

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ**

РЎЗМЕТОВ ФАХРАДДИН НУРМАТОВИЧ

**БОЛАЛАРДАГИ БАКТЕРИАЛ ЭТИОЛОГИЯЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШ
КАСАЛЛИКЛАРИДА АНТИЭНДОТОКСИК ИММУНИТЕТНИНГ
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Рўзметов Фахраддин Нурматович

Болалардаги бактериал этиологияли яллиғланиш касалликларида
антиэндотоксик иммунитетнинг клиник-иммунологик хусусиятлари 3

Рузметов Фахраддин Нурматович

Клинико-иммунологическая характеристика антиэндотоксического
иммунитета при воспалительных заболеваниях бактериальной этиологии
у детей 23

Ruzmetov Fakhraddin Nurmatovich

Clinical-immunological characteristics of anti-endotoxic immunity in
inflammatory diseases of bacterial etiology in children 44

Эълон қилинган нашрлар рўйхати

Список опубликованных работ
Lists of published works 48

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ**

РЎЗМЕТОВ ФАХРАДДИН НУРМАТОВИЧ

**БОЛАЛАРДАГИ БАКТЕРИАЛ ЭТИОЛОГИЯЛИ ЯЛЛИҒЛАНИШ
КАСАЛЛИКЛАРИДА АНТИЭНДОТОКСИК ИММУНИТЕТНИНГ
КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.36 - Аллергология ва иммунология

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

БУХОРО – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.DSc/Tib547 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институти ва Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиалида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.bsmi.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар	Нуралиев Неккадам Абдуллаевич тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар	Ҳамдамов Бахтиёр Зарифович тиббиёт фанлари доктори, профессор Камалов Зайнитдин Сайфитдинович тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етакчи ташкилот	Кубан давлат тиббиёт университети (Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____куни соат___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: buhmi@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий шох кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865) 223-00-50).

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____куни тарқатилди.
(2023 йил «___» _____даги ___ рақамли реестр баённомаси).

А.Ш. Иноятов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Н. Казакова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD), доцент

Б.З. Ҳамдамов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Болаларда кечадиган турли бактериал этиологияли яллиғланиш касалликларида шаклланадиган антиэндотоксик иммунитет эндотоксиннинг ўзиги хос хусусиятлари - пироген таъсир, қон қуйилиши ва томир ичи тромби ҳосил бўлишининг фаоллашуви, гемодинамиканинг бузилиши, иммун тизими гуморал бўғинининг зўриқиши, буйраклар функцияси бузилиши, кучсиз иммуноген таъсир, шу нозологик бирликлар патогенези билан боғлиқ. «...Бактериал этиологияли яллиғланиш касалликларида антиэндотоксик иммунитетни аниқлаш ва баҳолаш ушбу касалликлар эрта ташҳиси, касаллик якуни истиқболни белгилаш учун муҳим ташҳисий аҳамиятга эга»¹. Ушбу олинган натижалар болалар орасида бактериал этиологияли яллиғланиш касалликларининг сурункали кўринишга ўтишининг олдини олиш учун клиник-иммунологик мезонлар яратилиши антиэндотоксик иммунитетнинг ташҳисий қийматини оширади.

Дунё микёсида бугунги кунда грамманфий бактериялар эндотоксинлари, уларнинг одам организмига тушгач, турли цитокинлар ва бошқа медиаторлар синтезини индукциялаши, эндотоксинларнинг оқсилли токсинлардан органотроплиги йўқлиги, фагоцитоз жараёнини сўндириш хусусиятига эгаллиги, махсус бўлмаган таъсири борлиги билан фарқланиши ўрганилган, турли патология олди ва патологик ҳолатлар келтириб чиқариш патогенетик механизмлари очиқ берилган, иммун тизимига таъсири кўрсатиб берилган, шунингдек, эндотоксинларга қарши антителолар ҳосил бўлиш механизмлари, антиэндотоксик иммунитетнинг ўзига хос хусусиятлари тадқиқотчилар томонидан аниқланган. Аммо, антиэндотоксик иммунитетнинг иммун тизими бошқа бўғинлари билан боғлиқлиги, эндотоксинларни аниқлаш, улардан ташҳисот мақсадларида фойдаланиш масалалари, айниқса болаларда учрайдиган яллиғланиш касалликларида, бугунги кунгача ҳам охиригача ечилмаган ва долзарблигича қолмоқда, илмий манбаларда ушбу муаммога оид маълумотлар кам учраши билан эътиборлидир. Ушбу масалаларнинг клиник, иммунологик, микробиологик жиҳатлари кам бажарилганлиги ҳам масаланинг амалий тиббиёт учун муҳимлигидан далолатдир.

Мамлакатимизда аҳолига юқори малакали тиббий ёрдам кўрсатиш, болалар орасидаги бактериал этиологияли яллиғланиш касалликларида антиэндотоксик иммунитетни аниқлаш, патологик ҳолатлар сурункали кўринишга ўтмаслиги ва асоратлар юзага чиқмаслиги учун эрта ташҳислашни таъминлаш бўйича улкан ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш Стратегиясида кўрсатилган 7 та устувор йўналишнинг 4-қисми 56-мақсадида «... аҳоли саломатлигини муҳофаза қилиш, тиббиёт ходимлари потенциалини

¹Кулагина Ю.Ю., Козлова Н.И., Малиенко М.Э. Особенности гуморального антиэндотоксинового иммунитета у больных диффузным токсическим зобом, осложнённым эндокринной офтальмопатией // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - Том 16, №1, ч. 3 (61). - С.113-116.

ошириш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришнинг 2022-2023 йилларга мўлжалланган дастурини амалга оширишга йўналтирилган комплекс чора-тадбирларни амалга ошириш...»² вазифалари белгиланган. Шунга асосан бактериал этиологияли касалликларда антиэндотоксик иммунитетни клиник-иммунологик тадқиқотлар ёрдамида қиёсий ўрганиш, уларни самарали ташхислашга янги ёндашувлар ишлаб чиқиш муҳим.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги ва 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармонлари, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилган.

Тадқиқотнинг республика фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур диссертация иши республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Грамманфий бактериялар эндотоксинларининг биологик таъсири юзага чиқиши учун улар молекулаларининг барча гуруҳлари жавобгарлиги исботланган (Машарипов В.У., 2011; Бектимиров А.М-Т. ва ҳаммуал, 2014; Landers C.J. et al., 2002). Маълумки, антителолар муҳим гуморал антиэндотоксин омиллари ҳисобланади. Грамманфий бактериялар липополисахаридлари (ЛПС) О-занжирига қарши антителолар юқори нейтралловчи фаолликка эга, лекин шу О-занжирининг ўзгарувчанлиги антителоларнинг уларга мос эндотоксин билан учрашиш эҳтимolini камайтиради. Шунинг учун ЛПС R-қатламининг чуқур детерминанталарига, айниқса, Re-гликолипидга қарши антителоларга эътибор берилган (Рахманова С.С., 2013; Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2014).

Одам йўғон ичак меъёрий микрофлорасининг грамманфий бактериялари вакиллари эндотоксинларининг кам миқдорда қонда бўлиши иммун тизимига антигенстимулловчи таъсир кўрсатади, одам организмнинг махсус бўлмаган резистентлигини кучайтиради, хужайраларнинг ўсмага қарши фаоллигини оширади (Дранник Г.Н., 2006; Гариб Ф.Ю., 2012).

Маълумки, эндотоксинлар протеинлар ва ЛПС комплексидан иборат, организмда *in vivo* улар биологик самараси юзага чиқиши учун эндотоксин

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида» ги Фармони

молекуласининг барча гуруҳлари жавобгар бўлади (Машарипов В.У., 2011; Рахманова С.С., Арипова Т.У., 2013). ЛПС тимусга боғлиқ антигенларга кириб, В-лимфоцитларни поликлонал стимуллайди, альтернатив йўл билан комплемент тизимини фаоллаштиради, адъювант бўлиб ҳисобланади.

Аниқланишича, йўғон ичак дистал бўлимлари грамманфий микрофлора ва улар эндотоксинлари учун табиий омбор ҳисобланади. Меъёрда, ичакнинг тўсиқ функциясини эътиборга олиб, қон оқимида нисбатан кам миқдорда эндотоксинлар тушади, у қопқа вена тизимида Купфер хужайралари, макрофаглар, эритроцитлар, липопротеидлар, қон плазмасининг бошқа оксиллари билан боғланиб, гепатоцитларда детоксикацияга учрайди (Опарина О.Н., 2014; Bizzarro M.J. et al., 2008).

Меъёрда 6% гача портал қон жигарга кирмасдан, портокавал ва жигар анастамозлари орқали тизимли қон оқимида ташланиши кўрсатилган. Жигарга кирмасдан, ичакдан умумий қон оқимида микроорганизмлар ЛПС тушишининг назорати асосан гипоталамо-гипофизар-буйрак усти безлари тизими томонидан амалга оширилади, портокавал анастамозлар бўйлаб портал қон ташланиш даражаси унинг функционал фаоллигига боғлиқ (Копаченко А.И., 2010; Кривченя Д.Ю. ва ҳаммуал. 2012; Бектимиров А.М-Т, 2016; Halaçlar B. et al., 2020). Бу соғлом одамларнинг тизимли қон оқимида эндотоксин мавжудлиги каби физиологик феноменни «тизимли эндотоксинемия» ва одам касалликлари патогенезида универсал омилни «эндотоксин агрессия» постулатларида акс эттириш имконини беради, уларнинг ривожланиши умумий қон оқимида ЛПС нинг ортиқча тушиши ва эндотоксинни боғловчи тизимларнинг танқислиги билан боғлиқ.

Чақалоқларда ичакка микрофлора кириб келиши билан эндотоксинга антителолар (IgG) даражасининг ўсиши кузатилади, уларнинг миқдори бешинчи суткада янги туғилган соғлом болаларда ўртача 231 ± 21 оптик зичлик бирлигини ташкил қилган, бу чақалоқларнинг ўз антителоларини синтезлаш қобилиятидан дарак берган. Она антиэндотоксин антителоларининг плацентар йўл билан ўтиши янги туғилган чақалоқнинг бачадондан ташқи ҳаёт шароитларига мослашувини таъминлайдиган, табиий иммунитетнинг омилларидан бири ҳисобланади (Опарина О.Н., 2014).

Шунингдек, антиэндотоксик иммунитетнинг бактериал этиологияли касалликлардаги ўрни кўрсатиб берилган бўлса ҳам, аммо юқори ташҳисий қийматга эгаллиги исботлаб берилмаган.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (05.2023.PhD.170) «COVID-19 инфекциясидан кейин Бухоро минтақаси аҳолиси соғлигига таъсир қилувчи организмнинг патологик ҳолатини эрта аниқлаш, даволаш ва олдини олишга янги ёндашувларни ишлаб чиқиш (2022-2026 йй.)» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқот мақсади бактериал этиологияли яллиғланиш касалликларида болалар қон зардобидаги антиэндотоксик иммунитетнинг клиник-

иммунологик хусусиятларини қиёсий аниқлаш, ташҳисий қийматини баҳолашдан иборат бўлган.

Тадқиқот вазифалари куйидагилардан иборат:

бактериал (микроб) этиологияли яллиғланиш касалликлари (ўткир тонзиллит, ўткир бронхит, сийдик йўли инфекцияси) ва йўғон ичак дисбиозида болалар қон зардобдаги грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражасини қиёсий ўрганиш ва баҳолаш;

болаларда кечадиган бактериал этиологияли касалликларда грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражасини ёшга боғлиқ қиёсий аниқлаш ва антиэндотоксик иммунитет ташҳисий қийматини баҳолаш;

грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителоларни аниқлаш бўйича серопозитив и серонегатив намуналар учраш даражасининг ёшлараро клиник-иммунологик хусусиятларини аниқлаш ва шу асосда иммунологик ташҳисий мезонлар ишлаб чиқиш;

грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антиэндотоксик иммунитетни баҳолаш мақсадида грамманфий бактериялар антигенларига қарши антителоларни аниқловчи иммунофермент тест-тизимнинг махсуслиги ва сезгирлигини аниқлаш, баҳолаш мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида бактериал этиологияли яллиғланиш касалликлари (ўткир тонзиллит, ўткир бронхит, сийдик йўли инфекцияси) ташҳиси қўйилган 251 нафар 3-12 ёшли болалар, таққослаш мақсадида шу ёшдаги 61 нафар йўғон ичак дисбиози аниқланган ва 25 нафар соғлом болалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида соғлом ва бемор болалар қон зардоби, сийдиги, нажаси, бактериологик ва серологик тадқиқотлар учун *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* коллекцион штаммлари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Қўйилган мақсад ва вазифаларни бажариш учун клиник-инструментал, иммунологик, серологик, бактериологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги куйидагилардан иборат:

илк бор болалардаги микроб этиологияли касалликларда *Escherichia coli* эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражаси 88,05% ни ташкил этгани, бу *Citrobacter freindii* шу параметрига нисбатан 1,11, *Pseudomonas aeruginosa* га нисбатан 1,26, *Proteus vulgaris* га нисбатан 1,57, *Klebsiellae pneumoniae* га нисбатан 1,71 мартага ишонарли равишда кўп эканлиги исботланган;

илк бор микроб этиологияли касалликлар ташҳисланган болаларда соғломларга нисбатан *Escherichia coli* эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиши 5,50, *Proteus vulgaris* га қарши 7,02, *Citrobacter freindii* га қарши 9,90, *Klebsiellae pneumoniae* га қарши 12,85, *Pseudomonas aeruginosa* га қарши 17,53 мартага ишонарли даражада кўп бўлгани аниқланган, *Escherichia coli*

эндотоксинларига нисбатан серопозитив намуналарнинг юқори фоизи ушбу бемор болаларда бўлгани исботланган;

3-6 ва 7-12 ёшли болалар қон зардобидаги грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражаси йўғон ичак дисбиози аниқланган болаларда соғломларга нисбатан ишонарли кўплиги аниқланган, ушбу патологияларда антителолар аниқланиши 90,7% га етиб, мос равишда 9,07 ва 1,21 мартага юқори бўлгани аниқланган, болалар ёши ортиши билан антителолар аниқланиш фоизи соғлом болаларда камайган, йўғон ичак дисбиозида 7-12 ёшлиларда ишонарли кўпайган, асосий гуруҳда серопозитив намуналар фоизи бўйича ёшлараро тафовут аниқланмаган;

грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражасини кўрсатувчи иммунофермент анализ учун тест-тизимнинг сезгирлиги йўғон ичак дисбиозида 75%, ўткир тонзиллитда 76%, ўткир бронхитда 89%, сийдик йўли инфекцияларида 95% ни, тест-тизим махсуслиги 90,0% ни ташкил этгани ушбу тест-тизимнинг диагностик қиймати юқорилиги илк бор исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

йўғон ичак дисбиози аниқланган болаларда грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши қон зардобидаги антителолар учраш даражаси *Escherichia coli* учун бу 80,33% ни ташкил этган, *Proteus vulgaris* *Escherichia coli* га нисбатан 1,36, *Citrobacter freindii* 1,53, *Klebsiellae pneumoniae* 1,96, *Pseudomonas aeruginosa* 2,04 мартага кам аниқланган, антителолар аниқланиш даражаси грамманфий бактерияларнинг йўғон ичак меъёрий микрофлорасидаги кўрсаткичларга боғлиқ, бу ҳолат йўғон ичак дисбиозини аниқлаш учун иммуно-микробиологик мезон сифатида тавсия этилган;

грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши серопозитив намуналар фоизи соғлом болалар ва йўғон ичак дисбиози кузатилганларда *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii* бўйича, микроб этиологияли касалликлар ташҳисланган болаларда *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa* бўйича ишонарли юқори бўлган;

микроб этиологияли касалликлар ва йўғон ичак дисбиози кузатилган болаларда грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш кўрсаткичлари ҳар иккала ёш гуруҳларида ҳам соғлом болалар параметрларидан ишонарли фарқ қилган, ҳар иккала ёш гуруҳида ҳам сийдик йўли инфекциялари кузатилган болаларда антителолар аниқланиш даражаси ишонарли юқори бўлган, бу ушбу кўзғатувчилар орасида грамманфий бактериялар кўплиги, ассоциация кўринишида кўп униши билан изоҳланган;

грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражасини кўрсатувчи иммунофермент анализ учун тест-тизимнинг сезгирлиги йўғон ичак дисбиози, ўткир тонзиллит, ўткир бронхит, сийдик йўли инфекцияларида юқори бўлгани (75-95%) ушбу усулнинг диагностик қиймати юқорилигини кўрсатган ва соғлиқни сақлаш амалиётида диагностик мақсадларда фойдаланишга тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий-тадқиқот ишида фойдаланилган замонавий, бир бирини тўлдирувчи клиник-инструментал,

иммунологик, серологик, бактериологик ва статистик усуллар қўлланилганлиги, етарли миқдордаги клиник материал ва иммунологик тадқиқотлар материалдан фойдаланилганлиги, олинган натижаларнинг назарий ҳамда амалий жиҳатдан тасдиқланганлиги, уларнинг ватандош ва хорижий тадқиқотчилар томонидан олинган маълумотлар билан қиёсланганда ишончлилиги, келтирилган хулосалар асосланганлиги, ваколатли ташкилотлар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти илк бор болаларда ташҳисланган микроб этиологияли касалликларда *Escherichia coli* эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражаси 88,05% ни ташкил этгани, бу *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiellae pneumoniae* га нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли кўп, беморларда соғломларга нисбатан грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиши ишонарли кўп бўлгани аниқланганлиги, *Escherichia coli* эндотоксинларига нисбатан серопозитив намуналар юқори фоизи ушбу бемор болаларда бўлгани исботланганлиги, антителолар аниқланиши 90,7% га етиб, ҳар иккала таққослаш гуруҳлари кўрсаткичларидан ишонарли даражада юқори бўлгани аниқланганлиги, 3-6 ва 7-12 ёш гуруҳларида сийдик йўли инфекциялари кузатилган болаларда антителолар аниқланиши ўткир тонзиллит ва ўткир бронхит ташҳисланган болаларга нисбатан ишонарли юқори бўлганлиги, грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражасини кўрсатувчи тест-тизимнинг сезгирлиги 75-95% ни ташкил этгани, тест-тизим диагностик қиймати юқорилиги илк бор исботлагани билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти йўғон ичак дисбиози аниқланган болаларда грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши қон зардобдаги антителолар учраш даражаси *Escherichia coli* учун бу 80,33% ни ташкил этгани, бу *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* га нисбатан кўп аниқланлиги, бу ҳолат грамманфий бактерияларнинг йўғон ичакдаги кўрсаткичларига боғлиқ бўлганлиги, серопозитив намуналар фоизи соғломлар ва йўғон ичак дисбиози кузатилган болаларда *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii* бўйича, микроб этиологияли касалликлар ташҳисланган болаларда *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa* бўйича ишонарли юқори бўлганлиги, грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражасини кўрсатувчи тест-тизимнинг сезгирлиги юқорилиги ушбу усулнинг диагностик қиймати юқорилигини кўрсатганлиги ва диагностик самарадорликни баҳоловчи мезон сифатида тавсия этилганлиги билан изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Болалардаги бактериал этиологияли яллиғланиш касалликларида антиэндотоксик иммунитетнинг клиник-иммунологик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижаларга асосланиб:

микроб этиологияли касалликларда антиэндотоксик иммунитетни баҳолаш имконини берувчи «Болалардаги микроб этиологияли касалликларда антиэндотоксин иммунитет клиник-иммунологик хусусиятларини баҳолаш услуги» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 06 июндаги 8н-р/581-сон хулосаси). Услубий тавсиянома турли микроб этиологияли касалликлар ташҳисланган болаларда грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителолар миқдорини аниқлаш ва таҳлил қилиш орқали антитоксик иммунитетни баҳолаш имконини берган;

болалардаги бактериал этиологияли яллиғланиш касалликларида антиэндотоксик иммунитетнинг клиник-иммунологик хусусиятлари бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, хусусан, Қорақолпоғистон Республикаси болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Бухоро вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт маркази амалиётига тадбиқ этилган (Бухоро давлат тиббиёт институти экспертлар кенгашининг 2023 йил 20 апрелдаги 23-z/023-сонли хулосаси). Амалиётга жорий этиш турли микроб этиологияли касалликлар ташҳисланган болаларда антитоксик иммунитетни баҳолаш ва унинг асосида ташҳисий ҳамда даволаш тадбирларини самарали ўтказиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та маҳаллий илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 105 бет.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида бажарилган илмий-тадқиқот иши долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, шу тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган илмий натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалий соғлиқни сақлашга жорий қилинганлиги, чоп этилган ишлар ва диссертация таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби «Болалардаги бактериал этиологияли касалликларда антиэндотоксик иммунитетнинг клиник-иммунологик жиҳатлари: адабиётлар шарҳи» деб номланиб, танланган

мавзу бўйича илмий манбалар шарҳи келтирилган. Унда грамманфий бактериялар эндотоксинлари, структуравий ҳамда биологик хусусиятлари тавсифи, уларга қарши антиэндотоксик иммунитет шаклланишининг хусусиятлари, эндоген интоксикация ва унинг организмга таъсири, грамманфий бактериялар эндотоксинларига қарши антителоларни ўрганишда иммунфермент реакцияларининг ўрни батафсил келтирилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «**Болаларда ташҳисланган микроб этиологияли касалликларда антиэндотоксик иммунитетнинг хусусиятларини ўрганиш бўйича материал ва усуллар**» деб номланиб, мавзу бўйича материал ва усуллар келтирилган.

Мақсадга эришиш учун минтақада доимий истиқомат қилувчи болалар орасида кенг тарқалган касалликлар - ўткир тонзиллит, ўткир бронхит ва сийдик йўли инфекцияси (СЙИ) билан касалланган бемор болалар қон зардоблари ўрганилган. Тадқиқотларга 251 нафар 3-12 ёшли, Ўзбекистоннинг Хоразм вилоятида истиқомат қилувчи бемор болалар жалб этилган, улардан 87 нафарига (34,66±3,00%) ўткир тонзиллит, 71 нафарига (28,29±2,84%) ўткир бронхит, 93 нафарига (37,05±3,05%) СЙИ ташҳислари верификация қилинган. Бу бемор болаларнинг (ўткир тонзиллит, ўткир бронхит, СЙИ) барчаси микроб этиологияли касалликлар (МЭК) сифатида асосий гуруҳга бирлаштирилган. Асосий гуруҳ бўйича олинган натижаларни таққослаш мақсадида жами 25 нафар амалий жиҳатдан соғлом болалар (1-таққослаш гуруҳи) ва 61 нафар йўғон ичак дисбиози (ЙИД) кузатилган болалар (2-таққослаш гуруҳи) қон зардоблари ҳам текширилган.

МЭК билан касалланган болалар (асосий гуруҳ) Хоразм вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида тадқиқот ўтказиш муддатларида даволанган юқорида келтирилган касалликлар билан хасталанган, ташҳислар клиник, лаборатор, инструментал усуллар ёрдамида верификация қилинган, кўзгатувчиси бактериологик усулда тасдиқланган болалар бўлишган.

Эрта ёшли болаларда иммун тизими етук эмаслиги, организмдаги антиген стимуляцияси ҳар хил эканлиги ва давомийлиги камлиги туфайли тадқиқот давомида «мусбат» ва «ёлғон мусбат» реакциялар кузатилмаслигини (Машарипов В.У., 2011) ҳисобга олиб, 3 ёшгача бўлган соғлом ва бемор болалар тадқиқотларга жалб қилинмаган. Барча ўрганилган болалар ёш гуруҳларига куйидагича тақсимланди: 3-6 ёш - мактабгача бўлган ёш; 7-12 ёш - кичик мактаб ёши. Тасодифий танлашга асосланган беморларни ёш бўйича танлаш ва гуруҳларга тақсимлаш тўғри ўтказилган ҳамда гуруҳлар бир бирига репрезентатив бўлганлиги исботланган.

МЭК асосий гуруҳига бирлаштирилган - ўткир тонзиллит, ўткир бронхит ва СЙИ ташҳислари замонавий клиник, клиник-инструментал, лаборатор усуллар ёрдамида 10-марта қайта кўриб чиқилган Касалликлар Халқаро Классификацияси (2007) бўйича верификация қилинган.

Текширилган болалар қон зардобидеги грамманфий микроорганизмлар хужайра девори ЛПС қарши антиэндотоксик антителолар қон зардобидеги концентрацияси 96 чуқурчали планшетларда экспериментал тест-тизим ёрдамида ИФА билан аниқланган (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2009).

Коллекцион штаммлар ЎзР ССВ эпидемиология, микробиология, юқумли касалликлар ИТИ (ҳозирги Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази) «Одам инфекциялари микроорганизмлари миллий коллекцияси» дан олинган (2006 йил, 2-сон шартнома). Фаол бўлмаган культуралар билан бирга бактерияларнинг асосий тавсифи келтирилган штаммлар паспортлари илова қилинган. Тадқиқотда *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* коллекцион штаммлари қўлланилган (1-жадвал).

1-жадвал

Ўтказилган тадқиқотларда қўлланилган коллекцион грамманфий бактериялар штаммлари тўғрисидаги маълумотлар

Коллекцион штаммлар	Рўйхат рақами	Штамм рақами	Олинган материал	Олинган вақти
<i>Escherichia coli</i>	002673	477	Нажас	1995 йил
<i>Citrobacter freindii</i>	002801	27	Копрокультура	1995 йил
<i>Proteus vulgaris</i>	003341	7	Нажас	1996 йил
<i>Klebsiellae pneumoniae</i>	004317	Б - 37	Йиринг	2007 йил
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	002803	24	Копрокультура	1995 йил

Штаммлар 1×10^9 микроб танаси/мл (м.т./мл) концентрацияда 80°C да 30 минут қиздирилган ва инактивация қилинган бактериал масса кўринишида ишлатилган. Ушбу ҳарорат режими бактериялар оксиллари структурасини максимал даражада сақлаш имконини берган.

Антигенлар микроорганизмлар суткалик культурасини учхлорсика кислотасида (УХСК) экстракция қилиш ёрдамида Буавен бўйича ажратилган. Бу усул антиген экстракциясининг кимёвий усулига киради.

Антителолар даражасини аниқлаш учун ИФА ишлатилган. Бактериал антигенларга антителоларни аниқлаш натижалари оптик зичлик (ОЗ) бирликларида ифодаланган. Антигенларга қарши антителоларни таҳлил қилиш усули полистиролда (indirect ELISA) билвосита қаттиқ фазада ИФА тамойилига асосланган.

Бактериологик тадқиқотлар давомида коллекцион штаммларни инактивациялашдан олдин улар ярим суюқ агар устидаги вазелин мойи қатлами остидан олиниб, қайта ундирилган. Идентификация қилиш *Bergy's Manual Systematic Bacteriology* (1997) бўйича ушбу микроорганизм турига мос келадиган стандарт озиқ муҳитларидан фойдаланган ҳолда олиб борилган. Тадқиқотни бажариш жараёнида бактериологик тадқиқотлар учун «HiMedia» (Ҳиндистон) компанияси озиқ муҳитларидан фойдаланилган.

Тадқиқот давомида йўғон ичак микрофлорасини текшириш мақсадида нажас бактериологик текшируви ўтказилган. Олинган биологик ашёни бактериологик текшириш Адиллов Ш.Қ., Гариб Ф.Ю., Норбаева И.Э. (1995) услубий тавсияномаларига таянган ҳолда микдорий усул ва электив озиқ муҳитлар тўпламини қўллаб олиб борилган.

Материалларни статистик ишлаш вариацион статистика усуллари ёрдамида амалга оширилган, статистик таҳлил «Pentium IV» процессори асосидаги персонал компьютерда тиббий-биологик тадқиқотлар учун дастурий таъминот тўпламидан фойдаланилган ҳолда амалга оширилган.

Диссертациянинг учинчи боби «**Болалардаги микроб этиологияли касалликларда антиэндотоксик иммунитет клиник-иммунологик хусусиятларини баҳолаш**» деб номланиб, антиэндотоксик иммунитет клиник-иммунологик хусусиятлари батафсил баён этилган.

Тадқиқотнинг биринчи қисмида грамманфий шартли-патоген бактериялар (ГШПБ) антигенларига қарши антителолар титри аниқланган. Текширилган МЭЖ ва ЙИД кузатилган кўпчилик болаларнинг қон зардобидида ГШПБ антигенларига қарши махсус антителолар титри соғлом болаларнинг шу кўрсаткичларига нисбатан ишонарли равишда кўп аниқланган ($P < 0,001$). Антителолар аниқланиш даражаси нозологик бирликлар ва микроорганизм турига боғлиқ бўлган ($P < 0,001$). Тадқиқотнинг биринчи босқичида соғлом болаларда (1-таққослаш гуруҳи) ва ЙИД (2-таққослаш гуруҳи) кузатилган болаларда 5 та коллекцион штаммлардан тайёрланган ГШПБ га қарши антителоларнинг аниқланиш кўрсаткичлари ўрганилган.

Соғлом болаларда ушбу антителолар аниқланиш фоизлари бошқа қиёсланаётган гуруҳга нисбатан ишонарли даражада ($P < 0,001$) паст бўлган. Йўғон ичак меърий микрофлораси вакилларида бири *Escherichia coli* га қарши антителолар аниқланиш даражаси соғлом болалар шу параметрларидан юқори бўлган - мос равишда $16,00 \pm 7,33\%$ га қарши $4,00 \pm 3,92\%$ ва $8,00 \pm 5,43\%$.

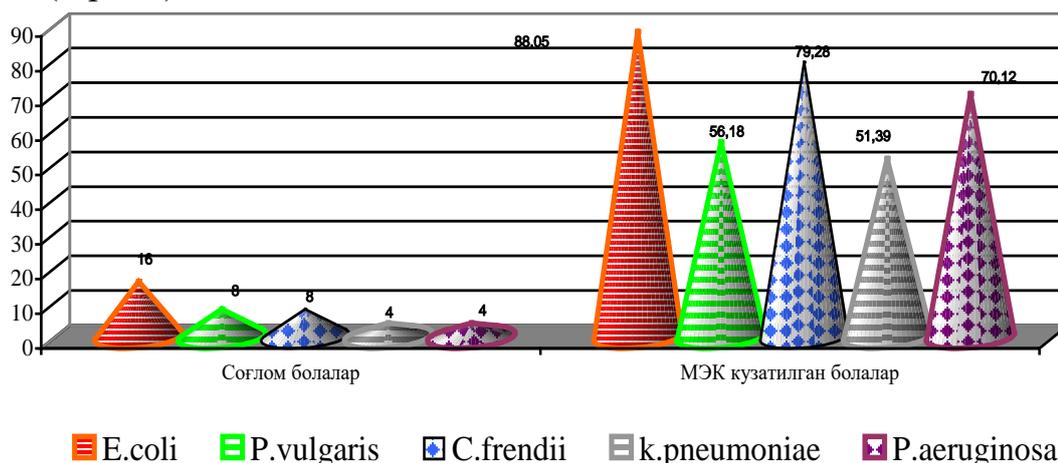
Ўрганилган микроорганизмлар орасидаги фарқли жиҳат шуки, *Klebsiellae pneumoniae* ва *Pseudomonas aeruginosa* антигенларига қарши антителолар аниқланиш фоизлари бошқа микроб культураларига нисбатан кам бўлган, бу ҳолат ушбу микроорганизмларнинг йўғон ичак меърий микрофлораси таркибига кирмаслиги, соғлом одамлар турли биотопларида учрамаслиги билан изоҳланган. Соғлом болалардан фарқли равишда ЙИД аниқланган болаларда ушбу грамманфий бактериялар антигенларига (эндотоксинларига) қон зардобидидаги антителолар титри юқорилиги билан тавсифланган. *Escherichia coli* учун бу параметр $80,33 \pm 5,09\%$ ни ташкил этган бўлса, *Proteus vulgaris* учун $59,02 \pm 6,30\%$ ни (*Escherichia coli* га нисбатан 1,36 мартага камайиш, $P < 0,05$), *Citrobacter freundii* $52,46 \pm 6,39\%$ ни (*Escherichia coli* га нисбатан 1,53 мартага камайиш, $P < 0,001$), *Klebsiellae pneumoniae* учун $40,98 \pm 6,30\%$ ни (*Escherichia coli* га нисбатан 1,96 мартага камайиш, $P < 0,001$), *Pseudomonas aeruginosa* учун $39,34 \pm 6,25\%$ ни (*Escherichia coli* га нисбатан 2,04 мартага камайиш, $P < 0,001$) ташкил қилган.

МЭЖ ташҳисланган болаларда *Escherichia coli* антигенларига қарши антителолар аниқланиш даражаси (серопозитив натижа) $88,05 \pm 2,05\%$ ни ($n=221$) ташкил этган, қолган ҳолатларда бўлса антителолар титри аниқланмаган (серонегатив натижа). Бошқа ўрганилган 4 та ГШПБ ларда ушбу кўрсаткич соғлом болалар параметрларидан ишонарли юқори бўлса ҳамки ($P < 0,001$), *Escherichia coli* кўрсаткичларидан статистик жиҳатдан

аҳамиятли равишда паст бўлган ($P < 0,001$). Антителолар учраш даражаси бўйича кейинги ўринда *Citrobacter freindii* ($79,28 \pm 2,56\%$, $n=199$) ва *Pseudomonas aeruginosa* ($70,12 \pm 2,89\%$, $n=176$) бўлишган. Энг паст аниқланиш *Proteus vulgaris* ($56,18 \pm 3,13\%$, $n=141$) ва *Klebsiellae pneumoniae* ($51,39 \pm 3,15$, $n=129$) бўйича кузатилган.

Келтирилган маълумотлар таҳлили шуни кўрсатганки, *Escherichia coli* кўрсаткичи *Citrobacter freindii* параметрига нисбатан 1,11 мартага, *Pseudomonas aeruginosa* га нисбатан 1,26 мартага, *Proteus vulgaris* га нисбатан 1,57 мартага, *Klebsiellae pneumoniae* га нисбатан 1,71 мартага статистик жиҳатдан аҳамиятли кўп аниқланган ($P < 0,05$ - $P < 0,001$).

Олинган натижалар соғлом болалар кўрсаткичлари билан солиштирилганда *Escherichia coli* га қарши антителолар бемор болаларда соғломларга нисбатан 5,50 мартага, *Proteus vulgaris* га қарши антителолар 7,02 мартага, *Citrobacter freindii* га қарши антителолар 9,91 мартага, *Klebsiellae pneumoniae* га қарши антителолар 12,85 мартага, *Pseudomonas aeruginosa* га қарши антителолар 17,53 мартага ишонарли даражада кўп учрагани аниқланган ($P < 0,001$). Ушбу ҳолат МЭК кузатилганда ГШПБ антигенларига қарши антителолар ҳосил бўлиш даражаси кескин ошганидан далолат (1-расм).



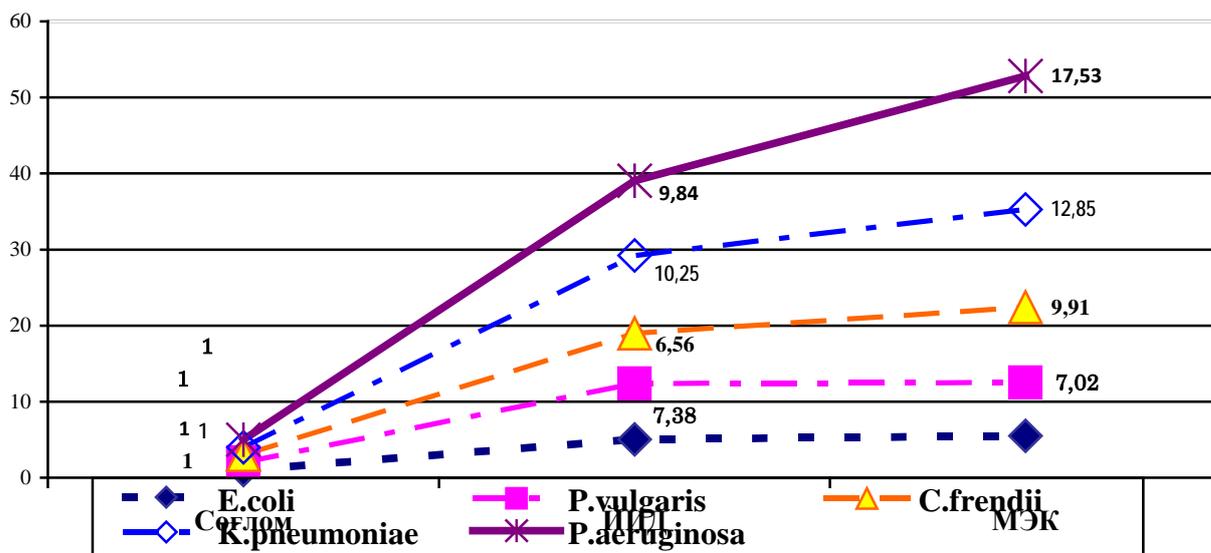
1-расм. Болалар қон зардобининг МЭК келтириб чиқарган бактериялар антигенлари билан ИФА қиёсий натижалари, %

Кўриниб турибдики, ЙИД ва МЭК кузатилган болаларда антителолар аниқланиш даражаси ишонарли даражада кўп, агар ЙИД ва МЭК қиёсланадиган бўлса, фақат *Proteus vulgaris* бўйича натижалар бир бирига яқин, бошқа ГШПБ ларда бўлса, серопозитив намуналар МЭК да кўп учраган. Бу айниқса, *Klebsiellae pneumoniae* ва *Pseudomonas aeruginosa* да яққол намоён бўлган (2-расм).

Бу ҳолат ушбу грамманфий бактерияларнинг организм турли биотоплари, шу жумладан йўғон ичак меъёрий микрофлорасининг индиген вакили эмаслиги, меъёрда организм биотопларида амалий жиҳатдан учрамаслиги, организмда доимий кечадиган «транзитор бактериэмия»

ходисасида уларнинг ўрни амалий жиҳатдан йўқлиги, кўпчилик ҳолатларда ЙИД ривожланганда улар миқдори йўғон ичакда кўпайиши, МЭЖ да монокультура ёки микроорганизмлар ассоциациялари кўринишида кўзгатувчи сифатида учраши билан изоҳланган.

Ўрганилган ГШПБ антигенларига қарши серопозитив намуналар аниқланиш даражаси соғлом болалар ва ЙИД кузатилган болаларда мос равишда *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii* бўйича, МЭЖ ташҳисланган болаларда эса мос равишда *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa* бўйича ишонарли даражада юқори бўлган ($P < 0,001$).



2-расм. Қиёсланаётган гуруҳлардаги болалар қон зардобидан ГШПБ антигенларига серопозитив намуналарнинг бир бирига нисбати, марта

МЭЖ кузатилган бемор болаларда *Pseudomonas aeruginosa* га нисбатан серопозитив намуналар фоизининг кескин ортиши ва грамманфий бактериялар орасида етакчи ўринларга чиқиши эътиборли ҳолат сифатида эътироф этилган.

Тадқиқотлар натижасида серопозитив и серонегатив намуналарнинг учраш даражаси қиёсланаётган гуруҳларда қуйидагича фарқланган: соғлом болаларда серонегатив намуналар фоизи серопозитив намуналар фоизига нисбатан статистик жиҳатдан аҳамиятли кўп учраши исботланган ($P < 0,001$); ЙИД ва МЭЖ кузатилган болаларда серопозитив намуналар фоизи серонегатив намуналарга нисбатан ишонарли кўп учраши исботланган ($P < 0,001$); МЭЖ ташҳисланган болаларда серопозитив намуналар нафақат соғлом болалар, балки ЙИД кузатилган болалар параметрларига нисбатан ҳам кўп аниқланиши исботланган ($P < 0,05$).

Ўрганилган ГШПБ антигенларига қарши соғлом ва бемор болалар қон зардобидаги антителолар учраш даражаси қиёсий ўрганилиб, серопозитив намуналар фоизи МЭЖ ташҳисланган болалар (асосий гуруҳ) ва ЙИД кузатилган болаларда соғлом болаларга нисбатан ишонарли даражада кўп учраши исбот қилинган ($P < 0,001$), асосли хулосалар ва тегишли қонуниятлар аниқлангандан кейин ушбу болалардаги антитоксик иммунитет ҳолатини

Ўрганилган болалар ёшига боғлиқ ҳолда (3-6 ёш ва 7-12 ёш) ҳамда МЭЖ ка киритилган нозологик бирликлар доирасида аниқлаш зарурати туғилган. Бунинг асосий сабаби ушбу касалликлар патогенези, улардаги иммун жавоб кучи ва интенсивлигини аниқлашга янгича назар билан қараш, касалликлар эрта ташхисотининг қўшимча, клиник-иммунологик мезонларини ишлаб чиқишдан иборат бўлган.

Ўрганилган ГШПБ эндотоксинларига антителолар мусбат титри (серопозитив намуналар) тадқиқотга жалб қилинган 3-6 ёшли соғлом болаларнинг 10,0±6,9% ида аниқланган (2-жадвал). ЙИД аниқланган болалар орасида кўрсаткичлар соғлом болаларга нисбатан ишонарли равишда тафовутланган ($P<0,001$), антиэндотоксик антителолар даражаси текширилувчиларнинг 75,0±5,1% ида аниқланган.

2-жадвал

3-6 ёшли бемор ва соғлом болалар қон зардобида серопозитив намуналарнинг аниқланиш фоизлари

Гуруҳлар	Кўрсаткичлар, %
1-таққослаш гуруҳи (10 нафардан 1 ижобий)	10,0±6,9
2-таққослаш гуруҳи - ЙИД (20 нафардан 15 ижобий)	75,0±5,1* ↑
Асосий гуруҳ - МЭЖ (97 нафардан 88 ижобий)	90,7±2,4* ↑

Эслатма: * - 1-таққослаш гуруҳидан ишонарли тафовут белгиси, ↑ - кўрсаткичлар ўзгариши йўналиши.

МЭЖ кузатилган болаларда ГШПБ эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиши 90,7±2,4% га етиб, ҳар иккала таққослаш гуруҳлари кўрсаткичларидан ишонарли даражада юқори бўлгани қайд этилган (мос равишда 9,07 мартага - $P<0,001$ ва 1,21 мартага - $P<0,05$).

Текширилувчилар ёши ортиши билан қон зардобида антителолар аниқланиш фоизи 1-таққослаш гуруҳида ишонарли даражада бўлмаса ҳамки, камайган бўлса (10,0±6,9% га қарши 6,7±4,8%, $P>0,05$), 2-таққослаш гуруҳида 7-12 ёшли болаларда статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада кўпайган (75,0±5,1% га қарши 85,4±3,9%, $P<0,05$) ошган (3-жадвал).

3-жадвал

7-12 ёшли бемор ва соғлом болалар қон зардобида серопозитив намуналарнинг аниқланиш фоизлари

Гуруҳлар	Кўрсаткичлар, %
1 - таққослаш гуруҳи (15 нафардан 1 ижобий)	6,7±4,8
2 - таққослаш гуруҳи - ЙИД (41 нафардан 35 ижобий)	85,4±3,9* ↑
Асосий гуруҳ - МЭЖ (154 нафардан 137 ижобий)	89,0±2,3* ↑

Эслатма: * - 1-таққослаш гуруҳидан ишонарли тафовут белгиси, ↑ - кўрсаткичлар ўзгариши йўналиши.

Асосий гуруҳ кўрсаткичларига кўпроқ таъсир этаётган нозологик бирликни аниқлаш мақсадида МЭЖ параметрлари касалликлар бўйича 1- ва 2-таққослаш гуруҳлари билан солиштирган ҳолатда қиёсий таҳлил қилинган.

Олинган натижалар эндотоксинга қарши антителолар аниқланишининг энг юқори кўрсаткичлари СЙИ кузатилган 3-6 ёшли болаларда аниқланиб ($95,0 \pm 2,4\%$), нафақат ҳар иккала таққослаш гуруҳларидан ($P < 0,001$), балки ўткир тонзиллит ($76,2 \pm 3,15$) ва ўткир бронхит ($89,3 \pm 2,7\%$) ташҳислари қўйилган болалар кўрсаткичларидан ҳам ишонарли фарқланган.

Бундай фарқланишнинг сабаби ўткир тонзиллит ва ўткир бронхитнинг асосан монокультура кўринишидаги граммусбат кокклар чақиргани, микроорганизмлар ассоциациялари сифатида ГШПБ кам учрагани, СЙИ да бўлса кўпроқ микроорганизмлар ассоциациялари кузатилгани, унда асосий ўрин ГШПБ тегишли бўлгани билан боғлиқлиги кўрсатилган. Ўрганилган 7-12 ёшли болаларда келтирилган рақамлар фарқли бўлса ҳам, шунга ўхшаш тенденция кузатилган. Нозологик бирликлар бўйича олинган натижалар ҳам бир биридан амалий жиҳатдан ишонарли даражада фарқ қилмаган ($P > 0,05$).

Қон зардобидаги антиэндотоксик антителолар аниқланиш даражаси бўйича ёшлар гуруҳларига мос қиёсий баҳолаш ўтказилгач, улар ҳосил бўлиш интенсивлигини солиштирма ўрганиш зарурати туғилган. Олинган натижаларни тавсифлаш қулай бўлиши учун қон зардобида ГШПБ эндотоксинларига антиэндотоксик антителолар ҳосил бўлиш интенсивлиги (титр) қўйидаги гуруҳларга бўлинган ҳола ўрганилган (Рахманова С.С., 2013): «манфий» (титр аниқланмади); «паст» (титр 1:2 - 1:8); «ўрта» (титр 1:16 - 1:64); «юқори» (титр 1:128 ва юқори) титрлар.

Олинган натижалар 3-6 ёшли соғлом болалар қон зардобида антителолар титри кўп ҳолларда ($90,0 \pm 7,8\%$) «манфий» бўлишини кўрсатган (4-жадвал).

4-жадвал

3 - 6 ёшли болалар қон зардобида антиэндотоксик антителолар ҳосил бўлиш интенсивлиги кўрсаткичлари, %

Гуруҳлар	«Манфий»	«Паст»	«Ўрта»	«Юқори»
1 - таққослаш гуруҳи, n=10	$90,0 \pm 7,8$	$10,0 \pm 6,9$	0	0
2 - таққослаш гуруҳи, n=20	$25,0 \pm 6,4^*$	$75,0 \pm 8,6^*$	0	0
Ўткир тонзиллит, n=21	$23,8 \pm 5,1^*$	$19,0 \pm 4,7^*$	$28,6 \pm 4,9$	$28,6 \pm 4,9$
Ўткир бронхит, n=28	$10,7 \pm 6,8^*$	$17,9 \pm 3,8^*$	$35,7 \pm 3,6$	$35,7 \pm 3,6$
СЙИ, n=73	$5,0 \pm 2,5^*$	$10,0 \pm 2,5^*$	$25,0 \pm 2,5$	$60,0 \pm 2,0$

Эслатма: * - 1-таққослаш гуруҳидан ишонарли тафовут белгиси.

ЙИД кузатилган болаларда мусбат натижалар ($75,0 \pm 8,6\%$) барча ҳолатда паст титрларда (1:2 - 1:8) учраган. Бу ҳолат ЙИД ривожланиш патогенези, унда ГШПБ ўрни ва қон зардобига эндотоксинлар тушиш даражасининг кам миқдорда бўлиши билан изоҳланган. МЭК ташҳисланган болаларда антителолар аниқланиш даражасининг кучайиши, «ўрта» ва «юқори» даражадаги титрлар кўп учраши билан таққосланаётган гуруҳлардан тафовутланиши кузатилган. Кўриниб турибдики, МЭК да антителолар аниқланиш интенсивлиги таққослаш гуруҳларига нисбатан кескин ишонарли равишда фарқ қилган ($P < 0,001$). Антиэндотоксик антителолар аниқланиш фоизи бўйича ЙИД кузатилган 3-6 ёшли болалар орасида МЭК да фарқ бўлмаган бўлса, интенсивлик бўйича тафовут яққол намоён бўлган.

Юқоридагига ўхшаш тадқиқотлар бир вақтнинг ўзида 7-14 ёшли болаларда ҳам ўтказилган, бу ёш гуруҳида 3-6 ёшли болалар кўрсаткичлари ўзгаришлари тенденцияси сақланиб қолган.

Болалар қон зардобидаги антиэндотоксик антителоларнинг аниқланиш даражаси бўйича қуйидаги иммунологик жиҳатлар аниқланган:

биринчидан, қон зардобидаги ГШПБ эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражаси текширилувчи болалар ёшига боғлиқ;

иккинчидан, болаларда ЙИД шаклланганлиги қон зардобида антитоксик антителолар титрлари ошишига сабаб бўлиб, соғлом болалар параметрларидан ишонарли даражада юқори бўлиши, МЭК ташҳисланган болалар кўрсаткичларига яқинлашганлиги аниқланган;

учинчидан, қон зардобидаги антитоксик антителолар титри ташҳисланган нозологик бирликка боғлиқ, чунончи, СЙИ да антителолар титри ҳамда «юқори» титр ўткир тонзиллит ва ўткир бронхитга нисбатан юқори бўлган;

тўртинчидан, антителолар титрлари уларга қарши ишлаб чиқарилган ГШПБ турига ҳам боғлиқ. ГШПМ антигенларига қарши серопозитив намуналар соғлом болалар ва ЙИД кузатилган болаларда мос равишда *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii* бўйича, МЭК ташҳисланган болаларда эса мос равишда *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa* бўйича ишонарли даражада юқори бўлган.

Диссертациянинг тўртинчи боби «**Грамманфий бактериялар эндотоксинига қарши антиэндотоксик иммунитетни аниқлаш учун иммунофермент тест-тизим аҳамиятини баҳолаш**» деб номланиб, экспериментал тест-тизим аҳамиятини баҳолашдан иборат бўлган.

Экспериментал тест-тизимни яратиш мақсадида қаттиқ фазали ташувчи (96 чуқурчали текис тубли полистиролли планшет) қуйидаги хусусиятларга эга бўлиши кераклиги кўрсатиб берилган: иммобилизацияланадиган реактивга нисбатан юқори боғловчи қобилятга эга бўлиши керак; ишлатиладиган реагентни оз миқдорда десорбциялаш хусусияти; носпецифик боғланишнинг паст даражасига эга бўлиши; қайта тикланадиган хусусиятга эга бўлиши керак.

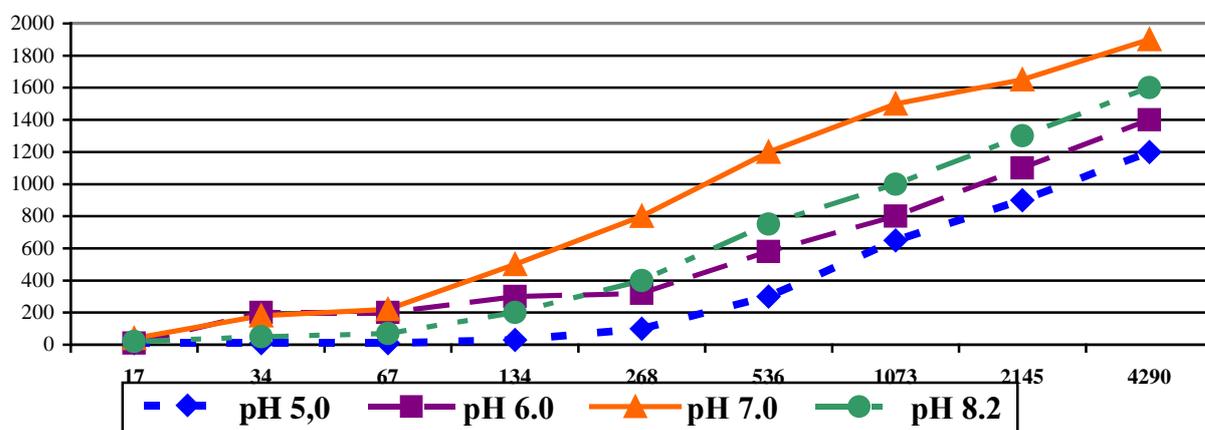
Маълумки, планшет юзасини ишлов бериш усулига кўра, ҳозирги вақтда пассив адсорбция учун ишлатиладиган қаттиқ фазали полистирол ташувчилар 3 турга бўлинади: X типи - заряд индекси 1, сирт характеристикаси кутбсиз гидрофоб, IgG боғланиши ўртача; Y типи - заряд индекси 12, сирт характеристикаси кутбли гидрофоб, IgG боғланиши самарали; Z типи, заряд индекси 200, юза характеристикаси кутбли гидрофил, IgG боғланиши самарасиз.

Гидрофоб юзага эга бўлган X полистиролиннинг сорбцион хусусияти эритманинг рН ва ион кучи билан кучли боғлиқликка эга эканлиги исботланган (3-расм). Тажрибада оптимал натижалар оксилнинг изоэлектрик нуқтасига мос келадиган паст рНли буфер эритмаси ва Z типидagi ташувчи ишлатилганда олинган (4-расм).

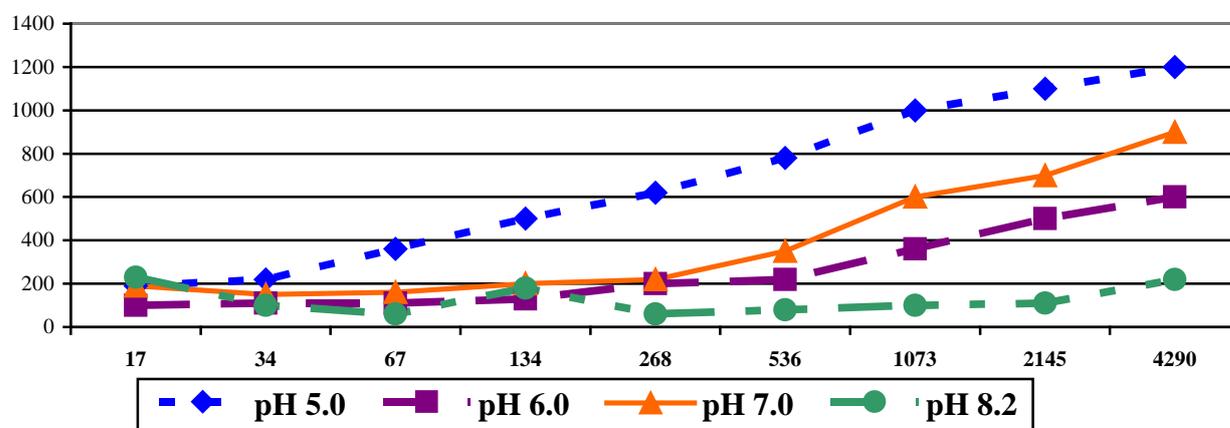
Тажрибада фойдаланилган микроорганизмлар штамmlарининг оксил антигенлари 4⁰С ҳароратда 14 соат давомида адсорбцияланган. Тест-

планшетда иммун комплекслар боғлангандан сўнг, бошқа иммун реагентларнинг фиксацияланган антигенга носпецифик боғланишнинг олдини олиш мақсадида таҳлилнинг кейинги босқичларида қаттиқ фазали ташувчидаги бўш жойларни блоклаш амалга оширилган. Ҳар хил оқсиллар ва ноионли детергентлардан фойдаланилган - буқа зардоби альбуминининг 1% ли эритмаси, 0.5% ли желатин эритмаси, 5% ли нормал зардоб эритмаси, 0,05-0,5% ли тритон Х-100 ва Твин-20 каби эритмалар.

Ишлатилган блокловчи воситалар ва иммун реагентлар адсорбцияланган антиген билан бир хил буфер эритмада эритилган. Олинган иммун адсорбентлар 4⁰Сда ҳароратда иммун реагентларнинг специфик фаоллигини йўқотмасдан узоқ вақт (8 ой давомида) сақланган. Уларнинг десорбциясини олдини олиш мақсадида 0,02% натрий азиди сақловчи блокловчи эритма қўшилган. Натрий азиди ерқалампирнинг (хрен) пероксидазаси ингибитори бўлганлиги сабабли, экспериментал тест-планшетлар бу фермент билан конъюгацияланган иммун реагент билан инкубация қилишдан олдин 0,02% натрий азидининг таъсирини тўхтатиш учун буфер эритмаси билан ювилган.



3-расм. Қон зардобидаги антителоларнинг X типидagi қаттиқ фазали полистиролли 96-чуқурчали текис тубли планшетга боғланишида буфердаги рН нинг таъсири, R аМ, нг/мл.



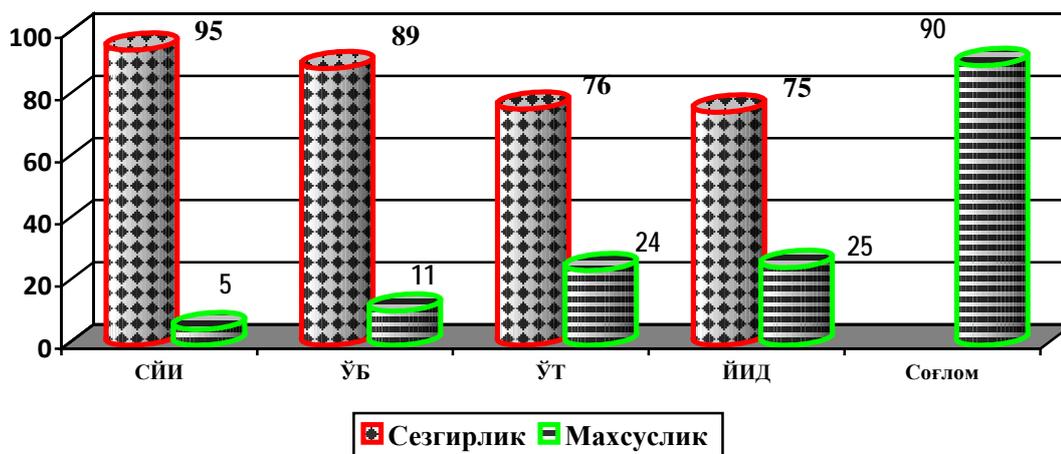
4-расм. Қон зардобидаги антителоларнинг Z типидagi қаттиқ фазали полистиролли 96-чуқурчали текис тубли планшетга боғланишида буфердаги рН нинг таъсири, R аМ, нг/мл.

Адсорбцияланган иммун реагентининг синов субстратлари ва ИФА нинг турли босқичларида реагентлар билан тажрибада инкубация қилиш муддати ва шартлари эмпирик тарзда танланган.

Олинган натижалар диагностик сезгирлиги ва махсуслигини ўрганиш учун серопозитив ва серонегатив намуналар мутлоқ ва нисбий (%) сонларидан фойдаланилган. Турли МЭК да сезгирлик кўрсаткичлари бир биридан фарқ қилган. Энг юқори сезгирлик СЙИ да кузатилиб, 95% ни ташкил этган, ундан кейин юқори сезгирлик ўткир бронхитда (89%) ва ўткир тонзиллитда (76%) кузатилган. Тест-тизимнинг энг кам сезгирлиги ЙИД кузатилган болаларда кузатилиб, 75% ни ташкил этган.

Кейинги босқичда МЭК бўйича диагностик сезгирликни антигенлари тайёрланган штаммлар бўйича аниқланган, маълум бўлишича энг юқори сезгирлик *Escherichia coli* да бўлган (88%), кейинги ўринларда *Citrobacter freindii* ва *Pseudomonas aeruginosa* бўлишган - мос равишда 79% ва 70%. Энг паст сезгирлик *Proteus vulgaris* ва *Klebsiellae pneumoniae* да аниқланган - мос равишда 56% ва 51%. Ушбу ҳолат ГШПБ чақирган касалликлар серологик ташҳисотида ҳисобга олиниши лозим.

МЭК (СЙИ, ўткир бронхит - ЎБ, ўткир тонзиллит - ЎТ), шунингдек, ЙИД да ушбу ўрганилаётган тест-тизимнинг махсуслиги паст бўлган. Соғлом болаларда эса юқори параметрни кўрсатган - 90% (5-расм).



5-расм. ГШПБ антигенларини аниқлаш учун тавсия этилган экспериментал тест тизимнинг сезгирлик ва махсуслик кўрсаткичлари

ХУЛОСА

1. ЙИД аниқланган болаларда ГШПБ антигенларига қон зардобдаги антителолар учраш даражаси *Escherichia coli* учун бу 80,33% ни ташкил этди, *Proteus vulgaris* *Escherichia coli* га нисбатан 1,36 марта, *Citrobacter freindii* 1,53 марта, *Klebsiellae pneumoniae* 1,96 марта, *Pseudomonas aeruginosa* 2,04 мартага кам аниқланди. МЭК ташҳисланган болаларда *Escherichia coli* антигенларига қарши серопозитив натижа 88,05% ни ташкил этди. Бошқа ГШПБ ларда ушбу кўрсаткич *Escherichia coli* дан ишонарли равишда паст бўлди. Антителолар учраш даражаси бўйича кейинги ўринда *Citrobacter*

freindii (79,28%), *Pseudomonas aeruginosa* (70,12%), *Proteus vulgaris* (56,18%) ва *Klebsiellae pneumoniae* (51,39%) бўлишди.

2. 3-6 ва 7-12 ёшли болалар қон зардобидаги ГШПБ антигенларига қарши антителолар аниқланиш даражаси ЙИД аниқланган болаларда соғломларга нисбатан ишонарли тафовутланди, МЭК кузатилган болаларда антителолар аниқланиши 90,7% га етиб, ҳар иккала таққослаш гуруҳлари кўрсаткичларидан 9,07 ва 1,21 мартага ишонарли юқори бўлган. Болалар ёши ортиши билан антителолар аниқланиш фоизи 1-таққослаш гуруҳида камайди, 2-таққослаш гуруҳида 7-12 ёшли болаларда статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада кўпайди, асосий гуруҳда серопозитив намуналар фоизи бўйича ёшлараро тафовут аниқланмади. Ҳар иккала ёш гуруҳида ҳам СЙИ кузатилган болаларда антителолар аниқланиш даражаси ўткир тонзиллит ва ўткир бронхит ташҳисланган болаларга нисбатан ишонарли равишда юқори бўлди. Бу ҳолат СЙИ чақарган кўзгатувчилар орасида ГШПБ нисбатан кўплиги, ассоциация кўринишида кўп униши билан изоҳланди.

3. Болалар қон зардобидаги антиэндотоксик антителолар аниқланиш даражаси бўйича қуйидаги иммунологик жиҳатлар аниқланди: қон зардобидаги ГШПБ эндотоксинларига қарши антителолар аниқланиш даражаси болалар ёшига боғлиқ; ЙИД шаклланганлиги қон зардобида антитоксик антителолар титрларининг кескин ошишига сабаб бўлиб, МЭК кўрсаткичларига яқинлашганлиги аниқланди; антитоксик антителолар титри ташҳисланган нозологик бирликка боғлиқ; антителолар титрлари уларга қарши ишлаб чиқарилган ГШПБ турига ҳам боғлиқ. ГШПМ антигенларига қарши серопозитив намуналар соғлом болалар ва ЙИД кузатилган болаларда мос равишда *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii* бўйича, МЭК ташҳисланган болаларда эса мос равишда *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa* бўйича ишонарли даражада юқори бўлди.

4. ИФА учун қаттиқ фазали ташувчини танлаш ва унга антигенни фиксация қилишда, юкланган антигенлар адсорбция даражасига бевосита таъсир қилувчи буфер муҳитининг рН қийматини ҳисобга олиш керак. Антигенларни фиксация қилиш бўйича оптимал натижалар манфий зарядланган Z типидagi кутбли гидрофил полистиролда, фаоллиги паст реакцияга (рН 5,0) эга буфер эритмасидан фойдаланган ҳолда олинди. ГШПБ антигенларига қарши қон зардобидаги антителолар аниқланиш даражасини ўрганиш учун тавсия этилган тест-тизимнинг юқори диагностик сезгирлиги ва махсуслиги юқори эканлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
УРГЕНЧСКИЙ ФИЛИАЛ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

РУЗМЕТОВ ФАХРАДДИН НУРМАТОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АНТИЭНДОТОКСИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПРИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ЭТИОЛОГИИ У ДЕТЕЙ**

14.00.36 - Аллергология и иммунология

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

БУХАРА - 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2021.1.PhD/Tib547

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте и в Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.bsmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель	Нуралиев Неккадам Абдуллаевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты	Хамдамов Бахтиёр Зарифович доктор медицинских наук, профессор Камалов Зайнитдин Сайфитдинович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация	Кубанский государственный медицинский Университет (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 по присуждению ученых степеней при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел./факс: +99865 233 00-50; веб-сайт: www.bsmi.uz, E-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (Адрес: 200118, г.Бухара, ул. Навои, дом 1. Тел./факс: +99865 233 00-50).

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2023 года
(реестр протокола рассылки № ____ от _____ 2023 года).

А.Ш.Иноятов

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Н.Н.Казакова

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор философии по медицинским наукам (PhD), доцент

Б.З. Хамдамов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc), профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Антиэндотоксический иммунитет, формирующийся при воспалительных заболеваниях различной бактериальной этиологии у детей, связан с особенностями эндотоксина - пирогенным действием, кровоподтеком и активацией внутрисосудистого тромбообразования, нарушением гемодинамики, напряжением гуморального звена иммунной системы, нарушением функции почек, слабым иммуногенным действием, патогенезом этих нозологических единиц. «...Выявление и оценка антиэндотоксического иммунитета при воспалительных заболеваниях бактериальной этиологии имеет важное диагностическое значение для ранней диагностики этих заболеваний, прогнозирования перспективы исхода заболевания»¹. Эти полученные результаты свидетельствуют о том, что создание клинико-иммунологических критериев для предотвращения перехода в хроническое состояние воспалительных заболеваний бактериальной этиологии у детей повышает диагностическую ценность антиэндотоксического иммунитета.

На сегодняшний день в мировом масштабе изучены эндотоксины грамотрицательных бактерий, которые при попадании в организм человека индуцируют синтез различных цитокинов и других медиаторов, отсутствие органотропности эндотоксинов от белковых токсинов, свойства подавлять процесс фагоцитоза, отличие неспецифического воздействия, раскрыты патогенетические механизмы, вызывающие предпатологические и патологические состояния, показано влияние на иммунную систему, исследователями также выявлены механизмы образования антител против эндотоксинов, особенности антиэндотоксического иммунитета. Однако, связь антиэндотоксического иммунитета с другими звеньями иммунной системы, идентификация эндотоксинов, вопросы их использования для диагностических целей, особенно при воспалительных заболеваниях у детей, остается нерешенной и актуальной по сей день, примечательно, что данные по этой проблеме в научных источниках редки. Тот факт, что клинические, иммунологические, микробиологические аспекты этих вопросов мало изучены, также является признаком того, что этот вопрос важен для практической медицины.

В нашей стране проводится огромная работа по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи населению, определению антиэндотоксического иммунитета при воспалительных заболеваниях бактериальной этиологии у детей, обеспечению ранней диагностики, для предотвращения перехода патологического состояния в хронический и профилактики осложнений. В связи с этим в цели 56 части 4, 7 приоритетных направлений, указанных в стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-

¹Кулагина Ю.Ю., Козлова Н.И., Малиенко М.Э. Особенности гуморального антиэндотоксинового иммунитета у больных диффузным токсическим зобом, осложнённым эндокринной офтальмопатией // Таврический медико-биологический вестник. - 2013. - Том 16, №1, ч. 3 (61). - С.113-116.

2026 годы, определены задачи «...реализация комплексных мероприятий, программы рассчитанной на 2022-2023 годы направленных на развитие системы здравоохранения, повышение потенциала медицинских работников, и охрану здоровья населения...»². Исходя из этого, важно провести сравнительное изучение антиэндотоксического иммунитета при заболеваниях бактериальной этиологии с помощью клинико-иммунологических исследований, разработать новые подходы к их эффективной диагностике.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, определенных Указами Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», от 28 января 2022 года УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», в постановлениях ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения», ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Доказано, что все группы молекул грамотрицательных бактерий ответственны для достижения биологического воздействия эндотоксинов (Машарипов В.У., 2011; Бектимиров А.М-Т. и соавт., 2014; Landers C.J. et al., 2002). Известно, что антитела являются важными гуморальными антиэндотоксиновыми факторами. Антитела против О-цепи липополисахаридов (ЛПС) грамотрицательных бактерий обладают высокой нейтрализующей активностью, но изменчивость этой О-цепи снижает вероятность встречи антител с соответствующим эндотоксином. Поэтому внимание было уделено глубоким детерминантам R-слоя ЛПС, особенно антителам к Re-гликолипиду (Рахманова С.С., 2013; Нуралиев Н.А. и соавт., 2014).

Присутствие в крови эндотоксинов представителей грамотрицательных бактерий нормальной микрофлоры толстого кишечника человека в небольших количествах оказывает антиген стимулирующее действие на иммунную систему, усиливает неспецифическую резистентность организма человека, повышает противоопухолевую активность клеток (Дранник Г.Н., 2006; Гариб Ф.Ю., 2012).

²Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Известно, что эндотоксины состоят из комплекса протеинов и ЛПС, в организме все группы молекул эндотоксина ответственны за возникновение их биологического эффекта *in vivo* (Машарипов В.У., 2011; Рахманова С.С., Арипова Т.У., 2013). ЛПС проникает через тимусзависимые антигены, поликлонально стимулирует В-лимфоциты, посредством альтернативной пути активировать систему комплемента, считается адьювантом.

Установлено, что дистальные отделы толстого кишечника являются естественным хранилищем грамотрицательной микрофлоры и их эндотоксинов. В норме, учитывая барьерную функцию кишечника, относительно небольшое количество эндотоксинов выделяется в кровоток, связываясь с клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеидами, другими белками плазмы крови в воротной венозной системе, подвергается детоксикации в гепатоцитах (Опарина О.Н., 2014; Bizzarro M.J. et al., 2008).

Доказано, что в норме до 6% портальной крови, не поступая в печень, транспортируется в системный кровоток через портокавальный и печеночный анастомозы. Контроль попадания ЛПС микроорганизмов из кишечника в общий кровоток без попадания в печень осуществляется в основном гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, степень вброса портальной крови по портокавальным анастомозам зависит от ее функциональной активности (Копаненко А.И., 2010; Кривчения Д.Ю. и соавт., 2012; Бектимиров А.М-Т., 2016; Halaçlar V. et al., 2020). Это позволяет отразить такое физиологическое явление, как наличие эндотоксина в системном кровотоке здоровых людей, в постулатах «системной эндотоксинемии» и универсального фактора патогенеза заболеваний человека «эндотоксиновой агрессии», развитие которой связано с избыточным попаданием ЛПС в общий кровоток и дефицитом эндотоксин связывающих систем.

При внедрении микрофлоры кишечника у младенцев наблюдается повышение уровня антител (IgG) к эндотоксину, количество которого у здоровых новорожденных детей на пятые сутки составило в среднем 231 ± 21 единиц оптической плотности (ОП), что свидетельствует о способности младенцев синтезировать свои собственные антитела. Прохождение через плацентарный путь материнских антиэндотоксиновых антител является одним из факторов естественного иммунитета, обеспечивающих адаптацию новорожденного из матки к внешним условиям жизни (Опарина О.Н., 2014).

Хотя и была показана роль антитоксического иммунитета при заболеваниях бактериальной этиологии, однако не раскрыты вопросы, касающиеся их высокой диагностической ценности.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (05.2023.PhD.170) «Раннее выявление, разработка новых методов диагностики, лечения и профилактики

патологических состояний, влияющих на здоровье населения Бухарского региона в пост-COVID-19 периоде» (2022-2026 гг.).

Целью исследования было сравнительное определение клинико-иммунологических особенностей антиэндотоксического иммунитета в сыворотке крови детей при воспалительных заболеваниях бактериальной этиологии и оценка их диагностической ценности.

Задачи исследования:

сравнительно изучить и оценка степени выявления антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий в сыворотке крови детей при воспалительных заболеваниях бактериальной (микробной) этиологии (острый тонзиллит, острый бронхит, инфекция мочевыводящих путей) и дисбиозе толстого кишечника;

сравнительно определить по возрастной уровень антител к эндотоксинам грамотрицательных бактерий при заболеваниях бактериальной этиологии у детей, и оценка диагностической значимости антиэндотоксического иммунитета;

определить межвозрастные клинико-иммунологические особенности антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий в серопозитивных и серонегативных образцах, и разработка на этой основе иммунологических критериев диагностики;

определить специфичность и чувствительность иммуноферментной тест-системы для определения антител против антигенов грамотрицательных бактерий, использующиеся для оценки антиэндотоксического иммунитета против эндотоксинов грамотрицательных бактерий, а также разработка критериев оценки.

Объектом исследования явились 251 ребенка в возрасте 3-12 лет с воспалительными заболеваниями бактериальной этиологии (острый тонзиллит, острый бронхит, инфекция мочевыводящих путей), в качестве сравнения взяты 61 ребенка с установленным дисбиозом толстого кишечника и 25 здоровых детей того же возраста.

Предметом исследования явились коллекционные штаммы *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* для бактериологических и серологических исследований сыворотки крови, мочи, кала здоровых и больных детей.

Методы исследования. Для достижения поставленных целей и задач были использованы клинико-инструментальные, иммунологические, серологические, бактериологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что частота выявления антител против эндотоксинов *Escherichia coli* при заболеваниях микробной этиологии у детей составила 88,05%, что было достоверно повышена в 1,11 раза по сравнению с аналогичным показателем *Citrobacter freindii*, в 1,26 раза по сравнению с *Pseudomonas aeruginosa*, в 1,57 раза больше, чем *Proteus vulgaris*, в 1,71 раза по сравнению с *Klebsiellae pneumoniae*;

впервые у детей и заболеваниями микробной этиологии по сравнению со здоровыми, было выявлено, что антитела против эндотоксинов *Escherichia coli* выявляются в 5,50 раза, против *Proteus vulgaris* в 7,02 раза, против *Citrobacter freindii* в 9,90 раза, против *Klebsiellae pneumoniae* в 12,85 раза, против *Pseudomonas aeruginosa* в 17,53 раза достоверно больше, вместе с тем доказано, что высокий процент серопозитивных образцов по сравнению с эндотоксинами *Escherichia coli* были у данных больных детей;

выявлено, что частота определения антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий в сыворотке крови у детей в возрасте 3-6 и 7-12 лет достоверно высокая у детей с дисбиозом толстого кишечника по сравнению со здоровыми детьми, установлено, что при этих патологиях содержание антител достигая 90,7%, были выше в 9,07 и 1,21 раза соответственно, с увеличением возраста процент выявления антител снизились у здоровых детей, достоверно увеличились в возрасте 7-12 лет при дисбиозе толстого кишечника, по процентам серопозитивных образцов в основной группе межвозрастной разницы не установлено;

чувствительность тест-системы, которая указывает на уровень определения антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий при дисбиозе толстого кишечника составляет 75%, при остром тонзиллите 76%, при остром бронхите 89%, при инфекции мочевыводящих путей 95%, а специфичность тест-системы составляет 90,0%, этим впервые доказано, что диагностическая ценность данной тест-системы высокая,

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

степень встречаемости сывороточных антител для *Escherichia coli* против эндотоксинов грамотрицательных бактерий у детей с дисбиозом толстого кишечника составила 80,33%, против *Proteus vulgaris* по сравнению с *Escherichia coli* выявлена в 1,36 раза меньше, против *Citrobacter freindii* в 1,53 раза, против *Klebsiellae pneumoniae* в 1,96 раза, против *Pseudomonas aeruginosa* в 2,04 раза, степень выявления антител зависит от показателей грамотрицательных бактерий нормальной микрофлоры толстого кишечника, это состояние рекомендуется в качестве иммуно-микробиологического критерия для определения дисбиоза толстого кишечника;

процент серопозитивных образцов против эндотоксинов грамотрицательных бактерий было достоверно высоким у здоровых детей и детей с дисбиозом толстого кишечника по *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii*, у детей с заболеваниями микробной этиологии по *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa*;

частота встречаемости антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий у детей с заболеваниями микробной этиологии и у детей с дисбиозом толстого кишечника достоверно отличалась от показателей здоровых детей в обеих возрастных группах, частота выявления антител у детей с инфекциями мочевыводящих путей в обеих возрастных группах была достоверно высокой, это объясняется с большим количеством возбудителей среди грамотрицательных бактерий, высеваемостью в большом количестве в виде ассоциаций;

высокая чувствительность тест-системы для иммуноферментного анализа, показывающий степень выявления антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий обнаружена при дисбиозе толстого кишечника, остром тонзиллите, остром бронхите, инфекциях мочевыводящих путей (75-95%), которая показала высокую диагностическую ценность этого метода, в связи с чем он рекомендуется в целях диагностики в практическом здравоохранении.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов основана использованием современных, взаимодополняющих клинико-инструментальных, иммунологических, серологических, бактериологических и статистических методов, достаточным количеством клинического материала и материалов иммунологического исследования, теоретическим и практическим подтверждением результатов, их достоверности по сравнению с данными отечественных и зарубежных исследователей, обоснованностью приведенных выводов, одобрением полномочных органов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что впервые у детей при заболеваниях микробной этиологии уровень выявления антител против эндотоксинов *Escherichia coli* составил 88,05%, что было статистически значимо высоким по отношению к *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, установлено, что у больных по сравнению со здоровыми достоверно выше выявление антител к эндотоксинам грамотрицательных бактерий, доказано, что высокий процент серопозитивных образцов на эндотоксины *Escherichia coli* были у этих больных детей, обнаружение антител достигло 90,7% и оказалось достоверно выше показателей обеих групп сравнения, обнаружение антител у детей с инфекциями мочевыводящих путей в возрастных группах 3-6 и 7-12 лет по сравнению с детьми с острым тонзиллитом и острым бронхитом были достоверно высокими, чувствительность тест-системы, показывающая степень выявления антител к эндотоксинам грамотрицательных бактерий, составляет 75-95%, впервые доказана высокая диагностическая ценность тест-системы.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что степень встречаемости сывороточных антител для *Escherichia coli* против эндотоксинов грамотрицательных бактерий у детей с дисбиозом толстого кишечника составила 80,33%, это больше по отношению к *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, данное состояние было связано с показателями грамотрицательных бактерий в толстом кишечнике, процентом серопозитивных образцов против эндотоксинов грамотрицательных бактерий у здоровых детей и детей с дисбиозом толстого кишечника было достоверно высоким по *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii*, у детей заболеваниями микробной этиологии по *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa*, высокая чувствительность тест-системы, свидетельствующая об уровне выявления антител к эндотоксинам грамотрицательных бактерий, показывает

высокую диагностическую ценность и рекомендуется в качестве критерия оценки диагностической эффективности.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов о клинико-иммунологических свойствах антиэндотоксического иммунитета при воспалительных заболеваниях бактериальной этиологии у детей:

утверждены методические рекомендации «Способ оценки клинико-иммунологических характеристик антиэндотоксинового иммунитета при заболеваниях микробной этиологии у детей», позволившие оценить антиэндотоксический иммунитет при заболеваниях микробной этиологии (заключение Министерства здравоохранения №8н-р/581 от 6 июня 2022 года). Методические рекомендации позволили оценить антитоксический иммунитет у детей с заболеваниями микробной этиологии путем определения антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий;

полученные научные результаты о клинико-иммунологических свойствах антиэндотоксического иммунитета при воспалительных заболеваниях бактериальной этиологии у детей внедрены в практическое здравоохранение, в частности в практику Каракалпакского республиканского детского многопрофильного медицинского центра и Бухарского областного детского многопрофильного медицинского центра (Заключение Экспертного совета Бухарского государственного медицинского института №23-z/023 от 20 апреля 2023 года). Внедрение в практику позволило эффективно проводить диагностические и лечебные мероприятия на основании оценки антиэндотоксинового иммунитета у детей с заболеваниями микробной этиологии.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были представлены и обсуждены на 4 научных конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 журнальных статей, в том числе 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 105 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** описываются актуальность и востребованность исследования, цель, задачи, объект и предмет исследования, нашли свое выражение соответствие данного исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, научная новизна исследования и практические результаты, указана научная и практическая значимость

полученных результатов, внедрение результатов в практическое здравоохранение, приведены сведения об опубликованных научных работах и о структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Клинико-иммунологические аспекты антиэндотоксического иммунитета при заболеваниях бактериальной этиологии у детей: обзор литературы»** посвящена обзору научных источников по выбранной теме. В нем подробно описаны эндотоксины, структурные и биологические свойства грамотрицательных бактерий, особенности формирования антиэндотоксического иммунитета против них, эндогенная интоксикация и ее воздействие на организм, роль иммуноферментных реакций при изучении антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий.

Вторая глава диссертации **«Материал и методы изучения свойств антиэндотоксического иммунитета при заболеваниях микробной этиологии у детей»** посвящена материалу и методам исследования по теме диссертации.

Для достижения цели были изучены сыворотка крови больных детей с широко распространенными заболеваниями – острый тонзиллит, острый бронхит и инфекции мочевыводящих путей (ИМП), постоянно проживающих в данном регионе. В исследовании приняли участие 251 больных детей в возрасте от 3 до 12 лет, постоянно проживающие в Хорезмской области Узбекистана, из которых у 87 ($34,66 \pm 3,00\%$) верифицирован острый тонзиллит, у 71 ($28,29 \pm 2,84\%$) острый бронхит, а у 93 ($37,05 \pm 3,05\%$) ИМП. Все больные дети (острый тонзиллит, острый бронхит, ИМП) объединены в основную группу как заболевания микробной этиологии (ЗМЭ). Для сравнения результатов, полученных в основной группе, также было проведено исследование сыворотки крови у 25 практически здоровых детей (1-группа сравнения) и 61 ребенка (2-группа сравнения) с дисбиозом толстого кишечника (ДТК).

Дети с ЗМЭ (основная группа) - это дети с диагностированными вышеуказанными заболеваниями, проходившие лечение в периоды исследования в детском многопрофильном медицинском центре Хорезмской области, верифицированные клиническими, инструментальными, лабораторными методами, подтвержденным бактериологическим методом.

Из-за незрелости иммунной системы в раннем детском возрасте, разнообразия антигенной стимуляции в организме и малой продолжительности в ходе исследования учитывая наблюдение «положительных» и «ложноположительных» реакций (Машарипов В.У., 2011), здоровые и больные дети в возрасте до 3 лет не были включены в исследования. Все обследованные дети были разделены на возрастные группы следующим образом: 3-6 лет - дошкольный возраст; 7-12 лет - младший школьный возраст. Доказано, что отбор пациентов по возрасту и распределение по группам на основе случайного отбора были проведены правильно и группы были репрезентативными между собой.

Объединённые в основную группу ЗМЭ - диагнозы острый тонзиллит, острый бронхит и ИМП, верифицированы по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (2007), с использованием клинических, клинико-инструментальных, лабораторных методов.

Концентрация антиэндотоксических антител к ЛПС клеточной стенки в сыворотке крови грамотрицательных микроорганизмов обследованных детей определены с помощью ИФА с использованием экспериментальной тест-системы в 96-луночных планшетах (Нуралиев Н.А. и соавт., 2009).

Коллекционные штаммы были получены из «Национальной коллекции микроорганизмов инфекций человека» НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз (ныне Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней) (договор №2, 2006 год). Вместе с неактивными культурами прилагались паспорта штаммов с описанием основным биологических свойств бактерий. В исследовании применялись коллекционные штаммы *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiellae pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* (табл. 1).

Таблица 1

Информация о штаммах грамотрицательных бактерий, использованных в проведенных исследованиях

Коллекционные штаммы	Номер штамма	Номер штамма	Полученный материал	Получено
<i>Escherichia coli</i>	002673	477	Фекалии	1995 год
<i>Citrobacter freindii</i>	002801	27	Копрокультура	1995 год
<i>Proteus vulgaris</i>	003341	7	Фекалии	1996 год
<i>Klebsiellae pneumoniae</i>	004317	Б-37	Гной	2007 год
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	002803	24	Копрокультура	1995 год

Штаммы использовали в концентрации 1×10^9 микробных тел/мл (м.т./мл) в виде бактериальной взвеси, нагретой и инактивированной в течение 30 минут при температуре 80⁰С. Такой температурный режим позволил максимально сохранить структуру бактериальных белков.

Антигены выделены методом Буавена с использованием экстракции суточной культуры микроорганизмов в трихлоруксусной кислоте (ТХУК). Этот метод является химическим методом экстракции антигена.

ИФА использовали для определения уровня антител, результаты обнаружения антител к бактериальным антигенам выражены в единицах оптической плотности (ОП). Метод анализа антител к антигену основан на принципе непрямого твердофазного ИФА в полистироле (indirect ELISA).

В ходе бактериологических исследований, перед инактивацией коллекционных штаммов, их извлекали из-под слоя вазелинового масла на полужидкий агар и повторно высевали. Идентификация проводилась в соответствии с *Bergy's Manual Systematic Bacteriology* (1997) с использованием стандартных питательных сред, для данного вида

микроорганизмов. Для бактериологических исследований использовались питательные среды компании «HiMedia» (Индия).

Для определения нормальной микрофлоры толстого кишечника были проведены бактериологические исследования фекалий обследуемых. Бактериологическое исследование полученного биологического материала проводилось в соответствии с методическими рекомендациями с использованием количественного метода и набора элективных питательных сред по Адилову Ш.К., Гариб Ф.Ю., Норбаевой И.Э. (1995).

Статистическая обработка материалов проводилась с использованием методов вариационной статистики, статистический анализ проводился с использованием программного комплекса для медико-биологических исследований на персональном компьютере на базе процессора «Pentium IV».

Третья глава диссертации «**Оценка клинико-иммунологических свойств антиэндоксического иммунитета при заболеваниях микробной этиологии у детей**» посвящена описанию клинико-иммунологических особенностей антиэндоксического иммунитета.

В первой части исследования был определен титр антител к антигенам условно-патогенных грамотрицательных бактерий (УПГБ). В сыворотке крови большинства детей, с ЗМЭ и ДТК, титр специфических антител против антигенов УПГБ был достоверно высоким по сравнению с этими показателями здоровых детей ($P < 0,001$). Степень обнаружения антител определялась нозологическими единицами и типом микроорганизма ($P < 0,001$). На первом этапе исследования были изучены показатели обнаружения антител к УПГБ, полученных из 5 коллекционных штаммов, у здоровых детей (1-группа сравнения) и у детей с ДТК (2-группа сравнения).

У здоровых детей процент выявления этих антител был достоверно низким ($P < 0,001$) по сравнению с другой сравниваемой группой. Показатели выявления антител к *Escherichia coli*, у одного из представителей нормальной микрофлоры толстого кишечника были выше, чем у здоровых детей - $16,00 \pm 7,33\%$ против $4,00 \pm 3,92\%$ и $8,00 \pm 5,43\%$ соответственно.

Разница между изученными микроорганизмами заключается в том, что процент обнаружения антител к антигенам *Klebsiellae pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* был низким по сравнению с другими микробными культурами, данное состояние объясняется тем, что эти микроорганизмы не являются частью нормальной микрофлоры толстого кишечника, не встречаются в разных биотопах здоровых людей. Дети с ДТК, в отличие от здоровых детей, характеризовались высоким титром сывороточных антител к антигенам (эндотоксинам) этих грамотрицательных бактерий. Для *Escherichia coli* этот параметр составил $80,33 \pm 5,09\%$, в то время как для *Proteus vulgaris* он составил $59,02 \pm 6,30\%$ (снижение в 1,36 раза по сравнению с *Escherichia coli*, $P < 0,05$), *Citrobacter freundii* $52,46 \pm 6,39\%$ (снижение в 1,53 раза по сравнению с *Escherichia coli*, $P < 0,001$), для *Klebsiellae pneumoniae* $40,98 \pm 6,30\%$ (снижение в 1,96 раза по сравнению с *Escherichia coli*, $P < 0,001$), для *Pseudomonas aeruginosa* $39,34 \pm 6,25\%$ (снижение в 2,04 раза по сравнению с *Escherichia coli*, $P < 0,001$).

Частота выявления антител к антигенам *Escherichia coli* (серопозитивный результат) у детей с диагнозом ЗМЭ составила $88,05 \pm 2,05\%$ ($n=221$), в остальных случаях титр антител не был обнаружен (серонегативный результат). В остальных 4 исследованных УПГБ, хотя этот показатель был достоверно выше, чем у здоровых детей ($P < 0,001$), он был статистически значимо ниже, чем показатели *Escherichia coli* ($P < 0,001$). Следующими по частоте встречаемости антител были *Citrobacter freindii* ($79,28 \pm 2,56\%$, $n=199$) и *Pseudomonas aeruginosa* ($70,12 \pm 2,89\%$, $n=176$). Наименьшее выявление наблюдалось по *Proteus vulgaris* ($56,18 \pm 3,13\%$, $n=141$) и *Klebsiellae pneumoniae* ($51,39 \pm 3,15$, $n=129$).

Анализ приведенных данных показал, что показатель *Escherichia coli* был статистически значимо больше определен в 1,11 раза относительно параметра *Citrobacter freindii*, в 1,26 раза по сравнению к *Pseudomonas aeruginosa*, в 1,57 раза по отношению к *Proteus vulgaris* и в 1,71 раза по отношению к *Klebsiellae pneumoniae* ($P < 0,05$ - $P < 0,001$).

По сравнению с результатами, полученными у здоровых детей, было обнаружено, что антитела против *Escherichia coli* были обнаружены достоверно выше в 5,50 раза у детей с ЗМЭ по сравнению со здоровыми детьми, антитела против *Proteus vulgaris* в 7,02 раза, антитела против *Citrobacter freindii* в 9,91 раза, антитела против *Klebsiellae pneumoniae* в 12,85 раза, антитела к *Pseudomonas aeruginosa* в 17,53 раза ($P < 0,001$). Это состояние свидетельствует о резком повышении уровня антителообразования против антигенов УПГБ при ЗМЭ (рис. 1).

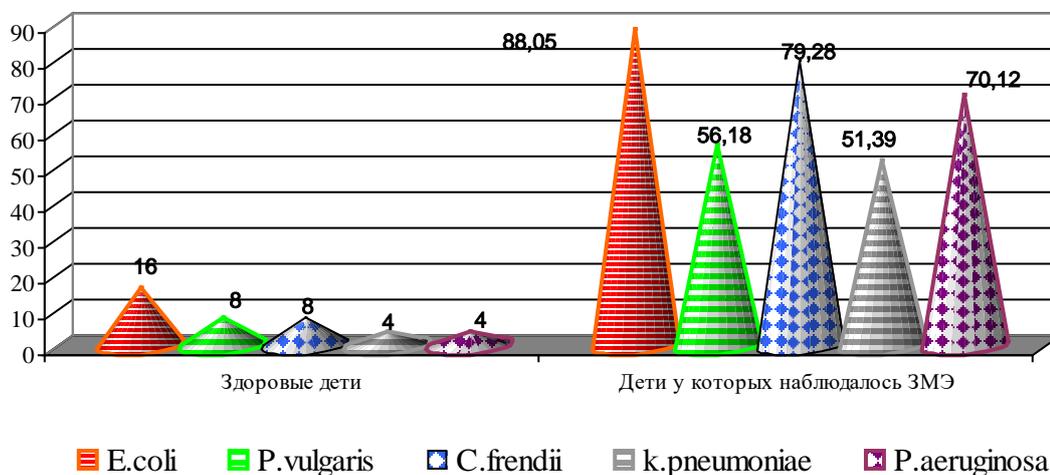


Рис. 1. Сравнительные результаты ИФА сыворотки крови детей с антигенами возбудителей ЗМЭ, %

Видно, что у детей с ДТК и ЗМЭ, частота обнаружения антител достоверно выше, если сопоставить ДТК и ЗМЭ, только по *Proteus vulgaris* результаты близки между собой, в то время как у других УПГБ серопозитивные образцы были больше при ЗМЭ. Это было особенно выраженным у *Klebsiellae pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 2).

Такая ситуация объясняется тем, что эти грамотрицательные бактерии не являются индигенным представителем различных биотопов организма,

включая нормальную микрофлору толстого кишечника, в норме практически не встречаются в биотопах организма, практически не имеют значение в постоянно протекающем феномене «транзиторной бактериемии», в большинстве случаев при развитии ДТК их количество увеличивается в толстом кишечнике, при ЗМЭ они встречаются как возбудитель в виде монокультур или ассоциаций микроорганизмов.

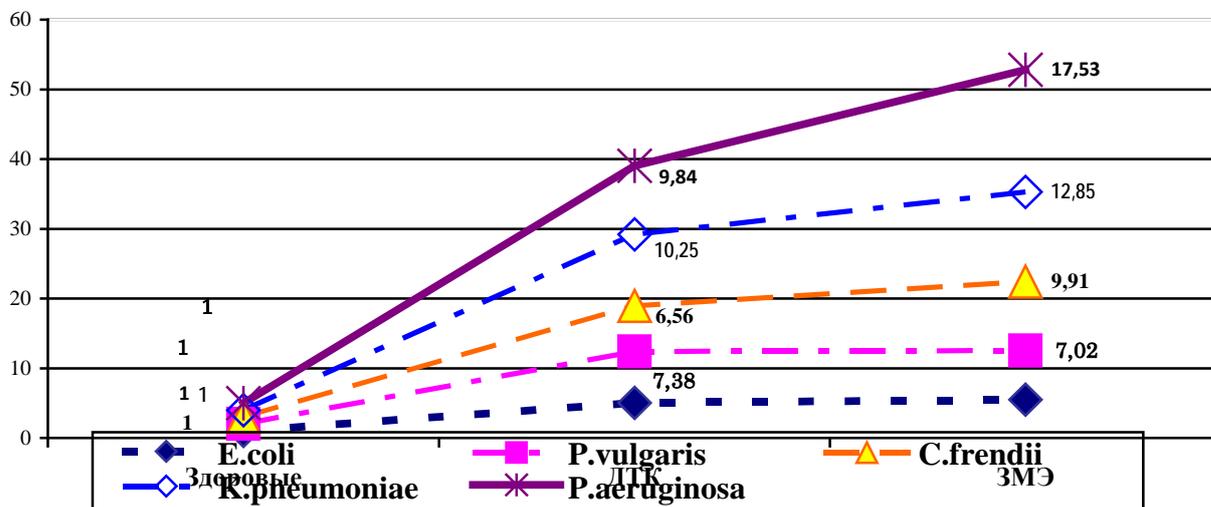


Рис. 2. Соотношение серопозитивных образцов к антигенам УПГБ из сыворотки крови детей сравниваемых групп, сколько раз

Частота выявления серопозитивных образцов против изученных антигенов УПГБ была достоверно высокой у здоровых детей и детей, наблюдавшихся ДТК по *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii*, соответственно, а у детей с ЗМЭ было достоверно высоким по *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa* ($P < 0,001$).

Примечательно, что было отмечено резкое увеличение процента серопозитивных образцов по отношению к *Pseudomonas aeruginosa* у наблюдаемых больных детей с ЗМЭ и выхода на лидирующие позиции по встречаемости среди грамотрицательных бактерий.

По результатам исследований показатели встречаемости серопозитивных и серонегативных образцов в сопоставимых группах дифференцировались следующим образом: доказано, что у здоровых детей процент серонегативных образцов, было статистически значимо больше по сравнению с процентом серопозитивных образцов ($P < 0,001$); у детей с ДТК и ЗМЭ процент серонегативных образцов статистически значимо меньше, по сравнению с процентом серопозитивных образцов ($P < 0,001$); доказано, что у детей с ЗМЭ процент выявления серопозитивных образцов выше, как параметров здоровых детей, так и параметров детей с ДТК ($P < 0,05$).

Сравнительное исследование частоты встречаемости сывороточных антител здоровых и больных детей к изученным антигенам УПГБ показало, что процент серопозитивных образцов значительно чаще встречается у детей с ЗМЭ (основная группа) и детей с ДТК по сравнению со здоровыми детьми ($P < 0,001$), после получения обоснованных выводов и соответствующих

закономерностей, необходимо было определить антитоксический иммунитет этих детей в зависимости от возраста исследуемых детей (3-6 лет и 7-12 лет) и в рамках нозологических единиц, входящих в ЗМЭ. Основной причиной этого стали особенности патогенеза этих заболеваний, новый взгляд на определение силы и интенсивности иммунного ответа при них, разработка дополнительных клинико-иммунологических критериев для ранней диагностики заболеваний.

Положительный титр антител (серопозитивные образцы) к исследованным эндотоксинам УПГБ был выявлен у $10,0 \pm 6,9\%$ здоровых детей 3-6 лет, участвовавших в исследовании (табл. 2). Среди детей, у которых был диагностирован ДТК показатели достоверно различались ($P < 0,001$) по сравнению со здоровыми детьми, при этом уровни антиэндотоксических антител были обнаружены у $75,0 \pm 5,1\%$ обследованных.

Таблица 2

Проценты обнаружения серопозитивных образцов в сыворотке крови больных 3-6 лет и здоровых детей

Группы	Показатели, %
1-группа сравнения (1 положительный из 10)	$10,0 \pm 6,9$
2-группа сравнения - ДТК (15 положительных из 20)	$75,0 \pm 5,1^* \uparrow$
Основная группа - ЗМЭ (88 положительных из 97)	$90,7 \pm 2,4^* \uparrow$

Примечание: * - признак достоверного отличия относительно 1-группы сравнения, \uparrow - направленность изменений показателей.

Было зарегистрировано, что антитела к эндотоксинам УПГБ у детей с ЗМЭ достигли $90,7 \pm 2,4\%$, что достоверно превышало показатели обеих групп сравнения (в 9,07 раза - $P < 0,001$ и в 1,21 раза - $P < 0,05$ соответственно).

В то время как процент выявления сывороточных антител с увеличением возраста среди обследованных в 1-группе сравнения снизился недостоверно ($6,7 \pm 4,8\%$ против $10,0 \pm 6,9\%$, $P > 0,05$), статистически значимо увеличилось у детей в возрасте 7-12 лет во 2-группе сравнения ($85,4 \pm 3,9\%$, $P < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3

Проценты определения серопозитивных образцов в сыворотке крови больных и здоровых детей в возрасте 7-12 лет

Гурухлар	Кўрсаткичлар, %
1-группа сравнения (1 положительный из 15)	$6,7 \pm 4,8$
2-группа сравнения - ДТК (35 положительных из 41)	$85,4 \pm 3,9^* \uparrow$
Основная группа - ЗМЭ (137 положительных из 154)	$89,0 \pm 2,3^* \uparrow$

Примечание: * - признак достоверного отличия относительно группы сравнения-1, \uparrow - направленность изменений показателей

Для определения нозологической единицы, которая в большей степени влияет на показатели основной группы, параметры ЗМЭ были подвергнуты сравнительному анализу в сравнении с 1-й и 2-й группами сравнения.

Полученные результаты показали, что самые высокие показатели выявления антиэндотоксиновых антител были обнаружены у детей в возрасте

3-6 лет ($95,0 \pm 2,4\%$), где наблюдались ИМП, которые достоверно отличались не только по отношению обеих групп сравнения ($P < 0,001$), но и по показателям детей, диагностированных острым тонзиллитом ($76,2 \pm 3,15$) и острым бронхитом ($89,3 \pm 2,7\%$).

Причиной такой дифференциации показан тот факт, что острый тонзиллит и острый бронхит вызываются грамположительными кокками преимущественно в виде монокультур, что УПГБ редко встречается как ассоциация микроорганизмов, в то время как при ИМП наблюдалась больше ассоциации микроорганизмов, в которых основное место принадлежало УПГБ. Аналогичная тенденция наблюдалась у обследованных детей в возрасте 7-12 лет, даже если и приведенные цифры отличались. Результаты, полученные по нозологическим единицам, также достоверно не отличались между собой с практической точки зрения ($P > 0,05$).

Когда была проведена сравнительная оценка степени определения антиэндотоксических антител в сыворотке крови, соответствующих возрастным группам, возникла необходимость изучить интенсивность их выявления в сравнительном аспекте. Для удобства описания результатов их изучали, разделив на группы по интенсивности образования (титру) антиэндотоксических антител к эндотоксинам УПГБ в сыворотке крови (Рахманова С.С., 2013): «отрицательный» (титр не определен); «низкий» (титр 1:2 - 1:8); «средний» (титр 1:16 - 1:64); «высокий» (титр 1:128 и выше).

Полученные результаты показали, что здоровые дети в возрасте 3-6 лет в большинстве случаев имеют «отрицательный» титр сывороточных антител ($90,0 \pm 7,8\%$) (табл. 4).

Таблица 4

Показатели интенсивности образования антиэндотоксических антител в сыворотке крови детей 3 – 6 лет, %

Группы	«отрицательный»	«низкий»	«средний»	«высокий»
1-группа сравнения, n=10	$90,0 \pm 7,8$	$10,0 \pm 6,9$	0	0
2-группа сравнения, n=20	$25,0 \pm 6,4^*$	$75,0 \pm 8,6^*$	0	0
Острый тонзиллит, n=21	$23,8 \pm 5,1^*$	$19,0 \pm 4,7^*$	$28,6 \pm 4,9$	$28,6 \pm 4,9$
Острый бронхит, n=28	$10,7 \pm 6,8^*$	$17,9 \pm 3,8^*$	$35,7 \pm 3,6$	$35,7 \pm 3,6$
ИМП, n=73	$5,0 \pm 2,5^*$	$10,0 \pm 2,5^*$	$25,0 \pm 2,5$	$60,0 \pm 2,0$

Примечание: * - признак достоверного различия от 1-группы сравнения.

Положительные результаты ($75,0 \pm 8,6\%$) были обнаружены во всех случаях при низких титрах (1:2 - 1:8) у детей с ДТК. Это состояние объясняется патогенезом развития ДТК, в котором имеется роль УПГБ и низким количеством попадания эндотоксинов в сыворотку крови. У детей, с ЗМЭ наблюдается повышение уровня выявления антител, что отличается от сравниваемых групп высокой частотой «средних» и «высоких» титров. Видно, что интенсивность определения антител при ЗМЭ резко и достоверно отличалась по сравнению с обеими группами сравнения ($P < 0,001$). Если в процентном отношении выявления антиэндотоксических антител у детей 3-6

лет, у которых наблюдали ДТК и ЗМЭ достоверной разницы не было, в то время как по интенсивности разница была ярко выраженной.

Аналогичные вышеуказанным исследования проводились одновременно у детей в возрасте 7-12 лет, в этой возрастной группе сохранилась тенденция изменения показателей детей в возрасте 3-6 лет.

Были выявлены следующие иммунологические аспекты, касающиеся степени обнаружения антиэндотоксических антител в сыворотке крови у обследованных детей:

во-первых, степень выявления антител против сывороточных эндотоксинов УПГБ зависит от возраста обследуемых детей;

во-вторых, было установлено, что формирование ДТК у детей вызывает увеличение титров антитоксических антител в сыворотке крови, что достоверно превышает показатели здоровых детей, приближаясь к показателям детей с диагнозом ЗМЭ;

в-третьих, титр антитоксических антител в сыворотке крови зависит от диагностированной нозологической единицы, таким образом, «высокий» титр антител при ИМП был, а также выше, чем при остром тонзиллите и остром бронхите;

в-четвертых, титры антител также зависят от вида УПГБ, вырабатываемого против них. Было обнаружено, что серопозитивные образцы против антигенов УПГБ были достоверно выше показателей здоровых детей у обследованных с ДТК по *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freundii* соответственно, а у детей, диагностированных ЗМЭ по *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa* соответственно.

Четвертая глава диссертации «**Оценка значимости иммуноферментной тест-системы для определения антиэндотоксического иммунитета против эндотоксина грамотрицательных бактерий**» посвящена оценке значимости экспериментальной тест-системы.

Показано, что при создании экспериментальной тест-системы твердофазный носитель (96-луночный планшет из полистирола с плоским дном) должен обладать следующими свойствами: должен обладать высокой связывающей способностью по сравнению с иммобилизуемым реактивом; малой десорбционной способностью используемого реагента; должен обладать низким уровнем неспецифического связывания; должен обладать свойством восстановления.

Согласно способу обработки поверхности планшета твердофазные полистирольные носители, используемые в настоящее время для пассивной адсорбции, делятся на 3 типа: Тип X - индекс заряда 1, характеристика поверхности неполярная гидрофобная, среднее значение связи IgG; Тип Y - индекс заряда 12, характеристика поверхности полярная гидрофобная, IgG связь эффективная; Тип Z - индекс заряда 200, характеристика поверхности полярная гидрофильная, связь IgG неэффективная.

Доказано, что сорбционная природа X-полистирола с гидрофобной поверхностью имеет сильную корреляцию с pH и ионной силой раствора (рис. 3). В эксперименте оптимальные результаты были получены, когда

использовался буферный раствор с низким рН, соответствующий изоэлектрической точке белка и носитель Z-типа (рис. 4).

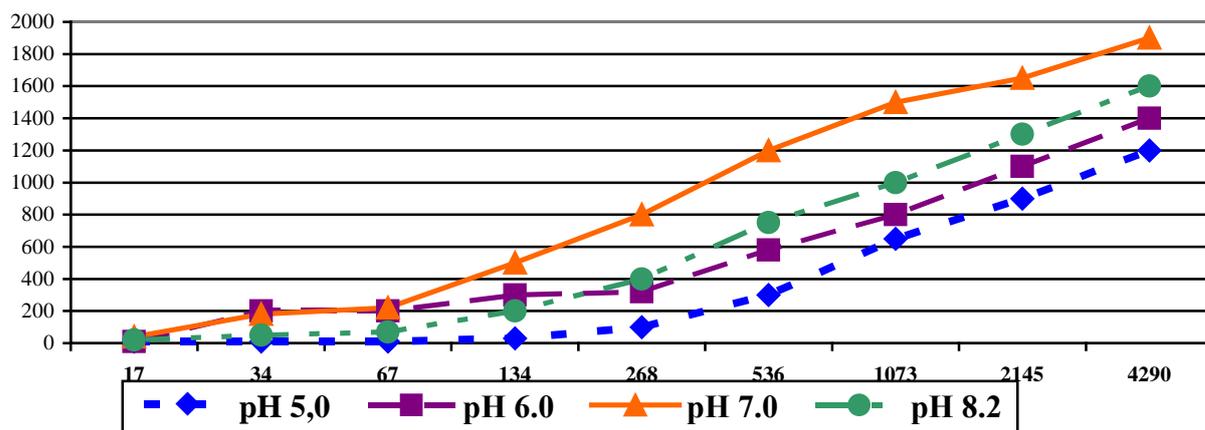


Рис. 3. Влияние рН буфера на связывание сывороточных антител с твердофазными полистироловыми 96-луночными планшетами типа X с плоским дном, R аМ, нг/мл.

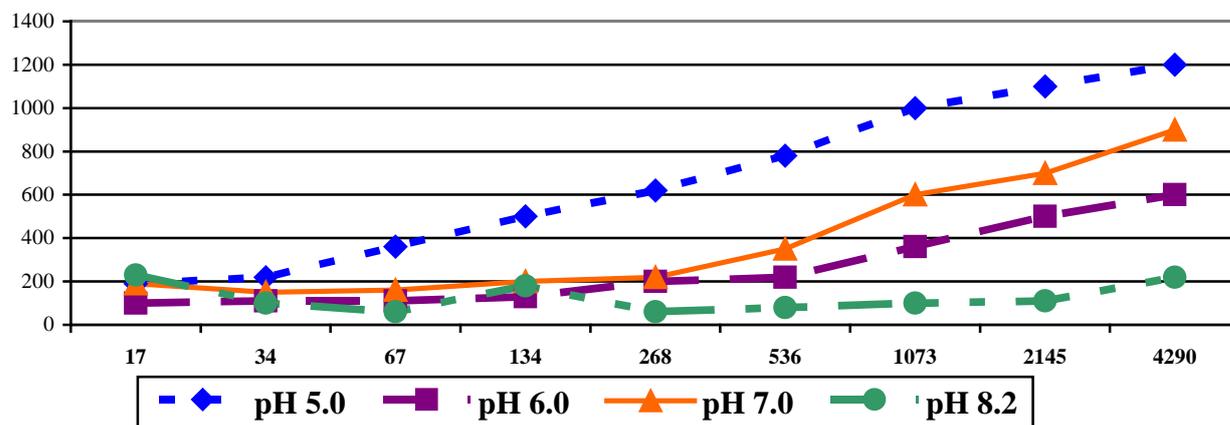


Рис. 4. Влияние рН буфера на связывание сывороточных антител с твердофазными полистироловыми 96-луночными планшетами типа Z с плоским дном, R аМ, нг/мл.

Белковые антигены штаммов микроорганизмов, использованных в эксперименте, адсорбировали в течение 14 часов при температуре 4°C. После связывания иммунных комплексов в тест-планшете в следующих стадиях анализа осуществляли блокировку свободных мест в твердофазном носителе, чтобы предотвратить неспецифическое связывание других иммунных реагентов с фиксированным антигеном. Использовались различные белки и не ионные детергенты - 1% раствор бычьего сывороточного альбумина, 0,5% раствор желатина, 5% раствор обычной сыворотки, такие растворы, как 0,05-0,5% тритон X-100 и твин-20.

Использованные блокирующие средства и иммунные реагенты растворяли в том же буферном растворе, что и адсорбированный антиген. Полученные иммунные адсорбенты хранили в течение длительного времени (в течение 8 месяцев) при температуре 4°C без потери специфической активности иммунных реагентов. Для предотвращения их десорбции был

добавлен 0,02%-ный блокирующий раствор, удерживающий азид натрия. Поскольку азид натрия является ингибитором пероксидазы хрена, экспериментальные тест-планшеты промывали буферным раствором для прекращения действия 0,02% азид натрия перед инкубацией с иммунным реагентом, который конъюгирован с этим ферментом.

Пробные субстраты адсорбированного иммунного реагента, а также период инкубации и условия в эксперименте с реагентами на разных стадиях ИФА были выбраны эмпирически.

Для изучения диагностической чувствительности и специфичности полученных результатах использовалось абсолютное и относительное (%) количество серопозитивных и серонегативных образцов. Показатели чувствительности при разных ЗМЭ отличались между собой. Самая высокая чувствительность наблюдалась при ИМП (95%), за ней следовала высокая чувствительность при остром бронхите (89%) и остром тонзиллите (76%). Наименьшая чувствительность тест-системы наблюдалась у детей, у которых наблюдался ДТК - 75% (рис. 5).

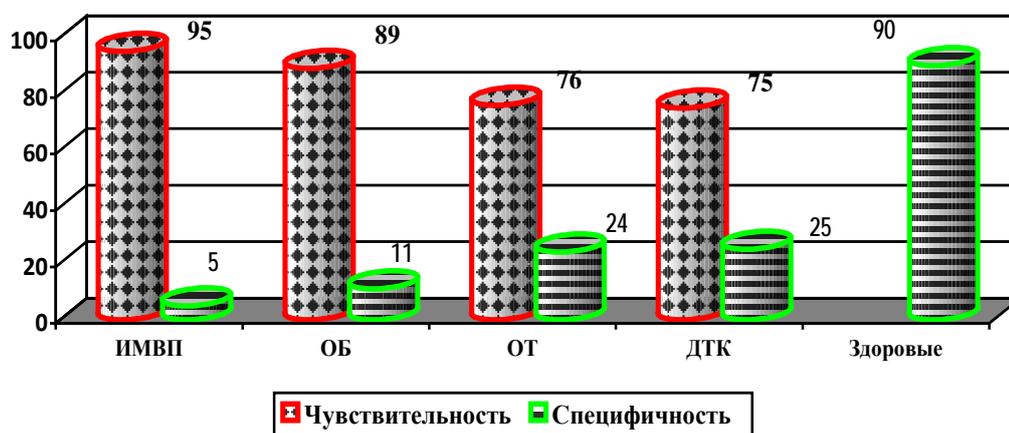


Рис. 5. Данные чувствительности и специфичности предлагаемой экспериментальной тест-системы для выявления антигенов, %.

На следующем этапе были определены антигены диагностической чувствительности по ЗМЭ по подготовленным штаммам, оказалось, что самая высокая чувствительность была у *Escherichia coli* (88%), на следующих местах оказались *Citrobacter freundii* и *Pseudomonas aeruginosa* - 79% и 70% соответственно. Самая низкая чувствительность была обнаружена у *Proteus vulgaris* и *Klebsiellae pneumoniae* - 56% и 51% соответственно. Данное состояние следует принимать во внимание при серологической диагностике заболеваний, вызываемых УПГБ.

ЗМЭ (ИМП, острый бронхит - ОБ, острый тонзиллит - ОТ), а также при ДТК специфичность этой изучаемой тест-системы, была низкой. А у здоровых детей показал высокий параметр - 90%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Степень встречаемости сывороточных антител к антигенам УПГБ у детей с ДТК, составили 80,33% для *Escherichia coli*, по сравнению с

Escherichia coli *Proteus vulgaris* был выявлен в 1,36 раза меньше, *Citrobacter freindii* в 1,53 раза, *Klebsiellae pneumoniae* в 1,96 раза, *Pseudomonas aeruginosa* в 2,04 раза меньше. У детей, диагностированных ЗМЭ серопозитивный результат против антигенов *Escherichia coli* составил 88,05%. При других УПГБ этот показатель был достоверно ниже, чем у *Escherichia coli*. Следующими по частоте встречаемости антител были *Citrobacter freindii* (79,28%), *Pseudomonas aeruginosa* (70,12%), *Proteus vulgaris* (56,18%) и *Klebsiellae pneumoniae* (51,39%).

2. Уровень выявления антител к антигенам УПГБ в сыворотке крови детей 3-6 и 7-12 лет достоверно отличался у детей с ДТК по сравнению со здоровыми, выявление антител у детей с ЗМЭ достигало 90,7%, что в 9,07 и 1,21 раза превышало показатели обеих групп сравнения. С увеличением возраста детей процент выявления антител снизился в 1-группе сравнения, со статистически значимым увеличением у детей в возрасте 7-12 лет во 2-группе сравнения, при отсутствии возрастной разницы в проценте серопозитивных образцов в основной группе. У детей, наблюдавшихся ИМП в обеих возрастных группах частота выявления антител была достоверно выше по сравнению с детьми с острым тонзиллитом и острым бронхитом. Данное состояние было объяснено тем фактом, что среди возбудителей ИМП УПГБ было относительно больше, высеваемость в виде ассоциации также было в большом количестве.

3. В отношении выявления антиэндотоксических антител в сыворотке крови у детей были выявлены следующие иммунологические аспекты: степень выявления антител к эндотоксину УПГБ в сыворотке крови зависят от возраста детей; выявлено, что формирование ДТК вызывает резкое увеличение титров антитоксических антител в сыворотке крови, приближающихся к показателям ЗМЭ; титры антитоксических антител зависят от диагностированной нозологической единицы; титры антител также зависят от типа УПГБ, вырабатываемого против них. Серопозитивные образцы против антигенов УПГБ были достоверно высокими у здоровых детей и детей с ДТК по *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter freindii* соответственно, и у детей, диагностированных ЗМЭ по *Escherichia coli*, *Citrobacter freindii*, *Pseudomonas aeruginosa* соответственно.

4. При выборе твердофазного носителя для ИФА и фиксации на нем антигена необходимо учитывать значение pH буферной среды, которое непосредственно влияет на уровень адсорбции загруженных антигенов. Оптимальные результаты для фиксации антигена были получены в отрицательно заряженном полярном гидрофильном полистироле Z-типа с использованием буферного раствора с реакцией низкой активности (pH 5,0). Было установлено, что рекомендуемая тест-система для изучения частоты выявления антител к антигенам УПГБ в сыворотке крови характеризуется высокой диагностической чувствительностью и специфичностью.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE
URGENCH BRANCH OF THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

RUZMETOV FAKHRADDIN NURMATOVICH

**CLINICAL-IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANTI-
ENDOTOXIC IMMUNITY IN INFLAMMATORY DISEASES OF
BACTERIAL ETIOLOGY IN CHILDREN**

14.00.36 - Allergology and immunology

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

BUKHARA – 2023

The theme of the doctor of philosophy (PhD) dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan in B2021.1.DSc/Tib547.

The dissertation was made at the Bukhara state medical institute and in the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor	Nuraliev Nekkadam Abdullaevich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents	Khamdamov Bachniyor Zarifovich Doctor of Medical Sciences, Professor
	Kamalov Zaynitdin Sayfitdinovich Doctor of Medical Sciences, Professor
The leading organization	Kuban State Medical University (Russian Federation)

Defense will take place on «___» _____ 2023 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute (address 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone/fax: (+99865) 223-00-50; Phone: (+99865) 223-17-53, e-mail buhmi@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered number_____). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, A.Navoiy str.1. Phone: (+99865) 223-00-50)

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

A.Sh. Inoyatov
Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.N. Kazakova
Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy (PhD)

B.Z. Khamdamov
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research works the comparative determination of the clinical-immunological characteristics of antiendotoxic immunity in children's blood serum in inflammatory diseases of bacterial etiology consisted in the assessment of the diagnostic value.

The object of the scientific research 251 children aged 3-12 years who were diagnosed with inflammatory diseases of bacterial etiology (acute tonsillitis, acute bronchitis, urinary tract infection), for the purpose of comparison, 61 colon dysbiosis of the same age and 25 healthy children were taken.

The scientific novelty of the research work is:

for the first time, the detection rate of antibodies against *Escherichia coli* endotoxins in children with microbial etiology was 88.05%, compared to this parameter of *Citrobacter freindii* 1.11, *Pseudomonas aeruginosa* 1.26, *Proteus vulgaris* 1.57, *Klebsiellae pneumoniae* proved to be convincingly more than 1.71 times;

antibodies against *Escherichia coli* endotoxins were detected in children diagnosed with microbial etiology for the first time by 5.50, against *Proteus vulgaris* 7.02, against *Citrobacter freindii* 9.90, against *Klebsiellae pneumoniae* 12.85, against *Pseudomonas aeruginosa* 17.53. was found to be reliably higher than that, it was proved that the high percentage of seropositive samples for *Escherichia coli* endotoxins was in these patient children;

the level of detection of antibodies against endotoxins of gram-negative bacteria in the blood serum of 3-6 and 7-12-year-old children was found to be significantly higher in children with colon dysbiosis than in healthy children, in these pathologies, the detection of antibodies reached 90.7%, 9.07 and 1.21 times, respectively. was found to be high, with increasing age of children, the percentage of antibody detection decreased in healthy children, in colon dysbiosis, it increased reliably in 7-12-year-olds, in the main group, age differences in the percentage of seropositive samples were not detected;

the sensitivity of the test system for the immunoenzyme analysis showing the level of detection of antibodies against endotoxins of gram-negative bacteria is 75% in colon dysbiosis, 76% in acute tonsillitis, 89% in acute bronchitis, 95% in urinary tract infections, and the specificity of the test system is 90.0%. the high diagnostic value of the test system was proven for the first time.

Implementation of the research results. Based on the scientific results of clinical-immunological study of endotoxic immunity in inflammatory diseases of bacterial etiology in children: methodological recommendation for the assessment of antiendotoxic immunity in diseases of microbial etiology is defined.

The methodological recommendation allowed to assess antitoxic immunity by determining and analyzing the amount of antibodies against endotoxins of gram-negative bacteria in children diagnosed with diseases of various microbial etiology; the scientific results obtained on the clinical-immunological characteristics of antiendotoxic immunity in inflammatory diseases of bacterial etiology in children were applied to health care practice, in particular, to the practice of the Children's

Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan and the Children's Multidisciplinary Medical Center of the Bukhara Region.

The structure and volume of the dissertation. The thesis consists of an introduction, four chapters, conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of the thesis is 105 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Нуралиев Н.А., Рузметов Ф.Н. Особенности выявляемости антиэндотоксиновых антител у детей при различных заболеваниях микробной этиологии // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2014. - № 6. - С.129-133. (14.00.00; № 15)

2. Рўзметов Ф.Н., Аллаберганова З.С., Нуралиев Н.А. Бактериялар эндотоксинларига қарши антителоларни аниқлашнинг ташҳисий қиймати // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2015. - № 2. - С.40-44. (14.00.00; № 3)

3. Рузметов Ф.Н., Искандарова И.Р., Нуралиев Н.А. Выявляемость антител против эндотоксинов грамотрицательных бактерий в сыворотке крови здоровых и больных детей // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2015. - № 3. - С.60-62. (14.00.00; № 17)

4. Рўзметов Ф.Н., Нуралиев Н.А. Иммунофермент таҳлилда каттик фазали ташувчига антиген бириктириш учун фаол реакция аҳамиятини баҳолаш // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарқанд, 2022. - № 5 (139). - С.102-105. (14.00.00; № 19)

5. Rozmetov F.N., Nuraliev N.A. Assessment of the Clinical-Immunological Characteristics of Antiendotoxic Immunity in Diseases of Microbial Etiology in Children // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. - N13(5). – P.608-611 (14.00.00; № 2).

6. Ro'zmetov F.N., Nuraliev N.A. Analysis of an active reaction for antigen attachment to solid phase carrier in immunoenzyme analysis // World Bulletin of Public Health. - 2023. - Vol. 20. - P.145-148 (Impact Factor 7.635).

II қисм (II часть; II part)

7. Ruzmetov F.N. Features Produce Soluble Microbial Antigens for an Immunoenzymometric Assay // «Ёш олимлар кунлари. Тиббиётнинг долзарб масалалари» Тўртинчи илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2015. - 332-333 б.

8. Рузметов Ф.Н. Анализ статуса активной реакции присоединения антигена к твердофазному носителю методом иммуноферментного анализа // II Конгресс клинических фармакологов Казахстана с международным участием, посвященного памяти профессора Мажитова Талгата Мансуровича. - Семей, Казахстан, 2022. - С.37-38.

9. Ruzmetov F.N. Description of Immunological Characteristics of Antiendotoxic Immunity in Children // XXI Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная

наука и клиническая медицина - человек и его здоровье». - Санкт-Петербург, Россия, 2022. - С.77-78.

10. Nuraliev N.A., Ruzmetov F.N. Description of antiendotoxic immunity immunological properties in children diagnosed with microbe etiological diseases // International Journal of Health Sciences. - 2022. – Vol. 6, N 1. - P.709-716.

11. Ro'zmetov F.N., Nuraliev N.A. Assessment of the importance of active reaction for antigen attachment to solid phase carrier for immunoferment analysis // International journal of health systems and medical sciences. – 2023. – Vol. 2, N4. – P.169-174.

12. Ro'zmetov F.N., Nuraliev N.A. Determination of the specificity and sensitivity of the immunoferment test-system, which detects antibodies against antigens of gram-negative bacteria belonging to Enterobacteria // Journal of Intellectual Property and Human Rights. – 2023. - Vol. 2, N4. – P.41-46.

13. Ro'zmetov F.N. Features of the formation of antiendotoxic immunity against endotoxins of gramm-negative bacteria // Integration of Pracmalinguistics, functional translation studies and language Teaching process. – Italy, 2023. – P.102-103.

14. Рўзметов Ф.Н., Нуралиев Н.А. Болалардаги микроб этиологияли касалликларда антиэндотоксик иммунитет клиник-иммунологик хусусиятларини баҳолаш услуби // Услубий тавсиянома. - Бухоро, 2022. - 20 б.