

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ПАЙЗУЛЛАЕВА УМИДА ФУРҚАТ ҚИЗИ

**АУТОИММУН КАСАЛЛИКЛАРДА ИММУН ЖАВОБИНИ
ШАКЛЛАНТИРИШДА ИЧАК МИКРОБИОМАСИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Пайзуллаева Умида Фурқат кизи

Аутоиммун касалликларда иммун жавобини шакллантиришда ичак
микробиомаси 3

Пайзуллаева Умида Фурқат кизи

Микробиом кишечника в формировании иммунного ответа при
аутоиммунных заболеваниях..... 29

Payzullaeva Umida Furkat kizi

Gut Microbiome in the Formation of Immune Response in Autoimmune
Diseases..... 55

Эълон қилинган илмий ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 64

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

ПАЙЗУЛЛАЕВА УМИДА ФУРҚАТ ҚИЗИ

**АУТОИММУН КАСАЛЛИКЛАРДА ИММУН ЖАВОБИНИ
ШАКЛЛАНТИРИШДА ИЧАК МИКРОБИОМАСИ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2025.1.PhD/B1433 рақами билан рўйхатга олинган.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Шахмурова Гульнара Абдуллаевна
биология фанлари доктори, профессор

Рустамова Мамлакат Тулябаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил « ____ » _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс +99871-207-08-30, e-mail: immunology@immuno.uz).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент ш., Я. Ғулямов кўч, 74.Тел./факс: +99871-207-08-30.

Диссертация автореферати 2025 йил « ____ » _____ куни тарқатилди.
(2025 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У.Арипова

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

Х.М.Хатамов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий
котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

А.А. Исмаилова

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

Кириш (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнгги йилларда аутоиммун, айниқса ревматоид артрит (РА) ва тизимли қизил югурик (ТҚЮ) каби сурункали яллиғланиш билан кечадиган касалликларни олдини олиш ва даволаш муҳим муаммолардан бўлиб қолмоқда. Замонавий тадқиқотлар ичак микробиотаси таркиби ва сифатидаги бузилишлар иммун жавобнинг бузилиши ва аутоиммун реакцияларнинг ривожланишида ҳал қилувчи аҳамиятга эга эканлигини кўрсатмоқда. Аутоиммун касалликлардаги муаммолар узоқ муддатли оғриқли синдром, бўғимлар функцияларининг бузилиши, руҳий стресс ҳолатлари ва ногиронликка олиб келиши билан боғлиқ бўлмоқда. Мутахассислар маълумотига кўра, «...2020 йилда РА билан касалланган беморлар сони 17,6 миллион кишига етган, ТҚЮ бутун дунё бўйлаб тахминан 3,4 миллион нафар беморда аниқланган бўлиб, ҳар йили тахминан 400 000 янги ҳолат қайд этилмоқда»¹. Сурункали яллиғланиш касалликлар оғир оқибатларга олиб келиши, патогенезнинг мураккаблиги, ижтимоий-иқтисодий оқибатлари, ушбу ҳолатларни эрта клиник-иммунонологик ташхислаш, даволаш чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва уни амалий тиббиётга тадбиқ қилишни тақозо этмоқда.

Жаҳон миқёсида аутоиммун касалликларини эрта босқичда ташхислаш, олдини олиш ва даволаш чора-тадбирларини такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада аутоиммун касалликларда биокимёвий ва иммунологик кўрсаткичлар ҳолатини аниқлаш, патогенезининг янги механизмларини аниқлаш, ревматоид артрит ва тизимли қизил югурикда бўғимлар фаолиятини тиклаш, ичак микробиотаси ҳолатини аниқлаш ва уни коррегирлаш усулларни оптималлаштиришга бағишланган изланишлар илмий-тадқиқотларнинг устивор йўналиши бўлиб қолмоқда. Шулар билан бир қаторда аутоиммун касалликлари бўлган беморларда иммун тизим фаолиятини ташхислаш усулларини такомиллаштириш, даволаш, профилактика чора-тадбирларини ишлаб чиқиш ва амалиётга тадбиқ этиш соҳа мутахассислари олдида турган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича амалга оширилаётган кенг кўламли чоралар орасида аутоиммун касалликларни эрта ташхислаш ва комплекс даволашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада 2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш сифатини янги босқичга кўтариш, соғлом муҳит яратиш, айниқса, аутоиммун касалликлари бўлган беморларда иммун тизим фаолиятини кучайтиришда ичак микробиотасини ҳар томонлама аниқлаш ва даволашга янги ёндошувлар

¹ Black, R. J., Cross, M., Haile, L. M., Culbreth, G. T., Steinmetz, J. D., Hagins, H., ... & Majeed, A. (2023). Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ПФ-60-сон Фармони

ишлаб чиқиш, асоратланиш даражасини камайтириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиётстратегияси тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6610-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохатлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги фармонлари, 2017-йил 20-июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикасида аҳолига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Аутоиммун ва ревматик касалликларнинг ривожланишида микробиомнинг аҳамияти сўнгги йилларда кўпроқ эътиборни тортмоқда. Бироқ уларнинг аксари муайян йўналишларга қаратилган бўлиб, ревматик касалликлар билан оғриган беморлар организмдаги микрофлора хусусиятлари бўйича маълумотлар кам ва зиддиятли. Боровик Т.Е. ва ҳамкасбларининг (2019) тадқиқот натижаларида аутоиммун касалликларга чалинган беморларда, асосан РА билан оғриган беморларда *Clostridium difficile* ва *Klebsiella spp.* каби оппортунистик патогенлар кўпроқ учрашини ва ичак микробиотасининг хилма-хиллигини таъкидлаб ўтилган. Ушбу тадқиқотларга қарамай, аутоиммун ревматик касалликларнинг патофизиологиясини микробиома динамикаси билан боғлайдиган жуда кам тўлиқ маълумотлар тўплами мавжуд. Бироқ, микроорганизмларнинг аутоиммун касалликлар патогенезидаги асосий механизмлари ҳали тўлиқ очиб берилмаган. Микрофлора ва организм ўртасидаги динамик ўзаро таъсирни ўрганиш, микробиотанинг ревматик касалликлар ривожланишидаги патогенетик аҳамиятини аниқлашга, инсон микробиоми касаллик ривожланишига қандай таъсир кўрсатишини тушунишга, генетика ва микроорганизмлар хилма-хиллиги ўртасидаги ўзаро алоқаларнинг аутоиммун касалликлар патогенезидаги ролини очиб беришга ёрдам беради (Скачкова Е.И. ва бошқ., 2021; Damian R. Plichta, Juhi Somani et al., 2021).

Ичак микробиотаси тизимли яллиғланиш ва аутоиммун касалликлар ривожланишининг кўзгатувчиси ва модулятори вазифасини бажаради. Молдогазиева Н.Т. (2020) маълумотларига кўра, микробиомдаги ўзгаришлар, хусусан, патобионтлар сонининг кўпайиши ва лактобактериялар ва бифидобактериялар каби ҳимоя коменсаллари сонининг камайиши шиллик

каватларга чидамлилигини бузиши ва аутоиммун касаллик жараёнларини фаоллашувига ёрдам бериши мумкин. Мукоза микробиомининг ўзгариши ревматоид артрит ривожланиш хавфини оширишини кўрсатувчи далиллар кўпаймоқда. Бунга асосан, профилактик стратегиялар биомаркерларни ўрганишга асосланиши мумкин. Аутоиммун касалликларда микробиотани ўрганиш патологик жараённи бошловчи ва асоратлар хавфини оширувчи омилларни аниқлашга ҳамда янги терапевтик стратегияларни белгилашга ёрдам беради (Belkaid Y., Hand T.W., 2014).

Айтиш лозимки, аутоиммун касалликларнинг (РА, ТҚЮ) ривожланишига фақатгина генетик мойиллик сабаб бўлиб хизмат қилмайди, балким атроф-муҳит ва микробиал таъсирлари ҳам рол ўйнайди. Тадқиқот натижаларида иммунитет толерантлиги ва касалликларга мойиллигини модуляция қилувчи генотип-микробиота ўзаро таъсири концепцияси тасдиқланган (Никулина М.А. ва ҳаммуал., 2022). Бундан ташқари, тадқиқотчилар микробиомнинг терапевтик мақсадлар ва диагностик кўрсаткичлар манбаи сифатида потенциални таъкидлайдилар, масалан, нажас микробиота трансплантацияси ёки микробиотага асосланган терапиядир. Шу сабабли, турли ревматик касалликларда беморлар организмидаги микробиоценоз хусусиятларини, резидент ва транзитор микрофлоранинг колонизацион ва биологик хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда комплекс тарзда ўрганиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади (Асанбаева А.А. ва ҳаммуал., 2020).

Шундай қилиб, ичак микрофлораси ва аутоиммун касалликлар ўртасидаги ўзаро таъсир механизмлари, аутоиммун жараёнларнинг бактериал индукция йўллари ҳамда уларнинг клиник аҳамиятини аниқлаш ҳозирги кунга қадар долзарб масала бўлиб қолмоқда.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд давлат тиббиёт университети илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №617.52.00109708 «Ижтимоий аҳамиятга эга юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволашнинг илғор технологияларини ишлаб чиқиш» (2024-2028 йй.) амалий лойихаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади аутоиммун касалликларда иммун жавобини шакллантиришда ичак микробиомаси ролини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ичак микробиотасининг асосий хусусиятлари (микроорганизмлар тури ва миқдори) бўйича ревматоид артрит ва тизимли қизил югурик беморларидаги ҳолатни аниқлаш;

ревматоид артрит ва тизимли қизил югурик касалликлари кечиш хусусиятлари ва ичак микробиотаси таркиби ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

ревматоид артрит ва тизимли қизил югурик касалликларга чалинган беморлар қон зардобиди ИЛ-1 β ва ИЛ-17А цитокинлари миқдорини аниқлаш;

ревматоид артрит ва тизимли қизил югурикда цитокинлар (ИЛ-1 β ва ИЛ-17А) ва ичак микробиотаси таркиби билан боғлиқликни аниқлаш;

ревматоид артрит ва тизимли қизил югурик билан касалланганда микробиота бузилишининг иммун жавоб моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2022-2024 йиллар давомида Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 1-сон клиникаси назоратида бўлган ревматоид артрит (РА) ва тизимли қизил югурик (ТҚЮ) ташхиси қўйилган 18-79 ёшдаги 161 нафар бемор ва 100 нафар амалий соғлом шахслар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва соғлом шахсларнинг вена қони ва қон зардоби иммунологик, биокимёвий ҳамда нажаси бактериологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, иммунологик, биокимёвий, бактериологик ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор РА билан касалланганлар ичак микрофлорасида *E. coli*, *K. pneumoniae* кўпроқ учраши фонида *Bifidobacteria* даражаси камайиши, ТҚЮ билан касалланганда *Lactobacillus* камайиши фонида *E. gallinarum* аниқланиши шартли патоген ва фойдали микроорганизмлар дисбалансини келтириб чиқариши сабабли яллиғланиш жараёнининг фаоллашувига олиб келиши исботланган;

илк бор *DAS28* индекси билан *Klebsiella pneumoniae* бактериал юки ўртасида кучли ижобий корреляцияси, *Bifidobacteria* даражаси билан ишонарли салбий корреляциясига боғлиқ микробиота таркибидаги ўзгаришлар касаллик кечишининг оғирлашувига сабабли бўлиши аниқланган;

илк бор аутоиммун касалликларда яллиғланишга хос IL-1 β ва IL-17A цитокинлар миқдорларининг (РА билан касалланганда ТҚЮ билан касалланганларга нисбатан ишонарли юқори) ортиши сабабли касалликнинг кучайишига олиб келиши исботланган;

илк бор аутоиммун касалликларида цитокинлар миқдори ва шартли патоген ичак микробиомлари ўртасида кучли ижобий корреляциялар (РА да IL-1 β ва IL-17A миқдорлари *Escherichia coli* ва *Staphylococcus aureus* билан юқори боғлиқлик, ТҚЮ да эса IL-17A ва *Enterococcus gallinarum* билан юқори боғлиқлик) аниқланиши шартли патоген ичак микроорганизмлар иммун жавобни шакллантириш билан узвий боғлиқлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

аутоиммун касалликлари бўлган беморларда яллиғланишга хос цитокинлар (IL-1 β , IL-17A) миқдори ўзгаришларини аниқлаш асосланган;

аутоиммун касалликлари бўлган беморларда ичак меърий микрофлорасида шартли патоген ва фойдали микроорганизмлар ўртасидаги мувозанат даражасини аниқлаш ва баҳолаш асосланган.

аутоиммун касалликлари бўлган беморларда *DAS28* индекси билан микробиота таркибидаги шартли патогенлар даражаси корреляциясини аниқлаш асосланган;

аутоиммун касалликларида микробиом ва иммун тизим ҳолатини таҳлиллаш дастури ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, умумклиник, иммунологик, бактериологик ва статистик тадқиқот усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек,

чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти аутоиммун касалликларда иммун жавобини шакллантиришда ичак микробиомаси ролини аниқлаш бўйича РА ва ТҚЮ билан касалланганлар ичак микрофлорасида шартли патоген ва фойдали микроорганизмлар дисбаланси сабабли яллиғланиш жараёнининг фаоллашувига олиб келиши исботланганлиги, *DAS28* индекси билан шартли патоген ичак микроорганизмлар корреляциялари боғлиқ ўзгаришлар касаллик кечишининг оғирлашувига сабабли бўлиши аниқланганлиги, аутоиммун касалликларда яллиғланишга хос $IL-1\beta$ ва $IL-17A$ цитокинлар миқдорларининг ортиши сабабли касалликнинг кучайиши исботланганлиги ва аутоиммун касалликларида цитокинлар миқдори ва шартли патоген ичак микробиомлари ўртасидаги боғлиқлик иммун жавобни шакллантиришга сабаб бўлиши исботланганлиги касаллик патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти аутоиммун касалликлари бўлган беморларда яллиғланишга хос цитокинлар ($IL-1\beta$, $IL-17A$) миқдори ўзгаришларини аниқлаш асосланганлиги, ичак меъёрий микрофлорасида шартли патоген ва фойдали микроорганизмлар ўртасидаги мувозанат даражасини аниқлаш ва баҳолаш асосланганлиги, *DAS28* индекси билан микробиота таркибидаги шартли патогенлар даражаси корреляциясини аниқлаш асосланганлиги ва аутоиммун касалликларида микробиом ва иммун тизим ҳолатини таҳлиллаш дастури ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. Аутоиммун касалликларда иммун жавобини шакллантиришда ичак микробиомаси ролини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгиллиги: илк бор РА билан касалланганлар ичак микрофлорасида *E. coli*, *K. pneumoniae* кўпроқ учраши фонида *Bifidobacteria* даражаси камайиши, ТҚЮ билан касалланганда *Lactobacillus* камайиши фонида *E. gallinarum* аниқланиши шартли патоген ва фойдали микроорганизмлар дисбалансини келтириб чиқариши сабабли яллиғланиш жараёнининг фаоллашувига олиб келиши исботланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликлари бўлган беморлар ичак микробиотаси бузилишлари хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024-йил 4-декабрдаги 4-сонли Илмий кенгаши қарори) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 06.01.2025 йилдаги 39-Ҳ-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 08.01.2025 йилдаги 10-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашининг 2025-йил 15-февралдаги 12-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, профилактика тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг

Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши аутоиммун касалликлари бўлган беморлар ичак микробиотаси бузилишлари хусусиятлари аниқлаш услубини қўллаш орқали ўз вақтида касаллик асоратларини камайтириш, ногиронликни олдини олиш, ўз навбатида индивидуал даволаш тактикасини танлаш натижасида даволаш самарадорлиги ортиши ва стационарда ётиш кунлари қисқариши ҳамда беморлар хаёт сифатини яхшилашга асосланган. *Хулоса:* РА ва ТҚЮ билан касалланганлар ичак микрофлорасида шартли патоген ва фойдали микроорганизмлар дисбаланси сабабли яллиғланиш жараёнининг фаоллашуви келиб чиқиши асосланган.

иккинчи илмий янгилиги: илк бор *DAS28* индекси билан *Klebsiella pneumoniae* бактерияси юки ўртасида кучли ижобий корреляцияси, *Bifidobacteria* даражаси билан ишонарли салбий корреляциясига боғлиқ микробиота таркибидаги ўзгаришлар касаллик кечишининг оғирлашувига сабабли бўлиши аниқланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликлари бўлган беморлар ичак микробиотаси бузилишлари хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024-йил 4-декабрдаги 4-сонли Илмий кенгаши қарори) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 06.01.2025 йилдаги 39-Ҳ-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 08.01.2025 йилдаги 10-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025-йил 15-февралдаги 12-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги:* илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, профилактика тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги:* илмий натижаларнинг Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши аутоиммун касалликлари бўлган беморлар ичак микробиотаси бузилишлари хусусиятлари аниқлаш услубини қўллаш орқали ўз вақтида касаллик асоратларини камайтириш, ногиронликни олдини олиш, ўз навбатида индивидуал даволаш тактикасини танлаш натижасида даволаш самарадорлиги ортиши ва стационарда ётиш кунлари қисқариши ҳамда беморлар хаёт сифатини яхшилашга асосланган. *Хулоса:* *DAS28* индекси билан шартли патоген ичак микроорганизмлар корреляциялари боғлиқ ўзгаришлар касаллик кечишининг оғирлашувига сабабли бўлиши асосланган.

учинчи илмий янгилиги: илк бор аутоиммун касалликларда яллиғланишга хос IL-1 β ва IL-17A цитокинлар миқдорларининг (РА билан касалланганда ТҚЮ билан касалланганларга нисбатан ишонарли юқори) ортиши сабабли касалликнинг кучайишига олиб келиши исботланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликлари бўлган беморлар ичак микробиотаси бузилишлари хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024-йил 4-декабрдаги 4-сонли Илмий кенгаши қарори) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти кўп тармоқли

тиббиёт маркази бўйича 06.01.2025 йилдаги 39-Ҳ-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 08.01.2025 йилдаги 10-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025-йил 15-февралдаги 12-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, профилактика тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши аутоиммун касалликлари бўлган беморлар ичак миробиотаси бузилишлари хусусиятлари аниқлаш услубини қўллаш орқали ўз вақтида касаллик асоратларини камайтириш, ногиронликни олдини олиш, ўз навбатида индивидуал даволаш тактикасини танлаш натижасида даволаш самарадорлиги ортиши ва стационарда ётиш кунлари қисқариши ҳамда беморлар хаёт сифатини яхшилашга асосланган. *Хулоса*: аутоиммун касалликларда яллиғланишга хос IL-1 β ва IL-17A цитокинлар миқдорларининг ортиши касалликнинг кучайишига олиб келиши асосланган.

тўртинчи илмий янгилиги: илк бор аутоиммун касалликларида цитокинлар миқдори ва шартли патоген ичак микробиомлари ўртасида кучли ижобий корреляциялар (РА да IL-1 β ва IL-17A миқдорлари *Escherichia coli* ва *Staphylococcus aureus* билан юқори боғлиқлик, ТКЮ да эса IL-17A ва *Enterococcus gallinarum* билан юқори боғлиқлик) аниқланиши шартли патоген ичак микроорганизмлар иммун жавобни шакллантириш билан узвий боғлиқлиги исботланганлиги бўйича «Аутоиммун касалликлари бўлган беморлар ичак миробиотаси бузилишлари хусусиятлари» услубий тавсияномаси ишлаб чиқилган (Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2024-йил 4-декабрдаги 4-сонли Илмий кенгаши қарори) билан тасдиқланган. Мазкур таклиф Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича 06.01.2025 йилдаги 39-Ҳ-сонли ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси бўйича 08.01.2025 йилдаги 10-сонли буйруқлари билан амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашининг 2025-йил 15-февралдаги 12-сонли маълумотномаси); *ижтимоий самарадорлиги*: илмий натижаларни амалиётга жорий этилиши, эрта ташхис қўйиш, профилактика тактикасини оптималлаштириш, асоратлар ривожланишини камайтириш, тиббий ёрдам сифатини ошириш, ногиронлик даражасини пасайтиришга ва хаёт сифатини яхшилашга имкон яратади; *иқтисодий самарадорлиги*: илмий натижаларнинг Самарқанд вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси амалий фаолиятларига жорий этилиши аутоиммун касалликлари бўлган беморлар ичак миробиотаси бузилишлари хусусиятлари аниқлаш услубини қўллаш орқали ўз вақтида касаллик асоратларини камайтириш, ногиронликни олдини олиш, ўз навбатида индивидуал даволаш тактикасини танлаш натижасида даволаш самарадорлиги ортиши ва стационарда ётиш кунлари қисқариши ҳамда беморлар хаёт сифатини яхшилашга асосланган. *Хулоса*: аутоиммун касалликларида яллиғланишга хос цитокинлар миқдори ва

шартли патоген ичак микробиомлари ўртасида кучли ижобий корреляциялар иммун жавобни шакллантириш билан узвий боғлиқлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 4 та, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 10 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 128 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва ахамияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгилиги келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий ахамияти ёритилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг «**Ичак микроорганизмларининг аутоиммун касалликлар ривожланишидаги ўрни**» деб номланган биринчи бобида аутоиммун касалликларда, хусусан, РА ва тизимли қизил югурик (ТҚЮ)да ичак микробиомасининг иммун жавоб шаклланишидаги ўрни ҳақидаги замонавий тасаввурлар таҳлил қилинган. Ичак дисбиози ва аутоиммун жараёнлар ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ҳақидаги маълумотлар тақдим этилган, шунингдек, микробиотанинг иммун гомеостазга таъсир механизмлари кўриб чиқилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот материаллари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларига мувофиқ тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган.

Кўйилган вазифаларни ҳал этиш учун 2022–2024 йилларда Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 1-клиникаси ревматология бўлимида кўриқдан ўтказилган ва даволанган, ёшлари 18-75 ёш оралиғида бўлган 161 беморлар текширувдан ўтказилди. Беморларни ёш, жинс ва ташхис мезонлари бўйича тақсимлаш тегишли жадвалларда келтирилган. Тадқиқотда клиник, серологик, бактериологик, биокимёвий ва статистик усуллар қўлланилди.

Барча беморларга тўлиқ текширув ўтказилди, шу жумладан лаборатория ва инструментал текширувлар амалга оширилди. Солиштирма гуруҳ сифатида

100 нафар шартли соғлом шахслар текширилди ва 50 нафар шартли соғлом шахслар иммунологик таҳлиллар учун танлаб олинди.

Диссертациянинг «**Аутоиммун касалликларда ичак микробиотасининг хусусиятлари ва хосликлари**» деб номланган иккинчи бобида муаллифнинг шахсий тадқиқот натижалари келтирилган.

Ушбу тадқиқотга жалб этилган беморларнинг бошланғич хусусиятлари қайд этилган (1-жадвал). Маълумотлардан кўришиб турибдики, тадқиқот гуруҳларидаги ўртача ёш кўрсаткичлари ўзаро фарқ қилган. Хусусан, ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларда ўртача ёш $47,4 \pm 11,2$ ёшни ташкил этган. Тизимли қизил югурик (ТҚЮ) билан оғриган беморлар ёшроқ бўлиб, уларнинг ўртача ёши $41,8 \pm 13,5$ ёшни ташкил этган. Назорат гуруҳини соғлом шахслар ташкил этган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $48,9 \pm 12,3$ ёшни ташкил қилган. РА билан беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги ёш бўйича фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлмаган ($p=0,21$), аммо ТҚЮ бўлган беморлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли даражада ёшроқ демографик кўрсаткичларга эга бўлган ($p=0,03$).

1-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг бошланғич хусусиятлари

	РА беморлар (n=85)	ТҚЮ беморлар (n=76)	Назорат гуруҳи (n=100)	p-value
Ёш, йил (m±sd)	47.4±11.2	41.8±13.5	48.9±12.3	p=0.21 p=0.03
Эркаклар n(%)	12 (14.1%)	5 (6.6%)	18 (18%)	p=0.18
Аёллар n(%)	73 (85.9%)	71 (93.4%)	82 (82%)	p=0.03
ИТВ (кг/м ²)	25.8±4.6	26.7±5.1	24.9±3.8	p=0.04 p=0.02
Касаллик давомийлиги (йил)	5.3±2.7	5.8±3.3	NA	p=0.68
Кортикостероидлар қабул қилиш n (%)	45 (53%)	61 (80.3%)	-	p<0.001
Оғриқли бўғимлар сони (0-28)	12.1±7.5	3.4±2.1	-	p<0.001
Шишган бўғимлар сони (0-28)	8.9±5.2	1.2±1.8	-	p<0.001
С-реактив оксил (мг/л)	18.7±12.4	16.9±8.5	1.2±0.5	p<0.001 p<0.001
ЭЧТ (мм/соат)	37.4±10.2	32.8±9.5	8.9±12.3	p<0.001 p<0.001
АНА ижобий	12 (14.1%)	71 (93.4%)	0(0.0%)	p<0.001
ЦЦПА ижобий n (%)	73 (85.9%)	5 (6.6%)	0(0.0%)	p<0.001
РФ ижобий n (%)	67 (78.8%)	17 (22.4%)	0(0.0%)	p<0.001

Изоҳ: ЭЧТ – эритроцитларнинг чўкиш тезлиги; РФ – ревматоид фактор. ЦЦПА – циклик цитруллинирланган пептидга антитаналар.

С-реактив оксил (СРО) даражаси РА билан оғриган беморларда ($18,7 \pm 12,4$ мг/л) ва ТҚЮ ($16,9 \pm 8,5$ мг/л) бўлган беморларда назорат гуруҳи ($1,2 \pm 0,5$ мг/л) билан таққослаганда анча юқори эканлиги аниқланди. Эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) ҳам РА ($37,4 \pm 10,2$ мм/соат) ва ТҚЮ

(32,8 ± 9,5 мм/соат) билан беморларда назорат гуруҳига нисбатан (8,9 ± 12,3 мм/соат) ишончли даражада юқори бўлган (p<0,001).

Антинуклеар антитаналар (АНА) ТҚЮ билан беморларнинг 93,4%ида ва РА билан беморларнинг 14,1%ида аниқланган. Циклик цитруллинирланган пептидга антитаналар (АЦЦП) ва ревматоид фактор (РФ) эса РАда анча юқори учраш частотасига эга бўлиб, мос равишда 85,9% ва 78,8% ҳолатларда аниқланган, ТҚЮда эса бу кўрсаткичлар 6,6% ва 22,4%ни ташкил этган (p<0,001).

Ушбу маълумотлар РА ва ТҚЮ касалликларидаги серологик ва яллиғланиш профиллари ўртасидаги фарқларни намоён қилиб, касалликларни ташҳислаш ва фаолликни баҳолаш учун муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

РА ва ТҚЮ бўлган беморларда касалликнинг фаоллиги ва ногиронлик индексларининг қиёсий хусусиятлари қайд этилган (2-жадвал).

2-жадвал

Тадқиқ қилинган гуруҳларда касаллик фаоллиги ва ногиронлик индексларининг бошланғич хусусиятлари

Кўрсаткичлар	РА беморлар (n=85)	ТҚЮ беморлар (n=76)	Назорат гуруҳи (n=100)	p-value
DAS28	4.5±1.2	N/A	N/A	<0.001
SLEDAI	N/A	8.3±4.1	N/A	p<0.001
Паст фаоллик, n(%)	28 (32.9%)	24 (31.6%)	N/A	p=0.56
Ўртача фаоллик, n(%)	35 (41.2%)	29 (38.2%)	N/A	p=0.19
Юқори фаоллик, n(%)	22 (25.9%)	23 (30.3%)	N/A	p=0.02
HAQ-DI	1.8±0.6	1.6±0.5	0.2±0.3	p<0.001 p<0.001
ВАШ (0-100)	56.2±18.4	48.3±20.7	3.5±2.4	p<0.001 p<0.001
SF-36 умумий балл	45.3±12.7	52.1±14.3	86.8±11.2	p<0.001 p<0.001

Изоҳ: HAQ = Саломатлик ҳолатини баҳолаш анкетаси; ВАШ = Визуал аналог шкаласи; DAS28 = Бугим касалликлари фаоллигини баҳолаш учун 28 баллик шкала

РА фаоллик даражасини DAS28 шкаласи бўйича баҳолашда, ўртача кўрсаткич 4.5±1.2 ни ташкил этган бўлиб, бу мазкур гуруҳ беморларида касалликнинг ўртача ва юқори фаоллигини кўрсатади. ТҚЮ бўлган беморларда эса касаллик фаоллиги SLEDAI шкаласи бўйича 8.3±4.1 ни ташкил этган, бу эса ўртача фаоллик даражасига мос келади.

Касаллик фаоллигини паст, ўртача ва юқори даражаларга ажратганда, паст фаолликка эга беморлар улуши ҳар икки гуруҳда бир хил бўлган. Хусусан, РА беморларида 32.9%, ТҚЮ беморларида эса 31.6% (p=0.56). Бироқ, юқори фаоллик даражаси ТҚЮ беморларида кўпроқ учраган (30.3%) бўлиб, бу РА беморларида (25.9%) нисбатан юқори эди (p=0.02). Бу эса, ушбу популяцияда ТҚЮ беморлари РА беморларига нисбатан касалликнинг юқори фаоллиги билан кўпроқ учраши мумкинлигини кўрсатади.

Шу тариқа, олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, РА ва ТҚЮ беморлари соғлом шахсларга нисбатан касаллик фаоллигининг юқори даражаси, функционал ногиронлик ва паст ҳаёт сифатига эга бўлган.

РА билан оғриган беморларда бактериологик таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, ушбу беморларда баъзи эҳтимолий патоген бактерияларнинг сезиларли даражада кўпайиши ва фойдали микрофлоранинг камайиши аниқлади (3-жадвал).

3-жадвал

РА билан оғриган беморларда бактериологик таҳлил натижаларининг таққосий кўрсаткичлари

Бактериал инфекция	РА беморлар (n=85)	Назорат гурухи (n=100)	p-value
<i>Escherichia coli</i>	30 (35.3%)	15 (15%)	0.002
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (25.9%)	9 (9%)	0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (23.5%)	8 (8%)	0.01
<i>Clostridium difficile</i>	12 (14.1%)	5 (5%)	0.02
<i>Bifidobacteria</i>	20 (23.5%)	65 (65%)	0.001
<i>Lactobacillus species</i>	30 (35.3%)	65 (65%)	0.01
<i>Haemophilus species</i>	15 (17.6%)	50 (50%)	0.001

Изоҳ: Барча солиштиришларда Фишер синови қўлланилди.

Натижалардан кўришиб турибдики, РА бўлган беморларда эҳтимолий патоген бактерияларнинг сезиларли даражада кўпайиши кузатилган. *Escherichia coli* РА бўлган беморларнинг 35,3%ида аниқланган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 15%ни ташкил этган ($p=0,002$), бу эса ушбу бактериянинг ичак микробиотаси бузилишларидаги эҳтимолий ролини кўрсатиши мумкин.

Шунингдек, *Klebsiella pneumoniae* РА бўлган беморларда анча юқори даражада учраган (25,9%га қарши 9%, $p=0,001$), *Staphylococcus aureus* ҳам (23,5%га қарши 8%, $p=0,01$), бу эса бактериал юкнинг ошганлигидан далолат беради.

Энг аниқ ўзгаришлардан бири РА бўлган беморларда фойдали микрофлоранинг камайиши бўлди. *Bifidobacteria* даражаси 23,5%гача пасайган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 65%ни ташкил этган ($p=0,001$), *Lactobacillus species* эса 35,3%гача камайган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 65%ни ташкил этган ($p=0,01$). Бундан ташқари, *Haemophilus species* РА бўлган беморларда анча кам учраган (17,6%га қарши 50%, $p=0,001$), бу эса ичак микрофлораси мувозанатининг бузилишини акс эттириши мумкин.

Шундай қилиб, РА бўлган беморлардаги микробиотадаги асосий ўзгаришлар эҳтимолий патоген бактериялар (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) кўпайиши ва фойдали микрофлора (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus species*, *Haemophilus species*) сезиларли даражада камайишини ўз ичига олади. Бу ўзгаришлар яллиғланиш жараёнлари ва РА патогенезида муҳим рол ўйнаши мумкин.

Тадқиқотдаги беморлар гуруҳида бактериологик таҳлилдаги микдорий натижаларнинг таққосланиши қайд этилган (4-жадвал).

4-жадвал

РА билан оғриган беморларда бактериологик таҳлилнинг миқдорий натижаларини таққослаш

Бактериал инфекция	РА беморлар (n=85)	Назорат гуруҳи (n=100)	p-value
Escherichia coli	6.7±0.4	6.1±0.3	p<0.01
Klebsiella pneumoniae	6.4±0.6	5.7±0.4	p<0.01
Staphylococcus aureus	6.2±0.4	5.7±0.3	p=0.06
Clostridium difficile	5.9±0.3	5.3±0.2	p=0.11
Bifidobacteria	5.9±0.3	7.7±0.5	p<0.001
Lactobacillus species	5.7±0.5	6.9±0.6	p<0.001
Haemophilus species	5.7±0.5	6.0±0.4	p=0.28

Изоҳ: Барча солиштиришларда Фишер синови қўлланилди.

РА билан оғриган беморларда ичак микробиотаси таркибида назорат гуруҳига нисбатан ишончли ўзгаришлар аниқланди. Escherichia coli концентрацияси $6,7 \pm 0,4$ (назорат гуруҳида $6,1 \pm 0,3$; $p < 0,01$) ва Klebsiella pneumoniae даражаси $6,4 \pm 0,6$ (назорат гуруҳида $5,7 \pm 0,4$; $p < 0,01$) бўлиб, бу бактериал юкнинг ошганлигини кўрсатади. Шу билан бирга, Bifidobacteria даражаси $5,9 \pm 0,3$ (назорат гуруҳида $7,7 \pm 0,5$; $p < 0,001$) ва Lactobacillus species даражаси $5,7 \pm 0,5$ (назорат гуруҳида $6,9 \pm 0,6$; $p < 0,001$) гача пасайгани қайд этилди, бу эса микробиотадаги ифодали дисбиозни акс эттиради.

Clostridium difficile ва Haemophilus species бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади ($p > 0,05$). Шартли патоген микрофлоранинг кўпайиши ва фойдали бактериялар даражасининг камайиши РА патогенезида яллиғланишни фаоллаштириш ва ичак тўсиғи функциясининг бузилиши орқали дисбиознинг иштирокини кўрсатади.

Олинган маълумотлар микробиомга йўналтирилган терапевтик ёндашувлар, жумладан, пробиотиклар, пребиотиклар ва микробиотани тиклаш стратегияларини яллиғланиш юкини камайтириш ва даволаш натижаларини яхшилаш мақсадида қўллаш зарурлигини тасдиқлайди.

Тизимли қизил югурик (ТҚЮ) билан оғриган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги бактериологик таҳлил натижаларининг қиёсий кўрсаткичлари келтирилган (5-жадвал).

5-жадвал

ТҚЮ бўлган беморларда бактериологик таҳлилнинг натижаларини назорат гуруҳи билан таққослаш

Бактериал инфекция	ТҚЮ беморлар (n=85)	Назорат гуруҳи (n=100)	p-value
Lactobacillus species	27 (35.5%)	64 (64%)	p<0.01
Enterococcus gallinarum	18 (23.7%)	NA	NA
Escherichia coli	22 (28.9%)	12 (12%)	p=0.38
Klebsiella pneumoniae	16 (21.1%)	8 (8%)	p=0.03
Staphylococcus aureus	13 (17.1%)	10 (10%)	p=0.04
Clostridium difficile	11 (14.5%)	6 (6%)	p=0.14

Изоҳ: Барча солиштиришларда Фишер синови қўлланилди.

Ичак микробиотаси таркибида сезиларли ўзгаришлар аниқланди, бу эса ушбу микробиологик бузилишлар ва ТҚЮ патогенези ўртасида боғлиқлик мавжудлигини кўрсатиши мумкин.

Олинган натижаларга кўра, ТҚЮ бўлган беморларда фойдали бактериялар даражасининг кескин камайиши ва айрим эҳтимоллий патоген микроорганизмларнинг кўпайиши кузатилди. *Lactobacillus species* даражаси ТҚЮ бўлган беморларда сезиларли даражада паст (35,5%) бўлиб, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 64% ($p<0,01$) ни ташкил этган. Бу ҳолат ичак микробиотасидаги дисбаланс ва унинг ҳимоя функциясининг пасайганлигини кўрсатади.

Бошқа микроорганизмларга келсак, *Escherichia coli* (ТҚЮ бўлган беморларда 28,9%, назорат гуруҳида 12%, $p=0,38$) ва *Klebsiella pneumoniae* (ТҚЮ бўлган беморларда 21,1%, назорат гуруҳида 8%, $p=0,06$) кўрсаткичлари статистик жиҳатдан ишончли фарқни кўрсатмади, гарчи ТҚЮ бўлган беморларда уларнинг ўсиш тенденцияси кузатилган бўлса ҳам. Худди шу тарзда, *Staphylococcus aureus* ва *Clostridium difficile* кўрсаткичлари ҳам ишончли фарққа эга эмас ($p=0,08$ ва $p=0,14$ мос равишда).

Қизиқарли жиҳатлардан бири — *Enterococcus gallinarum* нинг ТҚЮ бўлган беморларда 23,7% ҳолатларда аниқланганидир, назорат гуруҳида эса бу бактерия кузатилмаган (NA). Бу микроорганизмнинг ТҚЮ бўлган беморларда мавжудлиги ушбу касалликнинг микробиом билан боғлиқлигини кўрсатиши мумкин ва қўшимча тадқиқотларни талаб қилади.

Шундай қилиб, ТҚЮ бўлган беморларда микробиотадаги асосий ўзгаришлар *Lactobacillus species* каби фойдали бактерияларнинг сезиларли даражада камайиши ва *Klebsiella pneumoniae* каби айрим патоген микроорганизмларнинг кўпайишини ўз ичига олади. Ушбу ўзгаришлар ТҚЮ патогенезида муҳим роль ўйнаши мумкин, яллиғланиш жараёнларини кучайтириб, ичак функцияларининг бузилишига олиб келиши эҳтимолдан холи эмас (6-жадвал).

6-жадвал

ТҚЮ бўлган беморларда бактериологик таҳлилнинг миқдорий натижаларини назорат гуруҳи билан таққослаш

Бактериал инфекция	ТҚЮ беморлар (n=85) Log КОЕ	Назорат гуруҳи (n=100)	p-value
<i>Lactobacillus species</i>	6.0±0.5	6.2±0.4	$p<0.01$
<i>Enterococcus gallinarum</i>	6.3±0.4	NA	NA
<i>Escherichia coli</i>	6.5±0.3	6.1±0.3	$p=0.38$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.4±0.4	5.8±0.3	$p=0.04$
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.2±0.3	5.7±0.3	$p=0.03$
<i>Clostridium difficile</i>	5.9±0.3	5.4±0.2	$p=0.14$

Изоҳ. Барча таққослашларда Манн-Уитни критерийи қўлланилди. КОЕ – грамм қаттиқ моддадаги колония ҳосил қилувчи бирликлар.

Энг яққол ўзгаришлардан бири — *Enterococcus gallinarum* бактериясининг ТҚЮ билан оғриган беморларда жуда юқори даражада

аниқланиши бўлиб (6.3 ± 0.4), бу кўрсаткич назорат гуруҳида кузатилмади. Бу эса ушбу бактериянинг яллиғланиш жараёнларидаги эҳтимолий ролига ишора қилади. *Staphylococcus aureus* ҳам ТҚЮ билан оғриган беморларда анча юқори даражада аниқланди (6.2 ± 0.3), назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 5.7 ± 0.3 ($p < 0.03$) ни ташкил этди. Шунингдек, *Lactobacillus* даражаси ТҚЮ билан оғриган беморларда бироз камайгани қайд этилди (6.0 ± 0.5), назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 6.2 ± 0.4 ($p < 0.01$) ни ташкил қилди. Бу микробиота мувозанатининг бузилганини тасдиқлайди.

Айрим патоген микроорганизмлар, масалан, *Escherichia coli* ва *Klebsiella pneumoniae*, статистик жиҳатдан ишончли фарқлар кўрсатмади. Бирок уларнинг даражалари ТҚЮ билан оғриган беморларда бироз юқори эканлиги аниқланди, бу эса уларнинг касаллик патогенезидаги эҳтимолий иштирокига ишора қилади. Шу билан бирга, *Clostridium difficile* бактерияси ТҚЮ билан оғриган беморларда анча юқори даражада аниқланди (5.9 ± 0.3), назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 5.4 ± 0.2 ($p < 0.14$) ни ташкил қилди.

Шундай қилиб, миқдорий таҳлил натижалари ТҚЮ билан оғриган беморларда микробиота таркибидаги сезиларли фарқларни тасдиқлайди, жумладан, патоген бактериялар сонининг ортиши ва фойдали турлар сонининг камайиши. Бу эса яллиғланиш жараёнларининг кучайиши ҳамда ичак функциясининг бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Ревматоид артрит, тизимли қизил югурик ҳамда назорат гуруҳидаги беморларда IL-1 β ва IL-17 цитокинлари даражалари келтириб ўтилган (7-жадвалда). Асосий фарқлар шуни кўрсатадики, бу цитокинлар даражалари ревматоид артрит ва ТҚЮ билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан анча юқори.

7-жадвал

Ревматоид артрит, тизимли қизил югурик ва назорат гуруҳидаги беморларда IL-1 β ва IL-17 даражалари

Цитокинлар	РА беморлар (n=85)	ТҚЮ беморлар (n=76)	Назорат гуруҳи (n=100)	p-value
IL-1 β (пг/мл)	36.8 ± 7.2	13.5 ± 3.7	9.6 ± 2.7	p1<0.001 p2<0.001
IL-17 (пг/мл)	97.4 ± 14.2	24.8 ± 5.7	6.4 ± 1.2	p1<0.001 p2<0.001

Изоҳ. Барча солиштиришларда Манн-Уитни критерийи қўлланилди. Касаллик фаоллиги DAS28 ва SLEDAI индекслари бўйича таснифланди

IL-1 β даражаси ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларда ($36,8 \pm 7,2$ пг/мл) тизимли қизил югурик (ТҚЮ) ($13,5 \pm 3,7$ пг/мл; $p < 0,001$) ва назорат гуруҳи ($9,6 \pm 2,7$ пг/мл; $p < 0,001$) кўрсаткичлари билан таққослаганда ишончли даражада юқори бўлиб, бу унинг РА патогенезидаги асосий ролини тасдиқлайди. ТҚЮ билан беморларда ҳам IL-1 β даражаси назорат гуруҳига нисбатан ўртача ошганлиги қайд этилган.

IL-17 даражасининг энг юқори кўрсаткичи РА билан оғриган беморларда аниқланди — $97,4 \pm 14,2$ пг/мл, бу ТҚЮ ($24,8 \pm 5,7$ пг/мл; $p < 0,001$) ва назорат

гуруҳи ($6,4 \pm 1,2$ пг/мл; $p < 0,001$) билан таққослаганда ишончли даражада юқори бўлган. ТҚЮ билан беморларда ҳам ИЛ-17 даражаси статистик жиҳатдан ишончли даражада ошган, бироқ РА билан беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан камроқ ифодаланган.

Цитокинлардаги ўзгаришлар касаллик фаоллиги билан ишончли корреляция қилган, айниқса РА билан беморларда ИЛ-1β ва ИЛ-17 даражалари клиник белгиланган оғирлик даражасига мутаносиб равишда ўсган. Иммуножавобнинг турлича ифодаланиши ушбу икки аутоиммун касалликнинг патогенезидаги фарқли хусусиятларни тасдиқлайди.

РА билан оғриган беморларда ИЛ-1β ва ИЛ-17 цитокинлари даражаларининг бактериологик кўрсаткичлар ифодаланиш даражасига боғлиқ қиёсий маълумотлар келтириб ўтилган (8-жадвалда). Таҳлилда турли бактериялар учун колония ҳосил қилувчи бирликлар (КОЕ)нинг кўпайган (К) ва пасайган (П) даражалари ҳисобга олинди. Асосий фарқлар муайян бактериялар концентрацияси ошганида цитокинлар даражасининг сезиларли равишда кўтарилиши билан боғлиқ эканлиги аниқланди.

8-жадвал

РА билан оғриган беморларда бактериологик кўрсаткичлар даражасига қараб ИЛ-1β ва ИЛ-17 цитокинлари миқдорининг таққослама баҳоси

Бактериал микрофлора	Кўрсаткичлар	РА беморлар (n=85)		P-value
		ИЛ-1β	ИЛ-17	
Escherichia coli	К	39.1 ± 6.1	92.4 ± 12.7	$p_1=0.09$
	П	32.5 ± 5.6	83.6 ± 9.2	$p_2<0.01$
Klebsiella pneumoniae	К	40.1 ± 6.2	101.7 ± 10.2	$p_1<0.05$
	П	29.3 ± 5.1	81.2 ± 9.8	$p_2<0.01$
Bifidobacteria	К	28.9 ± 6.3	80.1 ± 7.9	$p_1<0.05$
	П	39.6 ± 5.4	106.2 ± 11.8	$p_2<0.01$
Lactobacillus	К	24.5 ± 6.8	85.3 ± 8.3	$p_1<0.01$
	П	42.1 ± 5.5	98.2 ± 10.4	$p_2<0.01$

Изох. Манн-Утнн-У критериясидан фойдаланилди. К-кўтарилган КОЕ(Log). П-пасайган КОЕ(Log).

Escherichia coli учун ИЛ-1β даражаси КОЕнинг юқори қийматларида 39.1 ± 6.1 пг/мл ни ташкил этди, бу пасайган КОЕ қийматларига нисбатан сезиларли фарқланмади (32.5 ± 5.6 пг/мл, $p_1=0.09$). ИЛ-17 даражаси ҳам КОЕ юқори қийматларида юқорироқ бўлди (92.4 ± 12.7 пг/мл), пасайган КОЕ қийматларига нисбатан (83.6 ± 9.2 пг/мл, $p_2<0.01$).

Klebsiella pneumoniae учун цитокинлар даражасининг энг аниқ ошиши кузатилди. КОЕ юқори қийматларида ИЛ-1β даражаси 40.1 ± 6.2 пг/мл ни ташкил этди, бу пасайган КОЕ қийматларига (29.3 ± 5.1 пг/мл, $p_1<0.01$) нисбатан анча юқори эди. ИЛ-17 даражаси ҳам юқори КОЕ қийматларида сезиларли даражада юқорироқ бўлди (101.7 ± 10.2 пг/мл), пасайган КОЕ қийматларига нисбатан (81.2 ± 9.8 пг/мл, $p_2<0.01$).

Bifidobacteria ва Lactobacillus, яъни фойдали микрофлора вакиллари учун эса тескари тенденция кузатилди: пасайган КОЕ қийматларида ИЛ-1β ва ИЛ-17 даражалари юқорироқ бўлди. Bifidobacteria учун ИЛ-1β даражаси юқори КОЕ

қийматларида 28.9 ± 6.3 пг/мл ни, пасайган КОЕ қийматларида эса 39.6 ± 5.4 пг/мл ни ташкил этди ($p_1 < 0.01$); ИЛ-17 эса 80.1 ± 7.9 пг/мл (Ю) дан 106.2 ± 11.8 пг/мл (П, $p_2 < 0.01$) гача ошди. *Lactobacillus* учун ҳам худди шундай ҳолат кузатилди: ИЛ-1 β даражаси юқори КОЕ қийматларида 24.5 ± 6.8 пг/мл, пасайган КОЕ қийматларида эса 42.1 ± 5.5 пг/мл ни ташкил этди ($p_1 < 0.01$). ИЛ-17 даражалари эса 85.3 ± 8.3 пг/мл дан 98.2 ± 10.4 пг/мл гача ($p_2 < 0.01$) ошди.

Шу тариқа, натижалар шуни кўрсатмоқдаки, *Escherichia coli* ва *Klebsiella pneumoniae* каби патоген бактериялар концентрациясининг ошиши ИЛ-1 β ва ИЛ-17 даражаларининг ортиши билан боғлиқ бўлиб, бу уларнинг РАда яллиғланишни кучайтиришдаги эҳтимолий ролини акс эттиради. Аксинча, *Bifidobacteria* ва *Lactobacillus* каби фойдали микрофлора даражасининг пасайиши ҳам ушбу цитокинлар даражасининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу микробиота мувозанатини сақлаш яллиғланиш жараёнларини назорат қилишда муҳим аҳамиятга эга эканини кўрсатади.

ТҚЮ билан оғриган беморларда ИЛ-1 β ва ИЛ-17 цитокинлари даражаларининг бактериологик кўрсаткичлар ифодаланиш даражасига боғлиқ ҳолдаги маълумотлар қайд этилган (9-жадвал).

9-жадвал

ТҚЮ билан оғриган беморларда бактериологик кўрсаткичлар даражасига қараб ИЛ-1 β ва ИЛ-17 цитокинлари миқдорининг таққослама баҳоси

Бактериал микрофлора	Кўрсаткичлар	ТҚЮ беморлар (n=76)		P-value
		ИЛ-1 β	ИЛ-17	
<i>Lactobacillus</i>	К	10.7 ± 2.9	20.4 ± 4.7	$p_1 < 0.01$
	П	16.2 ± 3.1	30.2 ± 6.2	$p_2 < 0.01$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	К	14.8 ± 3.0	27.3 ± 5.7	$p_1 < 0.01$
	П	11.2 ± 2.2	21.2 ± 4.7	$p_2 < 0.05$
<i>Staphylococcus aureus</i>	К	15.1 ± 3.3	25.9 ± 6.1	$p_1 < 0.01$
	П	10.3 ± 2.0	21.6 ± 4.8	$p_2 = 0.12$

Изох. Манн-Утни-У критериясидан фойдаланилди. К-кўтарилган КОЕ(Log). П-пасайган КОЕ(Log).

Lactobacillus учун ИЛ-1 β ва ИЛ-17 даражалари КОЕнинг юқори қийматларида (10.7 ± 2.9 пг/мл ва 20.4 ± 4.7 пг/мл) пасайган қийматларига (16.2 ± 3.1 пг/мл ва 30.2 ± 6.2 пг/мл, $p_1 < 0.01$, $p_2 < 0.01$) нисбатан паст бўлди. Бу *Lactobacillus species*'нинг ТҚЮ билан оғриган беморларда яллиғланиш жараёнларини тартибга солишдаги ҳимоявий ролини тасдиқлайди.

Klebsiella pneumoniae учун тесқари тенденция кузатилди. ИЛ-1 β даражаси КОЕнинг юқори қийматларида 14.8 ± 3.0 пг/мл ни, пасайган қийматларда эса 11.2 ± 2.2 пг/мл ни ташкил этди ($p_1 < 0.01$). ИЛ-17 даражаси ҳам 21.2 ± 4.7 пг/мл (Ю) дан 27.3 ± 5.7 пг/мл (П, $p_2 < 0.05$) гача ошиб, бу *Klebsiella pneumoniae*'нинг ТҚЮ яллиғланишини кучайтиришдаги эҳтимолий ролини кўрсатади.

Staphylococcus aureus учун ҳам шунга ўхшаш қонуният қайд этилди. ИЛ-1 β даражаси КОЕ юқори қийматларида 15.1 ± 3.3 пг/мл ни ташкил этди, бу пасайган КОЕ қийматларига (10.3 ± 2.0 пг/мл, $p_1 < 0.01$) нисбатан юқори эди.

Бироқ, IL-17 даражасида статистик жиҳатдан ишончли фарқ аниқланмади (пасиган КОЕ — 21.6 ± 4.8 пг/мл, юқори КОЕ — 25.9 ± 6.1 пг/мл, $p_2=0.12$).

Klebsiella pneumoniae ва *Staphylococcus aureus* каби шартли патоген бактерияларнинг кўпайиши IL-1 β ва IL-17 даражалари ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу уларнинг яллиғланиш жараёнларини фаоллаштиришдаги ролини кўрсатади. Аксинча, *Lactobacillus species* даражасининг камайиши бу цитокинларнинг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу ТҚЮ билан оғриган беморларда яллиғланишнинг олдини олиш учун микробиота мувозанатини сақлашнинг аҳамиятини таъкидлайди.

Хулоса қилиб айтганда, инсон микробиомини ўрганиш аутоиммун касалликлар (АИК), хусусан, РА ва ТҚЮ ривожланишидаги марказий ролини тобора кўпроқ тасдиқламоқда. Ичак микробиотасининг бузилиши нафақат гастроинтестинал патологиялар билан боғлиқ, балки иммунитет ва яллиғланиш жараёнларини тартибга солишда муҳим омил сифатида ҳам намоён бўлади.

Ичак микробиотаси, цитокин профили ва аутоиммун касалликларнинг клиник хусусиятлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўрганиш мақсадида 2022–2024 йиллар давомида Самарқанд давлат тиббиёт университети 1-клиникасида даволанган 161 нафар беморнинг маълумотлари таҳлил қилинди. Тадқиқотга ревматоид артрит (РА) билан оғриган 85 нафар, тизимли қизил югурик (ТҚЮ) билан оғриган 76 нафар бемор ҳамда 100 нафар соғлом шахс (назорат гуруҳи) жалб этилди.

Ёш (ТҚЮ гуруҳи ёшроқ, $p=0,03$), жинс (аёллар устунлиги — 93,4%гача), тана массаси индекси (беморларда юқори, $p<0,05$), шунингдек, СОЭ, С-реактив оқсил ва серологик маркерлар (ANA, РФ, АЦЦП) бўйича ишончли фарқлар аниқланди. Касаллик фаоллиги РА учун DAS28 индекси, ТҚЮ учун SLEDAI индекси ва функционал чекланишни баҳоловчи HAQ-DI шкаласи орқали баҳоланди.

Бактериологик таҳлил натижаларига кўра, РА билан беморларда патоген штаммлар (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) учраш частотаси ошган, фойдали микрофлора — *Bifidobacteria* ва *Lactobacillus species* даражалари эса камайган. Хусусан, РА билан беморларда *Bifidobacteria* даражаси $5,9 \pm 0,3$ Log КОЕ/гни ташкил этган, назорат гуруҳида эса $7,7 \pm 0,5$ ($p<0,001$) бўлиб, бу яллиғланиш оғирлиги билан корреляция қилган.

Иммунологик таҳлилда РА ва ТҚЮ билан беморларда IL-1 β ва IL-17 цитокинлари даражалари назорат гуруҳи билан солиштирганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди. IL-1 β даражаси РА билан беморларда назорат кўрсаткичларидан 4 баробар юқори ($p<0,001$), IL-17 эса 16,2 баробар юқори бўлган. ТҚЮ билан беморларда ҳам ушбу цитокинлар даражаси ошган, ammo камроқ даражада ифодаланган.

Корреляцион таҳлилда IL-1 β ва *Escherichia coli* ($r=0,75$; $p<0,001$), IL-17 ва *Enterococcus gallinarum* ($r=0,55$; $p<0,01$) ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқлик

аниқланди. Шунингдек, Bifidobacteria даражаси ва ҳар икки цитокин даражалари ўртасида тескари корреляция кузатилди.

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, ичак микрофлорасининг дисбиози яллиғланиш жавобининг фаоллашишига ёрдам беради ва РА ҳамда ТҚЮ патогенезида муҳим рол ўйнаши мумкин. Микробиота мувозанатини тиклаш аутоиммун касалликларни комплекс даволашда истиқболли йўналиш сифатида кўриб чиқилмоқда.

Цитокинлар (IL-1β ва IL-17) даражалари ва ичак микробиотаси таркиби ўртасидаги ўзаро боғлиқликни баҳолаш учун Пирсон корреляция коэффициенти (r) қўлланилган. Корреляцион таҳлил РА ва ТҚЮ учун алоҳида ўтказилиб, ҳар бир касалликка хос боғлиқликларни аниқлашга қаратилган.

Ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларда IL-1β цитокини даражаси ва ичак микробиотаси таркиби ўртасидаги муҳим миқдорий боғлиқликлар кўрсатилган. Бу маълумотлар турли бактериал таксонларнинг яллиғланиш жараёнига таъсирини акс эттиради (10-жадвал).

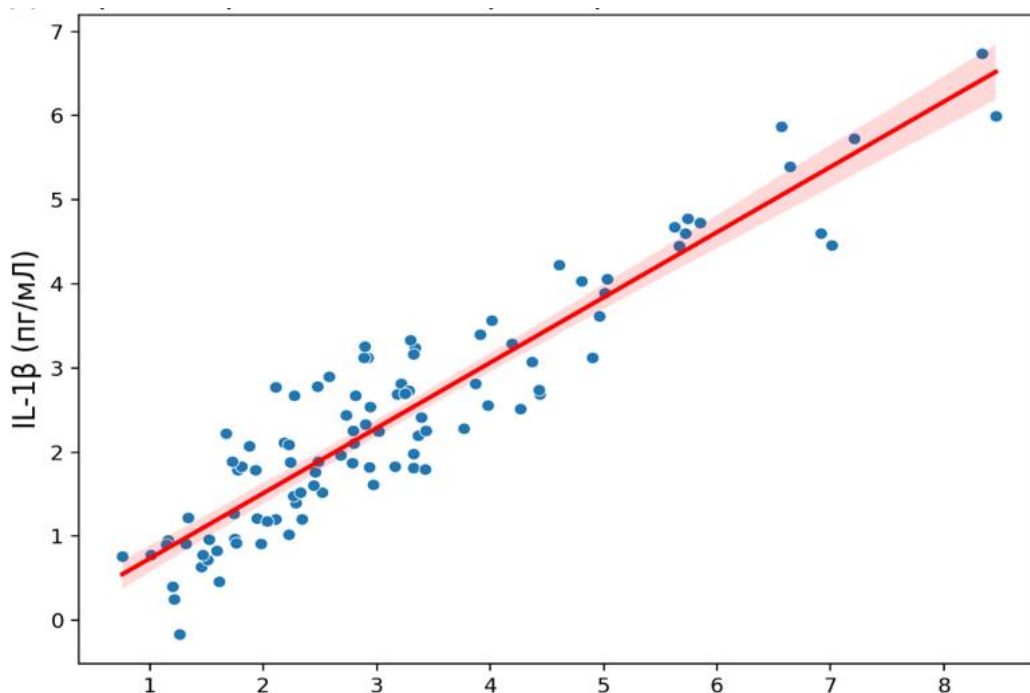
10-жадвал.

Ревматоид артритда IL-1β ва ичак микробиотаси ўртасидаги корреляция коэффицентлари

Цитокин	Микроб таксони	Корреляция коэффициенти (r)	P-ахамияти
IL-1β	Escherichia coli	+0.75	<0.001
IL-1β	Bifidobacteria	-0.60	<0.01
IL-1β	Lactobacillus species	-0.55	<0.01
IL-1β	Staphylococcus aureus	+0.70	<0.001
IL-1β	Klebsiella pneumoniae	+0.50	<0.05
IL-1β	Clostridium difficile	+0.42	<0.05
IL-1β	Haemophilus species	+0.38	0.06

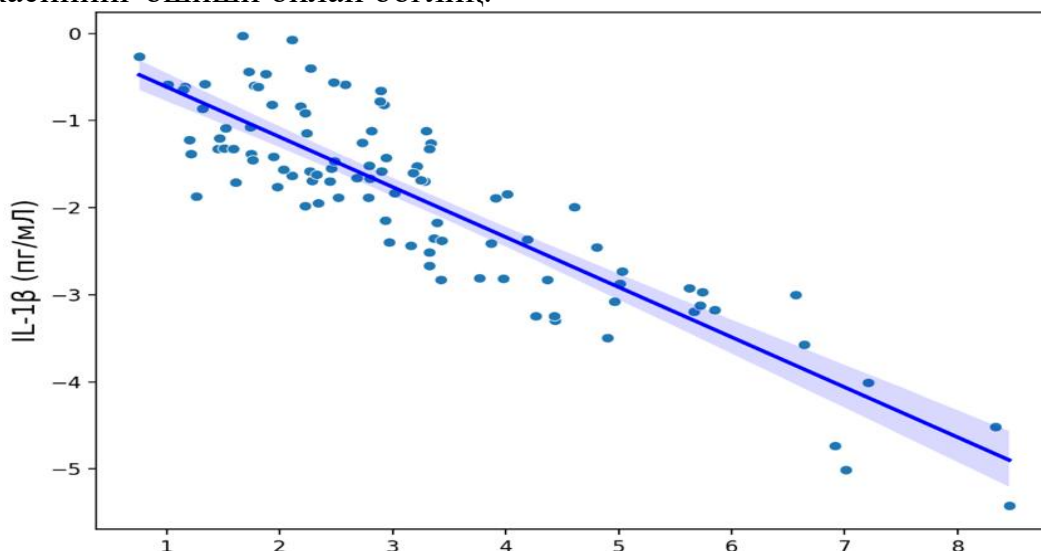
Staphylococcus aureus бактерияси IL-1β билан юқори даражада ижобий корреляцияга эга бўлиб, унинг миқдорий кўпайиши IL-1β даражасини 0,70 бирликка оширади (r=0.70, p<0.001). Бу эса ушбу патогеннинг суперантигенлар орқали яллиғланишни фаоллаштиришда ва Т-хужайраларни стимуляция қилишда эҳтимолий ролини кўрсатади. Klebsiella pneumoniae, Clostridium difficile ва Haemophilus spp. бактериялари ҳам IL-1β билан ижобий корреляция кўрсатган (r=0.50, p<0.05 ва r=0.42, p<0.05), бу уларнинг ҳам яллиғланиш жараёнида иштирок этаётганини англатади. Аммо, уларнинг таъсири Staphylococcus aureusга нисбатан камроқ ифода этилган.

Шу билан бирга, IL-1β миқдори (пг/мл) ва бактериал даражалар ўртасидаги корреляцияни акс эттирувчи графиклар тузилди. Бу графиклар РА билан оғриган беморларда микробиота ва яллиғланиш маркерлари ўртасидаги боғлиқликни визуал равишда намоён қилади.



1-расм. РА пайтида *Escherichia coli* (Log КОЕ/g) ва IL-1β ўртасидаги корреляция

1-расмда ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларда ичак таяқчаси (*Escherichia coli*) миқдори (логарифм КОЕ/г) ва интерлейкин-1 бета (IL-1β) концентрацияси (пг/мл) ўртасидаги боғлиқлик акс эттирилган. Регрессия чизиғининг сезиларли юқорига эгрилиги ва юқори корреляция коэффиценти ($r = 0,75$) ушбу ўзгарувчилар ўртасидаги яққол тўғри боғлиқлик мавжудлигини кўрсатади: *E. coli* миқдорининг ортиши провоспалатор цитокин IL-1β даражасининг ошиши билан боғлиқ.



2-расм. РА пайтида *Bifidobacterium* (Log КОЕ/g) ва IL-1β ўртасидаги корреляция

Кўрсатилган график (2-расм) ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларда бифидобактериялар даражаси (логарифм КОЕ/г) ва интерлейкин-1 бета (пг/мл) концентрацияси ўртасидаги корреляцияни тасвирлайди. Регрессия чизиғининг манфий эгрилиги ва корреляция коэффиценти ($r = -$

0,60) ахамиятли тескари боғлиқликни кўрсатади: бифидобактериялар миқдорининг ортиши провоспалатор цитокин IL-1 β даражасининг пасайиши билан боғлиқ. Олинган маълумотлар бифидобактерияларнинг РАда яллиғланишга қарши таъсир кўрсатиш эҳтимолини кўрсатади.

Шундай қилиб, Bifidobacteria ва Lactobacillus spp. IL-1 β билан кучли манфий корреляцияга эга, уларнинг сонининг камайиши IL-1 β даражасининг 0.60 бирликкача кўтарилиши билан боғлиқ ($r = -0.60, p < 0.01$ ва $r = -0.55, p < 0.01$), бу уларнинг яллиғланишни модуллаштириш ва ичак тўсиғини сақлаш қобилятини кўрсатиши мумкин. А шартли патоген бактериялар IL-1 β даражаси билан кучли ижобий корреляция кўрсатади, уларнинг сонининг кўпайиши IL-1 β даражасининг мос бирликларгача ошиши билан боғлиқ, бу уларнинг иммун тизимини фаоллаштириш орқали яллиғланишни кучайтиришдаги асосий ролини тасдиқлайди, эҳтимол, липополисахарид (ЛПС) орқали.

Кўрсатилган 11-жадвалга кўра ревматоид артрит (РА)да IL-17 цитокини даражаси ва ичак микробиотаси таркиби ўртасида ахамиятли миқдорий ўзаро боғлиқликлар аниқланган, бу яллиғланиш реакцияларини тартибга солишда муайян бактериал турларнинг иштирокини тасдиқлайди.

11-жадвал

РАда IL-17 ва ичак микробиотаси ўртасида корреляция коэффицентлари

Цитокин	Микроб таксони	Корреляции коэффиценти (r)	P-ахамияти
IL-17	Escherichia coli	+0.68	<0.001
IL-17	Bifidobacteria	-0.52	<0.05
IL-17	Lactobacillus species	-0.48	<0.05
IL-17	Staphylococcus aureus	+0.62	<0.01
IL-17	Klebsiella pneumoniae	+0.45	<0.05
IL-17	Clostridium difficile	+0.38	0.08
IL-17	Haemophilus species	-0.35	0.07

Escherichia coli IL-17 билан аниқ тўғри корреляцияга эга ($r=0.68, p < 0.001$), бунда унинг сонининг ортиши цитокин даражасининг 0.68 бирликка кўтарилиши билан бирга кечади. Staphylococcus aureus ҳам IL-17 билан ижобий корреляция кўрсатади ($r=0.62, p < 0.01$), бу эса унинг яллиғланишни суперантигенлар орқали стимуллаш, Т-хужайраларни фаоллаштириш ва IL-17 ишлаб чиқарилишини рағбатлантириш орқали кучайтириш қобилятини кўрсатади. Klebsiella pneumoniae ва Clostridium difficile IL-17 билан ўртача ижобий корреляцияга эга ($r=0.45, p < 0.05$ ва $r=0.38, p=0.08$ мос равишда), бу уларнинг яллиғланиш жараёнларида иштирок этишини тасдиқлайди, гарчи уларнинг таъсири бошқа бактерияларга нисбатан камроқ ифода этилган бўлса ҳам.

Бунга қарши равишда, Bifidobacteria ва Lactobacillus spp. IL-17 билан манфий корреляция кўрсатади, бу бактериялар сонининг камайиши цитокин

даражасининг мос равишда 0.52 бирлик ($r=-0.52$, $p<0.05$) ва 0.48 бирлик ($r=-0.48$, $p<0.05$) кўтарилиши билан боғлиқ. *Haemophilus spp.* IL-17 билан кучсиз ижобий корреляцияга эга ($r=0.35$, $p=0.07$), бу ҳам унинг яллиғланишда иштирок этишини кўрсатади, бироқ бу боғлиқлик камроқ ифода этилган.

Шундай қилиб, ичак бактериялари IL-17A билан муайян боғлиқликка эга. Натижаларга кўра, шартли патоген бактериялар яллиғланишда фаол иштирок этади, эҳтимол, иммун хужайраларни фаоллаштириш ва провоспалатор жавобни кучайтириш орқали. А фойдали бактериялар тўғрисидаги маълумотлар уларнинг эҳтимолий химоявий роли мавжудлигини кўрсатади, эҳтимол, ичак тўсиқ функциясини сақлаш ва яллиғланиш юкини камайтириш орқали.

Кейинги босқичда, биз ТКЮ билан оғриган беморларда цитокинлар ва ичак микрофлораси ўртасидаги ўзаро боғлиқликни ўргандик. 12-жадвалда келтирилган маълумотларни таҳлил қилиш ТКЮда IL-1 β цитокини даражаси ва ичак микробиотаси таркиби ўртасидаги микдорий боғлиқликларни аниқлади, бу эса муайян бактериал гуруҳларнинг яллиғланиш жавобини тартибга солишдаги иштирокини кўрсатади.

12-жадвал

ТКЮда IL-1 β ва ичак микробиотаси ўртасидаги корреляция коэффициентлари

Цитокин	Микроб таксони	Корреляция коэффициентлари (r)	P-аҳамияти
IL-1 β	<i>Escherichia coli</i>	+0.30	0.08
IL-1 β	<i>Lactobacillus species</i>	-0.20	0.15
IL-1 β	<i>Staphylococcus aureus</i>	+0.28	0.10
IL-1 β	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+0.22	0.18
IL-1 β	<i>Clostridium difficile</i>	+0.15	0.25
IL-1 β	<i>Enterococcus gallinarum</i>	+0.40	<0.05

Яллиғланиш кучайтирувчи микроорганизмлар, масалан, *Escherichia coli* ва *Staphylococcus aureus*, IL-1 β даражаси билан ижобий корреляция тенденциясини намоён қилмоқда. Масалан, *E. coli* популяциясининг кўпайиши IL-1 β даражасининг бироз ортиши (0,30 бирлик, $r=0,30$, $p=0,08$) билан бирга кечади, *S. aureus* учун ҳам ўхшаш тенденция кузатилади (ўсиш 0,28 бирлик, $r=0,28$, $p=0,10$). Бу кузатувлар *E. coli*нинг яллиғланишни қўллаб-қувватлаш қобилияти мавжудлигини англатиши мумкин, эҳтимол, липополисахарид (ЛПС) орқали иммун механизмларни фаоллаштириш йўли билан, *S. aureus* эса суперантигенлар орқали яллиғланишга ҳисса қўшиши мумкин, улар Т-хужайраларни стимуллаб, IL-1 β ишлаб чиқарилишига олиб келади.

Шу каби йўналиш *Klebsiella pneumoniae* учун ҳам қайд этилган — унинг кўпайиши IL-1 β даражасининг бироз ортиши (0,22 бирлик, $r=0,22$, $p=0,18$) билан боғлиқ. *Clostridium difficile* билан боғлиқлик эса анча заиф ($r=0,15$, $p=0,25$). Эҳтимол, уларнинг яллиғланишга тўғридан-тўғри таъсири чекланган, бироқ колонизация резистентлигини бузиш ва токсинлар ишлаб чиқариш

қобиляти муайян ҳолатларда яллиғланишни кучайтириш учун замин яратиши мумкин.

Энг яққол корреляция *Enterococcus gallinarum* билан кузатилган — унинг миқдорининг ошиши IL-1 β даражасининг сезиларли ортиши (0,40 бирлик, $r=0,40$, $p<0,05$) билан боғлиқ, бу эса ТҚЮда яллиғланиш жавобини фаоллаштиришдаги эҳтимолий ролини кўрсатади. *Enterococcus gallinarum* ичакдан қон оқимиға ўтиши, туғма иммунитетни фаоллаштириши ва яллиғланиш кучайтирувчи цитокинлар ишлаб чиқарилишини рағбатлантириши мумкинлиги тахмин қилинмоқда.

Эҳтимолий ҳимоявий таъсирга эга бактериялардан, *Lactobacillus* spp. IL-1 β билан тесқари, гарчи кучсиз бўлса ҳам, боғлиқлик кўрсатади: уларнинг сонининг камайиши цитокин даражасининг бироз ортиши (0,20 бирлик, $r=-0,20$, $p=0,15$) билан боғлиқ. Бу яллиғланишни жиловлаш қобилятиға, эҳтимол, ичак тўсиқ функциясини яхшилаш ва яллиғланиш кучайтирувчи молекулалар концентрациясини камайтириш орқали эга эканлигини кўрсатади.

13-жадвалда келтирилган маълумотлар ТҚЮ пайтида IL-17 цитокини даражаси ва ичак микробиотаси таркиби ўртасидаги миқдорий боғлиқликларни намоён этмоқда, бу эса айрим бактериал таксонларнинг яллиғланиш жараёнларини модуляция қилишдаги ролини тасдиқлайди.

13-жадвал

ТҚЮда IL-17 ва ичак микробиотаси ўртасида корреляция коэффициентлари

Цитокин	Микроб таксони	Корреляция коэффициентлари (r)	P-аҳамияти
IL-17	<i>Escherichia coli</i>	+0.35	0.06
IL-17	<i>Lactobacillus species</i>	-0.25	0.12
IL-17	<i>Staphylococcus aureus</i>	+0.32	0.08
IL-17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+0.27	0.11
IL-17	<i>Clostridium difficile</i>	+0.20	0.20
IL-17	<i>Enterococcus gallinarum</i>	+0.55	<0.01

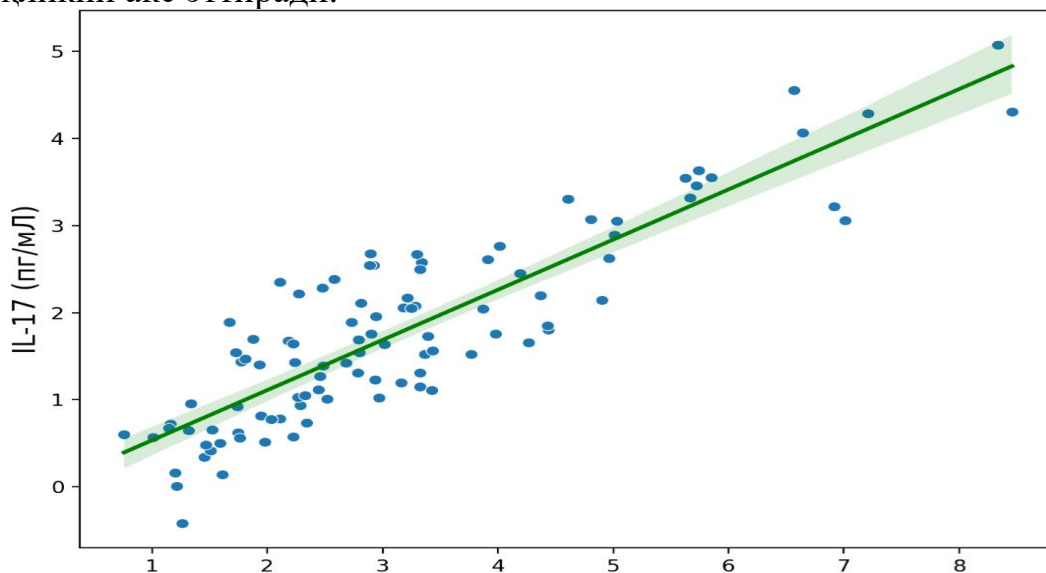
Escherichia coli бактерияси IL-17 даражаси билан ўртача ижобий корреляция кўрсатади ($r=0.35$, $p=0.06$), бунда унинг популяциясининг кўпайиши IL-17 миқдорининг бироз ортиши (0.35 бирликка) билан бирга кечади, бу эса яллиғланишни фаоллаштиришда унинг иштирок этиши мумкинлигини кўрсатади. Шу каби, *Staphylococcus aureus* ҳам IL-17 билан ижобий корреляция намоён қилади ($r=0.32$, $p=0.08$), унинг миқдорининг ортиши цитокин даражасининг 0.32 бирликка ўсиши билан боғлиқ бўлиб, суперантигенлар орқали яллиғланиш жавобини стимуллаш ва Т-хужайраларни фаоллаштириш орқали унинг эҳтимолий роли мавжудлигини кўрсатади.

Шу каби тенденция *Klebsiella pneumoniae* учун ҳам кузатилади — унинг кўпайиши IL-17 даражасининг бироз ошиши (0.27 бирлик, $r=0.27$, $p=0.11$) билан боғлиқ. Бироқ, *Clostridium difficile* билан боғлиқлик анча заиф ($r=0.20$,

$p=0.20$), бу эса ТҚЮдаги яллиғланишда унинг ролининг унчалик муҳим эмаслигини кўрсатиши мумкин. Шунини таъкидлаш лозимки, ушбу микроорганизмлар яллиғланишни кучайтиришга қобил бўлиши мумкин, токсинлар ишлаб чиқариш ва иммун тизими компонентлари билан ўзаро таъсир каби механизмлар орқали.

Шу билан бирга, *Lactobacillus* spp. IL-17 билан тескари, гарчи кучсиз бўлса-да, боғлиқлик кўрсатади: уларнинг сонининг камайиши цитокин даражасининг бироз ошиши (0.25 бирлик, $r=-0.25$, $p=0.12$) билан боғлиқ. Бу ичак тўсиғи яхлитлигини сақлаш ва яллиғланиш юқини камайитиришда ушбу бактерияларнинг эҳтимолий химоявий таъсири мавжудлигини аниқлаштириши мумкин.

Энг яққол корреляция *Enterococcus gallinarum* учун қайд этилган (3-расм), у *Enterococcus gallinarum* даражаси ва ТҚЮ билан оғриган беморларда яллиғланиш кучайтирувчи цитокин IL-17 концентрацияси ўртасидаги ўзаро боғлиқликни акс эттиради.



3-расм. ТҚЮ пайтида *Enterococcus gallinarum* (Log КОЕ/г) ва IL-17A ўртасидаги корреляция

Ўртача даражадаги ижобий корреляция ($r = 0,55$, $p < 0,01$) ва регрессия чизиғининг юқорига қараб йўналиши, *E. gallinarum* миқдорининг ортиши IL-17 даражасининг ошиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатади. Бу эса ушбу бактериянинг ТҚЮда яллиғланиш кучайтирувчи эҳтимолий вазифаси ва касаллик патогенезидаги аҳамиятини аниқлатади.

Шундай қилиб, шартли патоген бактерияларнинг кўпайиши IL-17 даражасининг мос равишда сезиларли ошиши билан боғлиқ бўлиб, ТҚЮдаги яллиғланиш жараёнларини фаоллаштиришда уларнинг эҳтимолий аҳамиятини кўрсатади. Уларнинг ичакдан қон оқимиغا транслокацияси орқали туғма иммунитетни фаоллаштириш ва цитокинлар ишлаб чиқарилишини кучайтиришга ҳисса қўшиши мумкин, деб тахмин қилинади.

Шу билан бирга, фойдали бактериялар — ичак тўсиғи яхлитлигини сақлаш ва яллиғланиш юқини пасайтириш орқали химоявий вазифа ўйнаши мумкинлигини кўрсатади

ХУЛОСА

1. РА ва ТҚЮ билан оғриган беморларда соғлом шахслар билан таққослаганда ичак микробиотаси таркибининг ишончли ўзгаришлари аниқланди. РА билан беморларда *E. coli* (35,3% га қарши 15%; $p=0,002$), *K. pneumoniae* (25,9% га қарши 9%; $p=0,001$) кўпроқ учраган, бир вақтда *Bifidobacteria* даражаси камайган (23,5% га қарши 65%; $p=0,001$). ТҚЮ билан оғриган беморларда *Lactobacillus* (35,5% га қарши 64%; $p<0,01$) камайиши ва назорат гуруҳида мавжуд бўлмаган *E. gallinarum* (23,7%) аниқланган. Бу маълумотлар шартли патоген ва фойдали микроорганизмлар ўртасидаги яққол дисбалансни кўрсатади, бу эса яллиғланиш жараёнларининг фаоллашишига туртки бериши мумкин.

2. *Klebsiella pneumoniae* бактериал юки билан DAS28 индекси ўртасида кучли ижобий корреляция ($r=0,72$; $p<0,001$), шунингдек, *Bifidobacteria* даражаси билан DAS28 ўртасида ишончли салбий корреляция ($r=0,65$; $p<0,001$) аниқланди. Ушбу маълумотлар микробиота таркибидаги ўзгаришлар касаллик кечишининг оғирлик даражаси билан боғлиқ эканини кўрсатади ҳамда ревматоид артрит каби аутоиммун бузилишларнинг ривожланишида микробиотанинг патогенетик аҳамиятини тасдиқлайди.

3. РА билан оғриган беморларда IL-1 β даражаси назорат гуруҳига нисбатан 4 баробар, IL-17A даражаси эса 16,2 баробар юқори бўлган ($p<0,001$). ТҚЮ билан оғриган беморларда ҳам цитокинлар даражаси ошгани қайд этилган: IL-1 β — 1,4 баробарга, IL-17A — 3,9 баробарга ошган, бироқ бу ўзгаришлар РА га нисбатан камроқ даражада кузатилган. Ушбу фарқлар IL-1 β ва IL-17A цитокинларининг РА ва ТҚЮ патогенезида иштирок этишини тасдиқлайди.

4. РА ва ТҚЮ билан оғриган беморларда цитокинлар ва шартли патоген ичак микробиомлари ўртасида кучли ижобий корреляциялар аниқланди. Энг юқори даражадаги корреляция IL-1 β ва *Escherichia coli* жуфтлигида қайд этилди ($r=0,75$; $p<0,001$), шунингдек, *Staphylococcus aureus* билан жуфтликда ҳам юқори боғлиқлик аниқланди ($r=0,70$; $p<0,001$). IL-17A билан ҳам шунга ўхшаш боғлиқликлар кузатилди. ТҚЮ бўлган беморларда эса IL-17A ва *Enterococcus gallinarum* ўртасида корреляция аниқланди ($r=0,55$; $p<0,01$). Ушбу ўзаро боғлиқликлар шартли патоген ичак микроорганизмларининг иммун жавобни тартибга солишдаги эҳтимолий иштирокини кўрсатади

5. Микробиотани коррекция қилиш учун ишлаб чиқилган алгоритм, устида модификация қилинган диета, пробиотиклар ва пребиотиклар қўллашни ўз ичига олади, IL-1 β ва IL-17A каби асосий цитокинлар даражасини нормаллаштиришда самарали стратегия сифатида баҳоланади ҳамда РА ва ТҚЮ билан оғриган беморларда клиник ҳолатни яхшилашга ёрдам бериши мумкин.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01
ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

ПАЙЗУЛЛАЕВА УМИДА ФУРКАТ КИЗИ

**МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО
ОТВЕТА ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

14.00.36 – Аллергология и иммунология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2025.1.PhD/B2330.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета (www.immuno.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Шахмурова Гульнора Абдуллаевна доктор биологических наук, профессор Рустамова Мамлакат Тулябаевна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Ташкентский государственных педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании разового научного совета на основе Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: +99871 207-08-30; e-mail: immunology@academy.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Институте Иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за № _____). (Адрес: 100060, г. Ташкент, ул. акад. Я. Гулямова, 74. Тел./факс: +99871 207-08-30).

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 г.

(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2025 г.)

Т.У. Арипова

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор, академик

Х.М. Хатамов

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, DSc

А.А. Исмаилова

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы профилактика и лечение аутоиммунных заболеваний, особенно хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), стали важными вопросами. Современные исследования показывают, что нарушения состава и качества кишечной микробиоты имеют решающее значение в развитии нарушений иммунного ответа и аутоиммунных реакций. Проблемы при аутоиммунных заболеваниях все чаще связаны с длительным болевым синдромом, нарушением функций суставов, приводящим к состояниям психического стресса и к инвалидности. По данным экспертов, «...в 2020 году число больных РА достигло 17,6 млн человек, при этом СКВ диагностирована примерно у 3,4 млн пациентов во всем мире, и ежегодно регистрируется около 400 000 новых случаев»³. Серьезность последствий хронических воспалительных заболеваний, сложность патогенеза и их социально-экономические последствия требуют развития ранней клинико-иммунологической диагностики этих состояний, разработки лечебных мероприятий и внедрения их в практическую медицину.

Во всем мире особое внимание уделяется исследованиям, направленным на совершенствование мер ранней диагностики, профилактики и лечения аутоиммунных заболеваний. В этой связи приоритетными направлениями научных исследований остаются исследования по определению состояния биохимических и иммунологических показателей при аутоиммунных заболеваниях, выявлению новых механизмов патогенеза, восстановлению функции суставов при ревматоидном артрите и системной красной волчанке, оптимизации методов определения состояния микробиоты кишечника и ее коррекции. Наряду с этим, совершенствование методов диагностики функционирования иммунной системы у больных с аутоиммунными заболеваниями, а также разработка и внедрение лечебно-профилактических мероприятий является одной из актуальных задач, стоящих перед специалистами в этой области.

Среди широкомасштабных мер, реализуемых по совершенствованию системы здравоохранения в нашей стране, особое внимание уделяется ранней диагностике и комплексному лечению аутоиммунных заболеваний. В связи с этим, в рамках повышения уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень в соответствии с семью приоритетными направлениями новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы поставлены такие задачи, как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной помощи...»⁴. В этом контексте особую

³ Black, R. J., Cross, M., Haile, L. M., Culbreth, G. T., Steinmetz, J. D., Hagins, H., ... & Majeed, A. (2023). Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

актуальность приобретает задача вывести качество оказания медицинской помощи населению на новый уровень, создать здоровую среду обитания, разработать новые подходы к комплексному выявлению и лечению нарушений микробиоты кишечника, снизить уровень осложнений, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени способствует реализации задач, изложенных в ряде важнейших нормативно-правовых документов, в том числе в Указе Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года №УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы»; Указе от 12 ноября 2020 года №УП-6610 «О внедрении принципиально новых механизмов функционирования учреждений первичной медико-санитарной помощи и мерах по дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения»; Постановлении от 20 июня 2017 года №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению в Республике Узбекистан в 2017-2021 годах»; Постановлении от 12 ноября 2020 года №ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья за счёт повышения эффективности профилактических мероприятий», а также других нормативных актов, регулирующих данную сферу.

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

Степень изученности проблемы. В последние годы все больше внимания уделяется значению микробиома в развитии аутоиммунных и ревматических заболеваний. Однако большинство из них имеют узкую направленность, а данные об особенностях микрофлоры организма больных ревматическими заболеваниями имеют мало и противоречивой информации. Результаты исследования Боровика Т.Е. и коллег (2019) выявили повышенную распространенность условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Clostridium difficile* и *Klebsiella spp.*, а также разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, в особенности у пациентов с РА. Несмотря на эти исследования, имеется весьма ограниченный комплекс данных, связывающих патофизиологию аутоиммунных ревматических заболеваний с динамикой микробиома. Однако основные механизмы участия микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний до сих пор до конца еще не раскрыты. Изучение динамического взаимодействия микрофлоры с организмом помогает определить патогенетическое значение микробиоты в развитии ревматических заболеваний, понять, как микробиом человека влияет на развитие заболевания, а также выявить роль взаимодействий между генетикой и разнообразием микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний (Скачкова Е.И. и др., 2021; Damian R. Plichta, Juhi Somani et al., 2021).

Кишечная микробиота действует как триггер и модулятор развития системного воспаления и аутоиммунных заболеваний. По данным Молдогазиевой Н.Т. (2020), изменения в микробиоме, в частности, увеличение числа патобионтов и уменьшение числа защитных комменсалов, таких как лактобактерии и бифидобактерии, могут нарушать мукозальный иммунитет и способствовать активации аутоиммунных патологических процессов. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что изменения в микробиоме слизистой оболочки повышают риск развития ревматоидного артрита. Исходя из этого, профилактические стратегии могут основываться на изучении биомаркеров. Изучение микробиоты при аутоиммунных заболеваниях поможет выявить факторы, запускающие патологический процесс и повышающие риск осложнений, а также определить новые терапевтические стратегии (Belkaid Y., Hand T.W., 2014).

Следует отметить, что развитие аутоиммунных заболеваний (РА, СКВ) обусловлено не только генетической предрасположенностью, но и влиянием окружающей среды и микробов. Результаты исследования подтвердили концепцию взаимодействия генотипа и микробиоты, модулирующего иммунную толерантность и восприимчивость к болезням (Никулина М.А. и др., 2022). Кроме того, исследователи подчеркивают потенциал микробиома как источника терапевтических мишеней и диагностических показателей, таких как трансплантация фекальной микробиоты или терапия на основе микробиоты. Поэтому при различных ревматических заболеваниях целесообразно проводить комплексные исследования с учетом особенностей микробиоценоза в организме пациентов, учитывая колонизационные и биологические особенности резидентной и транзиторной микрофлоры (Асанбаева А.А. и др., 2020).

Таким образом, определение механизмов взаимодействия кишечной микрофлоры с аутоиммунными заболеваниями, выявление путей бактериальной индукции аутоиммунных процессов и их клинического значения остается актуальной проблемой по сей день.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Самаркандского государственного медицинского университета №617.52.00109708 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения социально-значимых заболеваний человека инфекционной и неинфекционной этиологии» (2024-2028 годы).

Цель исследования заключается в изучении роли микробиома кишечника в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях.

Задачи исследования

определение состояния у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой по основным характеристикам кишечной микробиоты (вид и количество микроорганизмов);

определение взаимосвязи между особенностями течения ревматоидного артрита и системной красной волчанки и составом кишечной микробиоты;

определение уровня цитокинов IL-1 β и IL-17A в сыворотке крови у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой;

определение взаимосвязи между цитокинами (IL-1 β и IL-17A) и составом кишечной микробиоты при ревматоидном артритом и системной красной волчанке;

разработка модели иммунного ответа на нарушение микробиоты при ревматоидном артритом и системной красной волчанке.

Объектом исследования были 161 пациентом с подтвержденными диагнозами РА или СКВ, проходившие лечение в 1ой клинической Самаркандского государственного медицинского университета в период 2022–2024 годов в возрасте от 18-79, а также 100 здоровых добровольцев.

Предметом исследования служили венозная кровь и сыворотка крови больных и здоровых лиц для иммунологических, биохимических и фекалий для бактериологических исследований.

Методы исследования. В работе использованы общеклинические, иммунологические, биохимические, бактериологические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что в составе кишечной микрофлоры у больных РА на фоне более высокого уровня встречаемости *E. coli* и *K. pneumoniae* отмечается снижение уровня *Bifidobacteria*, а выявление *E. gallinarum* у больных СКВ на фоне снижения *Lactobacillus* вызывает дисбаланс условно-патогенных и полезных микроорганизмов, что приводит к активации воспалительного процесса;

впервые установлено, что изменения сильной положительной корреляции индекса DAS28 с бактериальной нагрузкой *Klebsiella pneumoniae* связана с достоверной отрицательной корреляцией с уровнем *Bifidobacteria* обусловлены утяжелением течения заболевания в составе микробиоты;

впервые доказано, что при аутоиммунных заболеваниях повышается уровень провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A (значительно выше у больных РА, чем у больных СКВ), что приводит к обострению заболевания;

впервые доказана тесная взаимосвязь условно-патогенных кишечных микроорганизмов с формированием иммунного ответа при обнаружении сильной положительной корреляции между уровнями цитокинов и условно-патогенными кишечными микробиомами при аутоиммунных заболеваниях (при РА уровни IL-1 β и IL-17A с *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* высокая корреляция, а при СКВ высокая корреляция между IL-17A и *Enterococcus gallinarum*);

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано выявление изменений уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-17A) у больных с аутоиммунными заболеваниями;

обосновано определение и оценка уровня баланса между условно-патогенными и полезными микроорганизмами в нормальной микрофлоре кишечника у пациентов с аутоиммунными заболеваниями;

обосновано определение корреляционной связи между индексом DAS28 и уровнем условно-патогенных микроорганизмов в микробиоте у пациентов с аутоиммунными заболеваниями;

разработана программа анализа состояния микробиома и иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях.

Достоверность результатов исследования основывается на подходах и методах, использованных в работе, соответствии теоретических данных полученным результатам, методологической корректности проведенных исследований, достаточности численности пациентов, обработке с использованием общеклинических, иммунологических, бактериологических и статистических методов исследования, а также подтверждении полученных выводов и результатов уполномоченными органами, сравнении результатов исследований с международными и отечественными данными.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования по определению роли кишечного микробиома в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях объясняется тем, что доказано, что дисбаланс условно-патогенных и полезных микроорганизмов в кишечной микрофлоре больных РА и СКВ приводит к активации воспалительного процесса, что изменение соотношения условно-патогенных микроорганизмов кишечника с индексом DAS28 связано с тяжестью течения заболевания, при этом течение заболевания усугубляется повышением уровня воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A при аутоиммунных заболеваниях, а также взаимосвязь количества цитокинов и условно-патогенного кишечного микробиома при аутоиммунных заболеваниях обуславливает формирование иммунного ответа, что позволяет раскрыть новые аспекты патогенеза заболевания.

Практическая значимость результатов исследования обусловлена тем, что обосновано определение изменений уровней ghjвоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-17A) у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, определение и оценка соотношения условно-патогенных и полезных микроорганизмов в нормальной микрофлоре кишечника, определение корреляции уровня условно-патогенных микроорганизмов в микробиоте с индексом DAS28, а также разработка программы анализа состояния микробиома и иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях.

Внедрение результатов исследования в практику. На основании полученных научных результатов по определению роли кишечного микробиома в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях:

первая научная новизна: впервые разработана методическая рекомендация «Особенности нарушений микробиоты кишечника у пациентов с аутоиммунными заболеваниями», основанная на том, что на фоне более высокой встречаемости *E. coli* и *K. pneumoniae* в микрофлоре кишечника больных РА снижается уровень *Bifidobacteria*, а выявление *E. gallinarum* на фоне снижения *Lactobacillus* у больных СКВ вызывает дисбаланс условно-патогенных и полезных микроорганизмов, что приводит к активации воспалительного процесса (утверждена решением Ученого совета Самаркандского государственного медицинского университета №4 от 4 декабря 2024 года). Данное предложение внедрено в практику Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра по приказу №39-У от 06.01.2025 и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии по приказу №10 от 08.01.2025 (Справка Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г.); *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в практику, ранняя диагностика, оптимизация профилактической тактики, снижение развития осложнений, повышение качества медицинской помощи позволяет снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии основано на использовании методов выявления особенностей нарушений микробиоты кишечника у больных с аутоиммунными заболеваниями, с целью своевременного снижения осложнений заболевания, профилактики инвалидизации и, в свою очередь, подбора индивидуальной тактики лечения, что позволит повысить эффективность лечения и сократить количество дней госпитализации, а также улучшить качество жизни пациентов. *Вывод:* обосновано, что выявление активации воспалительного процесса происходит вследствие нарушения баланса условно-патогенных и полезных микроорганизмов в микрофлоре кишечника больных с РА и СКВ.

вторая научная новизна: впервые разработана методическая рекомендация «Особенности нарушений микробиоты кишечника у пациентов с аутоиммунными заболеваниями» (утверждена решением Ученого совета Самаркандского государственного медицинского университета №4 от 4 декабря 2024 года), основанная на наличии сильной положительной корреляции между индексом DAS28 и бактериальной нагрузкой *Klebsiella pneumoniae*, а также достоверной отрицательной корреляции с уровнем *Bifidobacteria*, что свидетельствует о том, что изменения в составе микробиоты связаны с утяжелением течения заболевания. Данное предложение внедрено в практику Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра по приказу №39-У от 06.01.2025 и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии по приказу №10 от 08.01.2025 (Справка

Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в практику, ранняя диагностика, оптимизация профилактической тактики, снижение развития осложнений, повышение качества медицинской помощи позволяет снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии основано на использовании методов выявления особенностей нарушений микробиоты кишечника у больных с аутоиммунными заболеваниями, с целью своевременного снижения осложнений заболевания, профилактики инвалидизации и, в свою очередь, подбора индивидуальной тактики лечения, что позволит повысить эффективность лечения и сократить количество дней госпитализации, а также улучшить качество жизни пациентов. *Вывод*: обосновано, что изменения в корреляции индекса DAS28 и условно-патогенных микроорганизмов кишечника обусловлены тяжестью течения заболевания.

третья научная новизна: впервые разработана методическая рекомендация «Особенности нарушений микробиоты кишечника у пациентов с аутоиммунными заболеваниями» (утверждена решением Ученого совета Самаркандского государственного медицинского университета №4 от 4 декабря 2024 года), основанная на том, что повышение уровня воспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A (значительно выше у больных РА, чем у больных СКВ) приводит к обострению заболевания. Данное предложение внедрено в практику Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра по приказу №39-У от 06.01.2025 и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии по приказу №10 от 08.01.2025 (Справка Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г.); *социальная эффективность*: внедрение научных результатов в практику, ранняя диагностика, оптимизация профилактической тактики, снижение развития осложнений, повышение качества медицинской помощи позволяет снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни; *экономическая эффективность*: внедрение научных результатов в практическую деятельность Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии основано на использовании методов выявления особенностей нарушений микробиоты кишечника у больных с аутоиммунными заболеваниями, с целью своевременного снижения осложнений заболевания, профилактики инвалидизации и, в свою очередь, подбора индивидуальной тактики лечения, что позволит повысить эффективность лечения и сократить количество дней госпитализации, а также улучшить качество жизни пациентов. *Вывод*: обосновано, что при аутоиммунных заболеваниях повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-17A приводит к обострению болезни.

четвёртая научная новизна: впервые разработана методическая рекомендация «Особенности нарушений микробиоты кишечника у пациентов с аутоиммунными заболеваниями» (утверждена решением Ученого совета Самаркандского государственного медицинского университета №4 от 4 декабря 2024 года), основанная на обнаружении сильных положительных корреляций между количеством цитокинов и условно-патогенным микробиомом кишечника при аутоиммунных заболеваниях (при РА количество IL-1 β и IL-17A сильно коррелирует с Escherichia coli и Staphylococcus aureus, а при СКВ количество IL-17A и Enterococcus gallinarum), что подтверждает тесную связь между условно-патогенными микроорганизмами кишечника и формированием иммунного ответа. Данное предложение внедрено в практику Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра по приказу №39-У от 06.01.2025 и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии по приказу №10 от 08.01.2025 (Справка Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №12 от 15 февраля 2025 г.); *социальная эффективность:* внедрение научных результатов в практику, ранняя диагностика, оптимизация профилактической тактики, снижение развития осложнений, повышение качества медицинской помощи позволяет снизить уровень инвалидизации и улучшить качество жизни; *экономическая эффективность:* внедрение научных результатов в практическую деятельность Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра и Многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии основано на использовании методов выявления особенностей нарушений микробиоты кишечника у больных с аутоиммунными заболеваниями, с целью своевременного снижения осложнений заболевания, профилактики инвалидизации и, в свою очередь, подбора индивидуальной тактики лечения, что позволит повысить эффективность лечения и сократить количество дней госпитализации, а также улучшить качество жизни пациентов. *Вывод:* обосновано, что сильные положительные корреляции между уровнями провоспалительных цитокинов и условно-патогенной микрофлоры кишечника при аутоиммунных заболеваниях тесно связаны с формированием иммунного ответа.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 4, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликованы 10 научные работы, в том числе 4 статей в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК РУз, в том числе 3 республиканских и 1 зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 128 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертационной работы, изложены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям науки и технологий Республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, приведена информация по внедрению результатов исследований на практику, опубликованным научным работам и структуре диссертации.

В первой главе **«Роль микроорганизмов кишечника в развитии аутоиммунных заболеваний»** диссертации проанализированы современные представления о роли кишечного микробиома в формировании иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях, таких как РА и СКВ. Представлены данные о взаимосвязи между дисбиозом кишечника и аутоиммунными процессами, а также рассмотрены механизмы влияния микробиоты на иммунный гомеостаз.

Во второй главе **«Материалы и методы исследования»** диссертации описываются материалы и методы исследования в соответствии с целями и задачами исследования.

Для решения поставленных задач обследован 161 пациент в возрасте 18-75 лет, проходивших обследование и лечение в отделении ревматологии клиники №1 Самаркандского государственного медицинского университета в 2022-2024 годах. Распределение пациентов по возрасту, полу и диагностическим критериям представлено в соответствующих таблицах. В исследовании использованы клинические, серологические, бактериологические, биохимические и статистические методы.

Всем пациентам проведено полное обследование, включающее лабораторные и инструментальные исследования. В качестве группы контрольной обследовано 100 здоровых лиц, а для проведения иммунологического анализа отобрано 50 условно здоровых лиц.

В третьей главе **«Характеристика и особенности микробиоты кишечника при аутоиммунных заболеваниях»** диссертации изложены результаты собственных исследований.

Представлены исходные характеристики пациентов, включенных в исследование (табл. 1). Как видно из таблицы средний возраст в исследуемых группах отличался. В частности, средний возраст пациентов с ревматоидным артритом составил $47,4 \pm 11,2$ лет. Пациенты с СКВ были моложе с средним возрастом $41,8 \pm 13,5$ лет. Контрольную группу составили здоровые лица с средним возрастом $48,9 \pm 12,3$ лет. Различия в возрасте между пациентами с РА и контрольной группой не было значительной ($p=0.21$), однако сравнение

пациенты с СКВ имели более молодую демографию по сравнению с контрольной группой ($p=0.03$).

Таблица 1.

Исходные характеристики пациентов в исследуемых группах лечения

	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=100)	p-value
Возраст, лет (m±sd)	47.4±11.2	41.8±13.5	48.9±12.3	p=0.21 p=0.03
Мужчины n(%)	12 (14.1%)	5 (6.6%)	18 (18%)	p=0.18
Женщины n(%)	73 (85.9%)	71 (93.4%)	82 (82%)	p=0.03
ИМТ (кг/м ²)	25.8±4.6	26.7±5.1	24.9±3.8	p=0.04 p=0.02
Длительность забол-я (лет)	5.3±2.7	5.8±3.3	NA	p=0.68
Прием кортикостероидов n (%)	45 (53%)	61 (80.3%)	-	p<0.001
Количество болезненных суставов (0-28)	12.1±7.5	3.4±2.1	-	p<0.001
Количество опухших суставов (0-28)	8.9±5.2	1.2±1.8	-	p<0.001
С-реактивный белок (мг/л)	18.7±12.4	16.9±8.5	1.2±0.5	p<0.001 p<0.001
СОЭ (мм/час)	37.4±10.2	32.8±9.5	8.9±12.3	p<0.001 p<0.001
АНА положительный	12 (14.1%)	71 (93.4%)	0(0.0%)	p<0.001
АЦЦП положительный n (%)	73 (85.9%)	5 (6.6%)	0(0.0%)	p<0.001
РФ положительный n (%)	67 (78.8%)	17 (22.4%)	0(0.0%)	p<0.001

Примечание: СОЭ - скорость оседания эритроцитов; РФ - ревматоидный фактор. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

Уровни С-реактивного белка были значительно повышены у пациентов с РА (18,7±12,4 мг/л) и СКВ (16,9±8,5 мг/л) по сравнению с контрольной группой (1,2±0,5 мг/л). Скорость оседания эритроцитов также была выше у пациентов с РА (37,4±10,2 мм/ч) и СКВ (32,8±9,5 мм/ч) по сравнению с контролем (8,9±12,3 мм/ч) ($p<0.001$).

Положительные антинуклеарные антитела (АНА) выявлены у 93,4% пациентов с СКВ и 14,1% с РА. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидный фактор (РФ) чаще встречались при РА (85,9% и 78,8% соответственно), чем при СКВ (6,6% и 22,4%; $p<0.001$).

Эти данные подчёркивают различия в серологических и воспалительных профилях при РА и СКВ, что важно для диагностики и оценки активности заболеваний.

Далее представлены сравнительные характеристики активности заболевания и индексы инвалидности среди пациентов с РА и СКВ (табл. 2).

Таблица 2

**Исходные характеристики активности заболевания и индексов
инвалидности в исследуемых группах больных**

Характеристики	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=100)	p-value
DAS28	4.5±1.2	N/A	N/A	<0.001
SLEDAI	N/A	8.3±4.1	N/A	p<0.001
Низкая активность, n(%)	28 (32.9%)	24 (31.6%)	N/A	p=0.56
Средняя активность, n(%)	35 (41.2%)	29 (38.2%)	N/A	p=0.19
Высокая активность, n(%)	22 (25.9%)	23 (30.3%)	N/A	p=0.02
HAQ-DI	1.8±0.6	1.6±0.5	0.2±0.3	p<0.001 p<0.001
ВАШ (0-100)	56.2±18.4	48.3±20.7	3.5±2.4	p<0.001 p<0.001
SF-36 общий балл	45.3±12.7	52.1±14.3	86.8±11.2	p<0.001 p<0.001

Примечание: HAQ=Анкета для оценки состояния здоровья; ВАШ=визуальная аналоговая шкала; DAS28=28-балльная оценка активности заболевания суставов;

При изучении степени активности заболевания у пациентов с РА по шкале DAS28, было установлено что среднее значение составило 4.5±1.2 что указывает на умеренную и высокую активность заболевания у данной группы пациентов. У пациентов с СКВ среднее значение активности заболевания по шкале SLEDAI составило 8.3±4.1, что соответствует среднему уровню активности заболевания.

При разделении активности заболевания на низкую, среднюю и высокую, доля пациентов с низкой активностью была схожей в обеих группах. В частности, 32.9% у пациентов с РА и 31.6% у пациентов с СКВ (p=0.56). Однако, более высокая активность заболевания чаще встречалась среди пациентов с СКВ (30.3%), чем у пациентов с РА (25.9%) (p=0.02). Это указывает на то, что пациенты с СКВ чаще имели более высокую активность заболевания по сравнению с пациентами с РА в данной популяции.

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что пациенты с РА и СКВ имели значительно высокие уровни активности заболевания, функциональной инвалидности и низкое качество жизни по сравнению со здоровыми людьми.

Представлены ключевые результаты бактериологического анализа у пациентов с РА. Было выявлено значительное увеличение некоторых потенциально патогенных бактерий и снижение полезной микрофлоры у пациентов с РА (табл. 3).

Таблица 3.

Сравнительные результаты бактериологического анализа у больных с РА

Бактериальная инфекция	Пациенты с РА (n=85)	Контрольная группа (n=100)	P-value
<i>Escherichia coli</i>	30 (35.3%)	15 (15%)	0.002
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22 (25.9%)	9 (9%)	0.001
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (23.5%)	8 (8%)	0.01
<i>Clostridium difficile</i>	12 (14.1%)	5 (5%)	0.02
<i>Bifidobacteria</i>	20 (23.5%)	65 (65%)	0.001
<i>Lactobacillus species</i>	30 (35.3%)	65 (65%)	0.01
<i>Haemophilus species</i>	15 (17.6%)	50 (50%)	0.001

Примечание. Во всех сравнениях использовался тест Фишера.

Как видно из результатов, у пациентов с РА отмечается значительное увеличение потенциально патогенных бактерий. *Escherichia coli* была выявлена у 35.3% больных с РА по сравнению с 15% в контрольной группе ($p=0.002$), что может указывать на её роль в нарушении кишечной микробиоты. Также у пациентов с РА значительно чаще обнаруживалась *Klebsiella pneumoniae* (25.9% против 9%, $p=0.001$) и *Staphylococcus aureus* (23.5% против 8%, $p=0.01$), что свидетельствует о повышенной бактериальной нагрузке.

Одним из наиболее выраженных изменений было снижение полезной микрофлоры у пациентов с РА. Уровень *Bifidobacteria* был снижен до 23.5% по сравнению с 65% в контрольной группе ($p=0.001$), а *Lactobacillus species* — до 35.3% против 65% ($p=0.01$). Кроме того, *Haemophilus species* были значительно снижены у пациентов с РА (17.6% против 50%, $p=0.001$), что может отражать нарушение баланса кишечной микрофлоры.

Таким образом, основные изменения в микробиоте у пациентов с РА включают увеличение потенциально патогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) и значительное снижение полезной микрофлоры (*Bifidobacteria*, *Lactobacillus species*, *Haemophilus species*). Эти изменения могут играть ключевую роль в развитии воспалительных процессов и патогенезе РА.

Таблица 4.

Сравнительные результаты количественного бактериологического анализа у больных с РА

Бактериальная инфекция	Пациенты с РА (n=85) Log КОЕ	Контрольная группа (n=100)	P-value
<i>Escherichia coli</i>	6.7±0.4	6.1±0.3	$p<0.01$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.4±0.6	5.7±0.4	$p<0.01$
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.2±0.4	5.7±0.3	$p=0.06$
<i>Clostridium difficile</i>	5.9±0.3	5.3±0.2	$p=0.11$
<i>Bifidobacteria</i>	5.9±0.3	7.7±0.5	$p<0.001$
<i>Lactobacillus species</i>	5.7±0.5	6.9±0.6	$p<0.001$
<i>Haemophilus species</i>	5.7±0.5	6.0±0.4	$p=0.28$

Примечание. Во всех сравнениях использовался тест Фишера.

У пациентов с РА выявлены достоверные изменения в составе кишечной микробиоты по сравнению с контрольной группой (табл. 4). Отмечено увеличение концентрации *Escherichia coli* (6.7 ± 0.4 против 6.1 ± 0.3 ; $p < 0.01$) и *Klebsiella pneumoniae* (6.4 ± 0.6 против 5.7 ± 0.4 ; $p < 0.01$), что указывает на повышение бактериальной нагрузки. Одновременно зафиксировано снижение уровня *Bifidobacteria* (5.9 ± 0.3 против 7.7 ± 0.5 ; $p < 0.001$) и *Lactobacillus species* (5.7 ± 0.5 против 6.9 ± 0.6 ; $p < 0.001$), что отражает выраженный дисбиоз.

Значимых различий по *Clostridium difficile* и *Haemophilus species* не выявлено ($p > 0.05$). Увеличение условно-патогенной микрофлоры и снижение полезных бактерий указывает на участие кишечного дисбиоза в патогенезе РА через активацию воспаления и нарушение барьерной функции.

Полученные данные подтверждают необходимость микробиом-ориентированного подхода к терапии, включая использование пробиотиков, пребиотиков и стратегий восстановления микробиоты для снижения воспалительной нагрузки и улучшения исходов лечения.

Далее представлены сравнительные результаты бактериологического анализа у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой (табл. 5).

Таблица 5.

Сравнительные результаты бактериологического анализа у больных с СКВ

Бактериальная инфекция	Пациенты с СКВ (n=85)	Контрольная группа (n=100)	P-value
<i>Lactobacillus species</i>	27 (35.5%)	64 (64%)	$p < 0.01$
<i>Enterococcus gallinarum</i>	18 (23.7%)	NA	NA
<i>Escherichia coli</i>	22 (28.9%)	12 (12%)	$p = 0.38$
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (21.1%)	8 (8%)	$p = 0.03$
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (17.1%)	10 (10%)	$p = 0.04$
<i>Clostridium difficile</i>	11 (14.5%)	6 (6%)	$p = 0.14$

Примечание. Во всех сравнениях использовался критерий Фишера.

Были выявлены значительные изменения в составе кишечной микробиоты, что может указывать на связь между этими микробиологическими нарушениями и патогенезом СКВ.

Как видно из результатов, у пациентов с СКВ отмечается значительное снижение полезных бактерий и увеличение отдельных потенциально патогенных микроорганизмов. Уровень *Lactobacillus species* был значительно ниже у пациентов с СКВ (35.5%) по сравнению с контрольной группой (64%, $p < 0.01$), что указывает на дисбаланс микробиоты и снижение её защитной функции.

Что касается других микроорганизмов, уровень *Escherichia coli* (28.9% у пациентов с СКВ против 12% в контрольной группе, $p = 0.38$) и *Klebsiella pneumoniae* (21.1% против 8%, $p = 0.06$) не показал статистически значимых различий, несмотря на тенденцию к их увеличению у пациентов с СКВ. Аналогично, *Staphylococcus aureus* и *Clostridium difficile* не достигли уровня значимой разницы ($p = 0.08$ и $p = 0.14$ соответственно).

Интересным является наличие *Enterococcus gallinarum* у 23.7% пациентов с СКВ, в то время как данные для контрольной группы отсутствуют (NA). Это может свидетельствовать о специфическом присутствии этого микроорганизма у пациентов с СКВ и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, основные изменения в микробиоте у пациентов с СКВ включают значительное снижение полезных бактерий, таких как *Lactobacillus species*, и увеличение отдельных патогенных микроорганизмов, таких как *Klebsiella pneumoniae*. Эти изменения могут играть ключевую роль в патогенезе СКВ, способствуя воспалительным процессам и нарушению функций кишечника.

Таблица 6.

Сравнительные результаты количественного бактериологического анализа у больных с СКВ

Бактериальная инфекция	Пациенты с СКВ (n=85) Log КОЕ	Контрольная группа (n=100)	p-value
<i>Lactobacillus species</i>	6.0±0.5	6.2±0.4	p<0.01
<i>Enterococcus gallinarum</i>	6.3±0.4	NA	NA
<i>Escherichia coli</i>	6.5±0.3	6.1±0.3	p=0.38
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.4±0.4	5.8±0.3	p=0.04
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.2±0.3	5.7±0.3	p=0.03
<i>Clostridium difficile</i>	5.9±0.3	5.4±0.2	p=0.14

Примечание. Во всех сравнениях использовался критерий Манн-Уитни-У. КОЕ-колониообразующие единицы в граммах твердого вещества.

Одним из наиболее выраженных изменений стало значительное увеличение *Enterococcus gallinarum* у пациентов с СКВ (6.3±0.4), что в контрольной группе не наблюдалось (табл. 6). Это свидетельствует о его возможной роли в воспалительных процессах. *Staphylococcus aureus* также значительно увеличен у пациентов с СКВ (6.2±0.3) по сравнению с контрольной группой (5.7±0.3, p<0.03). *Lactobacillus* также был незначительно снижен у пациентов с СКВ (6.0±0.5) по сравнению с контрольной группой (6.2±0.4, p<0.01), что подтверждает дисбаланс микробиоты.

Некоторые патогенные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, не показали статистически значимых различий, хотя их уровни были несколько выше у пациентов с СКВ, что может указывать на их участие в патогенезе заболевания. *Clostridium difficile* была значительно более распространена у пациентов с СКВ (5.9±0.3) по сравнению с контрольной группой (5.4±0.2, p<0.14).

Таким образом, количественный анализ подтвердил значительные различия в составе микробиоты у пациентов с СКВ, включая увеличение патогенных бактерий и снижение полезных видов, что может быть связано с прогрессированием воспалительных процессов и дисфункцией кишечника.

Далее представлены уровни цитокинов IL-1β и IL-17 у пациентов с РА, СКВ, а также в контрольной группе. Основные различия касаются значительного повышения уровней этих цитокинов у пациентов с РА и СКВ по сравнению с контрольной группой (табл. 7).

Таблица 7.

Уровни цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17 у пациентов с РА, СКВ и в контрольной группе

Цитокины	Пациенты с РА (n=85)	Пациенты с СКВ (n=76)	Контрольная группа (n=50)	P-значение
ИЛ-1 β (пг/мл)	36.8 \pm 7.2	13.5 \pm 3.7	9.6 \pm 2.7	p1<0.001 p2<0.001
ИЛ-17 (пг/мл)	97.4 \pm 14.2	24.8 \pm 5.7	6.4 \pm 1.2	p1<0.001 p2<0.001

Примечание. Во всех сравнениях использовался критерий Манн-Уитни-У. Активность заболевания классифицировалась по индексам DAS28 и SLEDAI.

Уровень ИЛ-1 β был значительно повышен у пациентов с РА (36.8 \pm 7.2 пг/мл) по сравнению с СКВ (13.5 \pm 3.7 пг/мл; p<0.001) и контрольной группой (9.6 \pm 2.7 пг/мл; p<0.001), что подтверждает его ключевую роль в патогенезе РА. У пациентов с СКВ также наблюдалось умеренное повышение ИЛ-1 β относительно контроля.

Наиболее выраженное увеличение ИЛ-17 зафиксировано у пациентов с РА (97.4 \pm 14.2 пг/мл) по сравнению с СКВ (24.8 \pm 5.7 пг/мл; p<0.001) и контролем (6.4 \pm 1.2 пг/мл; p<0.001). Повышение ИЛ-17 при СКВ также было статистически значимым, но менее выраженным, чем при РА.

Цитокиновые изменения достоверно коррелировали с активностью заболеваний, особенно у пациентов с РА, где ИЛ-1 β и ИЛ-17 возрастали пропорционально тяжести клинических проявлений. Различия в выраженности иммунного ответа подтверждают специфические особенности патогенеза РА и СКВ.

Представлены сравнительные данные об уровнях цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17 у пациентов с РА в зависимости от степени выраженности бактериологических показателей. В анализе учитывались повышенные (П) и сниженные (С) уровни КОЕ для различных бактерий. Основные различия касаются значительного повышения уровней цитокинов при увеличении концентрации определенных бактерий (табл. 8).

Таблица 8.

Сравнительная оценка уровней цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17 в зависимости от степени выраженности бактериологических показателей у больных с РА

Бактериологическая микрофлора	Показатели	Пациенты с РА (n=85)		P-value
		ИЛ-1 β	ИЛ-17	
Escherichia coli	П	39.1 \pm 6.1	92.4 \pm 12.7	p1=0.09 p2<0.01
	С	32.5 \pm 5.6	83.6 \pm 9.2	
Klebsiella pneumoniae	П	40.1 \pm 6.2	101.7 \pm 10.2	p1<0.05 p2<0.01
	С	29.3 \pm 5.1	81.2 \pm 9.8	
Bifidobacteria	П	28.9 \pm 6.3	80.1 \pm 7.9	p1<0.05 p2<0.01
	С	39.6 \pm 5.4	106.2 \pm 11.8	
Lactobacillus	П	24.5 \pm 6.8	85.3 \pm 8.3	p1<0.01 p2<0.01
	С	42.1 \pm 5.5	98.2 \pm 10.4	

Примечание. Во всех сравнениях использовался критерий Манн-Уитни-У. П-повышенный уровень КОЕ(Log) бактерии. С- сниженный уровень КОЕ(Log) бактерии. p – сравнение между показателями по степени КОЕ.

Для *Escherichia coli* уровень ИЛ-1 β составил 39.1 ± 6.1 пг/мл при повышенных значениях КОЕ, что не значительно превышает показатель при сниженных значениях КОЕ (32.5 ± 5.6 пг/мл, $p1=0.09$). Уровень ИЛ-17 также оказался выше при повышенных значениях КОЕ (92.4 ± 12.7 пг/мл) по сравнению со сниженными значениями (83.6 ± 9.2 пг/мл, $p2<0.01$).

Для *Klebsiella pneumoniae* отмечено наиболее выраженное повышение уровней цитокинов. Уровень ИЛ-1 β при повышенных значениях КОЕ составил 40.1 ± 6.2 пг/мл, что значительно превышает уровень при сниженных значениях КОЕ (29.3 ± 5.1 пг/мл, $p1<0.01$). Уровень ИЛ-17 также был существенно выше при повышенных значениях КОЕ (101.7 ± 10.2 пг/мл) по сравнению со сниженными значениями (81.2 ± 9.8 пг/мл, $p2<0.01$).

Для *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*, которые относятся к полезной микрофлоре, наблюдалась противоположная тенденция. При сниженных значениях КОЕ уровни ИЛ-1 β и ИЛ-17 были выше. У *Bifidobacteria* уровень ИЛ-1 β составил 28.9 ± 6.3 пг/мл при повышенных значениях КОЕ и 39.6 ± 5.4 пг/мл при сниженных ($p1<0.01$), а уровень ИЛ-17 изменился с 80.1 ± 7.9 пг/мл (П) до 106.2 ± 11.8 пг/мл (С, $p2<0.01$). У *Lactobacillus* аналогично уровни ИЛ-1 β были ниже при повышенных значениях КОЕ (24.5 ± 6.8 пг/мл) и выше при сниженных (42.1 ± 5.5 пг/мл, $p1<0.01$), а уровни ИЛ-17 изменились с 85.3 ± 8.3 пг/мл до 98.2 ± 10.4 пг/мл ($p2<0.01$).

Таким образом, результаты показывают, что повышение концентрации патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, ассоциировано с увеличением уровней ИЛ-1 β и ИЛ-17, что отражает их возможную роль в усилении воспаления при РА. Напротив, снижение уровней полезной микрофлоры, такой как *Bifidobacteria* и *Lactobacillus*, связано с повышением этих цитокинов, что указывает на важность сохранения баланса микробиоты для контроля воспалительных процессов.

Представлены данные об уровнях цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17 у пациентов с СКВ в зависимости от степени выраженности бактериологических показателей (табл. 9).

Таблица 9.

Сравнительная оценка уровней цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17 в зависимости от степени выраженности бактериологических показателей у больных с СКВ

Бактериологическая микрофлора	Показатели	Пациенты с СКВ (n=76)		P-value
		ИЛ-1 β	ИЛ-17	
Lactobacillus	П	10.7 ± 2.9	20.4 ± 4.7	$p1<0.01$ $p2<0.01$
	С	16.2 ± 3.1	30.2 ± 6.2	
Klebsiella pneumoniae	П	14.8 ± 3.0	27.3 ± 5.7	$p1<0.01$ $p2<0.05$
	С	11.2 ± 2.2	21.2 ± 4.7	
Staphylococcus aureus	П	15.1 ± 3.3	25.9 ± 6.1	$p1<0.01$ $p2=0.12$
	С	10.3 ± 2.0	21.6 ± 4.8	

Примечание. Во всех сравнениях использовался критерий Манн-Уитни-У. П-повышенный уровень КОЕ(Log) бактерии. Н- сниженный уровень КОЕ(Log) бактерии. p – сравнение между показателями по степени КОЕ.

Для *Lactobacillus* уровни ИЛ-1 β и ИЛ-17 были ниже при повышенных значениях КОЕ (10.7 ± 2.9 пг/мл и 20.4 ± 4.7 пг/мл соответственно), чем при сниженных значениях КОЕ (16.2 ± 3.1 пг/мл и 30.2 ± 6.2 пг/мл, $p1 < 0.01$, $p2 < 0.01$). Это подтверждает защитную роль *Lactobacillus species* в регулировании воспалительных процессов у пациентов с СКВ.

Для *Klebsiella pneumoniae* наблюдалась противоположная тенденция. Уровень ИЛ-1 β был выше при повышенных значениях КОЕ (14.8 ± 3.0 пг/мл) по сравнению со сниженными значениями (11.2 ± 2.2 пг/мл, $p1 < 0.01$). Уровень ИЛ-17 также увеличивался с 21.2 ± 4.7 пг/мл (С) до 27.3 ± 5.7 пг/мл (П, $p2 < 0.05$), что может свидетельствовать о роли *Klebsiella pneumoniae* в усилении воспаления при СКВ.

У *Staphylococcus aureus* схожая закономерность наблюдалась для ИЛ-1 β , который был выше при повышенных значениях КОЕ (15.1 ± 3.3 пг/мл) по сравнению со сниженными значениями (10.3 ± 2.0 пг/мл, $p1 < 0.01$). Однако уровень ИЛ-17 не продемонстрировал статистически значимых различий между повышенными (25.9 ± 6.1 пг/мл) и сниженными значениями КОЕ (21.6 ± 4.8 пг/мл, $p2 = 0.12$).

Повышение уровней условно-патогенных бактерий, таких как *Klebsiella pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, ассоциировано с увеличением уровней цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17, что указывает на их роль в активации воспалительных процессов. Напротив, снижение *Lactobacillus species* связано с ростом уровней этих цитокинов, что подчеркивает важность сохранения нормального баланса микробиоты для предотвращения воспаления у пациентов с СКВ.

Таким образом, исследования микробиома человека всё больше подтверждают его ключевую роль в развитии РА и СКВ. Нарушения кишечной микробиоты ассоциированы не только с патологиями желудочно-кишечного тракта, но и с системными нарушениями, что подчёркивает её значимость в регуляции иммунитета и воспалительных процессов.

Для изучения взаимосвязи между микробиотой кишечника, цитокиновым профилем и клиническими характеристиками аутоиммунных заболеваний проанализированы данные 161 пациента, проходивших лечение в 1-й клинике Самаркандского государственного медицинского университета в 2022–2024 гг. В исследование включены пациенты с ревматоидным артритом ($n=85$), системной красной волчанкой ($n=76$), а также 100 здоровых лиц (контроль).

Установлены достоверные различия по возрасту (СКВ — моложе, $p=0,03$), полу (преобладание женщин до 93,4%), ИМТ (у больных выше, $p < 0,05$), а также по уровням СОЭ, С-реактивного белка и серологических маркеров (ANA, РФ, АЦЦП). Активность заболевания оценивалась с помощью индексов DAS28 (РА) и SLEDAI (СКВ), а также шкалой HAQ-DI, отражающей функциональные ограничения.

Бактериологическое исследование показало увеличение частоты обнаружения патогенных штаммов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и снижение уровня *Bifidobacteria* и *Lactobacillus species*, особенно у пациентов с РА. Уровень *Bifidobacteria* у пациентов с РА составил $5,9 \pm 0,3$ Log КОЕ/г

против $7,7 \pm 0,5$ у контроля ($p < 0,001$), что коррелировало с тяжестью воспаления.

Иммунологический анализ выявил значительное повышение уровней ИЛ-1 β и ИЛ-17 у пациентов с РА и СКВ по сравнению с контролем. Максимальные значения ИЛ-1 β наблюдались у пациентов с РА (в 4 раза выше контрольных значений, $p < 0,001$), ИЛ-17 — в 16,2 раза выше. У пациентов с СКВ повышение было менее выраженным. Установлены прямые корреляции между ИЛ-1 β и *E. coli* ($r = 0,75$; $p < 0,001$), а также между ИЛ-17 и *Enterococcus gallinarum* ($r = 0,55$; $p < 0,01$). Отрицательная корреляция зафиксирована между уровнем *Bifidobacteria* и обоими цитокинами.

Полученные результаты подтверждают, что дисбиоз кишечной микрофлоры способствует активации провоспалительного ответа и может играть ключевую роль в патогенезе РА и СКВ. Восстановление микробного баланса рассматривается как перспективное направление в комплексной терапии аутоиммунных заболеваний.

Для изучения взаимосвязей между уровнями цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-17) и составом микробиоты кишечника использовался коэффициент корреляции Пирсона (r). Корреляционный анализ проводился отдельно для РА и СКВ для выявления ассоциаций, специфичных для заболевания.

Имеются значимые количественные связи между уровнем цитокина ИЛ-1 β и составом кишечной микробиоты при РА, что указывает на влияние различных бактериальных таксонов на воспалительный процесс (табл. 10).

Таблица 10.

Коэффициенты корреляции между ИЛ-1 β и микробиотой кишечника в РА

Цитокин	Микробный таксон	Коэффициент корреляции (r)	P-значение
ИЛ-1 β	<i>Escherichia coli</i>	+0.75	<0.001
ИЛ-1 β	<i>Bifidobacteria</i>	-0.60	<0.01
ИЛ-1 β	<i>Lactobacillus species</i>	-0.55	<0.01
ИЛ-1 β	<i>Staphylococcus aureus</i>	+0.70	<0.001
ИЛ-1 β	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+0.50	<0.05
ИЛ-1 β	<i>Clostridium difficile</i>	+0.42	<0.05
ИЛ-1 β	<i>Haemophilus species</i>	+0.38	0.06

Staphylococcus aureus имеет высокую положительную корреляцию с ИЛ-1 β , увеличение его численности приводит к росту ИЛ-1 β на 0.70 единиц ($r = 0.70$, $p < 0.001$), что указывает на его возможную роль в активации воспаления через суперантигены и стимуляцию Т-клеток. *Klebsiella pneumoniae*, *Clostridium difficile* и *Haemophilus spp.* также демонстрируют положительную корреляцию с ИЛ-1 β ($r = 0.50$, $p < 0.05$ и $r = 0.42$, $p < 0.05$), что свидетельствует об их участии в процессе воспаления, однако их связь с цитокином менее выражена.

Были проведены графики, отображающие корреляцию между уровнем бактерий и концентрацией ИЛ-1 β (пг/мл) у пациентов с ревматоидным артритом.

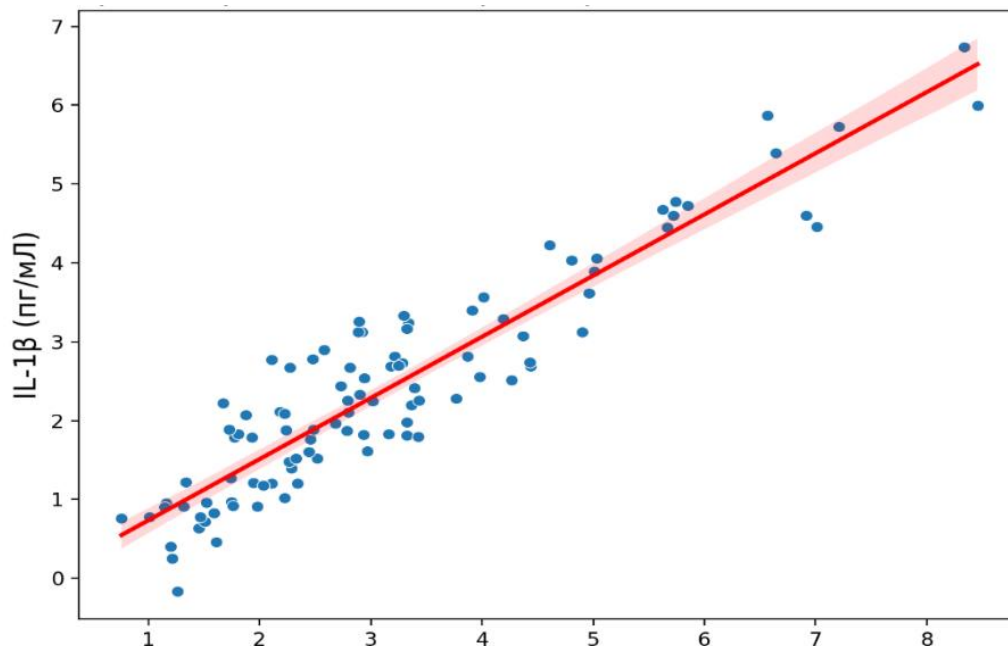


Рис.1. Корреляция между *Escherichia coli* (Log КОЕ/г) и ИЛ-1 β при РА

В данной графике (рис.1) отображена взаимосвязь между уровнем кишечной палочки (логарифм КОЕ/г) и концентрацией интерлейкина-1 бета (пг/мл) у пациентов с ревматоидным артритом. Выраженный положительный наклон линии регрессии и высокий коэффициент корреляции ($r = 0,75$) указывают на значимую прямую связь: более высокая численность *E. coli* ассоциируется с повышенными уровнями провоспалительного цитокина ИЛ-1 β .

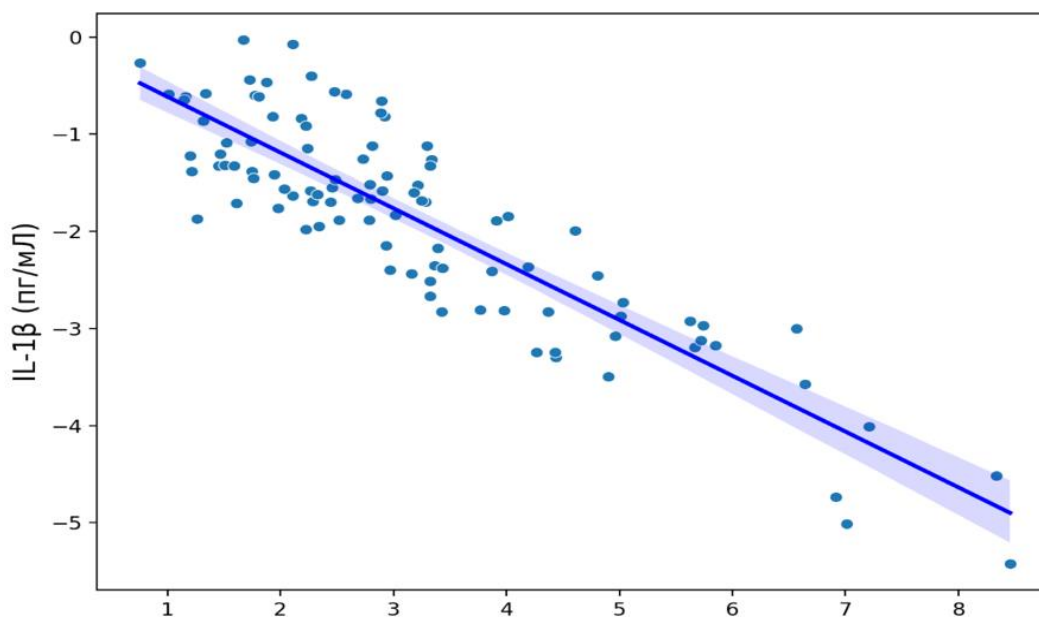


Рис.2. Корреляция между *Bifidobacteria* (Log КОЕ/г) и ИЛ-1 β при РА

Представленный график (рис.1) иллюстрирует корреляцию между уровнем бифидобактерий (логарифм КОЕ/г) и концентрацией интерлейкина-1

бета (пг/мЛ) у пациентов с ревматоидным артритом. Отрицательный наклон линии регрессии и коэффициент корреляции ($r = -0,60$) демонстрируют значимую обратную связь: увеличение количества бифидобактерий связано со снижением уровня провоспалительного цитокина IL-1 β . Полученные данные свидетельствуют о потенциальной способности бифидобактерий оказывать противовоспалительное действие при РА.

Таким образом, Bifidobacteria и Lactobacillus spp. имеют сильную отрицательную корреляцию с IL-1 β , снижение численности которых связано с ростом IL-1 β на 0.60 единиц ($r=-0.60$, $p<0.01$ и $r=-0.55$, $p<0.01$), что может свидетельствовать о их способности модулировать воспаление и поддерживать кишечный барьер. А условно-патогенные бактерии демонстрируют сильную положительную корреляцию с уровнем IL-1 β , увеличение её численности сопровождается ростом IL-1 β на соответствующие единицы, что подтверждает её ключевую роль в усилении воспаления через активацию иммунной системы, вероятно, через липополисахарид (ЛПС).

Согласно представленной Таблице 11 при ревматоидном артрите (РА) были установлены значимые количественные взаимосвязи между уровнем цитокина IL-17 и составом кишечной микробиоты, что подтверждает участие определенных бактериальных видов в регуляции воспалительных реакций.

Таблица 11.

Коэффициенты корреляции между IL-17 и микробиотой кишечника в РА

Цитокин	Микробный таксон	Коэффициент корреляции (r)	P-значение
IL-17	Escherichia coli	+0.68	<0.001
IL-17	Bifidobacteria	-0.52	<0.05
IL-17	Lactobacillus species	-0.48	<0.05
IL-17	Staphylococcus aureus	+0.62	<0.01
IL-17	Klebsiella pneumoniae	+0.45	<0.05
IL-17	Clostridium difficile	+0.38	0.08
IL-17	Haemophilus species	+0.35	0.07

Escherichia coli имеет выраженную прямую корреляцию с IL-17 ($r=0.68$, $p<0.001$), где увеличение её численности сопровождается подъемом уровня цитокина на 0.68 единиц. Staphylococcus aureus также показывает положительную корреляцию с IL-17 ($r=0.62$, $p<0.01$), что свидетельствует о его способности стимулировать воспаление посредством суперантигенов, активируя Т-клетки и способствуя продукции IL-17. Klebsiella pneumoniae и Clostridium difficile демонстрируют умеренные положительные корреляции с IL-17 ($r=0.45$, $p<0.05$ и $r=0.38$, $p=0.08$ соответственно), подтверждая их участие

в воспалительных процессах, хотя их влияние менее значительно по сравнению с другими бактериями.

В противоположность этому, *Bifidobacteria* и *Lactobacillus spp.* демонстрируют отрицательные корреляции с IL-17, где уменьшение их количества связано с увеличением уровня цитокина на 0.52 единиц ($r=-0.52$, $p<0.05$) и на 0.48 единиц ($r=-0.48$, $p<0.05$) соответственно. *Haemophilus spp.* демонстрирует слабую положительную корреляцию с IL-17 ($r=0.35$, $p=0.07$), что также указывает на его участие в воспалении, однако эта связь выражена в меньшей степени.

Таким образом, бактерии кишечника имеют особое влияние с IL-17A. Результаты показывают, что условно-патогенные бактерии принимают активное участие в воспалении, возможно, через активацию иммунных клеток и усиление провоспалительного ответа. А данные полезных бактерий указывают на их потенциальную защитную роль, возможно, за счет поддержания барьерной функции кишечника и снижения воспалительной нагрузки.

Далее нами изучена взаимосвязь между цитокинами и кишечной микрофлорой у пациентов с СКВ. Анализ данных, представленных в таблице 12, выявил количественные связи между уровнем цитокина IL-1 β и составом кишечной микробиоты при (СКВ), что указывает на участие определенных бактериальных групп в регуляции воспалительного ответа.

Таблица 12.

Коэффициенты корреляции между IL-1 β и микробиотой кишечника в СКВ

Цитокин	Микробный таксон	Коэффициент корреляции (r)	P-значение
IL-1 β	<i>Escherichia coli</i>	+0.30	0.08
IL-1 β	<i>Lactobacillus species</i>	-0.20	0.15
IL-1 β	<i>Staphylococcus aureus</i>	+0.28	0.10
IL-1 β	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+0.22	0.18
IL-1 β	<i>Clostridium difficile</i>	+0.15	0.25
IL-1 β	<i>Enterococcus gallinarum</i>	+0.40	<0.05

Провоспалительные микроорганизмы, такие как *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, демонстрируют тенденцию к положительной корреляции с уровнем IL-1 β . Так, увеличение популяции *E. coli* сопровождается некоторым ростом IL-1 β (на 0.30 единиц, $r=0.30$, $p=0.08$), а аналогичная тенденция наблюдается и для *S. aureus* (рост на 0.28 единиц, $r=0.28$, $p=0.10$). Эти наблюдения могут намекать на то, что *E. coli* способна поддерживать воспаление, возможно, через активацию иммунных механизмов липополисахаридом (ЛПС), а *S. aureus* может вносить свой вклад в воспаление посредством суперантигенов, стимулирующих T-клетки и выработку IL-1 β .

Схожая направленность отмечается и для *Klebsiella pneumoniae*, увеличение которой ассоциировано с небольшим повышением IL-1 β (на 0.22 единиц, $r=0.22$, $p=0.18$), а связь с *Clostridium difficile* выражена еще слабее

($r=0.15$, $p=0.25$). Вероятно, их прямое влияние на воспаление ограничено, однако их способность нарушать колонизационную резистентность и продуцировать токсины может создавать условия для усиления воспаления в определенных ситуациях.

Наиболее заметная корреляция наблюдается с *Enterococcus gallinarum* — увеличение его численности сопряжено с более существенным ростом уровня IL-1 β (на 0.40 единиц, $r=0.40$, $p<0.05$), что указывает на его потенциальную роль в активации воспалительного ответа при СКВ. Предполагается, что *Enterococcus gallinarum* способен перемещаться из кишечника в кровоток, активируя врожденный иммунитет и способствуя выработке провоспалительных цитокинов.

В отношении бактерий с потенциально защитным действием, *Lactobacillus* spp. демонстрируют обратную, хотя и несильную, связь с IL-1 β : уменьшение их количества связано с небольшим увеличением уровня цитокина (на 0.20 единиц, $r=-0.20$, $p=0.15$). Это может указывать на их способность оказывать сдерживающее влияние на воспаление, возможно, за счет улучшения барьерной функции кишечника и снижения концентрации провоспалительных молекул.

Данные, представленные в Таблице 13 демонстрируют количественные взаимосвязи между уровнем цитокина IL-17 и составом кишечной микробиоты при системной красной волчанке (СКВ), что подчеркивает роль определенных бактериальных таксонов в модуляции воспалительных процессов.

Таблица 13.

Коэффициенты корреляции между IL-17 и микробиотой кишечника в СКВ

Цитокин	Микробный таксон	Коэффициент корреляции (r)	P-значение
IL-17	<i>Escherichia coli</i>	+0.35	0.06
IL-17	<i>Lactobacillus species</i>	-0.25	0.12
IL-17	<i>Staphylococcus aureus</i>	+0.32	0.08
IL-17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+0.27	0.11
IL-17	<i>Clostridium difficile</i>	+0.20	0.20
IL-17	<i>Enterococcus gallinarum</i>	+0.55	<0.01

Бактерия *Escherichia coli* показывает умеренно положительную корреляцию с уровнем IL-17 ($r=0.35$, $p=0.06$), где увеличение её популяции сопровождается некоторым повышением IL-17 (на 0.35 единиц), что может свидетельствовать о её вовлеченности в активацию воспаления. Аналогично, *Staphylococcus aureus* также демонстрирует положительную корреляцию с IL-17 ($r=0.32$, $p=0.08$), увеличение численности которой связано с ростом цитокина на 0.32 единицы, что указывает на её вероятную роль в стимуляции воспалительного ответа через суперантигены и активацию Т-клеток.

Схожая тенденция наблюдается и для *Klebsiella pneumoniae*, увеличение которой сопровождается небольшим повышением IL-17 (на 0.27 единиц,

$r=0.27$, $p=0.11$), однако связь с *Clostridium difficile* выражена слабее ($r=0.20$, $p=0.20$), что может указывать на менее значимую роль последнего в воспалении при СКВ. Следует отметить, что эти микроорганизмы потенциально способны усиливать воспаление посредством таких механизмов, как выработка токсинов и взаимодействие с компонентами иммунной системы.

В то же время, *Lactobacillus* spp. демонстрируют обратную, хотя и слабую, связь с IL-17: уменьшение их количества сопровождается небольшим увеличением уровня цитокина (на 0.25 единиц, $r=-0.25$, $p=0.12$), что может свидетельствовать о потенциальном защитном эффекте этих бактерий в поддержании целостности кишечного барьера и снижении воспалительной нагрузки.

Наиболее выраженная корреляция отмечается для *Enterococcus gallinarum* (рис.3), отображающая взаимосвязь между уровнем *Enterococcus gallinarum* и концентрацией провоспалительного цитокина IL-17 у пациентов с системной красной волчанкой.

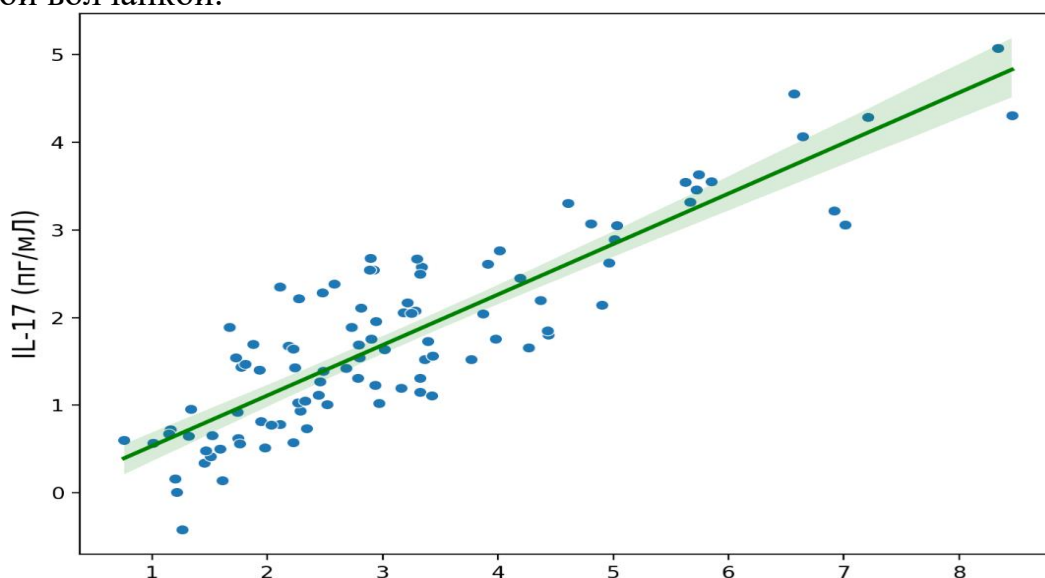


Рис.3. Корреляция между *Enterococcus gallinarum* (Log КОЕ/г) и IL-17А при СКВ

Умеренная положительная корреляция ($r = 0,55$, $p < 0,01$) и восходящая линия регрессии свидетельствуют о том, что более высокое содержание *E. gallinarum* ассоциируется с увеличением уровня IL-17, что указывает на потенциальную провоспалительную роль этой бактерии при СКВ и её значимость для патологии заболевания.

Таким образом, увеличение условно-патогенных бактерий связано с более существенным ростом уровня IL-17 на соответствующие единицы, что подчеркивает их потенциальную значимость в активации воспалительных процессов при СКВ. Предполагается, что они могут способствовать активации врожденного иммунитета и увеличению продукции цитокинов вследствие транслокации из кишечника в кровоток. В то время как, полезные бактерии свидетельствуют о потенциальной защитной роле за счет поддержания целостности кишечного барьера и снижения воспалительной нагрузки.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с РА и СКВ установлены достоверные изменения состава кишечной микробиоты по сравнению со здоровыми лицами. У больных с РА чаще выявлялись *E. coli* (35,3% против 15%; $p=0,002$), *K. pneumoniae* (25,9% против 9%; $p=0,001$), при одновременном снижении *Bifidobacteria* (23,5% против 65%; $p=0,001$). У пациентов с СКВ обнаружено снижение *Lactobacillus* (35,5% против 64%; $p<0,01$) и присутствие *E. gallinarum* (23,7%), отсутствующего в контроле. Эти данные указывают на выраженный дисбаланс между условно-патогенными и полезными микроорганизмами, что может способствовать активации воспалительных процессов.

2. Установлена положительная корреляция между бактериальной нагрузкой *Klebsiella pneumoniae* и индексом DAS28 ($r=0,72$; $p<0,001$), а также отрицательная - между *Bifidobacteria* и DAS28 ($r=0,65$; $p<0,001$). Эти данные подтверждают, что изменение микробного состава связано с тяжестью течения заболевания и указывает на патогенетическую роль микробиоты в развитии аутоиммунных нарушений, таких как РА.

3. У пациентов с РА уровень IL-1 β был выше в 4 раза, а IL-17A — в 16,2 раза выше контрольной группы ($p<0,001$). У пациентов с СКВ уровни цитокинов также были повышены: IL-1 β — в 1,4 раза, IL-17A — в 3,9 раза, однако в меньшей степени, чем при РА. Эти различия подтверждают участие цитокинов в патогенезе РА и СКВ.

4. Выявлены сильные положительные корреляции между цитокинами и условно патогенными кишечными микробиомами при РА и СКВ. Наибольшая степень корреляции отмечена в паре IL-1 β с *Escherichia coli* ($r=0,75$; $p<0,001$), в парах *Staphylococcus aureus* ($r=0,70$; $p<0,001$). Аналогичные связи выявлены и в парах IL-17A. При СКВ выявлены корреляции в паре IL-17A и *Enterococcus gallinarum* ($r=0,55$; $p<0,01$). Эти взаимосвязи указывают на возможное участие условно-патогенных кишечных микроорганизмов в регуляции иммунного ответа.

5. Разработанный алгоритм коррекции микробиоты, включающий модификацию диеты, применение пробиотиков и пребиотиков, представляет собой эффективную стратегию нормализации уровней ключевых цитокинов IL-1 β и IL-17A и может способствовать улучшению клинического состояния пациентов с РА и СКВ.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL UNDER THE SCIENTIFIC
COUNCIL FOR AWARDED SCIENTIFIC DEGREES
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT THE INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

PAYZULLAEVA UMIDA FURKAT KIZI

**THE GUT MICROBIOME IN THE FORMATION OF THE IMMUNE
RESPONSE IN AUTOIMMUNE DISEASES**

14.00.36 - Allergology and immunology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON BIOLOGICAL SCIENCES**

TASHKENT-2025

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Suprema Attestation Commission under by Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic Uzbekistan under the number B2025.1.PhD/B2330.

The dissertation has been prepared in the Samarkand State Medical University.

The dissertation abstract was posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the web page of the Scientific Council (www.immuno.uz) and the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Ziyadullaev Shukhrat Khudoiberdievich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Shakhmurova Gulnara Abdullaevna
Doctor of Biological Sciences, Professor

Rustamova Mamlakat Tulyabaevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Tashkent State Pediatric Medical Institute

Protection will be held « ____ » _____ 2025, at _____ o'clock at the meeting of the one-time scientific council under the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of Immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Phone/ fax: +99871 207-08-30; e-mail: immunology@academy.uz).

With dissertation is available at the Information Resource Institute of Immunology and human genomics (registered for the number _____). (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Phone/ fax: +99871 207-08-30).

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2025.

(Mailing report number _____ on « ____ » _____ 2025).

T.U. Aripova

Chairman of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

H.M. Khatamov

Scientific secretary of the Scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, DSc

A.A. Ismailova

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (Doctor of Philosophy (PhD) Dissertation Abstract)

Relevance and Demand for the Dissertation Topic. In recent years, the prevention and treatment of autoimmune diseases—particularly chronic inflammatory conditions such as rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE)—have become matters of increasing importance. Modern research indicates that disruptions in the composition and quality of the gut microbiota play a crucial role in the development of immune dysfunction and autoimmune responses. Patients with autoimmune diseases often suffer from persistent pain syndromes and impaired joint function, which contribute to psychological stress and, ultimately, disability. According to experts, “by 2020, the number of RA patients had reached 17.6 million, while SLE had been diagnosed in approximately 3.4 million individuals worldwide, with around 400,000 new cases reported annually”¹. The serious consequences of chronic inflammatory diseases, the complexity of their pathogenesis, and their socioeconomic impact underscore the need to advance early clinical and immunological diagnostics, develop treatment strategies, and integrate these approaches into clinical practice.

Globally, there is a strong focus on improving early diagnostic, preventive, and therapeutic measures for autoimmune diseases. Priority areas of scientific research continue to include the evaluation of biochemical and immunological markers in autoimmune conditions, the identification of novel pathogenic mechanisms, the restoration of joint function in patients with RA and SLE, and the optimization of methods for assessing and correcting gut microbiota imbalances. Equally important is the refinement of diagnostic tools for evaluating immune system function in autoimmune patients, as well as the development and implementation of therapeutic and preventive measures. These tasks are among the most pressing challenges facing specialists in the field.

As part of broader efforts to improve the healthcare system in our country, particular attention is being given to early diagnosis and comprehensive treatment of autoimmune diseases. In this context, one of the objectives outlined in the strategy for advancing healthcare services in Uzbekistan, aligned with the seven key priorities of the country’s development strategy for 2022–2026, is “to improve the quality of qualified primary health care services provided to the population...”⁴. Within this framework, it is especially relevant to improve the quality of healthcare delivery, create a healthy living environment, develop new approaches for the comprehensive detection and treatment of gut microbiota disorders, and reduce the incidence of complications—particularly in patients with autoimmune diseases.

This dissertation research also supports the implementation of objectives defined in a number of legal and regulatory documents, including Presidential Decree No. PF–60 dated January 28, 2022, “On the Development Strategy of New Uzbekistan for 2022–2026,” Presidential Decree No. PF-6610 dated November 12, 2020, “On Introducing Fundamentally New Mechanisms in Primary Health Care

¹ Black, R. J., Cross, M., Haile, L. M., Culbreth, G. T., Steinmetz, J. D., Hagins, H., ... & Majeed, A. (2023). Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021

² Decree of the President of the Republic of Uzbekistan dated January 28, 2022 No. PF-60 "On the Development Strategy of the New Uzbekistan for 2022-2026"

Institutions and Enhancing the Effectiveness of Reforms in the Healthcare System,” as well as other relevant regulatory acts such as Presidential Resolution No. PQ-3071 dated June 20, 2017, “On Further Improvement of Specialized Medical Care for the Population of the Republic of Uzbekistan for 2017–2021,” and Presidential Resolution No. PQ-4891 dated November 12, 2020, “On Additional Measures to Improve Public Health through Increased Effectiveness of Preventive Medical Work.”

Compliance of the Research with Priority Areas of Science and Technology Development in the Republic. This dissertation research is aligned with priority area VI, “Medicine and Pharmacology,” within the national strategy for the development of science and technology in the Republic of Uzbekistan.

Degree of Study of the Problem. In recent years, increasing attention has been paid to the role of the microbiome in the development of autoimmune and rheumatic diseases. However, many studies in this field have a narrow focus, and the data concerning the specific features of the microbiota in patients with rheumatic diseases remain scarce and contradictory. A study by Borovik T.E. et al. (2019) revealed a higher prevalence of opportunistic microorganisms such as *Clostridium difficile* and *Klebsiella* spp., as well as overall diversity in the gut microbiota of patients with autoimmune diseases, especially those with RA. Despite such findings, the existing data connecting the pathophysiology of autoimmune rheumatic diseases with microbiome dynamics remain quite limited. The core mechanisms by which microorganisms contribute to the pathogenesis of autoimmune diseases have yet to be fully discovered. Investigating the dynamic interaction between the microbiota and the human body helps clarify the pathogenetic role of the microbiome in the development of rheumatic diseases, reveals how the human microbiome influences disease progression, and highlights the role of genetic-microbial interactions in autoimmune disease pathogenesis (Skachkova E.I. et al., 2021; Damian R. Plichta, Juhi Somani et al., 2021).

The gut microbiota acts as a trigger and modulator in the development of systemic inflammation and autoimmune diseases. According to Moldogazieva N.T. (2020), alterations in the microbiome—specifically, an increase in the number of pathobionts and a decrease in the number of protective commensals such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*—can disrupt mucosal immunity and promote the activation of autoimmune pathological processes. There is growing evidence that changes in the mucosal microbiome increase the risk of developing rheumatoid arthritis. Based on this, preventive strategies may be developed by studying biomarkers. Investigating the microbiota in autoimmune diseases will help identify factors that initiate the pathological process and increase the risk of complications, as well as determine new therapeutic strategies (Belkaid Y., Hand T.W., 2014).

It should be noted that the development of autoimmune diseases (RA, SLE) is caused not only by genetic predisposition but also by the influence of the environment and microbes. Research findings confirm the concept of the interaction between genotype and microbiota, modulating immune tolerance and disease susceptibility (Nikulina M.A. et al., 2022). Moreover, researchers emphasize the potential of the microbiome as a source of therapeutic targets and diagnostic

markers, such as fecal microbiota transplantation or microbiota-based therapy. Therefore, in various rheumatic diseases, it is advisable to conduct comprehensive studies considering the specific features of the microbiocenosis in the patients' bodies, taking into account the colonization and biological characteristics of resident and transient microflora (Asanbaeva A.A. et al., 2020).

Thus, identifying the mechanisms of interaction between the gut microbiota and autoimmune diseases, discovering the pathways of bacterial induction of autoimmune processes and their clinical significance remains a relevant issue to this day.

The relevance of the dissertation topic to the research plan of the higher education institution. The dissertation was carried out in accordance with the research plan of Samarkand State Medical University No. 617.52.00109708 “Development of advanced technologies for the prevention, diagnosis, and treatment of socially significant infectious and non-infectious human diseases” (2024–2028).

The aim of the study is to investigate the role of the gut microbiome in the formation of the immune response in autoimmune diseases.

Research objectives:

to determine the status of patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in terms of the main characteristics of the gut microbiota (type and quantity of microorganisms);

to determine the relationship between the course of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus and the composition of the gut microbiota;

to determine the levels of cytokines IL-1 β and IL-17A in the blood serum of patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus;

to determine the relationship between cytokines (IL-1 β and IL-17A) and the composition of the gut microbiota in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus;

to develop a model of the immune response to microbiota disturbances in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.

The object of the study was 161 patients with confirmed diagnoses of RA or SLE who received treatment at the 1st Clinic of Samarkand State Medical University during the period 2022–2024, aged 18–79 years, as well as 100 healthy volunteers.

The subject of the study included venous blood and blood serum of patients and healthy individuals for immunological and biochemical analyses, and feces for bacteriological studies.

Research methods. The study employed general clinical, immunological, biochemical, bacteriological, and statistical research methods.

Scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, it was proven that in the composition of the gut microbiota in RA patients, against the background of a higher prevalence of *E. coli* and *K. pneumoniae*, a decrease in Bifidobacteria is observed, and the detection of *E. gallinarum* in SLE patients, along with reduced Lactobacillus, leads to an imbalance between conditionally pathogenic and beneficial microorganisms, resulting in activation of the inflammatory process;

for the first time, a strong positive correlation between the DAS28 index and the bacterial load of *Klebsiella pneumoniae* was established, along with a significant negative correlation with the level of *Bifidobacteria*, which is associated with a more severe course of the disease due to microbiota composition;

for the first time, it was shown that in autoimmune diseases, the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-17A increase (significantly higher in RA patients than in SLE patients), leading to disease exacerbation;

for the first time, a close relationship between conditionally pathogenic intestinal microorganisms and the formation of the immune response was proven, by identifying a strong positive correlation between cytokine levels and conditionally pathogenic gut microbes in autoimmune diseases (in RA, IL-1 β and IL-17A levels strongly correlate with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*; in SLE, a strong correlation is found between IL-17A and *Enterococcus gallinarum*).

Practical outcomes of the research are as follows:

justification for identifying changes in the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and IL-17A) in patients with autoimmune diseases;

justification for determining and evaluating the balance between conditionally pathogenic and beneficial microorganisms in the normal gut microbiota of patients with autoimmune diseases;

justification for identifying the correlation between the DAS28 index and the levels of conditionally pathogenic microorganisms in the microbiota of patients with autoimmune diseases;

development of a program for analyzing the state of the microbiome and immune system in autoimmune diseases.

The reliability of the research results is based on the approaches and methods used in the study, the consistency between theoretical data and obtained results, the methodological accuracy of the conducted studies, the sufficient sample size of patients, the application of general clinical, immunological, bacteriological, and statistical methods of investigation, as well as the validation of conclusions and results by authorized bodies, and comparison of research data with international and national findings.

Scientific and practical significance of the research results.

The scientific significance of the study, which defines the role of the gut microbiome in the formation of the immune response in autoimmune diseases, lies in the fact that it was proven that an imbalance of conditionally pathogenic and beneficial microorganisms in the gut microbiota of RA and SLE patients leads to the activation of the inflammatory process. Furthermore, a change in the ratio of conditionally pathogenic microorganisms in the gut with the DAS28 index is associated with the severity of the disease, while the disease course worsens due to increased levels of inflammatory cytokines IL-1 β and IL-17A in autoimmune diseases. In addition, the relationship between the number of cytokines and the conditionally pathogenic gut microbiome in autoimmune diseases determines the formation of the immune response, which reveals new aspects of disease pathogenesis.

The practical significance of the research results lies in the substantiated determination of changes in the levels of inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-17A) in patients with autoimmune diseases; identification and assessment of the ratio between conditionally pathogenic and beneficial microorganisms in the normal gut microbiota; determination of the correlation between the levels of conditionally pathogenic microorganisms in the microbiota and the DAS28 index; as well as the development of a program for analyzing the state of the microbiome and immune system in autoimmune diseases.

Implementation of research results into practice. Based on the obtained scientific results regarding the role of the gut microbiome in the formation of the immune response in autoimmune diseases:

first scientific novelty: for the first time, the methodological guideline “Features of gut microbiota disorders in patients with autoimmune diseases” was developed, based on the finding that in the presence of increased prevalence of *E. coli* and *K. pneumoniae* in the gut microbiota of RA patients, the level of Bifidobacteria decreases, while the detection of *E. gallinarum* with a reduced level of Lactobacillus in SLE patients leads to a dysbalance of conditionally pathogenic and beneficial microorganisms, resulting in activation of the inflammatory process (approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University, protocol №4, December 4, 2024). This guideline was implemented in the practice of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center (Order №39-Y dated 06.01.2025) and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy (Order №10 dated 08.01.2025) (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health Certificate №12 dated February 15, 2025); *social efficiency:* implementation of scientific results into practice, early diagnosis, optimization of preventive strategies, reduction of complication development, and improved quality of medical care contribute to reducing disability rates and enhancing patients' quality of life; *economic efficiency:* implementation of the scientific results in the practical activities of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy is based on the application of methods for identifying features of gut microbiota disorders in patients with autoimmune diseases, with the aim of timely reducing complications, preventing disability, and selecting individualized treatment strategies. This will increase treatment effectiveness, reduce hospital stay duration, and improve patients' quality of life. *Conclusion:* it has been substantiated that the activation of the inflammatory process occurs as a result of the imbalance between conditionally pathogenic and beneficial microorganisms in the gut microbiota of patients with RA and SLE.

second scientific novelty: for the first time, the methodological guideline “Features of gut microbiota disorders in patients with autoimmune diseases” was developed (approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University, protocol №4, December 4, 2024), based on the presence of a strong positive correlation between the DAS28 index and the bacterial load of *Klebsiella pneumoniae*, as well as a statistically significant negative correlation with the level of Bifidobacteria, indicating that changes in microbiota composition are associated

with the severity of disease progression. This proposal has been implemented in the practice of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center by Order №39-Y dated 06.01.2025 and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy by Order №10 dated 08.01.2025 (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health Certificate №12 dated February 15, 2025); *social efficiency*: implementation of the scientific results into clinical practice, early diagnosis, optimization of preventive strategies, reduction in the development of complications, and improvement in the quality of medical care contribute to lowering disability rates and improving quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practical activities of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy is based on the use of methods for identifying features of gut microbiota disorders in patients with autoimmune diseases, aiming at timely reduction of complications, prevention of disability, and personalized treatment strategies, which will increase treatment effectiveness, reduce hospitalization days, and improve patient quality of life. *Conclusion*: it has been substantiated those changes in the correlation between the DAS28 index and conditionally pathogenic intestinal microorganisms are due to the severity of the disease course.

third scientific novelty: for the first time, the methodological guideline “Features of gut microbiota disorders in patients with autoimmune diseases” was developed (approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University, protocol №4, December 4, 2024), based on the fact that an increase in the levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-17A (significantly higher in RA patients than in SLE patients) leads to disease exacerbation. This proposal has been implemented in the practice of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center by Order №39-Y dated 06.01.2025 and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy by Order №10 dated 08.01.2025 (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health Certificate №12 dated February 15, 2025); *social efficiency*: implementation of scientific results into clinical practice, early diagnosis, optimization of preventive strategies, reduction in the development of complications, and improvement in the quality of medical care help reduce disability rates and enhance quality of life; *economic efficiency*: the application of the scientific results in the practical activities of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy is based on methods for identifying gut microbiota disorders in patients with autoimmune diseases, in order to timely reduce disease complications, prevent disability, and select individualized treatment strategies, which improves treatment effectiveness, shortens hospital stays, and enhances patient quality of life. *Conclusion*: it has been substantiated that, in autoimmune diseases, increased levels of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-17A lead to disease exacerbation.

fourth scientific novelty: for the first time, the methodological guideline “Features of gut microbiota disorders in patients with autoimmune diseases” was developed (approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University, protocol №4, December 4, 2024), based on the discovery of strong positive correlations between cytokine levels and conditionally pathogenic gut

microbiome in autoimmune diseases (in RA, the levels of IL-1 β and IL-17A strongly correlate with *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, while in SLE, IL-17A correlates with *Enterococcus gallinarum*), confirming the close relationship between conditionally pathogenic gut microorganisms and the formation of the immune response. This proposal has been implemented in the practice of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center by Order №39-Y dated 06.01.2025 and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy by Order №10 dated 08.01.2025 (Scientific and Technical Council of the Ministry of Health Certificate №12 dated February 15, 2025); *social efficiency*: the implementation of scientific results into clinical practice, early diagnosis, optimization of preventive strategies, complication reduction, and quality medical care contribute to lowering disability rates and improving patient quality of life; *economic efficiency*: the introduction of scientific results into the practice of the Samarkand Regional Multidisciplinary Medical Center and the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy is based on using methods for identifying gut microbiota disorders in patients with autoimmune diseases, aiming at timely complication management, disability prevention, and personalized treatment approaches. This improves treatment effectiveness, reduces hospital stay duration, and enhances patient quality of life. *Conclusion*: it has been substantiated those strong positive correlations between levels of pro-inflammatory cytokines and conditionally pathogenic gut microflora in autoimmune diseases are closely linked to the formation of the immune response.

Research results validation: The results of this study were presented at 4 scientific and practical conferences, including 2 international and 2 national ones.

Publication of research results: A total of 10 scientific papers were published on the topic of the dissertation, including 4 articles in scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of key dissertation findings, with 3 in national and 1 in international journals.

Structure and volume of the dissertation: The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, key findings, practical recommendations, and a list of references. The total length of the dissertation is 128 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Payzullaeva U.F., Ziyadullaev Sh.Kh. The role of the gut microbiota in nutrition and health // World Bulletin of Public Health (WBPH). Volume-10, 2022. – С.109-114. SJIF Impact Factor 5.93
2. Payzullaeva U.F., Ziyadullaev Sh.Kh. Gut microbiota in patients with autoimmune diseases // Problems of biology and medicine. Samarkand. 2024, №1 (151). – С.388-392 (14.00.00; №19)
3. Пайзуллаева У.Ф., Зиядуллаев Ш.Х. Взаимосвязь микробиоты с иммунологическими показателями у пациентов с аутоиммунными заболеваниями // Новый день в медицине. Бухара. 2025. 1(75) – С.302-307 (14.00.00; №22)
4. Пайзуллаева У.Ф., Зиядуллаев Ш.Х. Эффективность коррекции нарушений микробиоты кишечника при аутоиммунных заболеваниях // Журнал гуманитарных и естественных наук. Ташкент. 2025. № 18 (01), Vol. 1. – С.144-149

II бўлим (II часть; II part)

1. Пайзуллаева У.Ф. Изучение структуры микробиоты // XIX Научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием. «Молодежь и медицинские инновации: создание будущего сегодня». Душанбе, 2024. – С.9
2. Пайзуллаева У.Ф. Изучение корреляции между патогенами и уровнем активности заболевания у пациентов с РА // Bridging the gap: education and science for a sustainable future. International Gisconf Scientific Conference, Germany. 2025 – С.107-111
3. Пайзуллаева У.Ф. Изучение характера нарушений микробиоты у пациентов с аутоиммунными заболеваниями // “Yangi O'zbekiston taraqqiyotida tadqiqotlarni o'rni va rivojlanish omillari” mavzusida o'tkazilgan respublika onlayn ilmiy-amaliy konferensiyasi. Ўзбекистан. 2025. 15/1-son, – С.162-166
4. Пайзуллаева У.Ф. Изучение иммунологических показателей больных при аутоиммунных заболеваниях // «Актуальные проблемы развития науки и инновационные достижения» Республиканская научно-практическая конференция. Ташкент. 2025.- №2, – С.23-25
5. Пайзуллаева У.Ф., Зиядуллаев Ш.Х. Особенности нарушений микробиоты кишечника у пациентов с аутоиммунными заболеваниями // Методические рекомендации. Самарканд. 2025.44 с.
6. № DGU 47178. Пайзуллаева У.Ф., Зиядуллаев Ш.Х. Программа анализа микробиома и иммунной системы при аутоиммунных заболеваниях // Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги гувоҳномаси, 29 январь 2025 йил.