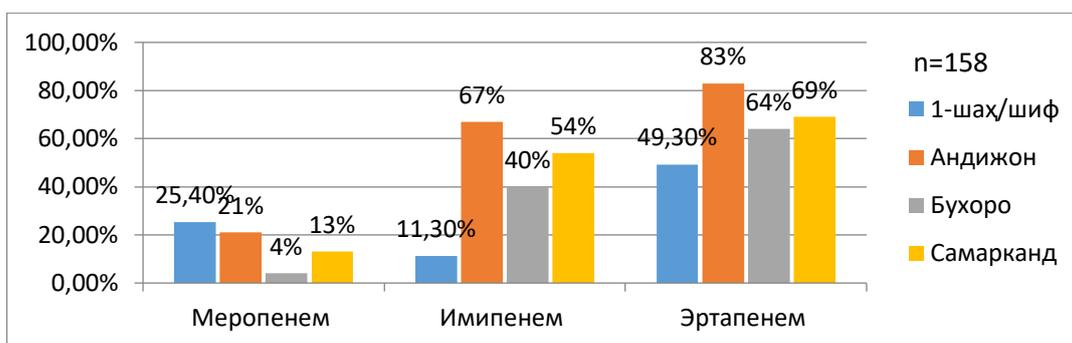
9-расм. Турли ҳудудлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларининг пенициллин антибиотикларига турғунлигининг қиёсий таҳлили натижалари (%да)

Барча ўрганилган уроштаммлар 3-авлод цефалоспоринлар учун чидамлилигининг юқори даражаси (70% дан 90% гача) аниқланганлик таҳлил натижалари қўйидаги 10-расмда келтирилган.



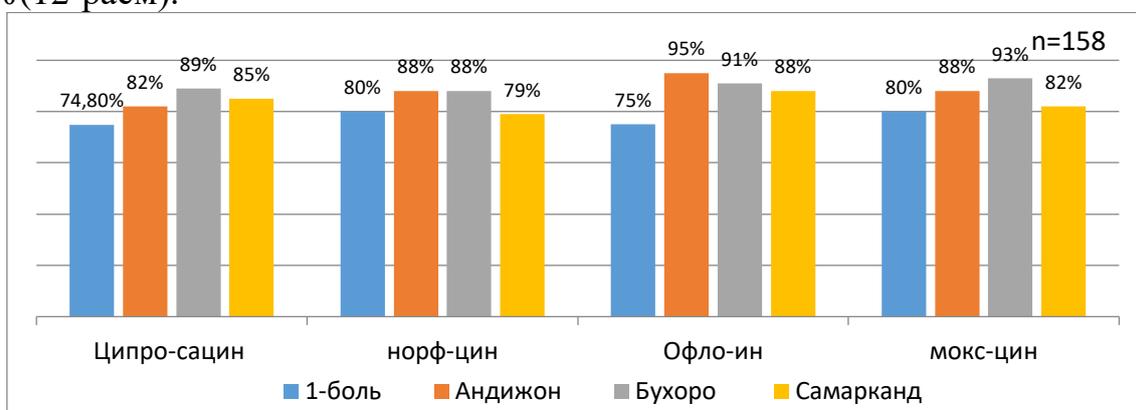
10-расм. Турли ҳудудлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларининг цефалоспорин антибиотикларга турғунлигининг қиёсий таҳлил натижалари (%да)

Карбапенемлардан (11-расм) меропенем энг фаол бўлган; имипенемга қаршилиқ турли ҳудудларда кескин фарқ қилган - Тошкентда 11,3% дан Андижонда 67% гача.



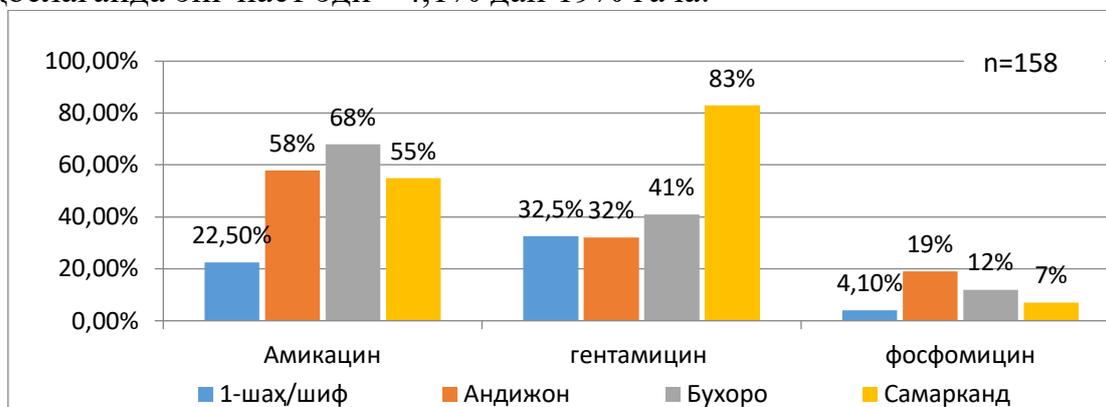
11-расм. Турли хуудлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларининг карбапенем антибиотикларига турғунлигининг киёсий тахлил натижалари (%да)

Аммо минтақадан қатъий назар, ўрганилган 4 та фторхинолонларга нисбатан эшерихийнинг энг юқори чидамлилиқ даражаси аниқланди - 74% - 95%(12-расм).



12-расм. Турли хуудлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларининг фторхинолон антибиотикларига турғунлигининг киёсий тахлил натижалари (%да)

Амикацинларга турғунлик (Тошкент шаҳридан ташқари 22,5%) минтақаларда 55% дан 70% гача бўлган, аммо у энг фаол антибактериал препаратлардан бири сифатида маълум (13-расм). Барча ўрганилган антибиотиклардан фосфомицин энг фаол бўлиб чиқди, уропатоген эшерихийда ушбу препаратга турғунлик бошқа антимикроб дорилар билан таққослаганда энг паст эди - 4,1% дан 19% гача.



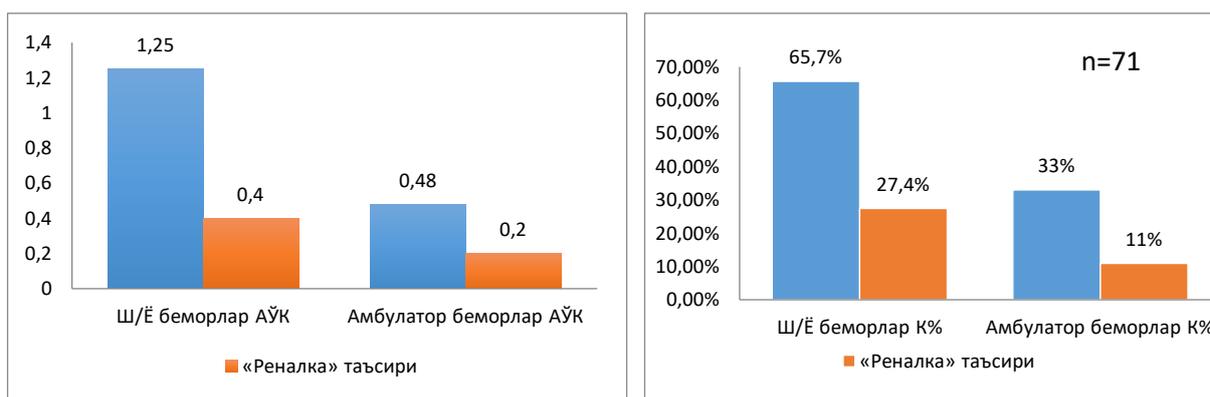
13-расм. Турли хуудлардан ажратилган уропатоген *E.coli* штаммларининг аминогликозид антибиотикларига турғунлигининг киёсий тахлил натижалари (%да)

Диссертациянинг «Уропатоген *E.coli* штамmlарига қарши «Реналка» фитопрепаратининг *in vitro* шароитида фаоллиги» деб номланган олтинчи бобида Реналка фитопрепаратининг сийдик йўллари инфекцияси билан касалланган беморлардан ажратилган изолятларга нисбатан антимикроб ва шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлар ажратилган *E.coli* уроштаммлари адгезивлигига қарши фаоллиги тўғрисидаги маълумотларнинг таҳлил натижалари келтирилган.

Ишлаб чиқарувчиларнинг кўрсатмаларига кўра, «The Himalaya Drug Company» Макали, (Бангалор, Ҳиндистон) яллиғланишга қарши, диуретик ва уро-антисептик хусусиятларга эга бўлган Реналка фитопрепаратининг сийдик йўллари инфекциялари учун самарадорлигини *in vitro* ўрганиш амалий қизиқиш уйғотди. Биринчи босқичда маҳаллий ва суюлтирилган препаратнинг уропатоген *E. coli*, *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* ва шу турга мансуб штамmlарига 3 хил вариантда (2 қаттиқ ва суюқ муҳитларда) микробларга қарши таъсирини ўрганиш усули ишлаб чиқилди. Барча вариантларда ўрганилган изолятлар манфий натижа кўрсатди.

Кейинги босқичда икки тоифадаги беморлардан ажратилган уропатоген *E.coli* нинг адгезивлик (вирулентлик) омилларига «Реналка» фитопрепаратининг қарши таъсир қилишини аниқлаш учун кўшимча тажрибалар ўтказилди. Адгезивлик фаоллигини аниқлашда келтирилган натижалар назорат сифатида ишлатилган (4-боб, 2-расмга қаранг).

Реналка препаратнинг уропатоген эшерихийнинг шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган штамmlарига энг муҳим антиадгезив таъсири ўртача адгезивланиш кўрсаткичига нисбатан кузатилган (14-расм) - адгезивланган эшерихийнинг ўртача даражаси 5 баравар камайди (назоратдаги 1,25 дан тажрибада 0,25 гача).



14-расм. Реналка фитопрепаратининг уропатоген *E.coli* шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган штамmlарига қарши антиадгезив самарадорлиги

Амбулатор шароитда ушбу кўрсаткич 0,48 дан 0,22 гача (2,1 баравар) камайди. Реналка таъсири остида шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган *E.coli* уроштаммларида фаол эритроцитлар сонининг (K%) 2,4 баравар камайиши 65,7% дан 27,4% гача кузатилган, аммо бу пасайиш янада

сезиларли амбулатор беморлардан ажратилган изолятларида аниқланди. К% 33,05 дан 11,2% гача - 2,9 марта.

«Реналка» фитопрепарати таъсирида адгезивликнинг иккала кўрсаткичи ҳам сезиларли даражада пасайган, лекин бу шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган изолятларни ўрганишда адгезияланиш ўртача кўрсаткичига нисбатан - 5 марта (назоратдаги 1,25 дан тажрибада 0,25 гача) сезиларли. Олинган маълумотлар фитопрепаратнинг юқори антиадгезияга қарши хусусиятларини, шунингдек препаратнинг уропатоген эшерихийнинг ҳам шифохонага ётқизилган, ҳам амбулатор беморлардан ажратилган штамmlарини адгезияланишини камайтириш қобилиятини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Касаллик кўзгатувчиларига қарши маҳаллий бактериофагларнинг in vitro шароитида самарадорлиги**» деб номланган еттинчи бобида эшерихиоз бактериофагини тажрибавий сериясининг уропатоген *E.coli* штамmlарига қарши ва стафилококк бактериофагининг амбулатор беморлардан ажратилган *S.aureus* штамmlарига қарши in vitro шароитида самарадорлигини ўрганиш натижалари баён этилган.

Биринчи босқичда ишлаб чиқарилган эшерихий бактериофагининг тажриба серияси («AZIYA IMMUNOPREPARAT» МЧЖ ишлаб чиқариш корхонаси) уропатоген *E.coli* га қарши махсуслиги ва сезгирлиги in vitro синовдан ўтказилди.

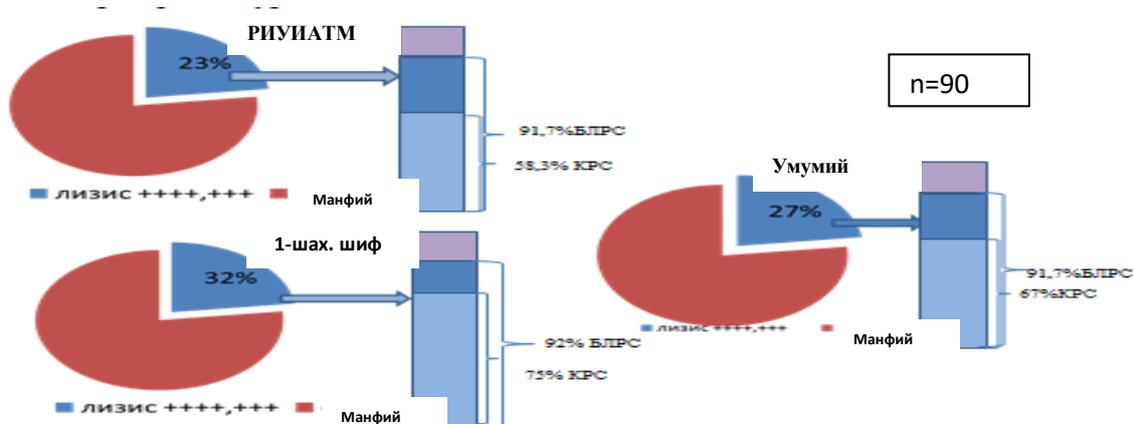
Жами шифохонага ётқизилган 90 та беморлардан ажратилган *E.coli* уроштаммлари текширилди. Антибиотикларга турғунлик EUCAST (2018) тавсиялари бўйича синовдан ўтказилди, сезгирлик Оттонинг тўрт балли шкалада томчилатиш усулида аниқланди. Махсуслигини назорат қилиш учун қуйидаги штамmlар ёрдамида аниқланди: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Тайёрланган фаг антибиотикларга чидамли эшерихияларга қай даражада таъсир қилишини аниқлаш муҳим ҳисобланади. Грам-манфий бактериялар учун энг кенг тарқалган турғунлик механизми ферментатив инактивация бўлганлиги сабабли, ўрганилган *E.coli* ларга фаг таъсири натижаларини кенг спектрдаги беталактамаза ишлаб чиқаришини аниқловчи фенотипик скрининг усул таҳлил натижалари билан таққосладик. Ушбу текширув учун фақат *E.coli* нинг фаг таъсирида +++++ ва +++ учун тўлиқ лизис берган штамmlарини танладик.

Эшерихий штамmlарининг бактериофаг таъсирида лизиснинг тўлиқ манфийлиги, фагнинг самарасизлиги (-) ўртача 30,0% ҳолатда кузатилди. Ушбу манфий таҳлил натижалари Рес Урология марказида 1-шаҳар шифохонасига нисбатан бир оз юқори – 28,0% ва 32,0%. (15-расм).

Пенициллинлар ва цефалоспоринларга чидамли кенг спектрдаги беталактамаза *E.coli* штамmlарининг деярли барчаси (91,7%) синовдан ўтган фаг томонидан лизисга учраган. Сийдик йўллари инъекциялари билан оғриган беморларда маҳаллий эшерихий бактериофагларини даволов ва профилактик равишда қўллаш жуда катта истиқболларга эга. Бу айниқса, энг кенг тарқалган сийдик йўллари инфекциялари- асоратсиз цистит ва пиелонефрит билан

оғриган беморларни даволашда бактериофаг антибиотикларни тўлиқ ўрнини босиши мумкин. Бунинг учун фагнинг ишлаб чиқариш партияларини маҳаллий клиник *E.coli* штаммлари билан янада бойитиш зарур.



15-расм. in vitro шароитида маҳаллий бактериофагларнинг инфекция кўзгатувчиларига қарши самарадорлиги ўрганиш натижалари

Ишнинг кейинги босқичи худди шу ишлаб чиқаришдаги тижорат стафилококк бактериофаги («AZIYA IMMUNOPREPARAT» МЧЖ)нинг фаолиятини ўрганишга бағишланган эди. «Vitros Diagnostics» МЧЖ хусусий лаборатор диагностика марказига мурожаат қилинган амбулатор бемор биоматериалларини ўргандик. Барча ўрганилган штаммлар *S.aureus* турларининг хусусиятларига мос келди.

Бактериофагнинг ўзига хос хусусияти *Staphylococcus* назорат турлари (*S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.warnerii*, *S.saprophyticus*) ва *Enterococcus faecalis* га нисбатан лизис майдонларининг йўқлиги билан аниқланди.

Жами 132 *S.aureus* изоляциялари тадқиқотга киритилган. Кўпгина штаммлар беморларнинг 3та локусдан ўткир нафас йўллари касалликларида 43та-томоқдан ва 21та- бурундан, 33та-сийдик йўллари инфекциясига чалинган беморларнинг пешобидан ва баъзи ҳолларда бошқа биоматериаллардан ажратилган.

3-жадвал

Стафилококк бактериофагининг амбулатор беморлардан ажратилган *S.aureus* (MRSA ва MSSA) ларини лизислаш фаоллиги

<i>S.aureus</i>	Ўрганилган штаммлар	Умумий мусбат натижалар +, +, +, +, +	Умумий манфий натижалар ++, +/-; -
MRSA	37	28-75,6%	9 -24,4%
MSSA	95	74 -76,7%	21-22,2%
Умумий	132	102 -76,5%	30 – 23,5%

Стафилококкларга қарши бактериофагнинг самарадорлиги бўйича 132 та изолятдан 76,5 % (102 штамм) стафилококк штаммлари сезгирликни номоён қилган бўлса, қолган 30 штаммда самарадорлик аниқланмади.

Манфий натижалар иккита гуруҳда ҳам деярли бир хил натижаларни номоён қилди. Умуман, MSSA ва MRSA штаммлари фагларга сезгирлиги деярли бир хил - 75,6% ва 76,7%.

Шундай қилиб, маҳаллий стафилококк бактериофаги ўзини турли хил локализациядаги стафилококклар келтириб чиқарган касалликларни даволаш ва олдини олиш учун самарали дори сифатида номоён қилди.

ХУЛОСАЛАР

«Ўзбекистонда урологик инфекция бактериал кўзгатувчилари, уларнинг патогенлик омиллари ва антибиотикларига турғунлигини фено – ва генотипик текшириш усуллари ёрдамида аниқлаш» номли диссертация устида олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар қилинди:

1. Турли хил тиббиёт муассасаларида сийдик йўллари инфекциялари билан касалланган беморларнинг пешобида аниқланган микроорганизмларнинг авлод ва турларининг таркиби сезиларли даражада фарқ қилади, шунга қарамасдан *E.coli* турларининг уропатоген вариантларида доминант эканлиги аниқланди;

2. Сийдик йўллари инфекциялари ташхиси қўйилган тиббий муассасаларда даволанаётган беморлар (кўп ҳолларда бир нечта патология – асроатли пиелонефрит, сийдик тош касалликлари, сийдик пуфаги ўсимтаси ва б.) дан ажратилган *E. coli* нинг вирулентлиги юқори адгезивлик потенциали билан боғлиқлиги фенотипик ва генотипик текширишда тасдиқланган (papC гени 79,2%). Амбулатор шароитда даволанганаётган беморлардан ажратилган эшерихий уроштаммлари адгезивлик кўрсаткичи камроқ;

3. Амбулатория шароитида даволанган беморлардан ажратиб олинган *E.coli* штамларининг перорал беталактамларига юқори даражада қаршилик - цефиксим (81,0%) ва цефтибутен (93,2%). Фенотипик тасдиқловчи тестларда 78,1% *E.coli* штаммлари кенг спектрдаги беталактамаза ишлаб чиқарувчилари деб таснифланган (комбинирланган диск усули); карбапенемазалар ишлаб чиқарувчи (Blue-Carba усули) - штаммларнинг 50,0% ни ташкил қилди;

4. ПЗР томонидан фақат карбапенемаза синфининг генлари учун ўрганилган *E.coli* уроштаммларида 33,3% металбеталактамаза генлари - NDM-1- ва VIM генлари бўлган. NDM-1 ва VIM генлари бўлган барча *E.coli* штаммлари Blue – Carba фенотипик усулида ижобий бўлди, бу эса карбапенем антибиотикларига қаршиликни аниқлаш учун мунтазам равишда Blue – Carba дан кенг фойдаланиш имкониятини кўрсатади;

5. Уропатоген *E.coli* шифохонага ётқизилган сийдик йўллари инфекциялари беморлардан ажратилган штамларида амбулатор беморлардан ажратилган уроштаммларига нисбатан антибиотикларга турғунлиги юқори.

Шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган *E.coli* уроштамларда барча текширилган цефалоспоринларга (10% дан 15% гача) ва амокциклавга нисбатан (5,5%) энг паст сезувчанлик, меропенемга нисбатан сезгирлик фаол 72,5%, эртапенемга сезгирлик 37,5% ни ташкил этган. Шифохонага ётқизилган ва амбулатор беморлардан ажратилган эшерихия уроштамларининг 100% ҳолларда нитрофурантоинга, 95,7% - 95,9% гача фосфомицинга сезгир бўлиб, амикацин учун - 77,5% ва 72,3% ни ташкил қилган;

6. Ўзбекистоннинг турли минтақаларидан ажратилган *E.coli* уроштамларининг антибиотикларга турғунлиги таҳлилида турли хил натижаларни номоён қилди;

7. Уропатоген *E.coli* га қарши «Реналка» фитопрепаратининг юқори антиадгезив фаоллиги кўрсатилган, бу амбулатор беморларга (2,2 маротаба) нисбатан шифохонага ётқизилган беморлардан ажратилган штаммларда (3,1 маротаба) сезиларли даражада юқори эканлиги исботланган. Шу билан бирга, «Реналка» сийдик йўллари инфекцияларининг энг кенг тарқалган патогенларига - *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ва *S.aureus* га сезиларли даражада антимиқроб таъсир кўрсатмайди;

8. Ўзбекистонда ишлаб чиқарилаётган эшерихий бактериофагининг тажриба сериялари махсуслиги юқоридир, чунки улар энтеробактерияларнинг бошқа турларини лизисламайди, аммо лизис фаоллигининг доираси паст, бу фагнинг янги маҳаллий ирқларини жорий этиш орқали янада такомиллаштиришни талаб қилади (ёки мавжудларини мослаштириш). Шу билан бирга, 91,7% да синовдан ўтган фаг, кенг спектрдаги беталактамаза ишлаб чиқариш билан *E.coli* га қарши максимал литик фаолликка эга (++++, +++), бу фагни кейинги ривожланишининг юқори истиқболларини кўрсатади;

9. *S. aureus* га қарши стафилококк бактериофагининг махсусликка эга эканлиги ва *Staphylococcus*нинг бошқа турлари лизисига учратмаганлиги аниқланди, шунингдек, стафилококкнинг MSSA ва MRSA турини лизис фаоллиги деярли бир хил бўлганлиги аниқланди, ўртача 76,5% ни ташкил этган.

**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**

САПАЕВА ФИРУЗА РУЗУМБАЕВНА

**БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВОЗБУДИТЕЛИ УРОИНФЕКЦИЙ В
УЗБЕКИСТАНЕ, ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ И УСТОЙЧИВОСТЬ
К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
ФЕНО- И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**

03.00.04 – Микробиология и вирусология

**АВТОРЕФЕРАТ
ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ–2023

Тема докторской диссертации (DSc) по биологическим наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2021.3.DSc/B148.

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 консультант: **Исхакова Халида Ильхамовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Эшбоев Эгамберди Хусанович**
доктор медицинских наук, профессор

Миралимова Шахло Мирджамолвна
доктор биологических наук

Ахмедов Рустам Носирович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Российская Федерация)**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 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 «_____» _____ 2023 г.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2023 г.)

Л.Н. Гуйчиев

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 наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире наблюдается неуклонная тенденция к росту числа инфекций мочевыводящих путей и увеличение количества больных, как в развитых, так и в развивающихся странах. В том числе, заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, в частности «...рост числа инфекций мочевыводящих путей, их тяжесть и в связи с этим снижение качества жизни больных стали одной из медико-социальных проблем»¹. Согласно данным современной медицины, возбудители инфекций мочевыводящих путей обладают способностью очень быстро передавать гены патогенности и резистентности близкородственным микроорганизмам. Кроме этого, постоянный селективный прессинг антибиотиков во внутрибольничной среде, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, приводит к более широкому распространению и быстрой эволюции новейших механизмов резистентности в медицинских учреждениях. В связи с этим, применение современных методов своевременной и ранней диагностики инфекций мочевыводящих путей, улучшение процессов лечения и профилактики, предотвращение случаев летального исхода остаются приоритетными направлениями в научных исследованиях.

Во всем мире проводится ряд исследований по достижению эффективного лечения с изучением устойчивости проблемных бактериальных патогенов инфекций мочевыводящих путей к противомикробным препаратам. В связи с этим, на основе ретроспективного анализа этиологии инфекций мочевыводящих путей в регионе, изучена распространенность уропатогенных *Escherichia spp.*, биохимические свойства, факторы вирулентности, а также проведен сравнительный анализ приобретенной антибиотикорезистентности уропатогенных *Escherichia coli* к современным антибактериальным препаратам с выявлением механизмов резистентности различных фенотипов.

В настоящее время в нашей стране проводятся исследования по совершенствованию системы социальной защиты и здравоохранения, в том числе по определению причины формирования резистентности уропатогенных штаммов, выделенных от больных с инфекциями мочевыводящих путей к антибактериальным препаратам. Поставлен ряд задач в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», отмечено «...повышение эффективности, качества и доступности медицинского обслуживания в стране, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний»². В связи с этим, особое значение имеет дальнейшая разработка простых и недорогих

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

² УП-5590-сон 07.12.2018. О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан

фенотипических методов выявления факторов вирулентности инфекций мочевыводящих путей, чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, усовершенствование альтернативных препаратов - бактериофагов и фитопрепаратов, а также антибактериального лечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени послужит выполнению задач, в указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, Постановлении Президента Республики Узбекистан, № ПП-4790 «О мерах по организации деятельности службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья республики Узбекистан» от 27 июля 2020 года, № ПП-4159 «Об организационных мерах по внедрению передового зарубежного опыта в реформировании системы здравоохранения» от 5 февраля 2019 года, а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных исследований по теме диссертации.³

Ряд научных исследований, направленных на диагностику инфекций мочевыводящих путей, лечебные мероприятия и мониторинг формирования антимикробной резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей, проводится ведущими мировыми научными центрами и высшими учебными заведениями, в том числе European Association of Urology (Нидерландия); American Society for Microbiology (ASM, США); British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, Великобритания); Australian Infectious Diseases Research Centre (Австралия); Institute for Hygiene, University of Münster, (Германия), World Health Organization (ВОЗ, Женева), Robert Koch Institute, Wernigerode, (Германия); a Department of Clinical Microbiology, (Китай); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC, Европа), The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, Европа); European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC, Европа), научно-методический центр мониторинга антибиотикорезистентности Федерального агентства здравоохранения и социального развития (ЦМАР, Россия) на базе Смоленской государственной медицинской академии; Проводится в Республиканском центре научно-практической медицины специализированной эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней, Центрах повышения квалификации медицинских работников (Узбекистан).

Проводится ряд исследований для решения практического решения проблемы резистентности возбудителей инфекций мочевыводящих путей к

³Обзор зарубежных исследований по теме диссертации www.bu.edu/; <https://uroweb.org/> <https://asm.org/>
<https://bsac.org.uk/> <https://aidrc.org.au/> <https://www.uni-muenster.de/en/>
<https://www.who.int/><https://www.rki.de/><https://www.eucast.org/><https://www.ema.europa.eu/><http://www.microbiology.ru/><http://med.uz/infectology/> и на основании других источников.

антимикробным препаратам, исходя из механизма формирования резистентности к антимикробным препаратам возбудителей, вызывающих урологические инфекции (American Society for Microbiology, ASM, США). ; бактериофаги как альтернатива антибиотикам (Европейская ассоциация урологов, Нидерланды); Европейский комитет по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST, Европа); Европейский надзор за потреблением противомикробных препаратов (ESAC)), доказана устойчивость микроорганизмов к фторхинолонам, цефалоспориновым антибиотикам (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Россия); проведена оценка фенотипического и генотипического описания возбудителей острых кишечных инфекций (Республиканский центр специализированной эпидемиологии, микробиологии, научно-практической медицины инфекционных и паразитарных болезней, Узбекистан), определение факторов вирулентности бактериальных возбудителей урологических инфекций и резистентности к противомикробным препаратам с использованием фенотипических и генотипических методов (Центр развития квалификации медицинских работников, Узбекистан).

Оценка этиологической структуры урологических инфекций и проблемы вирулентности и резистентности уропатогенной *E.coli*, преобладающей среди возбудителей, проводится по ряду приоритетных направлений, в том числе: изучение антибиотикочувствительности уропатогенной *E.coli* штаммы, выделенные от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей; Оценка плазмидного профиля *E.coli*; Определение генов резистентности к β -лактамам антибиотикам - карбапенам в генах *E.coli*; Идентификация профилей генов резистентности в плазмидных штаммах *E.coli* и усовершенствование микробиологического тестирования для определения этиологии инфекционных заболеваний мочевыводящих путей.

Степень изученности проблемы. В многочисленных работах установлена высокая доля инфекций мочевыводящих путей в урологической практике, оценена роль инфекций мочевыводящих путей в структуре внебольничных и внутрибольничных инфекций (Liu Shiwei и др.2013). Исследована видовая структура бактериальных возбудителей инфекций мочевыводящих путей и установлена доминирующая роль *E.coli* (Foxman B., 2010; Nabet C, и др. 2014;Talan D.A. и др., 2016;). Изучена вирулентность уропатогенных эшерихий (Matthew A. и др, 2010;. Wafaa A и др. 2015, Jalalil H.R и др. 2015, McLellan L.K. 2016) и большое внимание уделено адгезивным свойствам возбудителя (Аmineва Э.М., 2013, Иванова Е.И. и др., 2015; Хренов с соавт. 2016; Oliveira F.A. и др., 2011). Во многих публикациях представлены результаты генно-молекулярных исследований факторов вирулентности (Flores-Mireles A.L. 2015, Kumar M.S., 2015). Приведены основные сведения по диагностике микроорганизмов с использованием технологии MALDI-TOF MS (Аmineва П.Г. и др., 2018, Глушанова Н.А. и др ,2018, Припутневич Т.В с соавт. 2016, Попов и др 2016, Ford B.A., и др. 2013). Многочисленные работы

посвящены антибиотикоустойчивости уропатогенов - изолятов от больных инфекций мочевыводящих путей (Агеевец В.А, 2016, Козлов Р.С. и др, 2018, Bader M.S.et al., 2017, Lutgring J.D., et al.2016, Mazzariol A.et al.,2017, Majeed A.et al., 2017, Kranz J., et al.2018, Stapleton P.J.et al.2017). Большое внимание уделено классу беталактамов и механизмам резистентности к ним уропатогенов (Козлов Р.С. и др., 2018; Полищук А.Г.и др. 2017; Lob S.H.et al.,2016; Honda H.et al.2017, SchauflerK.et al.2016,). В последние годы, на фоне беспрецедентного роста антибиотикорезистентности микроорганизмов, исследователи все чаще обращаются к альтернативным методам лечения уроинфекций- бактериофагам и фитопрепаратам (Каримова Ф. и др., 2013; ПерепановаТ.С., и др., 2018, Athanasios K., et al., 2019, Naber K.G.et al. 2014; Kutateladze,A., 2016, Pelfrene E.,et al.2016; 2018 Scholten R.J.,et al.2018).

Таким образом, учитывая результаты многолетних исследований в стране и за рубежом, необходимо повысить эффективность современных аспектов выявления и профилактики урологических инфекций с дальнейшим изучением факторов вирулентности и резистентности к антибиотикам фено-генотипическими методами. Следовательно, изучение факторов вирулентности бактериальных возбудителей урологических инфекций и их резистентности к современным антибиотикам особенно важно и актуально.

Связь темы диссертационного исследования с планами научно–исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнялась в рамках Государственной научно - технической программы № Минздрав-Ф-034; ПФИ-б. «Регионарные особенности патогенных для человека эшерихий: изучение фено-и генотипов по факторам вирулентности, резистентности к антибиотикам и определение эффективности альтернативных препаратов (фитопрепаратов)» Центром развития профессиональной квалификации медицинских работников в период 2017-2020 годы.

Целью исследования является оптимизация фено-и генотипических методов выявления факторов вирулентности и устойчивость к антимикробным препаратам бактериальных возбудителей уроинфекций.

Задачи исследования

определить этиологически значимые микроорганизмы, вызывающие внегоспитальные и внутригоспитальные ИМП;

определить основные факторы вирулентности уроштаммов *E.coli* фенотипическими и генотипическими методами;

изучить устойчивость к антибиотикам, выделенных от больных уроштаммов *E. coli*, а также оценить новый фенотипический скрининговый метод Blue-Carba;

определить гены резистентности к карбапенемным антибиотикам уропатогенных *E. coli*, выделенных от больных;

провести сравнение антибиотикорезистентности уроштаммов *E.coli* негоспитального и госпитального происхождения;

дать обобщенную оценку устойчивости внутрибольничных эшерихий к антимикробным препаратам по Республике;

определить *in vitro* антимикробную и антиадгезивную активность фитопрепарата на уропатогенные штаммы *E.coli* госпитального и негоспитального происхождения;

изучить основные параметры (специфичность и степень литической активности) опытной серии отечественного лечебного эшерихиозного бактериофага в отношении уропатогенных *E.coli*;

определить эффективность отечественного лечебного стафилококкового бактериофага по специфичности и степени литической активности в отношении разных вариантов *S. aureus* (MSSA и MRSA), выделенных из мочи и из других биоматериалов.

Объектом исследования были пациенты с инфекциями мочевыводящих путей Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра урологии (n=1983) и Ташкентской городской клинической больницы №1 (n=205) и амбулаторные пациенты ООО «Vitros diagnostics» (n = 1109).

Предметом исследования был биологический материал (моча), полученный от госпитализированных и амбулаторных больных с неосложненными и осложненными формами инфекции мочевыводящих путей. Количество выделенных из мочи и изученных уропатогенных штаммов *Escherichia coli*

Методы исследований. Для выполнения задач исследования и достижения поставленной цели использовались бактериологические (обычные диско-диффузионные и «комбинированные дисковые» методы), молекулярно-генетические (метод полимеразной цепной реакции и гель электрофорез), адгезивность (микроскопические) и статистические методы (по Урбах).

Научная новизна исследования состоит в следующем:

установлены этиологические различия инфекций, выделенных от больных, лечившихся в стационарных и амбулаторных условиях, а также установлены различия между доминированием уропатогенных *E.coli* и их резистентностью к антибиотикам;

доказана высокая устойчивость уропатогенных штаммов, выделенных от амбулаторных больных, к цефалоспориновым антибиотикам, рекомендованным для эмпирического лечения, а также высокая чувствительность к фосфомициновым и нитрофурантоиновым антибиотикам;

впервые идентифицированы гены NDM-1 и VIM, обеспечивающие устойчивость к стандартным антибиотикам, таким как меропенем, имипенем и эртапенем;

доказано наличие генов вирулентности *papC* и *fimH* у уропатогенных изолятов *E.coli* и антиадгезионная активность *in vitro* фитопрепарата «Реналка» в отношении штаммов *E.coli*, несущих эти гены;

доказано, что фаг обладает высокой лизисной активностью в отношении

S.aureus, выделенного от больных, и уропатогенной *E.coli*, продуцирующей фермент бета-лактамазы широкого спектра действия.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

был отработан в практике новый скрининговый фенотипический метод Blue-Carba для определения карбапенемаз у уроштаммов *E.coli* и других грамотрицательных бактерий и доказано, что результаты анализа можно сократить до 1-2 часов вместо 18-24 часов;

по результатам применения в работе ацидометрического метода доказано, что метод прост в исполнении, хорошо воспроизводится, не требует дорогостоящих и дефицитных реактивов.

для определения продукции бета-лактамазы расширенного спектра уропатогенными эшерихиями получены положительные результаты при использовании коммерческих комбинированных (с ингибиторами) дисков;

разработана компьютерная программа, контролирующая распространение генов устойчивости;

были разработаны и использованы в работе методики определения антимикробной и антиадгезивной активности фитопрепарата «Реналка» при воздействии на уроштаммы *E.coli* и другие грамотрицательных бактерии;

разработан метод мультиплексной ПЦР для выявления генов вирулентности *papC* и *fimH* в изолятах уропатогенной *E.coli*.

Достоверность результатов исследования основана на том, что все использованные в исследовании подходы, методы обладают широкой и количеством объектов исследования, применением современных взаимодополняющих методов диагностики -бактериологических, серологических, молекулярно-генетических и статистических методов. В тоже время, достоверность результатов основана на сопоставлении результатов, полученных в ходе исследования, с отечественными и зарубежными научными исследованиями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в доминировании уропатогенных штаммов *E.coli* среди микроорганизмов, выделенных из мочи больных с инфекцией мочевыводящих путей, наличии генов вирулентности *papC* и *fimH* у уропатогенных изолятов *E.coli*, а также генов NDM-1 и VIM, обеспечивающих устойчивость к карбапенемным антибиотикам. Показана активность фитопрепарата «Реналка» в отношении факторов адгезии внутрибольничных уропатогенных штаммов и эффективность отечественного стафилококкового бактериофага в отношении уроштаммов с продукцией, бета-лактамазы расширенного спектра, что свидетельствует о возможности более широкого использования этих препаратов в республике для лечения уроинфекций.

Практическая значимость результатов исследования объясняется применением метода фенотипического скрининга Blue-Carba при определении чувствительности грамотрицательных типов инфекций мочевыводящих путей к карбапенемным антибиотикам, сокращением результатов теста до 1-2 часов

вместо 18 часов. -24 часа, что снижает затраты на стационарное лечение.

Внедрение результатов исследования.

На основании научных результатов, полученных по определению бактериальных возбудителей урологических инфекций, патогенных факторов и резистентности к антимикробным препаратам феногенотипическими методами в Узбекистане:

На основании полученных научных результатов по определению резистентности уропатогенных эшерихий к карбапенемным антибиотикам утверждена методическая рекомендация «Быстрый и простой способ определения резистентности бактерий к карбапенемным антибиотикам» (справка Минздрава от 9 октября 2020 г. № 8 н-д/145). Данная методическая рекомендация позволяет использовать эффективные антибиотики в этиотропной терапии;

На основании полученных научных результатов по выявлению ферментов, гидролизующих бета-лактамы антибиотики уропатогенных эшерихий, утверждена методическая рекомендация «Экспресс-методы определения ферментов, гидролизующих бета-лактамы антибиотики, в бактериях» (справка Минздрава от 29 сентября 2022 г. № 8 2995). Эта научная рекомендация помогла усовершенствовать метод повторного подтверждения штаммов с подозрением на устойчивость к бета-лактамам антибиотикам в соответствии со стандартами EUCAST, что позволило провести клиническую интерпретацию результатов резистентности к бета-лактамам и оптимизировать этиологически обоснованное лечение;

Научные результаты, полученные по практическому применению быстрого и простого метода определения резистентности бактерий к карбапенемным антибиотикам, а также экспресс-методов выявления в бактериях ферментов, гидролизующих бета-лактамы антибиотики, нашли применение в практике здравоохранения, в том числе Введены в деятельность управления СЭО и СОЗ Ташкентской и Хорезмской областей, Республиканский научный центр скорой медицинской помощи, «Vitros diagnostics» Бактериологические лаборатории ООО (справка Минздрава от 17 мая 2021 года. № 8н-з/160). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило повысить эффективность ранней диагностики и лечения заболевания, улучшить качество жизни больных и уменьшить осложнения заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждались на 10 научных конференциях, в том числе на 3 международных и 7 республиканских научных конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 24 научных работ, в том числе 12 журнальных статей, из них 8 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения,

семи глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 144 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований по приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, полученные результаты обоснованы, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Роль уропатогенных эшерихии в развитие инфекций мочевыводящих путей и современные представления формирования механизмов резистентности»** представлен обзор данных литературы по затронутым в исследовании вопросам, которая посвящена значению инфекций мочевыводящих путей в урологической практике, этиологии, методам молекулярно-генетического исследования уропатогенных эшерихий, катетерным инфекциям мочевыводящих путей, антибиотикорезистентности, использованию бактериофагов и фитопрепаратов в лечении инфекций мочевыводящих путей. Анализ литературы освещает роль уроинфекций в урологической практике, их этиологию, адгезию основного возбудителя инфекции - уропатогена *E.coli*, факторы антибиотикорезистентности. Описана эффективность бактериофагов и фитопрепаратов как альтернативы антибиотикам. В данной главе также представлена информация о современных подходах к микробиологической диагностике и методах, используемых в повседневной практике бактериологических лабораторий MALDI-TOF масс-спектрометрической диагностики. Методы фено- и генотипического исследования патогенных факторов и антибиотического застоя урологических инфекций

Во второй главе диссертации под названием **«Материалы и методы микробиологического исследования уропатогенных эшерихии»** представлены исследовательские материалы и методы и методические подходы, обеспечивающие исследование. Описаны материалы и методы исследования для отбора проб, культуральной идентификации, повторной идентификации с использованием современной технологии MALDI-TOF MS, фено-генотипического тестирования факторов патогенности и антибиотикорезистентности. Выделение и первичная идентификация штаммов возбудителей болезней мочевыводящих путей от амбулаторных больных с целью сбора экспериментальных музейных культур в бактериологической лаборатории Центра развития профессиональной квалификация медицинских работников, выделение и первичная идентификация штаммов инфекций мочевыводящих путей, выделенных от

госпитализированных больных в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре урологии (далее Рес. Урология) и бактериологической лаборатории 1-й Ташкентской городской больницы, полный анализ выделенных микроорганизмов, определение их резистентности к антибиотикам, современный анализ (международные требования и стандарты) методики проводились на кафедре микробиологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников. Проанализированы морфологические, тинкториальные, биохимические свойства выделенных культур. Обычный диско-диффузионный метод (ДДМ), придающий антибиотикам первоначальные свойства, а также на основе модифицированных методов Blue-Carba в результате исследований. Выделенные стабильные штаммы идентифицировали с использованием наборов методом ПЦР (ПЦР в реальном времени). Вирулентные факторы инфекций мочевыводящих путей госпитальных и амбулаторных штаммов, в том числе адгезия и активность в отношении них фитопрепарата «Реналка» изучалось методом В.И. Брилис (1986). Гены адгезии определяли методом ПЦР-гель-электрофореза. Методом Отто определяли чувствительность местного экспериментального эшерихиозного бактериофага к уропатогенным штаммам *E.coli*, выделенных от госпитализированных больных, и стафилококкового бактериофага к стафилококкам, выделенным от амбулаторных больных.

Третья глава диссертации озаглавлена **«Результаты идентификации основных возбудителей ИМП и этиологическая структура ИМП внебольничного и внутрибольничного происхождения»** описаны фенотипические особенности инфекций мочевыводящих путей и результаты этиологического сравнения их типов, выделенных от стационарных и амбулаторных больных.

При анализе результатов бак. исследования в 3-х лечебно-профилактических учреждениях (РСНПМ Центр Урология, 1-городская больница, ООО «Vitros diagnostics») из общего количества (3298) обследованных больных у 49% обнаружен рост микроорганизмов диагностических титрах (10^{*3-5} и выше) и эти показатели не имели больших различий в разных лечебно-профилактических учреждениях. Все выделенные из мочи микроорганизмы были разделены на три разнородные группы – грамотрицательные – 1494(92,1%), грамположительные – 78(4,8%) и кандиды – 51(3,1%).

При этом во всех 3-х учреждениях доминировали грамотрицательные бактерии – в основном семейство энтеробактерий и ведущее место занимали *E.coli*. Как видно из рис. 1, большой разницы в высеваемости эшерихий из мочи госпитализированных и негоспитализированных больных не наблюдается.

Как отмечалось выше, даже по характеру доминирования грамотрицательных бактерии, выделенные из разных лечебно-профилактических учреждений, существенно различались. 96,5% в Рес.

Урологии, 69,2% в 1-городской больнице и 88,0% в амбулаторных условиях.

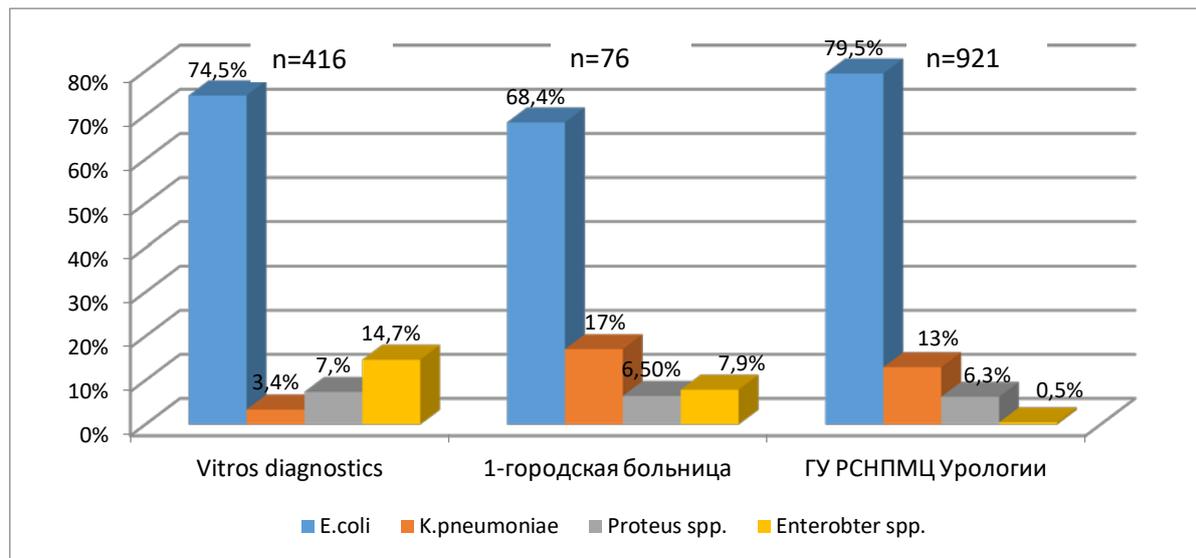


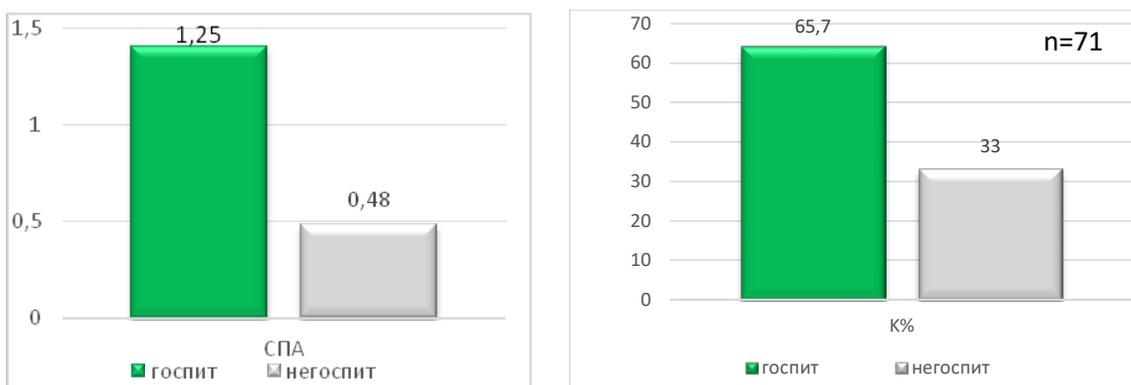
Рисунок 1. Удельная вес представителей семейства энтеробактерии возбудителей инфекций мочевыводящих путей в стационарах и поликлиниках (в %)

Результаты реидентификации в Maldi-tof MS. На оборудовании «Maldi-tof MS» повторно идентифицировано 40 уроштаммов *E.coli*, выделенных от стационарных больных. Из 8 штаммов, на которые традиционно подозревались положительные или отрицательные (+/-, -/+) реакции, 3 штамма *E.vulneris*, которые могут вызывать в окружающей среде преимущественно водный уросепсис, и 2 штамма *E.fergusonii*, вызывающих инфекций мочевыводящих путей, которые условно-патогенны, подтверждены.

В четвертой главе диссертации «**Основные факторы вирулентности уропатогенных *E.coli*, определение их адгезивных свойств фенотипическими и молекулярно-генетическими методами**» представлены результаты фенотипического определения факторов вирулентности уропатогенных *E.coli*, включая адгезию штаммов, и сравнение результатов адгезии штаммов, выделенных от госпитализированных и амбулаторных больных, и подтверждение генотипическим методом.

Уроштаммы *E. coli* (50 штаммов) тестировали фенотипически по отдельным факторам вирулентности. Так, положительные результаты в 14 % давали зону полного (β) гемолиза эритроцитов; единичные слабоположительные и сомнительные реакции были получены при исследовании желатиназы (2 штамма).

Фенотипическое исследование основного фактора вирулентности (адгезионной активности) *E.coli* (КА и СПА) выявило достоверную разницу между уропатогенными штаммами, выделенными от госпитализированных и амбулаторных больных (рис. 2).

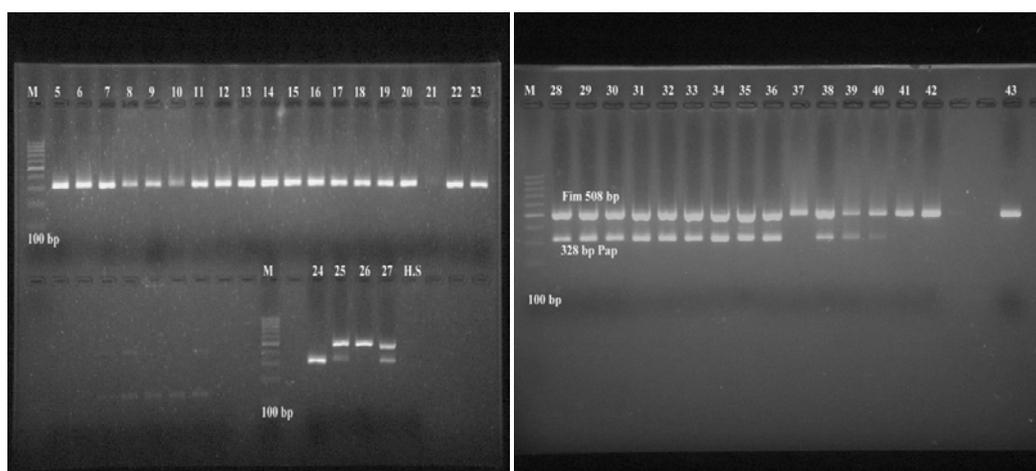


Примечание: КА-процент эритроцитов, имеющих на своей поверхности микроорганизмы, СПА- средний показатель микроорганизмов, прикрепившихся к одному эритроциту

Рисунок 2. А –СПА средний показатель адгезии, Б-КА коэффициент адгезии (в %);

Существенная разница между двумя изученными группами вполне объяснима и подтверждает известные данные о более высокой вирулентности уроштаммов, выделенных от пациентов, находящихся на стационарном лечении.

Определяли два основных гена адгезивности уроштаммов *E.coli*- *rapC* и *fimH* методом ПЦР гель-электрофореза на агарозе 2%. (рис.3)



Примечание: А. 5-27 ген *rapC*, 25-27параллельно *rapC* + *fimH*, Б. 28-43 *fimH*, 28-36, 38 *rapC*

Рисунок 3. Определение вирулентности госпитальных уропатогенных *E.coli* М (лестница ДНК 100 bp.).

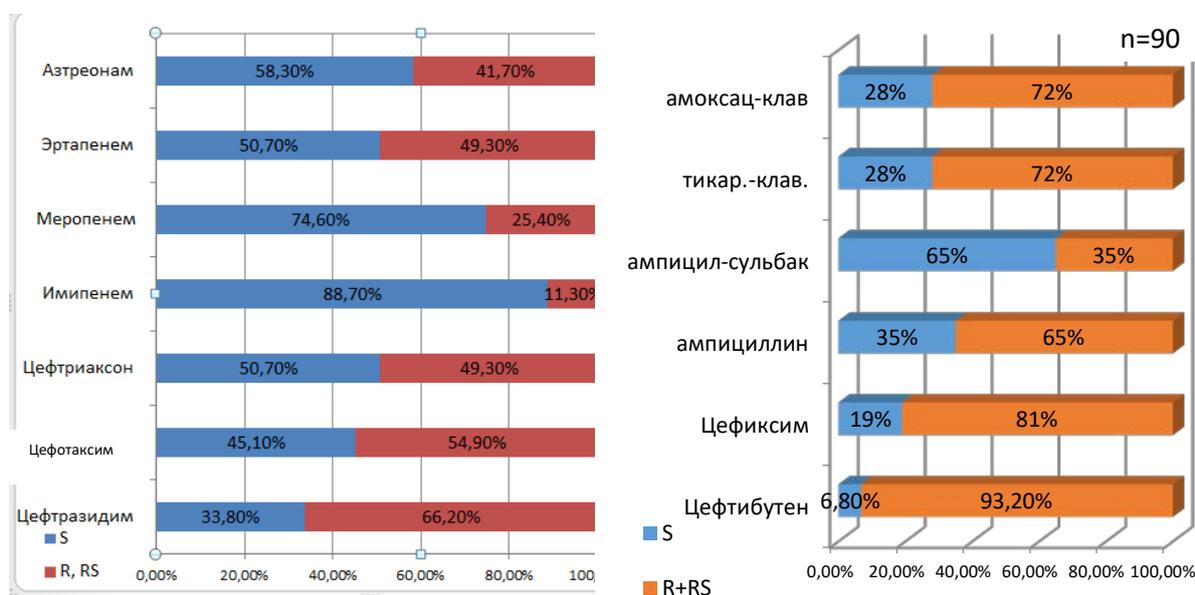
При тестировании 71 госпитального изолята *E.coli* у 4-х изолятов (5,6%) гены обнаружены не были. Среди 67-ти культур наиболее часто (31-46,4%) определялась комбинация обоих генов - *rapC* и *fimH*. Только *rapC* выявлен у 22-х (32,8%) штаммов, только ген *fimH* у 14-ми (20,8 %). Т.о., из двух изученных генов адгезивности ген *rapC* был доминирующим, поскольку обнаружен у 53 госпитальных уроштаммов из 67 положительных (79,2%).

В пятой главе диссертации посвященный на тему «**Антибиотикорезистентность *E.coli* как основного возбудителя уроинфекций**» выделены от амбулаторных и госпитализированных больных фенотипы резистентности уропатогена *E.coli* к беталактаму и другим

антибиотикам, метод их подтверждения в традиционной ДДМ, а также молекулярно-генетическими методами ПЦР описаны результаты сравнительного анализа антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов *E.coli*, выделенных от госпитализированных и амбулаторных больных.

В традиционном диско-диффузионном методе: резистентность уроштаммов к пероральным антибиотикам была высокой, особенно в отношении цефтибутена, цефексима, ампициллина и ингибиторзащищенных бета-лактамов, в том числе к амоксиклаву.

Из рис. 4 видно, при этом, уропатогенные эшерихие выделенных от амбулаторного больного, цефалоспорины- от 49,3% к цефтриаксону до 66,2% к цефтазидиму. В группе карбапенемных антибиотиков наиболее эффективными были имипенем (R 11,3%) и меропенем (R 25,3). При этом, низкая эффективность эртапенема (49,3%) и азтреонама (41,8%) относит их (по терминологии EUCAST) к «исключительным фенотипам», представляющим регионарную особенность нашего края.



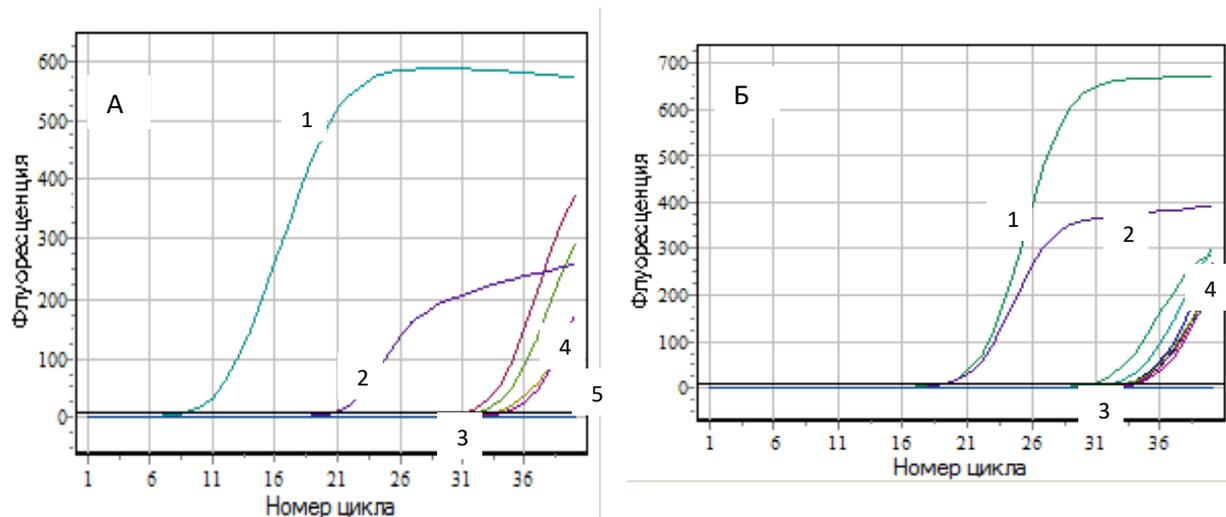
Примечание: S- чувствительный, R, RS- резистентный и умеренный устойчивый
Рисунок 4. Резистентность уропатогенных штаммов *E.coli* к бета-лактамам (%).

В соответствии с международными стандартами (EUCAST) при определении устойчивости грамотрицательного возбудителя к бета-лактамам методом диско-диффузии (ДДМ), не ограничиваясь определением чувствительности только к цефалоспорином 3-го поколения, фенотипический метод рекомендует подтверждать выработку фермента с помощью комбинированных дисков (цефалоспорин + клавулановая кислота). Согласно методике, расширение диаметра зоны задержки роста исследуемой культуры вокруг комбинированного диска в сравнении с диском без ингибитора на 5 мм и более (синергизм) свидетельствует о продукции бета-лактамазы расширенного спектра. У 25 –ти из 32-х изученных штаммов (78,1%) были получены четкие положительные результаты.

С помощью нового биохимического метода - теста Blue-Carba - была

подтверждена продукция карбапенемаз у 20 штаммов уропатогенных *E.coli*, выделенных от амбулаторных больных. Тест основан на сдвиге рН среды в кислую сторону после воздействия карбапенема (порошок имипенема) и тест-культуры. Положительные результаты получены у 10 исследованных штаммов *E.coli*.

Те же штаммы были исследованы на гены, кодирующие продукцию карбапенемаз двумя наборами -1. карбапенемаз класса металло- β -лактамаз (MBL) групп VIM, IMP и NDM-1, 2. Карбапенемаз KPC/OXA-48-FL. Гены были обнаружены у штаммов, положительных в Blue-Carba тесте.(рис.5)



Примечание: А) График накопления продуктов амплификации генов NDM-1.1 - №956; 2 - K+; 3 - *E.coli* №1036; 4 - *E.coli* №977; 5- *E.coli* №265; Б) График накопления продуктов амплификации генов VIM. 1-K+; 2- K+; 3- № *E.coli*299; 4- №956

Рисунок 5. Результаты идентификации генов резистентности к карбапенемазам с использованием *E.coli*, выделенной от госпитализированных больных, методом ПЦР (в реальном времени)

Все выявленные гены были обнаружены у штаммов, положительных в Blue-Carba тесте. Все они относились к молекулярному классу металло- β -лактамаз, всего таких штаммов было 5/33,3%. Гены NDM-1 обнаружены у 4-х штаммов эшерихий - у 3-х (265, 977, 1036) - только NDM-1, у одного (956) в сочетании с геном VIM, Только у одной культуры (299) выявлен ген VIM без сочетания с другими генами. 5 уроштаммов *E.coli* были положительны в Blue-Carba, но в ПЦР у 3-х из них (599, 997, 1022) продукты амплификации гена VIM проявлялись только после 31-го цикла амплификации.

В научных исследованиях результаты, полученные с использованием традиционного диско-диффузионного метода, с помощью метода Blue-Carba и методов молекулярно-генетического тестирования, представлены в таблицах ниже. На основании полученных результатов можно подтвердить, что метод Blue-Carba может удовлетворять требованиям по чувствительности и специфичности, а определение стабильности карбапенемаз методом Blue-Carba возможно в лаборатории, где ПЦР-анализ невозможен (таблица 1).

Таблица 1

Суммированные данные по результатам разных методов, подтвержденные генно-молекулярным исследованием

№	Карбапенемы ДДМ			Blue-Carba	Генетические исследования
	IMP	MEP	ERT		
1	S	R	R	++	bla _{NDM} *
2	S	S	RS	+	bla _{VIM} *
3	R	RS	S	++	bla _{VIM} , bla _{NDM}
4	R	RS	R	+	bla _{NDM}
5	R	S	R	+	bla _{NDM} *

Далее, внебольничные изоляты *E.coli*. были изучены на резистентность к фторхинолонам и другим антибиотикам (рис 6).

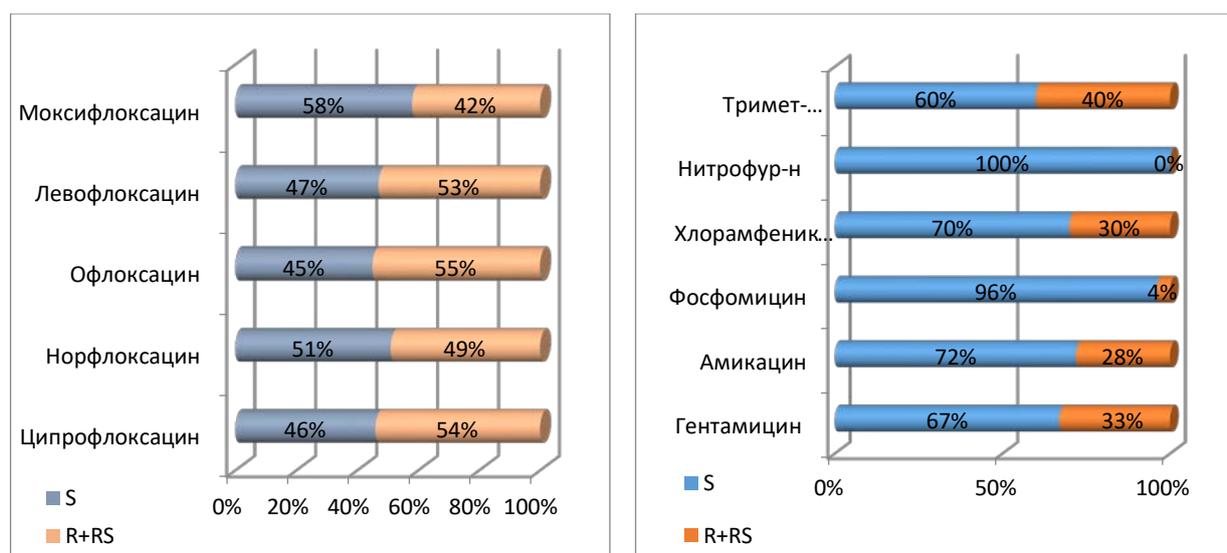


Рисунок 6. Результаты изучения устойчивости уростаммов, выделенных *E.coli* госпитализированных больных, к фторхинолонам и другим антибиотикам (%).

Все пять проверенных препаратов этого ряда (моксифлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин) показали приблизительно одинаковые результаты: чувствительные в 57,6% - 45,6%. Изучение других антимикробных препаратов показало высокую активность нитрофурантоина (и фосфомицина 100% и 95,9% чувствительных штаммов, которые рекомендуются практически во всех Руководствах и публикациях как препараты 1-й линии по лечению инфекций мочевыводящих путей).

Следующей задачей было изучить устойчивость к антибиотикам госпитальных штаммов *E.coli* (1 городская больница г. Ташкент) в сравнении с негоспитальными изолятами (ООО «Vitros diagnostics»).

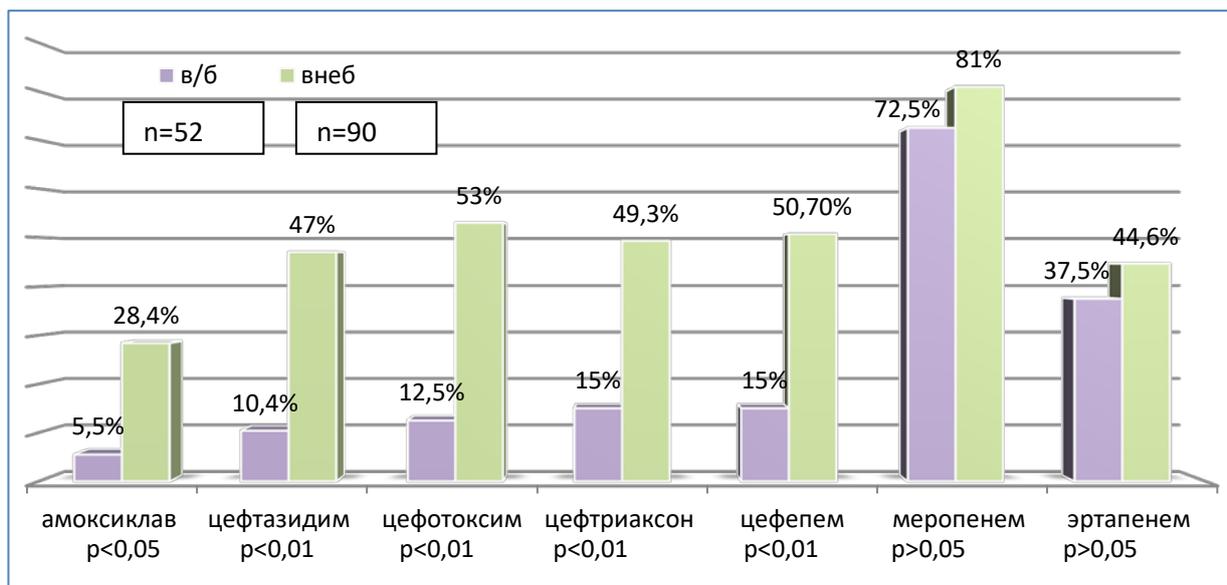


Рисунок 7. Сравнительный анализ антибиотикочувствительности внебольничных и внутрибольничных уроштаммов *E.coli* к бета-лактамам.

Рис 7 и рис 8 демонстрируют существенные различия в антибиотикорезистентности излятов от госпитализированных и негоспитализированных больных с инфекций мочевыводящих путей. Это касается и цефалоспоринов и фторхинолонов, Достоверная разница (обнаружена для всех цефалоспоринов и ципрофлоксацина и левофлоксацина ($p<0/05$ и $p<0/01$)).

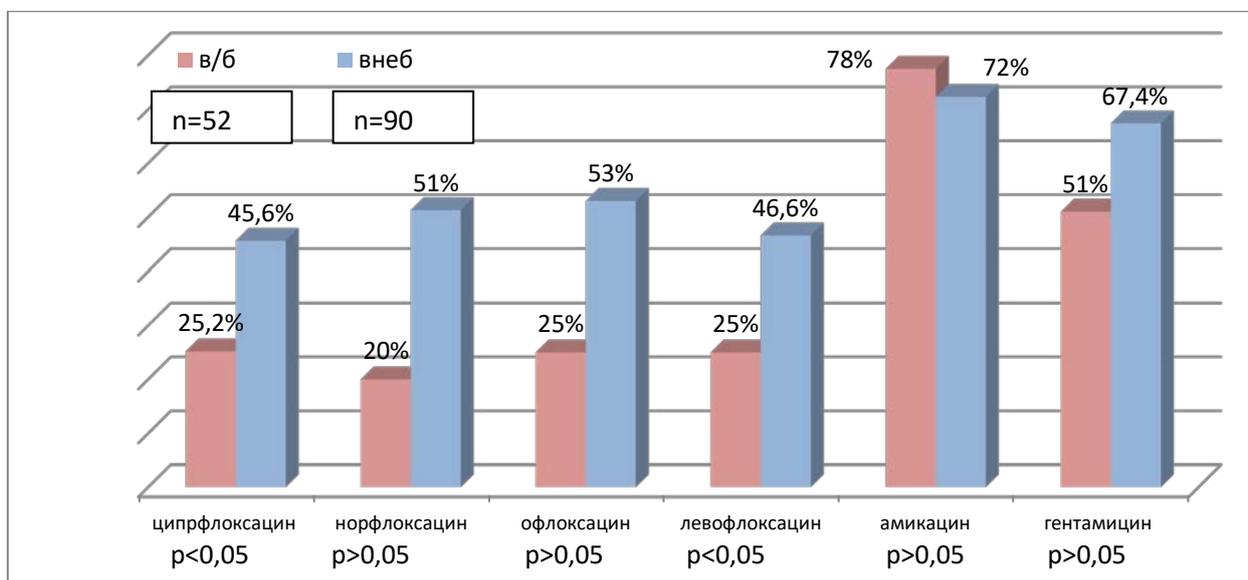


Рисунок 8. Сравнительный анализ антибиотикочувствительности внебольничных и внутрибольничных уроштаммов *E.coli* к фторхинолонам и аминогликозидам

Далее мы сопоставили резистентность госпитальных уроштаммов *E.coli* к антибиотикам в различных регионах Республики. Был проведен анализ резистентности уропатогенных госпитальных эшерихий, выделенных в г. Ташкенте (1 городская больница г. Ташкент) и от пациентов, ранее лечившихся

в областных центрах Андижана, Самарканда, Бухары (штаммы выделены в РСНПМ Центр Урологии при поступлении).

Как показали полученные данные (рис.9-10) из трех ингибитор защищенных пенициллинов амоксиклав был неэффективен во всех исследованных объектах - от 86% до 96%.

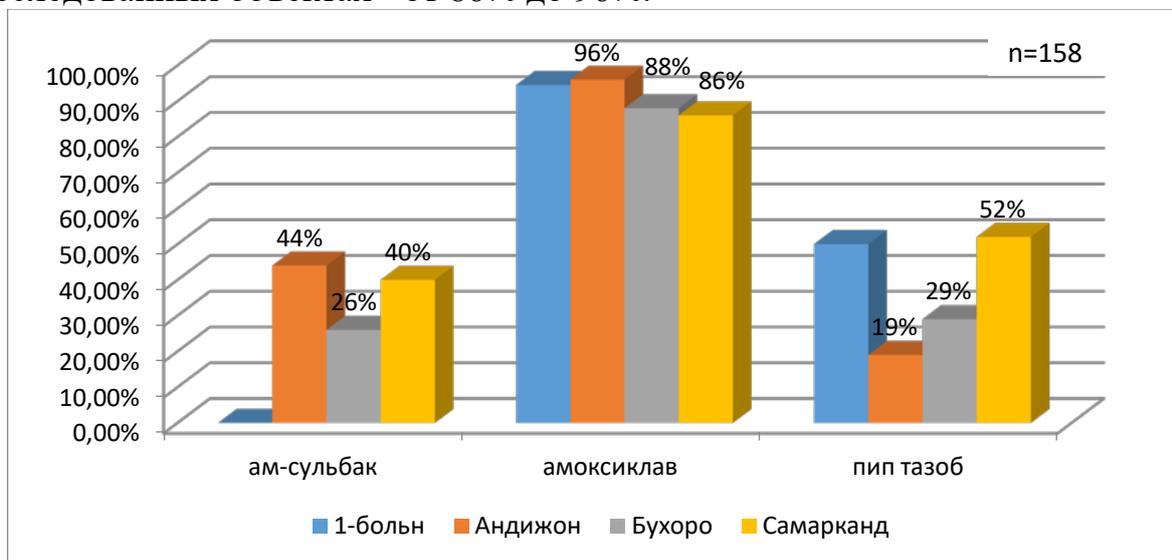


Рисунок 9. Сопоставление резистентности УПЭК к пеницилинам в различных регионах

Высокий процент устойчивости уроштаммов (от 70% до 90%) был установлен ко всем изученным цефалоспорином 3-го поколения, представлены на рисунке 10 ниже.

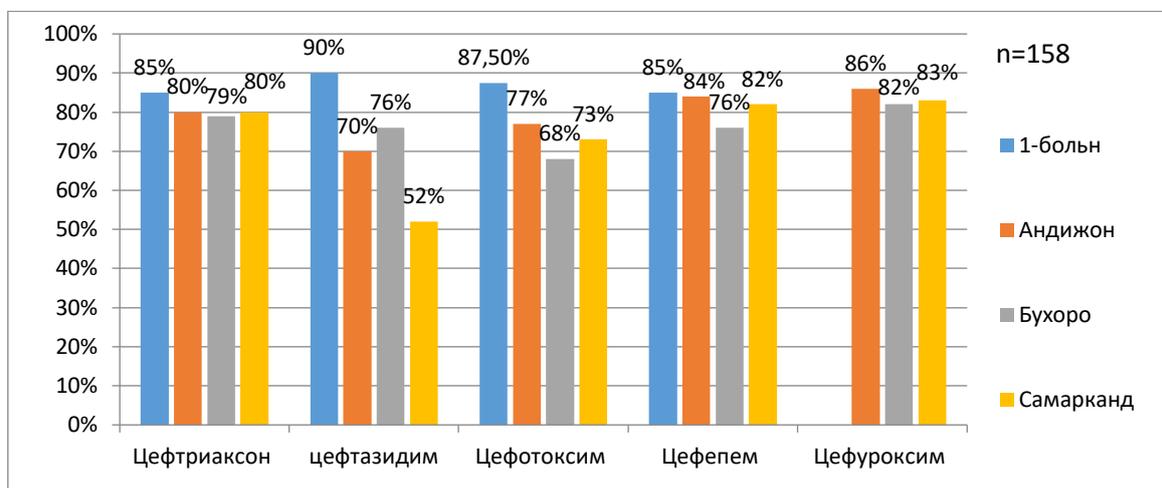


Рисунок 10. Сопоставление резистентности УПЭК к цефалоспорином в различных регионах

Из карбапенемов (рис 11) наиболее активен был меропенем, устойчивость к имипенему резко отличалась на разных территориях – от 11,3% в Ташкенте до 67% в Андижане.

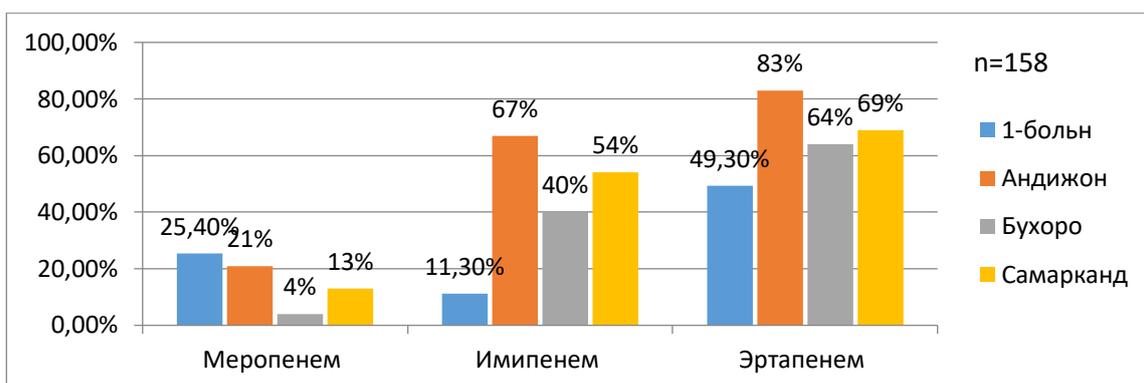


Рисунок 11. Сопоставление резистентности УПЭК к карбопенемным антибиотикам в различных регионах

Но самые высокие показатели резистентности эшерихий (рис.14) были установлены в отношении всех 4-х изученных фторхинолонов независимо от региона - 74%-95%.(рис.12)

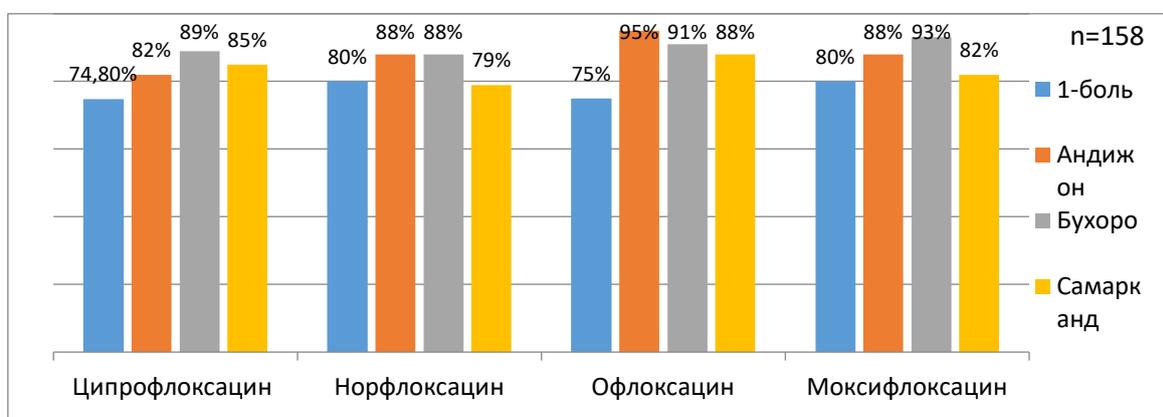


Рисунок 12. Сопоставление резистентности УПЭК к фторхинолоним антибиотикам в различных регионах

Амикацин - резистентность к нему (кроме г.Ташкента 22,5%) составляла регионах от 55% до 70%, хотя он известен как один из самых активных антибактериальных препаратов (рис.13). Из всех изученных антибиотиков фосфомицин оказался наиболее активным, устойчивость к этому препарату у уропатогенных эшерихий была наиболее низкой в сравнении с другими антимикробными препаратами – от 4,1% до 19%

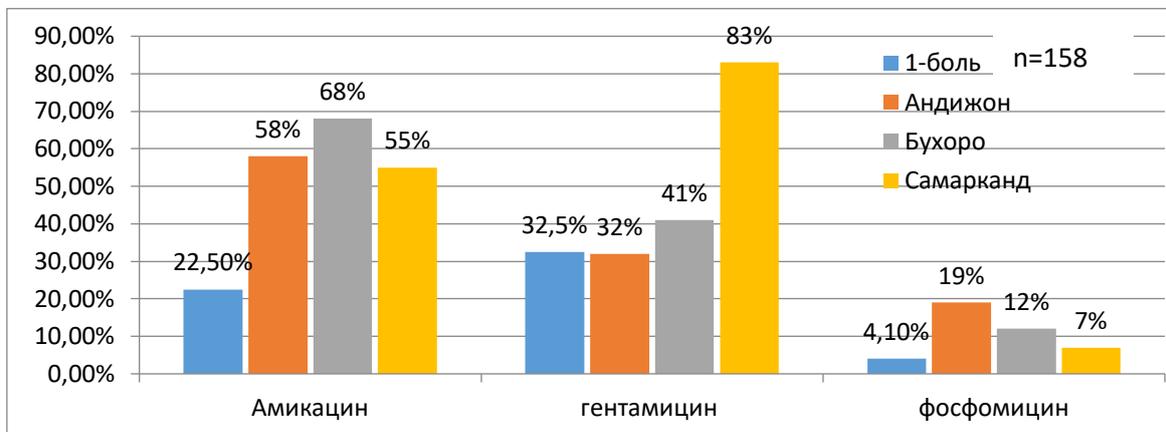


Рисунок 13. Сопоставление резистентности УПЭК к аминогликазидам в различных регионах.

В шестой главе диссертации на тему «Активность фитопрепарата Реналка in vitro в отношении уропатогенных штаммов *E.coli*» приведены результаты анализа данных об антимикробной и противогрибковой активности фитопрепарата «Реналка» на фоне изоляции больных с инфекциями мочевыводящих путей на фоне адгезии уроштаммов *E.coli*, выделенной от госпитализированных и амбулаторных больных.

Представляло практический интерес изучить in vitro эффективность при инфекций мочевыводящих путей фитопрепарата «Реналка», который (по данным производителей, «The Himalaya Drug Company» Макали (Бангалор, Индия) обладает противовоспалительным, диуретическим и уроантисептическими свойствами. На первом этапе была разработана методика исследования антимикробного воздействия нативного и разведенного препарата на уропатогенные *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P. aeruginosa* и эталонные штаммы тех же видов в 3-х вариантах (на 2-х плотных и в жидкой среде). Во всех вариантах все изученные изоляты дали отрицательный эффект.

Далее провели эксперименты, чтобы определить, как действует «Реналка» на показатели адгезии (вирулентности) у двух категорий больных. Приведенные ранее результаты (ГЛ.4, рис.2) были использованы в качестве контролей.

Наиболее значительное антиадгезивное (вирулентное) воздействие препарата на внутрибольничные эшерихии наблюдалось в отношении СПА - средний показатель адгезированных эшерихий снизился в 5 раз (с 1,25 в контроле до 0,25 в опыте),(рис14).

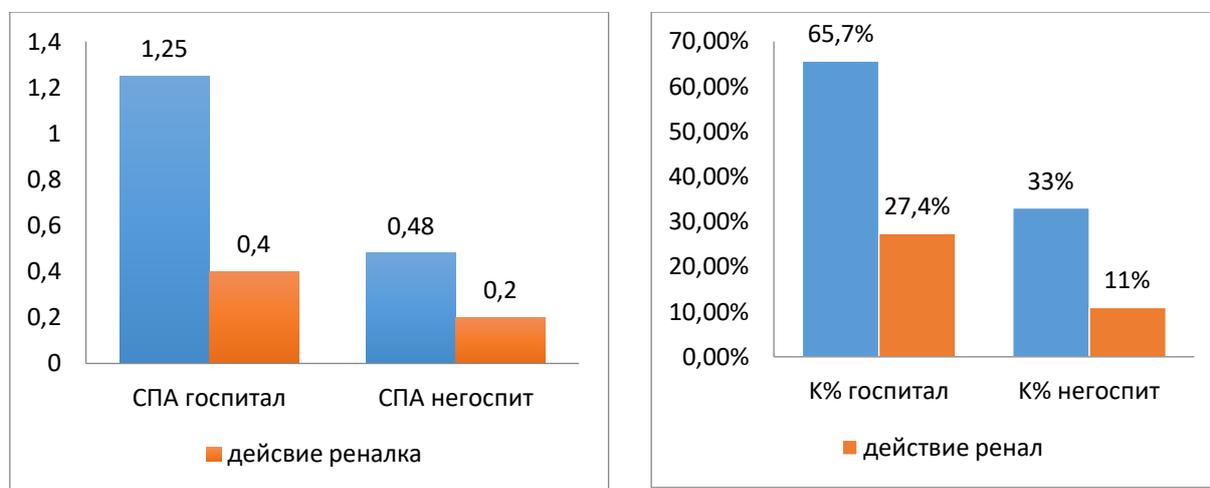


Рисунок 14. Антиадгезивная эффективность фитопрепарата «Реналка» в отношении негоспитальных и госпитальных штаммов уропатогенных *E. coli*.

У амбулаторных больных этот показатель также снизился с 0,48 до 0,22 (в 2,1 раз). Под влиянием «Реналка» наблюдалось и уменьшение числа активных эритроцитов (КА%) у госпитальных штаммов *E.coli* в 2,4 раза с 65,7% до 27,4% , но, еще более выражено это снижение было у эшерихий внебольничного происхождения (К% с 33,05 до 11,2% - в 2,9 раз.

Оба показателя адгезивности под влиянием «Реналка» существенно

снижались, что наиболее выражено «в отношении СПА при изучении внутрибольничных изолятов – в 5 раз (с 1,25 в контроле до 0,25 в опыте). Полученные данные свидетельствуют о выраженных антиадгезивных свойствах фитопрепарата, а также, следовательно, о способности препарата снижать вирулентность и госпитальных и негоспитальных уроштаммов эшерихий.

В седьмой главе диссертации на тему «**Эффективность отечественных бактериофагов in vitro против возбудителей инфекций**» Описаны результаты изучения in vitro эффективности экспериментальной серии бактериофага против уропатогенной кишечной палочки и стафилококкового бактериофага против штаммов *S.aureus*, выделенных от амбулаторных больных.

На первом этапе была проверена специфичность и чувствительность разрабатываемой опытной серии эшерихиозного бактериофага (ООО «АЗИУАИММУНОПРЕПАРАТ») ин витро против уропатогенных *E.coli*.

Всего было исследовано 90 госпитальных уроштаммов *E.coli*. Резистентность к антибиотикам проверялась согласно рекомендациям EUCAST (2018), чувствительность методом стекающей капли по Отто по четырех балльной шкале, специфичность – определялась с музейными клиническими штаммами: *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Было важно установить, как действует разрабатываемый фаг на эшерихии, обладающие устойчивостью к антибиотикам. Поскольку для грамотрицательных бактерий наиболее распространенным механизмом резистентности является ферментативная инактивация, у изучаемых *E.coli* мы сопоставили результаты воздействия фага с данными фенотипических скрининговых методов: по продукции бета-лактамазы расширенного спектра. Для выполнения этой работы мы отобрали лишь *E.coli*, которые под действием фага давали полный лизис на +++++ и +++++.

Полное отсутствие лизиса при воздействии бактериофага наблюдалось в среднем у 30,0 % штаммов эшерихий, неэффективность фага (-) была несколько более высокой в ГУ РСНПМЦ Урологии - 28,0%, чем в 1-й гор.больнице 32,0%. Эти результаты представлены на рис. 15.

Штаммы *E.coli*, устойчивые к пенициллинам и цефалоспорином (бета-лактамазы расширенного спектра) практически все (91, 7%) лизировались испытываемым фагом. Использование с лечебной и профилактической целью местных эшерихиозных бактериофагов у больных с инфекций мочевыводящих путей, повидимому, имеет большие перспективы. особенно актуально это для наиболее распространенных инфекций мочевыводящих путей - неосложненных циститов и пиеловритов, когда бактериофаг может полностью заменить антибиотики. Для этого необходимо и дальше обогащать производственные серии расами фагов, полученных от местных клинических штаммов *E.coli*.

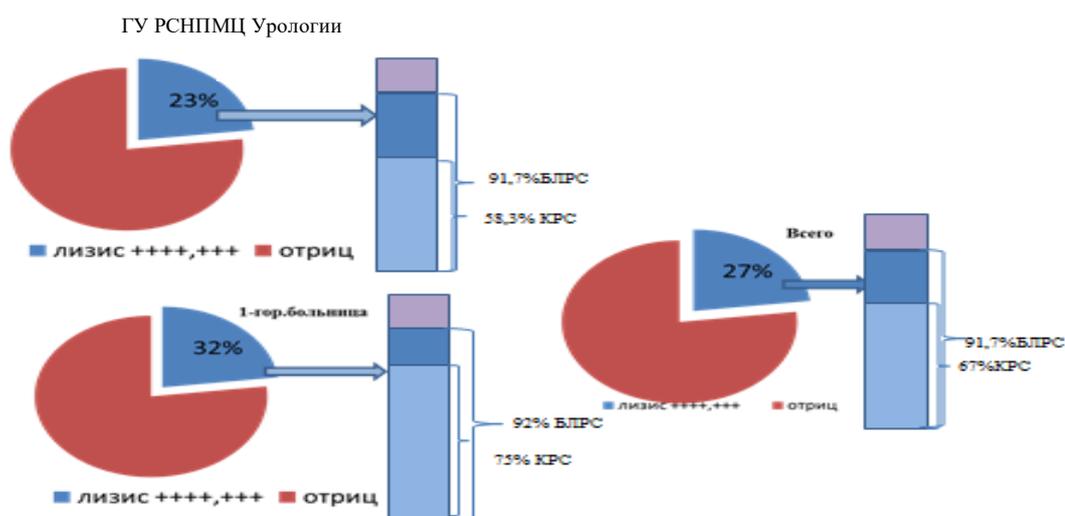


Рисунок 15. Результаты изучения эффективности местных бактериофагов против инфекционных агентов in vitro

Следующий этап работы был посвящен изучению активности коммерческого стафилококкового бактериофага того же производства (ООО «AZIYA IMMUNOPREPARAT»). Исследовали биоматериалы от негоспитализированных пациентов центра ООО «Vitros Diagnostics». Все исследуемые штаммы соответствовали видовой характеристике *S.aureus*.

Специфичность бактериофага определялась отсутствием зон лизиса в отношении контрольных культур рода *Staphylococcus* (*S.epidermidis*, *S.haemolyticus*, *S.warnerii*, *S.saprophyticus*) и *Enterococcus faecalis*.

Всего в исследование включили 132 изолята *S. aureus*. Большинство штаммов было изолировано из 3-х локусов больных - из зева 43 и из носа 21 при острых респираторных заболеваниях, из мочи больных с инфекцией мочевыводящих путей – 33. Реже стафилококки выделялись из других биоматериалов.

Таблица 3

Лизирующая активность стафилококкового бактериофага в отношении негоспитальных *S.aureus* (MRSA и MSSA)

S.aureus	Исучено штаммов	Всего положительный результат++++,+++	Всего отриц.рез ++, +/-; -
MRSA	37	28-75,6%	9 -24,4%
MSSA	95	74 -76,7%	21-22,2%
Всего	132	102 -76,5%	30 – 23,5%

По чувствительности - в среднем, из 132-х изолятов 76,5% (102 штаммов) стафилококков были чувствительны к бактериофагу, остальные 23,5% (30 штаммов) – нечувствительны. Отрицательные результаты были практически одинаковы в двух исследованных группах. В целом, MSSA и MRSA по чувствительности фагу были практически одинаковы - 75,6% и 76,7%.

Таким образом, отечественный стафилококковый бактериофаг, зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения и профилактики стафилококковых внебольничных инфекций разной локализации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации на тему: **«Бактериальные возбудители уроинфекций в Узбекистане, факторы вирулентности и устойчивость к антимикробным препаратам при использовании фено- и генотипических методов»** сделаны следующие выводы:

1. Установлена, что родовая и видовая структура микроорганизмов, выявляемых в моче больных инфекций мочевыводящих путей разных лечебных учреждений существенно различается, но доминирующими остаются уропатогенные варианты вида *E.coli*;

2. Вирулентность *E. coli*, выделяемых из мочи больных, находящихся на лечении в ЛПУ с диагнозом инфекций мочевыводящих путей (в большинстве с сопутствующей патологией - осложненный пиелонефрит, мочекаменная болезнь, опухоли мочевого пузыря и др.) обусловлена высоким адгезивным потенциалом, что подтверждено фенотипически и генотипически (ген *papC* в 79,2%). У больных амбулаторного профиля уроштаммы эшерихий существенно реже обладают адгезивностью;

3. Установлена высокая устойчивость местных внебольничных уроштаммов *E.coli* к пероральным беталактам - цефексиму (81,0%) и цефтибутену (93,2%). В фенотипических подтверждающих тестах к продуцентам бета-лактамазы расширенного спектра (метод комбинированных дисков) отнесли 78,1% внебольничных уроштаммов *E.coli*; к продуцентам карбапенемаз (метод Blue-Carba) - 50,0% штаммов;

4. Внебольничные уроштаммы *E. coli*, изученные в ПЦР только на гены класса карбапенемаз в 33,3% имели гены металлбеталактамаз - ген NDM-1- и ген VIM. Все штаммы *E.coli* с генами NDM-1 и VIM были положительны в фенотипическом методе Blue-Carba, что свидетельствует о возможности широкого применения Blue-Carba в рутинной практике для определения резистентности к карбапенемным антибиотикам;

5. У уропатогенных госпитальных штаммов *E.coli*, резистентность к антибиотикам существенно выше, чем у изолятов от больных инфекций мочевыводящих путей негоспитального происхождения. Наиболее низкая чувствительность у госпитальных уроштаммов *E.coli* наблюдалась ко всем

испытанным цефалоспорином (от 10% до 15%), и амоксиклаву (5,5%), меропенем был активен в отношении 72,5%, чувствительность к эртапенему составила всего 37,5%, уроштаммы эшерихий как госпитального, так и негоспитального происхождения остаются чувствительными к нитрофурантоину в 100% случаев, к фосфомицину в 95,7%- 95,9%, к амикацину – 77,5% и 72,3%;

6. Анализ антибиотикорезистентности уроштаммов *E.coli*, выделенных из разных регионов Узбекистана, показал разные результаты;

7. Показан высокий антиадгезивный потенциал фитопрепарата «Реналка» в отношении уропатогенных *E.coli*, который намного более выражен у штаммов, изолированных от госпитализированных больных (по СПА 3,1 раза), чем от негоспитализированных (по СПА 2,2 раза). В тоже время, «Реналка» не имеет выраженного антимикробного эффекта на наиболее распространенные возбудители инфекций мочевыводящих путей - *E.coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *S.aureus*;

8. Опытные серии разрабатываемого в Узбекистане эшерихиозного бактериофага являются высокоспецифичными, т. к. не лизируют родственные роды и виды энтеробактерий. Однако спектр лизирующей активности невысок, что требует дальнейшего совершенствования путем введения новых местных рас фага (или адаптации имеющихся). Наряду с этим, испытуемый фаг в 91.7% обладал максимальной литической активностью (++++, +++) против *E.coli* с продуцией бета-лактамазы расширенного спектра, что свидетельствует о высокой перспективности дальнейшей разработки фага;

9. Показано, что отечественный стафилококковый бактериофаг против *S. aureus* обладал специфичностью и не вызывал лизиса других видов рода *Staphylococcus*. Лизирующая активность фага была почти на одном уровне у MSSA -и у MRSA стафилококков и в среднем составила 76,5%.

**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**

SAPAEVA FIRUZA RUZUMBAEVNA

**BACTERIAL PATHOGENS OF UROINFECTIONS IN UZBEKISTAN,
VIRULENCE FACTORS AND RESISTANCE TO ANTIMICROBIAL
DRUGS, USING PHENO- AND GENOTYPIC METHODS**

03.00.04 - Microbiology and Virology

**ABSTRACT OF DISSERTATION
OF DOCTOR OF BIOLOGICAL SCIENCES (DSc)**

TASHKENT – 2023

The subject of a doctoral dissertation (DSc) in biological sciences is registered in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan B2021.3.DSc/B148

The dissertation (DSc) has been prepared at the Center for the development of professional qualification of medical workers

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council www.tma.uz and on the website of «Ziyonet» information and educational portal www.ziyonet.uz

Scientific consultant:	Iskhakova Khalida Ilkhamovna Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Eshboev Egamberdi Khusanovich Doctor of Medical Sciences, Professor Miralimova Shaxlo Mirdjamolovna doctor of biological sciences Akhmedov Rustam Nosirovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Leading organization:	Sankt- Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur

Defense will take place «___» _____ 2023 at _____ at the meeting of one-time Scientific Council DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.01 at the Tashkent medical academy, Republican specialized epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases scientific practical medical center. Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st.Farobi 2. Tel / fax: (+99871) 150-78-25.

The text of the dissertation is available at the Information Research Center of Tashkent medical academy (registered under № _____) Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st.Farobi 2. Tel / fax: (+99871) 150-78-25.

Abstract of dissertation was sent out on «___» _____ 2023
(mailing report № _____ on «___» _____ 2023 year)

L. N. Tychiev
Vice-chairman of the one time scientific council on awarding
of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences,
Professor

N. U. Tadjieva
Scientific secretary of the one time scientific council on
awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, Associate Professor

B.M. Tajiev
Chairman of the one time scientific council on awarding of
the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate
Professor

INTRODUCTION (abstract of doctor's (DSc) dissertation)

The aim of the study is to optimize the phenotypic and genotypic methods for identifying virulence factors and resistance to antibiotics of bacterial pathogens of uro-infections in Uzbekistan.

The object of the study were patients with urinary tract infections of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology (n = 1983) and Tashkent City Clinical Hospital No. 1 (n = 205) and outpatients of «Vitros diagnostics» LTD (n = 1109).

The scientific novelty of the study is as follows:

- established the etiological differences of infections isolated from patients treated in inpatient and outpatient settings, as well as established differences between the dominance of uro-pathogenic *E.coli* and their resistance to antibiotics;

- uro-pathogenic strains isolated from patients treated in outpatient settings are highly resistant to cephalosporin antibiotics recommended for empiric treatment, as well as highly sensitive to fosfomycin and nitrofurantoin antibiotics;

- for the first time, NDM-1 and VIM genes, which provide resistance to reserved antibiotics such as meropenem, imipenem, and ertapenem, were identified;

- presence of papC and fimH virulence genes in uro-pathogenic *E.coli* isolates and in vitro anti-adhesion activity of «Renalka» phytopreparation against *E.coli* strains harboring these genes has been proven;

- it has been proven that the phage has a high lysis activity against *S. aureus* isolated from patients and uro-pathogenic *E. coli*, which produces a wide spectrum beta-lactamase enzyme.

Implementation of research results. Based on the scientific results obtained on the determination of bacterial pathogens of urological infections, pathogenic factors and resistance to antimicrobial medicine using pheno-genotypic methods in Uzbekistan:

Based on the scientific results obtained for determining the resistance of uro-pathogenic *E.coli* to carbapenem antibiotics, the methodical recommendation entitled "Quick and easy method for determining the resistance of bacteria to carbapenem antibiotics" was approved (Reference No. 8n-d/145 of the Ministry of Health dated October 9, 2020). This methodical recommendation allows quick and cheap identification of strains suspected of resistance to carbapenem antibiotics of gram-negative microorganisms in a short period of time, making it possible to use effective antibiotics in etiologic treatment;

Based on the scientific results obtained on the determination of beta-lactam antibiotic hydrolyzing enzymes of uro-pathogenic *E. coli*, the methodical recommendation entitled "Quick methods for the detection of beta-lactam antibiotic hydrolyzing enzymes in bacteria" was approved (Reference No. 08-2995 of the Ministry of Health dated September 29, 2022). This methodological recommendation helped to improve the method of reconfirmation of strains suspected of resistance to beta-lactam antibiotics in accordance with EUCAST

standards, which allowed for clinical interpretation of beta-lactam resistance results and optimization of etiologically based treatment;

The scientific results obtained on the practical application of a quick and easy method for determining the resistance of bacteria to carbapenem antibiotics, as well as rapid methods for the detection of beta-lactam antibiotic hydrolyzing enzymes in bacteria, were applied to health care practice, including the SEO and JSX departments of Tashkent and Khorezm regions, the Republican scientific center for emergency medical care, "Vitros diagnostics » Bacteriological laboratories of LLC were introduced into the activity (Reference No. 8n-z/160 dated May 17, 2021 of the Ministry of Health). The implementation of the received scientific results into practice has made it possible to increase the effectiveness of early diagnosis and treatment of the disease, improve the quality of life of patients and reduce the complications of the disease.

The structure and volume of the thesis: The dissertation is written on 144 pages and consists of an introduction, seven chapters, conclusions, list of references and appendices.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PULISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Исхакова Х.И., Сапаева Ф.Р., Асатова Н.Б. Расулмухамедова М.Н. Соипова М.Л. Резистентность госпитальных штаммов энтеробактерий к антибиотикам и определение продукции ими карбапенемаз фенотипическим методом // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2017. - №4. - С. 69-72 (14.00.00, №17).

2. Исхакова Х.И. Сапаева Ф.Р., Абдулаев А.О. Уропатогенные эшерихии – характеристика факторов вирулентности и антибиотикорезистентность // Вестник ТМА. – Ташкент, 2018. - №1. - С.20-25. (14.00.00; №13)

3. Исхакова Х.И., Сапаева Ф.Р., Абдурахимов А.А. Community-acquired carbapenemase-producing uropathogenic enterobacteria strains // American journal of medicine and medical sciences vol 9, N3, March 2019, p-85-90 (14.00.00, №1 Америка мамлакатларида. - <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20190903.04.html>). (14.00.00 Америка мамлакатлари нашрлари №2)

4. Сапаева Ф.Р., Гайбуллаев О.А., Влияние фитопрепарата «Реналка» invitro на адгезивность уропатогенных штаммов *E.coli* // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2019. - №6 - С.38-41. (14.00.00; №3)

5. Сапаева Ф.Р., Мухтаров Ш.Т., Юлдашева Х.А. Этиологическая роль различных групп микроорганизмов в развитии ИМП // Новый день в медицине, научно-реферативный доховно – просветительский журнал. Бухара, 2020. - № 2(30). - С.529-531. (14.00.00 №22)

6. Сапаева Ф.Р., Жуманиязова М.Б., Асатова Н.Б. Активность отечественных лечебных фагов в отношении внебольничных *S.aureus* (MRSA, MSSA вариантов), выделенных от негоспитализированных больных. Бюллетень Ассоциации Врачей Узбекистана. Ташкент, 2020г. №4(101). - С.-97-99. ISSN 2010-7773 (14.00.00, №17)

7. Сапаева Ф.Р. Антибиотикларга сезгирликни аниқлашда интернет технологияларидан фойдаланиш // Хоразм Маъмун Академияси ахборотномаси. - Хива-2021. - №3. 58-64 бетлар (03.00.00, №11)

8. Сапаева Ф.Р. Диагностика возбудителей ИМП традиционными фенотипическими методами и с помощью технологии Мальти- Гоф // Хоразм Маъмун Академияси ахборотномаси. - Хива-2021. - №4. 38-44 бетлар (03.00.00, №11).

9. Сапаева Ф.Р., Асатова Н.Б., Юлдошева Х.А., Кахрамонов Ф.О. Определение активности опытной серии эшерихиозного бактериофага в отношении уропатогенных кишечных палочек // Хоразм ма'мун akademiyasi ахборотномаси – 2/2022. Хива -2022. С.-68-71 (03.00.00, №11).

10. Sapayeva Firuza. Antibiotic resistance of uropathogenic *E.coli* with a community acquired origin / 中华劳动卫生职业病杂志 2021年13月第39卷第13期

II бўлим (II часть; II part)

11. Sapaeva F.R. Adhesion of uropathogenic E.coli, pheno - and genotypic study in strains of different origins// JJM.-vol.15 No 1(2022) p.1754-1760

12. Сапаева Ф.Р., Гайбуллаев О.А., Юлдашева Х.А. Сравнительная оценка антибиотикочувствительности уропатогенных E.coli, изолированных от госпитализированных и негоспитализированных больных с инфекцией мочевыводящих путей (ИМП).//Znanstvenamisel journal.- Slovenia-2019.- №35/ISSN.-3124-1123VOL.1.-P.41-46.-(<http://zm-journal.org/wp-content/uploads/2020/10/Znanstvena-misel-journal-%E2%84%9635-2019-Vol-1.pdf>)

13. Исхакова Х.И., Сапаева Ф.Р., Асатова Н.Б., Расулмухаммедова М.Н. Доступный для практики скрининг метод определения фенотипов энтеробактерий по устойчивости к беталактамным антибиотикам// Республиканская научно-практическая конференция с международным Участием «Современная инфектология: новые подходы к лечению кишечных, вирусных и паразитарных болезней» - Ургенч, 2016.- С.148-149.

14. Исхакова Х.Т., Шадманова Н.А, Асатова Н.Б., Сапаева Ф.Р., Абдуллаев А. Микробиологическая характеристика возбудителей инфекций мочевыводящих путей в амбулаторной практике г. Ташкент // Научно-практическая конференция «Инфекция и лекарственная резистентность» Ташкент, 2017. -С.90-91.

15. Сапаева Ф.Р., Абдулаев А.О. Видовой спектр возбудителей внебольничных инфекций мочевого тракта (ИМТ). //Тезисы республиканской научно-практической конференции: «Инфекция, иммунитет и гастроэнтерология, вопросы этиологии, диагностики, терапии и профилактики»- Ташкент, 2018. -С.52.

16. Сапаева Ф.Р., Исхакова Х.И., Гайбуллаев О.А., Асатова Н.Б. Антибиотикорезистентность внебольничных уроштаммов *Escherichia coli* Тезисы V-й Съезд урологов Узбекистана «Современные технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний»- Ташкент, 2018. -С. 98

17. Сапаева Ф.Р., Абдуллаев А.О., Асатова Н.Б. Гайбуллаев О.А. Действие инвитро препарата «Реналка» на адгезивные свойства уропатогенных E.coli// Сборник тезисов международной научно – практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней»-Бухара, 2019. - С.223.

18. Сапаева Ф.Р., Исхакова Х.И, Асатова Н.Б., Ахмедова М.Д. Апробация метода BLUE-CARBA для выявления карбапенемаз у уроштаммов E. coli//XI – Ежегодный Всероссийский Конгресс по «Инфекционным болезням с международным участием Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»- Москва, 2019 С.176

19. Сапаева Ф.Р., Исхакова Х.И., Ахмедова М.Д. Резистентность

уроштаммов *E.coli* к антимикробным препаратам, рекомендуемым для эмперического лечения уроинфекций// XI – Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы»- Москва, 2019.- С.73

20. Сапаева Ф.Р., Кахромонов Ф.О., Джамилев Д.Д., Исхакова Х.И. Оценка чувствительности уропатогенных *E.coli* к опытной серии эшерихиозного бактериофага//V-Национального конгресса бактериологов Москва, 2019.- С.70

21. Сапаева Ф.Р., Асатова Н.Б. Чувствительность и специфичность стафилококкового бактериофага в отношении *S. aureus* - изолятов от амбулаторных больных //Илм-фан ва таълимнинг ривожланиш истиқболлари биринчи конференцияси тўплами –Тошкент, 2020, (1-қисм).www.openscience.uz.-С.316-317б

22. Сапаева Ф.Р., Юлдашева Х.А. К вопросу устойчивости местных уропатогенных *E.coli* к антимикробным препаратам Андижон тиббиёт институти «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» мавзусидаги Республика ёш олимлар ва иқтидорли талабаларнинг илмий-амалий видеоконференция материаллари. Андижон 2020.-С.338.

23. Абдуллаев А.О., Сапаева Ф.Р. Быстрый и простой метод определения резистентности бактерий к карбапенемным антибиотикам // Методические рекомендации. - Утверждено в Министерстве здравоохранения РУз. № 8н-д/145, Ташкент-2020г.-16с.

24. Сапаева Ф.Р., Асатова Н.Б., Юлдашева Х.А. Экспресс- методы обнаружения у бактерий ферментов, гидролизующих бателактамные антибиотики// Методические рекомендации. - Утверждено в Министерстве здравоохранения РУз. № 8 н-р/117 –Ташкент -2021г.-10с.

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

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 58/22.

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