

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.17.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КУЛМАНОВА МУНОЖАТ УСМАНОВНА

**САЛЬМОНЕЛЛЕЗ ИНФЕКЦИЯСИ ВА СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТДА
ОШҚОЗОН ВА ИЧАК ШИЛЛИҚ ҚАВАТИНИНГ ҲИМОЯ-ТЎСИҚ
ФУНКЦИЯСИДА АПОПТОЗ ОМИЛЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ**

**03.00.01- Биокимё
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ– 2016

УДК: 616-018.25+616.34: 616.981.49:612.017.1:
612.112.94.015.2616.36-002.11-053.2

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Кулманова Муножат Усмановна Сальмонеллез инфекцияси ва сурункали гепатитда ошқозон ва ичак шиллик қаватининг ҳимоя-тўсиқ функциясида апоптоз омилларининг аҳамияти.....	3
Кулманова Муножат Усмановна Роль факторов апоптоза для реализации защитно-барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции и хроническом гепатите.....	27
Kulmanova Munojat Usmanovna Role of the apoptosis factors for realization of protective-barrier function of the stomach mucosa and the intestine at the salmonella infection and chronic hepatitis	49
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	70

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.17.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

КУЛМАНОВА МУНОЖАТ УСМАНОВНА

**САЛЬМОНЕЛЛЕЗ ИНФЕКЦИЯСИ ВА СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТДА
ОШҚОЗОН ВА ИЧАК ШИЛЛИҚ ҚАВАТИНИНГ ҲИМОЯ-ТЎСИҚ
ФУНКЦИЯСИДА АПОПТОЗ ОМИЛЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ**

**03.00.01-Биокимё
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ– 2016

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.3-4.Тib152 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) веб-саҳифасида www.tma.uz ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyounet.uz) манзилларига жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Сабилова Рихси Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Хосе Мариа Пейнадо Херерос
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Арипов Абдумалик Нигматович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Парпиева Наргиза Нусратовна
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Хитой фанлар академияси Чэнду биология институти,
(Хитой)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тib.17.03 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2016 йил «___» _____соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биносининг мажлислар зали).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси 2-уй. ТТА 2-ўқув бино «Б» корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел./факс: (99871)- 150-78-14.

Диссертация автореферати 2016 йил «___» _____куни тарқатилди.
(2016 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И. Шайхова

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н.Ж. Эрматов

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, т.ф.д., доцент

Ф.Х. Иноятова

Фан доктори илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д., профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотларига кўра дунёда йилига 1 млрд. одам ўткир ичак инфекциялари (ЎИИ) билан касалланади, улардан 65-70 % ини 5 ёшгача бўлган болалар ташкил этади. ЎИИ кўплаб асоратлар билан ўтиб, касалликнинг кечишини оғирлаштиради. Сальмонеллезлар бактериал этиологияли ЎИИ орасида муҳимлик касб этади.

Ўзбекистон сурункали гепатит ва ўткир ичак инфекциялари кенг тарқалган ҳудудлар сирасига киради. Республика Давлат санитария-эпидемиология назорати марказининг (2010-2014 йиллар) маълумотларига асосан мамлакатимизда ЎИИ 100 минг аҳолига нисбатан 111,6-122, сальмонеллез инфекцияси – 2,2-4,6, вирусли гепатитнинг А тури эса 98,3-135,9 тани ташкил этди.

Бугунги кунда инфекция жараёнларнинг иммун тизимда юзага келадиган кўп босқичли ўзгаришлар билан кечиши бир қатор ишларнинг амалий натижаларида келтирилган бўлишига қарамасдан, хужайранинг ирсий дастурланган ўлими (апоптоз) гомеостаз ва хужайра фаолиятини бошқаришнинг фундаментал механизми ҳисобланади. Патологик жараён вужудга келганда хужайрага ўзини йўқ қилиш имконини беради. Инсонларда учрайдиган касалликларнинг ривожланишини апоптоз билан тушунтириш мумкин, чунки хужайраларнинг пролиферацияси ва уларнинг дастурланган ўлими ўртасидаги номутаносиблик аъзо ҳамда тўқималарда патологик ўзгаришлар, инфекция жараёнлар, шунингдек, вирус табиатли касалликларнинг сурункали бўлиб қолишига олиб келади.

Апоптознинг кўп қиррали триггерли омиллари ҳамда дастурланган хужайра ўлими механизмлари аниқланган, аммо индуцирланган хужайра танатоген бошқарилиши дастури ўзгаришининг молекуляр асослари ҳали аниқ эмас. Уларнинг ўзига хос томонларини аниқлаш сурункали вирусли инфекция шароитида касаллик патогенезини мукамал тушуниш ва янги даволаш усулларини ҳамда организмдаги ҳимоя тизимларини сақлашнинг профилактик технологияларини яратиш имконини беради.

Шиллиқ қават (ШҚ) хужайралари апоптозини организмнинг ҳимояси мисолида илмий асослаш, айниқса, республикаимизда кенг тарқалган микст-патологияларда илк ташхислаш алгоритмлари ва даволашнинг оптимал усулларини ишлаб чиқиш диссертация мавзусининг муҳимлигини белгиловчи мезонлардан биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2014 йил 19 февралдаги 2133-сон қарори билан тасдиқланган «Соғлом бола йили» Давлат дастури, 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ва тегишли меъёрий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-9 «Инсон касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.

Инфекцион касалликларнинг келиб чиқишида апоптоз ривожланишининг молекуляр механизмларини асослаш юзасидан дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, University of Rochester, The University of Chicago Illinois, Center for Substance Abuse Research Temple University School of Medicine, Stanford University (AQSH), Queen's University, Kingston, Ontario (Канада), Institute of Bioscience, University of Putra (Малайзия), College of Medicine, Alnahrain University Iraq (Ироқ), Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, The University of Melbourne (Австралия), Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Technische Universität München Departments of Pediatrics and Medicine, Institute for Infection Biology, Institute of Molecular Medicine, University of Düsseldorf (Германия), University of Lausanne, University of Bern, (Швейцария), University of Padua (Италия), Medical Center, Haifa (Исроил), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да кўплаб илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Сальмонеллез, сурункали гепатит ва микс-патологияларда ошқозон-ичак шиллик қаватининг химоя-тўсиқ функциясини ошириш бўйича қатор илмий-амалий натижалар олинган: масалан, хужайра ичи қўзғатувчиси Salmonella Typhimuriumнинг организм ички муҳитига чидамлилиги исботланган (Center for Substance Abuse Research Temple University School of Medicine, Philadelphia); Salmonella Typhimuriumга интерферон-гамманинг функционал кўп ишлаб чиқариши орқали иммун жавоб реакцияси аниқланган (The University of Melbourne, Parkville, Victoria); бактериал токсин таъсирида ичак эпителиал хужайраларида p53 ацетилланиши индуцирланиб, инфицирланишга специфик иммун жавоб таъсири фаоллашиши илмий асосланган (University of Rochester New York; Karolinska Institutet, Stockholm); Salmonella Typhimuriumни неопластик хужайралар апоптозидан индуцирловчи саратонга қарши препаратлар яратишда бактериал вектор сифатида фойдаланиш (Institute of Bioscience, University of Putra); вирусли гепатитнинг С турида жигарни жароҳатланишига олиб келувчи апоптоз индукцияси аниқланган (Institute of Molecular Medicine, University of Düsseldorf); сурункали гепатитнинг С турида жигарнинг хужайралари апоптози билан гистологик кўрсаткичлар ўртасидаги корреляцион боғланиш илмий асосланган (Department of Pathology, University of Padua); Bcl-2, Bcl-X (L), Вах, ўсма некрози омили альфа (ЎНО- α) экспрессияси ва касаллик оғирлиги ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги исботланган (Medical Center, Haifa).

Дунё миқёсида ошқозон ва ичак йўли шиллиқ қаватининг ҳимоя-тўсиқ функцияси юзасидан куйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: ошқозон-ичак шиллиқ қавати апоптозига олиб келадиган омилларнинг молекуляр механизмларини аниқлашни такомиллаштириш; сальмонеллез ва сурункали гепатит ва микст-патологияларнинг ривожланиш муддатига боғлиқ равишда шиллиқ қаватда апоптоз ривожланишининг механизмларини илмий асослаш; апоптоз механизмларни ўрганишга қаратилган замонавий ташхис усулларини ишлаб чиқиш; микст-патологияларда профилактик ва патогенетик ташхислаш ва даволаш чора-тадбирларини услубий ёндашувни эътиборга олган ҳолда янада такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилотининг маълумотлари кўра сурункали гепатит касаллигининг учраши йилига 1,3 млрд.ни ташкил этади (Павелкина В.Ф. ва бошқалар, 2008). Меъда-ичак найи ШҚ тўқима гомеостазининг бузилиши сальмонеллез патогенезининг муҳим бўғими ҳисобланади. Бунда 62-82% ҳолатда мазкур жараёнга йўғон ичакнинг қўшилиши қайд этилади (Тронов В.А., 1999). Мамлакатимиз вирус этиологияли сурункали гепатитлар юқори даражада тарқалган ҳудудлардан биридир (Кротов М.Л. ва бошқалар, 2003; Абдурахманов Д.Т., 2010). Кейинги йилларда аралаш этиологияли сурункали гепатит ва цирроз кенг тарқалмоқда (Исаева Н.В. ва бошқалар, 2013; Исаева Н.В., Трясолобова М.А., 2014). Бошқа этиологияли инфекциянинг қўшилиши жигар функцияси декомпенсациясини тезлаштиради ва бемор ўлимига олиб келиши мумкин (Miyamoto Y. et al., 2000; Lata J., et al., 2005). Бу ҳолат бактерияларнинг ҳужайра ичи ўсиш синдроми, улар спектрининг ўзгариши, агрессивлигининг ортиши билан оғирлашади. Натижада даволаш самарадорлиги пасаяди ва инфекция асоратларнинг ривожланиш омили кучаяди (Latifi S. et al., 2004; Гарбузенко Д.В., 2007). Сурункали гепатит (СГ) сальмонеллез касаллиги билан бирга ривожланганда (Ammori B.J. et al., 2003; Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П., 2012) инфекция асоратларнинг ривожланиш омили ортади.

Тўлақонлик ва веноз димланиш ШҚ фаолиятининг бузилишининг асосий сабабларидан бири ҳисобланиб, ШҚ ҳужайра ва ҳужайра ичи мембраналарини беқарорлаштиради, азот оксиди (АО) муҳим бошқарувчи бўлган эндотелий функциясининг бузилишига олиб келади. Бундан ташқари, АО цитотоксик фаолликни намоён этиши, ДНК молекуласини ўзгартириши, ҳужайра апоптози ва некрозини тезлаштириши, шиш пайдо қилиши ҳамда ҳужайра мембраналари ўтказувчанлигини ошириб юбориши мумкин (Almeda J. et al., 2006; Halici S. et al., 2008).

Азот оксидига ҳазм қилиш тизими сигнал молекуласи сифатида қаралади, чунки у қизилўнгач, ошқозон, ингичка ва йўғон ичак, ўт пуфаги, жигар-ошқозон ости беши ампуласи сфинктери (Одди) силлиқ мушакларининг бўшагини жадаллаштиради (Lin A. et al., 2008; Godinez I. et al., 2009). Азот оксиди синтазаси (NOS) фаоллигининг бузилиши билан ошқозон ва ичак ШҚ орқали маҳаллий қон айланиш тизими, кейинчалик қопқа вена ва жигарга экотоксинлар ўтиши кучаяди. Шу тариқа,

гепатоцитлар детоксикацион фаоллигига таъсири ортиб, патологик жараён оғирлашади, умумий циркуляциядаги қон таркиби, ошқозон-ичак ШҚ тўқимасида эндотоксинлар миқдори кўпайиб кетади.

Мамлакатимизда олиб борилган тадқиқотларда ошқозон ва ичак шиллик қавати хужайраларида фосфолипаза А₂ фаоллигининг ўзгаришида фосфолипидлар метаболизми, липидлар перекисли оксидланиш (ЛПО) жараёнининг кучайиши, антиоксидант ҳимоя (АОХ) ферментлари фаоллиги, гликопротеинлар, интерлейкинлар, нитроэргик тизимнинг сальмонеллез инфекцияси, сурункали гепатит ва микст-патологияларда апоптоз жараёнининг ривожланишидаги аҳамияти ҳақида маълумотлар етарли эмас. Бу касалликларда ҳимоя жараёнидаги шиллик қават хужайралари апоптоз омилларининг аҳамияти охиригача аниқланмаган. Бу мазкур масалага йўналтирилган тадқиқотларни давом эттиришни талаб этади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясида «Сальмонеллез инфекцияси ва сурункали гепатитда ошқозон ва ичак шиллик қаватининг ҳимоя-тўсиқ вазифасида апоптоз омилларининг аҳамияти» (2012-2016 йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳа режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади сальмонеллез инфекцияси, сурункали гелиотринли гепатит ва улар биргаликда кечганда ошқозон ва ичак шиллик қавати ҳимоя-тўсиқ функциясини таъминлашда апоптоз омилининг ўрнини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ошқозон ва ичак шиллик қаватида липидлар перекисли оксидланиши ва антиоксидант ҳимоя ҳолатини аниқлаш;

сальмонеллез инфекция, жигарнинг сурункали зарарланиши ва улар биргаликда кечган шароитда ошқозон ва ичак шиллик қаватида азот оксиди ҳосил бўлиши жараёнининг бузилиши, монооксигеназа тизими (МОТ) ўзгаришларининг ўзига хос томонларини белгилаш;

сальмонеллез инфекция, жигарнинг сурункали зарарланиши ва улар биргаликда кечган шароитда ошқозон ва ичак шиллик қаватида гликопротеин, холестерин ва фосфолипидлар миқдори ўзгаришидаги ҳимоя-тўсиқ ҳолатини баҳолаш;

сальмонеллез инфекция, жигарнинг сурункали зарарланиши ва унинг сальмонеллез билан биргаликда кечиш динамикасида ошқозон ва ичак шиллик қаватининг иммунологик сезувчанлигини асослаб бериш;

сальмонеллез инфекция, жигарнинг сурункали зарарланиши ва улар биргаликда кечган шароитда апоптоз маркерлари – p53 гени оксиди ва Bcl-2 миқдорини аниқлаш орқали апоптозни баҳолаш;

сальмонеллез инфекция, жигарнинг сурункали зарарланиши ва унинг сальмонеллез билан биргаликда кечиш динамикасида ошқозон ва ичак шиллик қаватида апоптоз жараёнининг ривожланиш схемасини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 320 та оқ зотсиз эркак каламушлар

олинди: 120 та ўткир сальмонеллезли; 170 та сурункали гепатитли (шулардан 110 таси сурункали гепатит фонида чақирилган сальмонеллез модели); 30 та интакт ҳайвонлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети: қон, қон зардоби, тажриба ҳайвонлари ошқозон ва ингичка ичак шиллиқ қавати.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда биокимёвий, иммунофермент, статистик усуллари қўлланган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйдагиларидан иборат:

липидлар перекисли оксидланишининг кучайиши, антиоксидант ҳимоя ферментлари ва монооксигеназа тизими фаоллиги ўзгариши микст-патология ривожланишидаги молекуляр механизмлари исботланган;

микст-патология ривожланишида ошқозон ва ичак шиллиқ қавати таркибий қисмларининг ўзгариши аниқланган; микст-патологияда мазкур аъзолар ҳимоя тўсиқ кўрсаткичлари миқдорини сальмонеллез ривожланишининг, айниқса, 7- ва 10-кунларида, ҳаққоний ўзгариши аниқланган;

микст-патологияда интерлейкинлар (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6) ва α - ўсма некрози омили кўп ишлаб чиқарилиши асосланган, тажрибанинг 7-кунда цитохром C, Bcl-2, 10-кунда эса α - ўсма некрози омили миқдорининг ҳаққоний ўзгариши аниқланган;

тизим ва локал даражада эндотелиал синтаза (eNOS) фаоллигининг пасайиши, азот оксиди индуцибел (iNOS) синтазаси экспрессияси, пероксинитрит (ONO_2^-) ва NO кўрсаткичларининг кўпайиши исботланган;

ошқозон ва ичак шиллиқ қаватининг сальмонеллез инфекцияси учун митохондриял; сурункали гепатит учун – иммун; микст-патологияда эса – иммун ва митохондриял йўл орқали апоптоз ривожланиши схемаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйдагилардан иборат:

сальмонеллез, сурункали гепатит ва улар биргаликда кечган шароитда ошқозон ва ичак шиллиқ қавати ҳимоя-тўсиқ функциясининг илгари ўрганилмаган механизмлари аниқланган;

каламушларда яратилган экспериментал микст-патология модели ошқозон ва ичак шиллиқ қавати ҳимоя-тўсиқ функцияси ҳолатини ўрганишга ва динамикада касаллик ривожланишини назорат қилишга ва даволашда турли дори воситаларининг киритиш, уларнинг шу касалликни даволашда самарали бўлишини таъминловчи шарт-шароитларни яратишга имкон берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тажрибаларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, тажриба ҳайвонлари сонининг етарли эканлиги, биокимёвий, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти ошқозон ва ичак шиллиқ қавати ҳимоя тўсиғи тузилиши ўзгаришининг молекуляр механизми ўрганилган ва илмий асосланган. Сальмонеллез инфекцияси ва микст-патологияда ўткир сальмонеллез инфекция ривожланиш муддатларига боғлиқ равишда ошқозон-ичак шиллиқ қаватида апоптоз ривожланиш механизмининг замонавий схемаси ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ўткир сальмонеллез инфекцияси, сурункали гепатит, микст-патологияларда ошқозон-ичак шиллиқ қавати ҳимоя-тўсиқ функциясини таъминлашда апоптозни баҳолаш орқали ошқозон-ичак касалликларини ташхислашнинг бир қатор биокимёвий кўрсаткичлардан фойдаланиш зарурлиги исботланган. Микст-патологияларда апоптоз ёки яллиғланиш жадаллигини ҳисобга олган ҳолда, янги ташхислаш ва даволаш усулларини танланиши, ушбу касалликлар билан оғриган беморларнинг шифохонада даволаниш вақтини камайтириш имкониятини яратади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши: Микст-патологияларда ошқозон ва ичак шиллиқ қавати ҳимоя-тўсиқ функциясини таъминлашда апоптоз омилини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар, вирусология илмий-тадқиқот институтларининг клиникалари амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 13 январдаги 8Н-3/36-сон маълумотномаси). Олинган фундаментал тадқиқотлар натижаларини жорий қилиниши натижасида ўткир сальмонеллез, гепатит ва микст-патологияси бўлган беморларда эрта диагностикаси, касалликнинг кечиши ва прогнозини яхшилаш натижасида беморларнинг ҳаёт сифатига ижобий таъсир этади ва касаллик асоратларини, беморнинг шифохонада ўрин кунини 20 фоизга камайтириш имкониятини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари ҳар йили ЎзР ССВ ва ТТАнинг кўриқдан ўтказиш комиссияси томонидан апробациядан ўтказилиб, ижобий баҳоланган. Ҳисоботлар Академиянинг Илмий ва Илмий-техник кенгашларида муҳокама қилинган. Шунингдек, 12 та илмий-амалий анжуманда, хусусан, «Экспериментал ва назарий биофизика» (Пушино, 2012); ёш олимлар Республика илмий-амалий анжумани «XXI аср-интеллектуал ёшлари» (Тошкент, 2012); «Ёш олимлар кунлари» илмий-амалий анжумани (Тошкент, 2012); «Тиббиёт фанининг долзарб масалалари» халқаро Бутун Россия илмий-амалий анжумани (Ярославль, 2013); «Соғлом бола йили»га бағишланган халқаро илмий-амалий анжуман «Иммунологиянинг-фанлараро муаммолари» (Тошкент, 2014); «Зарарланиш ва мослашишда моддалар алмашинуви» Халқаро XIII Россия илмий-амалий анжумани (Ростов на Дону, 2014); Жанубий Урал тиббиёт Университетининг 70 йиллигига бағишланган «Ёш олимларнинг V халқаро (XII якуний) илмий амалий анжумани» (Челябинск, 2014); «Илмий мунозаралар: Тиббиётнинг долзарб муаммолари» XXXIV -XXXV халқаро сиртқи илмий-амалий анжумани (Москва, 2015) каби республика ва халқаро

илмий-амалий конференцияларда маърузалар қилинган ҳамда апробациядан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси юзасидан жами 34 та илмий иш чоп этилган. Шулардан 1 та монография, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий журналларда 15 та мақола, жумладан, 12 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 179 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**Ўткир сальмонеллез ва сурункали гепатитда гастроэнтерал соҳа шиллиқ қаватининг ўзига хос ўзгаришининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида ўткир сальмонеллез ва сурункали гепатитда гастроэнтерал соҳа шиллиқ қавати зарарланишининг механизми ва хусусиятлари, инфекциялар билан яллиғланиш жараёнининг жадаллашувида цитокинлар ўрни, инфекция касалликларнинг ривожланиши ва жадаллашувида эпителиоцитлар апоптозининг аҳамиятини аниқлашга бағишланган тадқиқотлар тизимлаштирилган ҳамда, уларни назарий таҳлил қилишда бир қатор адабиётлар илмий ўрганилиб, мазкур диссертация мавзуси бўлган муаммонинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган.

Тадқиқотнинг «**Сальмонеллез инфекцияси ва сурункали гепатитда ошқозон ва ичак шиллиқ қаватининг химоя-тўсиқ функцияси, апоптоз омилларининг методологияси ва мониторинги**» деб номланган иккинчи бобида қўлланилган материал ва тадқиқот олиб бориш услублари, экспериментал материалнинг умумий тавсифи, биокимёвий, иммунофермент текширув усуллари келтирилган (1-жадвал).

Тадқиқотлар тана вазни 100-120 гр. бўлган 320 оқ зотсиз эркак каламушларда ўтказилган текширувлар натижасида илмий асосланган. Тажрибалар “Эксперимент ва бошқа илмий мақсадларда фойдаланиладиган умуртқали ҳайвонларни муҳофаза қилиш Европа конвенцияси” га мувофиқ ўтказилди (Страсбург, 1985). Тажрибага тортилган ҳайвонлар 4 гуруҳга бўлинди: 1) ўткир экспериментал сальмонеллезли каламушлар; 2) сурункали гелиотринли гепатитга йўлиқтирилган каламушлар; 3) сурункали гелиотринли гепатит ва сальмонеллезли инфекцияли каламушлар; 4) назорат, интакт гуруҳ ҳайвонлар. Сальмонеллез инфекция модели ошқозон ичига бир маротаба *S.typhimurium* штаммини (1 млрд. микроб тана 100 гр. вазнга нисбатан) юбориш орқали чақирилди. Ҳайвонлар рауш-наркоз асосида тажрибанинг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида декапитация қилинди. Сурункали токсик гепатит (СТГ) хлорид кислота ёрдамида кислотали муҳитга келтирилган (рН=7,0) гелиотринни оғиз орқали 50 мг/кг (5 мг гелиотрин 100 гр. тана вазнига нисбатан) юбориш йўли билан 42 кун давомида ҳафтада бир марта Н.Х.Абдуллаев ва бошқалар (1985) усулида чақирилди.

Текширув усуллари

Текширув	Текширув усуллари
1. Гелиотринли гепатит ривожланиши кўйидаги кўрсаткичлар билан аниқланди:	
умумий оксил	PRIVA-Lachema Diagnostika (Чехия) Био-ла-тестлари ёрдамида
тимол синамасы	
Умумий билирубин	
АлАТ, АсАТ	
Альбумин	VITROS System Chemistry 60 // Ortho Clinical Diagnostics биокимё анализаторида
ишқорий фосфатаза	
Холинэстераза	
2. Ошқозон ва ингичка ичак шиллик қавати тўсиғи ҳолати кўйидаги кўрсаткичлар бўйича:	
Эримайдиган гликопротеинлар	В.В. Меньшов, 2000
сиал кислоталар	Л.И. Линевик, 1962
гексоза и гексозаминлар	А. Готтшалк, 1969
холестерин ва фосфолипидлар	«Lachema» Чехия фирмаси Био-ла-тести
фосфолипаза А ₂	С.А. Тутилин ва бошқалар, 1975
3. Микросомал фракция ҳолати кўйидаги кўрсаткичлар бўйича аниқланди:	
цитохром Р450 ва b ₅	Т. Omura, R. Sato, 1968 UV-2100 LTD (Хитой) спектрофотометрида
НАДФН-цит.С-редуктаза	С.Н. Williams, Н. Kamin, 1961
глюкоза-6-фосфатаза	N.S. Ghosh et al., 2007
4. Қон зардобини текшириш:	
Цитохром С	Н.Г. Гватуа ва бошқалар, 2002
интерлейкинлар (-1β, -2, -6), ЎНО-α, p53, Bcl-2	Иммунофермент анализаторида им-мунофермент таҳлил, «Stat-Fax» фирмаси (АҚШ) ООО «Цитокин», СПб, Россия тест тизимларидан фойдаланилди.
5. Оксидант ва антиоксидант тизим ҳолати кўйидаги кўрсаткичлар ёрдамида аниқланди:	
малон диальдегиди	А.И. Андреева ва бошқалар, 1989
каталаза (КТ)	М.А. Коралюк ва бошқалар, 1988
супероксиддисмутаза (СОД)	В.Г. Мхитарян ва бошқалар, 1978
6. NO-эргик тизим ҳолати кўрсаткичлар бўйича:	
NO (NO ₂ ⁻ , NO ₃ ⁻)	П.П. Голиков ва бошқалар, 2000
eNOS фаоллиги	В.В. Сумбатов ва бошқалар, 2000
iNOS фаоллиги	N.W. Koog et al., Р.К. Азимов ва бошқалар модификациясида, 2005
ONO ₂ ⁻	
Оксил	«Lachema» Чехия фирмаси Био-ла-тести

Тажрибага тортилган ҳайвонлар ўлими 8 % ни ташкил этди. 3-гуруҳ ҳайвонлари сальмонеллез инфекцияси билан сурункали гепатитнинг 90-кунида зарарлантирилди ва зарарлантиришнинг 1-, 4-, 7- ва 10- кунларида ўрганилди.

Ошқозон ва ингичка ичак ажратилди, тозаланди, совутилган физиологик эритма билан ювилди, ошқозон олди бўлаги олиб ташланди, шиллиқ қават қириб олиниб, тортилди ва чинни ҳавончада 30 мг/мл ҳисобида дистилланган сувда Bell A.E., Sellers L.A., Allen A., Cunliffe W.J. (2006) усулида суспензияланди. Ошқозон ва ичак ШҚ микросомал фракцияси препаратив ультрацентрифуга VAC-601 да (Германия) ажратилди.

Диссертациянинг «**Сурункали гепатит фонида ривожланган сальмонеллез инфекцияда оксидант–антиоксидант ва монооксигеназа тизимларининг ўзгариши**» деб номланган учинчи бобида микст-патологияда текширувнинг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида ошқозон шиллиқ қаватида МДА миқдори назорат гуруҳига нисбатан тегишли равишда 2,4, 3,1; 3,3 ва 3,8 марта ортди, яъни муддат ортиши билан ЛПО кучайди. Бу кўрсаткичларни ўткир сальмонеллез натижалари билан таққослаш тажриба-текширувнинг 1- ва 4-кунларида ҳаққоний ўзгаришлар содир бўлмаслигини кўрсатди. Тажрибанинг 7- ва 10-кунларида микст-патологияда, ўткир сальмонеллезли ҳайвонларга нисбатан, МДА миқдори 15,5 % ва 16,4 % га паст.

Микст-патологияда тажриба-текширувнинг 90-кунида МДА миқдори гепатитга нисбатан 10-кунида 32,6 % га ортиши аниқланди.

Ошқозон шиллиқ қаватида антиоксидант тизим ферментлар фаоллиги микст-патологияда сезиларли даражада пасайган. СОД фаоллиги текширувнинг барча муддатларида назорат гуруҳига нисбатан 8,2-11,5 марта, мос равишда ўткир сальмонеллезга нисбатан тажрибанинг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида 5,1, 4,4, 3,7 ва 3 марта, сурункали гепатитга нисбатан 1,3, 1,4, 1,9 ва 1,7 марта паст эканлиги илмий асослаб берилди.

Каталаза фаоллиги ҳам ошқозон шиллиқ қаватида микст-патологияда назорат гуруҳига нисбатан тадқиқот муддатларига тегишли равишда 9,5, 8,5, 8 ва 12,4 марта ва ўткир сальмонеллезга нисбатан - 2,2, 2,2, 2,1 ва 3 баробар пасайди. Сурункали гепатит натижалари билан таққослаш унинг тажриба-текширув 10-кунида фақат 2,2 марта пасайганлигини кўрсатди.

Микст-патология ривожланишининг 1- ва 4-кунларида ошқозон шиллиқ қавати микросомаларида цитохром P-450 миқдори назорат гуруҳи, сальмонеллез инфекция ва сурункали гепатитга нисбатан тегишли равишда 2,04 ва 2,6; 1,3 ва 1,2; 1,2 ва 1,5 марта камайди. Кейинги муддатларда фермент миқдорининг пасайиши жадаллашиб борган, яъни 7- ва 10-кунларда фермент фаоллигининг пасайиши назорат гуруҳига нисбатан тегишли равишда 3,3 ва 4,6 мартани ташкил этди.

Ошқозон шиллиқ қавати микросомаларида микст-патология ривожланишининг барча муддатларида цитохром b₅ миқдори назорат гуруҳига нисбатан 2-2,8 марта пасайган. Унинг энг кўп пасайиши сальмонеллез инфекция ривожланишининг 7- ва 10-кунларида кузатилди. Микст-патологияда

цитохрома b₅ микдорининг пасайиши айни муддатларга мос равишда гелиотринли гепатитга нисбатан 10,3, 10,3, 28,6 ва 28,6 % камлиги қайд этилди.

Микст-патология ингичка ичак шиллиқ қавати микросомаларида ҳам цитохром Р-450 микдорининг ривожланишини биринчи кунидан бошлаб пасайтиради. Текширувнинг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида у тегишли назорат гуруҳига нисбатан 2,8, 2,9, 3,2 ва 3,8 марта кам. Сурункали гепатит 90-кун кўрсаткичлари билан таққосланганда, биргаликда кечувчи патологияда цитохром Р-450 микдорининг, айниқса, тажриба-текширувнинг иккинчи ярмида мос равишда 28,3, 29, 38,2 ва 53,3 % камайиши аниқланди.

Цитохром b₅ фаоллиги янада кўпроқ камайди. Текширилган муддатларда мазкур кўрсаткичнинг тегишли назорат гуруҳига нисбатан камайиши 2, 3, 4,2 ва 5 мартани ташкил этди.

Бошқа микросомал ферментлар фаоллигини ўрганиш эса улар функциясининг ўзгаришини кўрсатди, ошқозон шиллиқ қаватида глюкоза-6-фосфатаза фаоллиги микст-патология ривожланиши динамикасида 1-, 4-, 7- ва 10-кунларда назорат гуруҳига нисбатан мос тарзда 2, 2,6, 3,8 ва 6,5 марта прогрессив пасайган.

Ичак шиллиқ қавати микросомаларида НАДФН-цитохром С-редуктаза фаоллиги ҳаққоний даражада пасайди, лекин бу цитохромлар микдори камайиши даражасида эмас. Экспериментнинг 4-, 7- ва 10-кунларида тегишли назорат гуруҳига нисбатан 1,6, 2 ва 4,6, сальмонеллезли ҳайвонларга нисбатан 1,2 марта, сурункали гепатит ривожланишининг 90-кунига нисбатан (7- ва 10-кунлар) 1,4 ва 3 марта пасайиши кузатилган.

Ичак шиллиқ қавати микросомаларида глюкоза-6-фосфатаза фаоллиги микст-патология биринчи кунидан тегишли назорат гуруҳига нисбатан 2,1, 2,5, 3,3 ва 4 марта пасайган. Сальмонеллез ва микст-патология кўрсаткичлари ўртасида барча муддатларда ҳаққоний фарқлар аниқланмади. Лекин улар сурункали гепатитли ҳайвонлар 90-кунига нисбатан 1,3, 1,6, 2 ва 2,5 марта паст эди. Демак, касалланиш муддатининг ортиши билан фермент фаоллигининг пасайиши кучаяди.

Ичак шиллиқ қавати микросомаларида НАДФН-цитохром С-редуктаза фаоллигининг микст-патология динамикасида (экспериментнинг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида) тегишли назорат гуруҳига нисбатан 1,7, 2, 2,3 ва 3,5 марта камайиши қайд қилиниб, асослаб берилди.

Диссертациянинг «**Сурункали гепатит фонида ривожланган сальмонеллез инфекцияда ошқозон ва ичак шиллиқ қавати азот оксиди тизими ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида микст-патологияда ошқозон шиллиқ қаватида азот оксиди тизимини текшириш ишлари экспериментнинг дастлабки кунидан бошлаб NO микдорининг тезда пасайишини кўрсатди, яъни экспериментнинг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида унинг микдори тегишли назорат гуруҳига нисбатан 1,5, 2,5, 3,3 ва 4,5 марта камайган. Бу кўрсаткичлар моноинфекциядаги азот оксиди микдоридан 60-, 90- ва 120- текширув кунларига нисбатан юқори. Буни ўткир сальмонеллезда

1,2, 1,9, 2 ва 2,3 марта, сурункали гепатитда (90-кун) эса 3,3, 4,3 ва 5,8 марта бўлганида кўриш мумкин.

eNOS ферментининг фаоллиги текширувнинг барча муддатларида назорат гуруҳига нисбатан 1,9, 2,8, 3,1 ва 3,6 марта; 1,3, 1,5, 1,3 ва 1,3 марта – экспериментал сальмонеллез кўрсаткичларига ва 1,5, 2,2, 2,4 ва 2,9 марта – сурункали гепатитда камайган.

iNOS ферменти фаоллигини ўрганиш унинг интакт гуруҳ ва монопатологиялар ҳар бирига нисбатан юқори даражада фаолланишини кўрсатди. *iNOS* фаоллиги назорат гуруҳига нисбатан 1,8, 2,7, 3,6 ва 4,3 марта, ўткир сальмонеллез кўрсаткичига нисбатан- 1,2, 1,5, 1,6 ва 1,6 марта, сурункали гепатитга нисбатан 1,7, 2,2 ва 2,7 марта (4-, 7- ва 10-кунлар) юқори.

iNOS фаолланиши текширувнинг бошидан пероксинитритлар кўп ҳосил бўлишини вужудга келтирди: 1-, 4-, 7- ва 10-кунларда уларнинг миқдори меъёрга нисбатан 10,5, 15,7, 24,5 ва 37,5 марта, тегишли ўткир сальмонеллез ва гелиотринли гепатит кўрсаткичларига нисбатан 2,3, 2,5, 2,1, 2,2 ва 4,2, 6,3, 9,8 ва 15 марта юқори бўлган.

Микст-патологияда ичак шиллиқ қаватида азот оксиди миқдори назорат гуруҳига нисбатан текширувнинг барча муддатларида кўпаяди: 1,7, 2,5, 3,2 ва 3,8 марта. Бунда гелиотринли гепатитга (90-кун) нисбатан азот оксиди миқдори 2,3, 3,3, 4,3 ва 5,1 марта кўп. Кўринадик, агар сурункали гепатит азот оксиди миқдорини камайтирса, унинг ўткир сальмонеллез билан биргаликда кечиши, аксинча, сезиларли даражада кўпайтиради.

Микст-патологияда *eNOS* ферменти фаоллиги текширувнинг биринчи суткаларидан тегишли назорат гуруҳига нисбатан пасаяди: 1,8, 2,1, 2,6 ва 3,2 марта, яъни ушбу ферментнинг энг ривожланган репрессияси микст-патологиянинг 7- ва 10-кунларида юзага келади. Бу шу муддатларда азот оксиди ҳосил бўлишининг кучайиши билан корреляцион боғланади.

Ичак шиллиқ қаватида *iNOS* ферменти фаоллиги тегишли назорат гуруҳига нисбатан 3,5, 5,8, 6,8 ва 11 марта, ўткир сальмонеллез кўрсаткичларига нисбатан 1,7, 1,9, 1,5 ва 2,3 марта прогрессив ортади.

iNOS пероксинитритлар ҳосил бўлишини стимуллади. Текширувнинг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида унинг миқдори меъёрга нисбатан 6,3, 9,3, 12,1 ва 16,3 марта юқори бўлади. Ўткир сальмонеллез ва сурункали гепатитнинг 90-куни кўрсаткичларига нисбатан эса тегишли равишда 1,6, 1,6, 1,4, 1,2 ва 3,6; 5,3, 6,9, 9,3 марта юқорилиги кузатилади.

«Сальмонеллез инфекция, сурункали гепатит ва улар биргаликда кечганда ошқозон ва ичак шиллиқ қаватида холестерин ва фосфолипидлар миқдорининг ўзгариши» деб номланган бешинчи бобда микст-патологияда ошқозон шиллиқ қаватида фосфолипидлар миқдорини ўрганиш улар миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан динамик равишда камайишини кўрсатди. Айниқса, текширувнинг охириги муддатида 1-, 4-, 7- ва 10-кунларда меъёрга нисбатан улар тегишли равишда 10,1, 18,5, 43,4 ва 41,1 % камайган. 1-кунги текширув натижалари ўткир сальмонеллез шу муддатидаги кўрсаткичлардан фарқланмади, аммо кейинги муддатлардаги кўрсаткичдан тегишли равишда 6,7, 23 ва 20,4 % пастлиги аниқланди.

Сурункали гепатит ривожланишининг 90-куни билан қиёслаш шуни кўрсатдики, микст-патологиянинг 1-ва 4-кунларида фосфолипид миқдори моноинфекцияга нисбатан тегишли равишда 41,6 ва 28,3 % кўп, кейинчалик эса 10,8 ва 5,8 % га пасайган.

Холестерин миқдори микст-патологияда меъёрга нисбатан тегишли равишда 11,8, 19,4, 39,2 ва 35,4 % га кўп. Сурункали гепатитнинг 90-куни билан таққослаш шуни кўрсатдики, 1-кунида унинг миқдори ҳаққоний равишда 12 % га камайди, 7- ва 10-кунларда эса 9,6 ва 6,6 % га кўпайди.

Микст-патологияда фосфолипаза А₂ фаоллиги тегишли назорат гуруҳига нисбатан 23,1, 20,5, 69,2 ва 56,4 % ва сальмонеллез кўрсаткичларига нисбатан бир оз юқори бўлди.

Холестерин ва фосфолипидлар нисбатининг коэффиценти тегишли назорат гуруҳига нисбатан 24,1, 48,3, 33,3 ва 26,9 % юқори. Бу кўрсаткичлар микст-патология ривожланишининг 4-, 7- ва 10-кунларида ўткир сальмонеллезга нисбатан 13,1, 33,3 ва 26,9 % юқорилигини кўрсатади. Сурункали гепатит ривожланишининг 90-куни билан таққослаш унинг 1- ва 4- кунларда тегишли равишда 38 ва 25,9 % пасайиши, 7- ва 10-кунларда 24,1 ва 13,8 % кўпайиши аён бўлди.

Ўткир сальмонеллезда ошқозон шиллиқ қаватида фосфолипидлар миқдорини текшириш натижалари шуни кўрсатдики, уларнинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан тегишли равишда динамик пасаяди: 1-, 4-, 7- ва 10-кунларда у меъёрга нисбатан 8,5, 12,7, 26,5 ва 24,9 % ($P < 0,001$) кам. Фосфолипидлар миқдорининг бундай камайишини текширувнинг барча муддатларида фосфолипаза А₂нинг, айниқса, инфекция ривожланишининг 7- ва 10-кунларида назорат гуруҳига нисбатан 1,5 ва 1,3 маротаба, фаолланиши билан тушунтириш мумкин.

Аксинча, холестерин миқдори текширувнинг барча муддатларида меъёрга нисбатан тегишли равишда 9,2, 14,7, 37 ва 33,2 % юқори бўлди.

Фосфолипидлар ва холестерин миқдорининг бундай қарама-қарши ўзгариши натижасида уларнинг нисбати интакт ҳайвонларга нисбатан тегишли равишда 20,6, 31, 86,2 ва 79,3 % га юқори.

Сурункали гелиотринли гепатитда ошқозон шиллиқ қаватини текшириш фосфолипидлар миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан тўлқинсимон пасайишини: тегишли назорат гуруҳига нисбатан кескин 24,9 ва 36 % камайиш текширув бошида (60- ва 90-кунлар), 120-кунда - меъёрий даражага яқинлашиш. Бунда фосфолипаза А₂ фаолланиши аниқланди: назорат гуруҳига нисбатан 1,8–1,5 марта.

Холестерин миқдори назорат гуруҳига нисбатан 16,1 ва 27 % (60- ва 90-кунларда) юқори. Фосфолипидлар ва холестерин миқдори ўзгариши натижа-сида уларнинг нисбати ўзгарди: хол/фл коэффиценти 60-, 90- ва 120-кунлар тегишли назорат гуруҳига нисбатан 1,5, 2 ва 1,3 марта юқори.

Микст-патология ичак шиллиқ қаватида холестерин ва фосфолипид миқдорининг ўзгариши билан кечди. Фосфолипид миқдори 4-, 7- ва 10-кунларда тегишли назорат гуруҳига нисбатан 1,7, 1,9 ва 2,5 маротаба; ўткир сальмонеллез кўрсаткичларига нисбатан – 20,8, 21,7 ва 41,7 %

камайган. Сурункали гепатит натижалари билан таққослаш (90-кун) шуни кўрсатдики, микст-патологиянинг 1-кунида фосфолипидлар миқдори меъёрдан 1,8 марта кўп, 10-кунида эса у 28,2 % га камайган.

Микст-патологияли хайвонлар ичаги шиллик қаватида холестерин миқдори 4-, 7- ва 10-кунларда тегишли назорат гуруҳидан ҳаққоний даражада 11,5, 29,6 ва 33,4 % юқори. Ўткир сальмонеллезга нисбатан у микст-патологиянинг 10-кунида 11,6 % га кўпайган, сурункали гепатитнинг 90-куни (1- ва 4-кунлар) билан эса – у 21,1 ва 14,1 % кам, 10-кунида эса – бир оз кўпайган.

Фосфолипаза A_2 фаолланиши 4-, 7- ва 10-кунларда тегишли назорат гуруҳига нисбатан 1,9, 3,4 ва 4,6 марта юқори бўлди. Ўткир сальмонеллезга нисбатан ортиши 35,4 ва 107 % (7- ва 10-кун.)ни ташкил этди. Микст-патологияда фосфолипаза A_2 фаоллиги 1- ва 4- кунларида 2,3 ва 1,8 маротаба кам, 10-кунида эса гелиотринли гепатит кўрсаткичидан 28 % юқорилиги аниқланди.

Микст-патологиянинг 4-, 7- ва 10-кунларида холестерин/фосфолипид нисбатининг коэффициенти 1,8, 2,5 ва 3,2 марта тегишли назорат гуруҳидан юқорилиги кузатилди.

Сальмонеллез инфекцияда ичак шиллик қаватида фосфолипидлар миқдори текширувнинг барча муддатларида назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ҳаққоний равишда 6,5, 24,9, 34,9 ва 32 % паст бўлгани кўринди.

Холестерин миқдорининг 4-, 7- ва 10-кунларда назорат гуруҳига нисбатан 4,9, 22,5 ва 19,5 % га динамик кўпайиши аниқланди.

Фосфолипаза A_2 нинг фаолланиши 7- ва 10-кунларда у меъёрий кўрсаткичларга нисбатан 1,8 ва 1,7 марта кўплиги қайд қилинди.

Фосфолипидлар ва холестерин миқдорининг қарама-қарши йўналишда ўзгариши хол/фл нисбатини ўзгартирди, яъни текширувнинг барча муддатларида у тегишли назорат гуруҳига нисбатан 7,6, 42,1, 82,7 ва 72,6 % юқори бўлиши кузатилди.

Сурункали гелиотринли гепатит ҳам шиллик қаватда холестерин ва фосфолипидлар миқдорини ўзгартиради. Унинг ривожланишининг 60-, 90- ва 120-кунларида фосфолипид миқдори тегишли назорат гуруҳига нисбатан 25,8, 42,8 ва 31,7 % кам. Айни шу муддатларда холестерин миқдорининг ортиши 1,2 - 1,3 марта қайд қилинди. Шунингдек, сурункали гепатит ривожланишининг 60- ва 90-кунларида фосфолипаза A_2 2,9 ва 3,6 марта фаоллашди. Хол/фл коэффициенти назорат гуруҳига нисбатан 1,7 – 2,3 маротаба юқорилиги кузатилди.

Сурункали гепатит билан биргаликда ривожланган сальмонеллез инфекциясида ошқозон ва ичак шиллик қавати химоя-тўсиқ кўрсаткичларининг ўзгариши. Микст-патологияда ошқозон шиллик қаватида гексозаминлар миқдори 4-, 7- ва 10-кунларда ҳаққоний равишда назорат гуруҳига нисбатан 27,6, 36 ва 45,9 % камайган. Ўткир сальмонеллезга нисбатан бу кўрсаткичлар статистик фарққа эга бўлмади, лекин сурункали гепатитга (90-кун) нисбатан 17,7, 19,8 ва 32,3 % юқори.

Гексозалар миқдори текширувнинг барча муддатларида тегишли назорат гуруҳига нисбатан 10, 17,3, 20 ва 32,3 % кам. Ўткир сальмонеллезга нисбатан гексозалар миқдори фақат 10-кунда фарқланди, яъни меъёрга нисбатан 15,4 % паст. Лекин у сурункали гепатит кўрсаткичларига нисбатан 1-, 4-, 7-кунларида тегишли равишда 51,1, 38,9 ва 34,3 % юқори.

Текширувнинг барча муддатларида сиал кислоталар миқдори тегишли равишда назорат гуруҳига нисбатан 1,3, 1,9, 5,1 ва 3,9 марта, ўткир сальмонеллез кўрсаткичларига нисбатан эса 1,2, 1,3, 2,1 ва 1,6 марта юқори бўлди.

Микст-патологияда фукоза миқдори назорат гуруҳига нисбатан фақат 10-кунда 58,7 % га ҳаққоний даражада ортган. Унинг 1-, 4- ва 10- кунларда ўткир сальмонеллезга нисбатан кўпайиши 19,5, 27,2 ва 52,5 % ни ташкил этди. 1- ва 4-кунларда сурункали гепатит ривожланишининг 90-кунига нисбатан ҳаққоний равишда 20,1 ва 13,9 % камлиги аниқланди.

Сурункали гепатит фонида сальмонеллез инфекция ривожланганда ичак шиллиқ қавати ҳимоя-тўсиқ ҳолатини ўрганиш гексозамин ва гексозалар миқдорининг меъёрга нисбатан ҳаққоний равишда текширувнинг барча муддатларида тегишлича 1,2 ва 1,13; 1,9 ва 1,27; 3,6 ва 1,7; 7,8 ва 2,3 марта пасайганлигини кўрсатди. Натижалар ўткир сальмонеллезга нисбатан янада кўпроқ пасайди, яъни 4-, 7-, 10-кунларда - 1,5 ва 1,1; 1,4 ва 1,2; 3,2 ва 1,7 марта.

Сиал кислота ва фукозалар миқдори текширувнинг барча муддатларида назорат гуруҳига нисбатан ҳаққоний равишда 20,3 ва 26; 41,1 ва 58,3; 102,4 ва 192,7; 94,6 ва 232,3 % га кўпайган. Ўткир сальмонеллез билан таққослаганда сиал кислоталар кўрсаткичи экспериментнинг фақат 4-кунида 19,8 % кўп бўлган, фукоза миқдори эса текширувнинг барча муддатларида 17,5, 20,6, 30,1 ва 30,2 % га кўп бўлгани аниқланган.

Диссертациянинг «**Сурункали гелиотринли гепатит фонида сальмонеллез инфекция ривожланиш динамикасида апоптоз кўрсаткичларининг ўзгариши**» деб номланган олтинчи бобида сурункали гелиотринли гепатит фонида сальмонеллез инфекция ривожланганда ўрганилган кўрсаткичларнинг фақат сальмонеллез инфекция ёки сурункали гелиотринли гепатитли ҳайвонларга нисбатан юқори даражада кўпайиши кузатилди. 1-, 4- ва 7-кунларда ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6 миқдори интакт ҳайвонлар кўрсаткичига нисбатан тегишли равишда 2,3, 2,7 ва 3,2; 2,5, 3 ва 3,3; 2,1, 2,6 ва 2,5 марта ортди. Уларнинг энг юқори даражада кўпайиши экспериментнинг 10-кунида 4,5, 4,3 ва 3,6 марта бўлгани қайд қилинди.

Микст-патологияда интерлейкин кўрсаткичлари монопатологияга нисбатан текширувнинг барча муддатларида юқори: ўткир сальмонеллездан - 1,6-3,6 (ИЛ-1b) марта, 1,6-2,5 (ИЛ-2), 1,6-2,9 (ИЛ-6) марта; гепатитдан (90-кунда) - 1,15-2,3 (ИЛ-1b) марта, 1,2-2 (ИЛ-2) марта. ИЛ-6 миқдори 1-, 4-, 7- ва 10-кунларда муддатларга мос равишда 33,6, 51,2 ва 89,8 % кўпайди.

Микст-патологиянинг барча муддатларида меъёрга нисбатан цитохром С миқдори 152,5, 201,3, 232,5 ва 283,8 % га янада кўпроқ ортади. Сурункали

гепатит кўрсаткичлари билан таққослаганда (90-кун) цитохром С миқдорининг шундай юқори даражада кўпайиши аниқланди.

Сурункали гелиотринли гепатит фонида ривожланган ўткир сальмонеллезда қон зардобида р53 миқдори меъёрга нисбатан тегишли равишда 34,1, 43,5, 59,3 ва 67,8 % га прогрессив камаяди.

Биз тажрибалар-текширувлар давомида микст-патология ривожланишининг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида Bcl-2 миқдорининг интакт гуруҳга нисбатан 5,5, 6,5, 7,3 ва 8,5 марта; сальмонеллезга нисбатан 1,7, 1,6, 1,4 ва 1,4 марта; гепатитга нисбатан 1,2, 1,4, 1,6 ва 1,8 марта ортишини аниқладик.

Сурункали гелиотринли гепатит фонида ривожланган ўткир сальмонеллез инфекцияли ҳайвонларда ЎНО- α миқдорини текшириш натижалари унинг ишончли даражада кўпайишини кўрсатди. Экспериментнинг 1-, 4-, 7- ва 10-кунларида унинг миқдори тегишли интакт гуруҳига нисбатан 4,5, 5,2, 5,7 ва 6,2 марта кўп бўлишини кўрсатиб берди. Бу кўрсаткичлар сальмонеллезли ҳайвонларда 3,2, 2,3, 3,2 ва 2,3 марта, гепатитли каламушларда 1,9 ва 2 марта кўп (7- ва 10-кунларда энг юқори кўпайиш) миқдорда бўлишини намоён этди.

Олинган натижалар ўткир сальмонеллез инфекцияси ва унинг сурункали гепатит билан биргаликда кечишида апоптознинг муҳим ўрин тутишидан далолат берди. Сальмонеллез инфекция апоптозни индуцирлайди, р53 оксили, ЎНО- α , Bcl-2 миқдори прогрессив ортади; натижада ДНК жароҳатланишига жавобан цитохром Снинг митохондриядан чиқиши кўпаяди. Хужайраларнинг апоптоз йўли билан ўлими бактериялар учун қулай, чунки бунда яллиғланиш реакциялари бошланмайди.

Олинган натижалар асосида биз ўткир сальмонеллез инфекцияда патологик жараён ривожланиши молекуляр механизмларини қуйидагича ишлаб чиқдик (1-расм).

Инфекцион омилнинг таъсири организм учун стресс ҳисобланади, шунинг учун апоптоз бир неча қуйидаги йўллар билан бошланади:

1) муҳим яллиғланиш олди цитокини ИЛ-1 β кескин фаолланиши натижасида инфекцион омил хемотаксисни компенсатор кучайтиради. Бу жараёнлар эндотелий мембранаси ўтказувчанлиги, плазморагия, трансудация ва кейинчалик экссудацияни оширади. Натижада хужайрага сув ва натрий ионлари кириши, Са²⁺-боғлиқ ферментларнинг фаоллашиши ва эпителиоцитлар хужайра ҳамда органоидлари мембраналарининг жароҳатланиши, цитохром С чиқиши ҳамда апоптознинг митохондриал йўли фаоллашиши кузатилади;

2) ўткир сальмонеллез инфекция ривожланганда инфекцион омил ва фаолиятининг маҳсулотлари оксидланишли стресс ривожланишини юзага келтиради. Бунинг оқибатида ЛПО кучайиб, АОТ ферментлари фаоллиги пасаяди, *iNOS* индукцияланади, юқори реакцион қобилиятли пероксинитритлар ҳосил бўлиши ортади. Кислород фаол шакллари кўпайиши митохондриядан цитохром С чиқиши ва энерготанқислик вужудга келишига олиб келади. Кўрсатилган жараёнлар ошқозон ва ичак шиллик

қавати тузилиши, химоя-тўсиқ функцияси, монооксигеназа тизими фаоллигини ишдан чиқаради ва натижада зарарсизлантириш функциясини бузади. Булар, ўз навбатида, ДНК жароҳатланишини, репликация, репарация, транскрипция ва трансляция, репаратив потенциал пасайишини вужудга келтиради.



1-расм. Сальмонеллез инфекцияда ошқозон-ичак йўли шиллик қаватида апоптоз ривожланиш механизми

Бизнингча, ўткир сальмонеллез инфекцияда гастродуоденал соҳа эпителиоцитлари апоптози кўп даражада митохондриял йўлнинг фаоллашувига боғлиқ. Хемотаксиснинг фаоллашуви, бирламчи иммун жавобнинг ривожланиши, цитокинлар фаоллашиши яллиғланиш жавобини вужудга келтиради, ўлган бактериялар эндотоксемиясига олиб келади. Бунинг оқибатида апоптознинг митохондриял йўли бошланади.

Ошқозон ва ичак шиллиқ қаватида гелиотринли гепатит ривожланишида апоптоз механизми ўзига хос хусусиятларга эга (2-расм).

Бизнингча, токсик омилнинг узоқ муддатли таъсири натижасида бошланғич муддатларда иммун тизими фаоллашади, кейинчалик у аутоиммунланиш, ЎНО- α ва ИЛ-6 цитокинлари экспрессиясининг ортишига сабаб бўлади. Улар аъзо ҳамда тўқималарнинг тизимли жароҳатланиши, аъзо ва тўқима хужайраларининг, шунингдек, ошқозон-ичак шиллиқ қавати эпителиоцитларининг иммунитетга боғлиқ апоптозини кучайтиради. Натижада улар хужайрадаги синтетик жараёнлар ва репарацияни пасайтиради. Шиллиқ қават мембраналари тузилиш таркибий қисмларининг етарли даражада синтезланмаслиги уларнинг тўсиқ функциясини пасайтиради ва қон айланиш тизимига токсик метаболитлар тушишини кучайтиради.

Қолаверса, шиллиқ қават хужайраларида иммунитетга боғлиқ бўлган апоптоз механизми хужайра мембраналари тузилишини бузувчи эркин-радикал жараёнлар билан фаоллаша боради. Бу митохондриял ва микросомал оксидланишларни, энергия танқислиги ва ксенобиотикларнинг биотрансформация жараёнларини пасайтиради. Натижада шиллиқ қават тўсиқ функцияси пасайишини вужудга келди.

Шуни ёдда тутиш зарурки, жигар сурункали зарарланганда аста-секин иммун танқислик ҳолати бошланади, фибробластлар ўсиш омилининг фаоллашиши кузатилади, етилмаган коллаген шаклланади, бириктирувчи тўқиманинг дифференцирланмаган дисплазияси ва эндотелий дисфункцияси ривожланади. Агар бундай шароитда жигарда цирротик жараёнлар шаклланса, ошқозон ва ичак шиллиқ қавати тўқималарига, маҳаллий гемодинамиканинг бузилиши натижасида, озуқа моддалар ва кислороднинг кириши камаяди, пролиферация ҳамда репаратив регенерация жараёнлари секинлашади. Натижада тўсиқ функцияси пасаяди. Шиллиқ қаватда айланма ўзгаришлар вужудга келади, улар апоптик жараёнларни янада тезлаштиради.

Агар биринчи ҳолатда инфекцион омилни бартараф этиш лозим бўлса, бу ҳолатда синтетик жараёнларни кучайтирувчи, ошқозон ва ичак шиллиқ қавати меъерий ҳолатини таъминловчи дори воситаларини тавсия этиш мақбул.

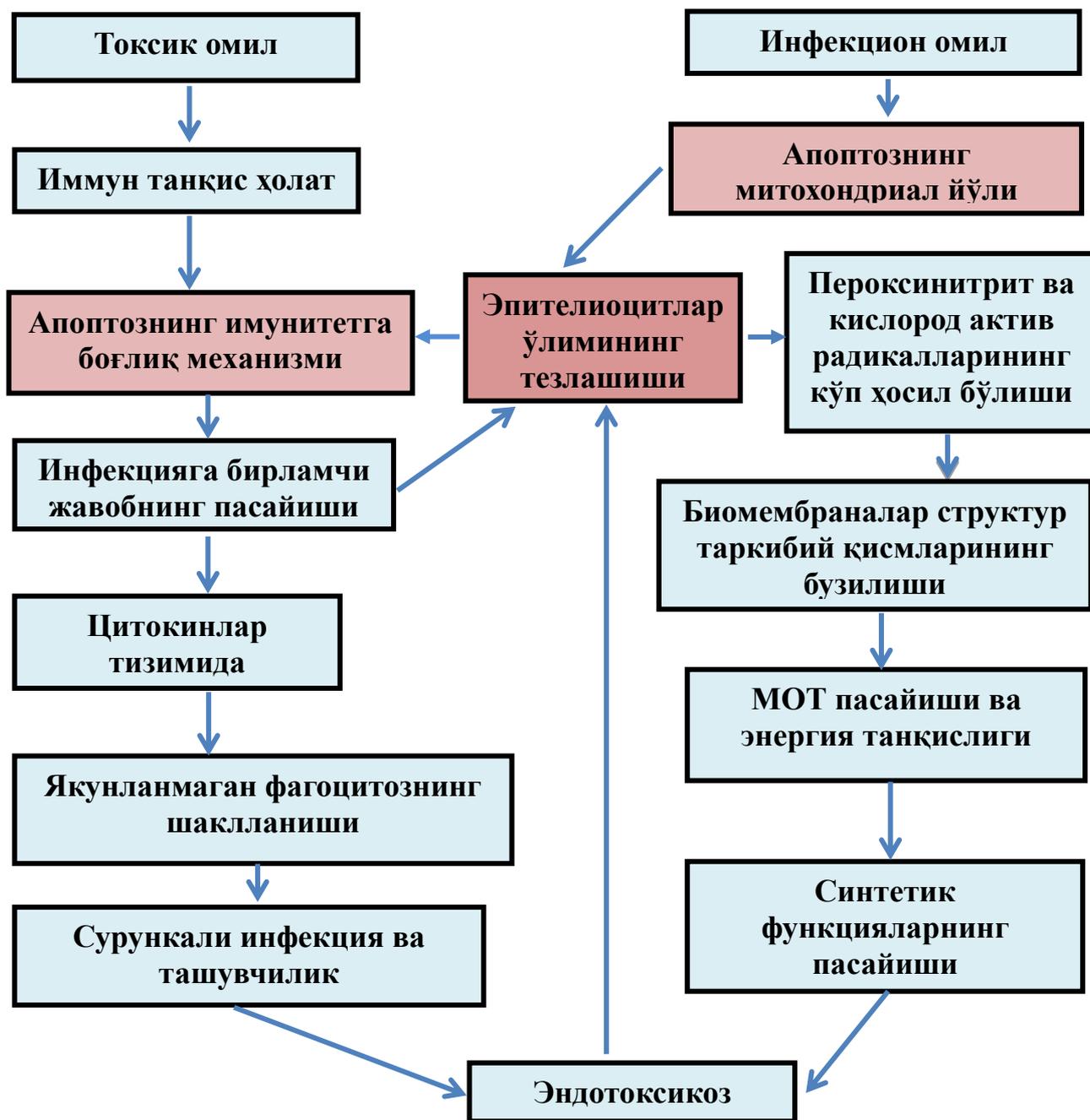
Кўпинча, инфекционистлар диарея касаллиги билан биргаликда келувчи жигар касалликларига жиддий эътибор бермайдилар. Аслида бу ҳолатлар сальмонеллез инфекциянинг кечишига ва касалликдан кейин шиллиқ қаватнинг тикланишига таъсир этади.



2-расм. Жигарнинг гелиотринли зарарланишида ошқозон-ичак шиллик қаватида апоптоз ривожланишининг механизми

Биз ўтказган текширувлар гепатобиллиар патологиянинг сальмонеллез кечишига таъсирини кўрсатди (3-расм).

Сурункали гепатит даврида сурункали иммун танқислик ривожланганда инфекцион омил ошқозон-ичак йўли шиллик қаватини бузади.



3-расм. Микст-патологияда ошқозон-ичак йўли шиллик қаватида апоптоз ривожланиш механизми.

Бизнингча, бу, биринчидан, ошқозон-ичак йўли эпителиоцитларида апоптознинг имунитетга боғлиқ механизми мавжудлигига боғлиқ бўлиб, инфекцияга нисбатан суст жавобни кўрсатади. Шу билан бирга, бизнинг цитокинлар тизимида кескин дисбалансни кузатганимизда у тугалланмаган

фагоцитоз шаклланишини вужудга келтириши, натижада инфекциянинг сурункали кечиши ёки ташилишини пайдо қилиши аниқланди.

Иккинчидан, юқорида қайд қилинганидек, инфекция омил апоптоз митохондриял йўлини тезлаштиради, у иммунитетга боғлиқ бўлган апоптоз

механизми билан биргаликда эндотелиоцитлар тезлашган ўлимини индуцирлайди. Бу *iNOS* гиперсекрецияси ва пероксинитрит, кислороднинг бошқа фаол шакллари кўп ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ. Улар мембрана тузилиш таркибий қисмларининг бузилиши, натижада кескин энергия етишмовчилиги ва детоксикация жараёнларининг пасайишига олиб келади.

Бу икки омил эпителиоцитлардаги синтетик жараёнлар, репарация ва регенерация жараёнлари ҳамда тўсик функциясини пасайтиради. Ичакдан токсинлар кўп сўрилишини ошириб, эндотоксикозни ривожлантиради. Унинг мавжудлиги эпителиоцитлар ўлим тезлигини янада оширади ҳамда айланма ўзгаришларни вужудга келтиради.

Таъкидлаш зарурки, иккала патология бирга кечган шароитда мембранани барқарорлаштирувчи даволаш ёрдамида инфекция омилни бартараф этиш мақсадга мувофиқ. Бу, биринчидан, инфекцияга қарши даволашнинг токсик таъсирини бартараф этишга, иккинчидан, ошқозон ва ичак шиллик қавати ҳужайралари апоптозини олдини олиш ёки камайтиришга имкон беради.

ХУЛОСА

«Сальмонеллез инфекцияси ва сурункали гепатитда ошқозон ва ичак шиллик қаватининг ҳимоя-тўсик функциясида апоптоз омиллари аҳамияти» мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Монопатология (ўткир сальмонеллез ёки гелиотринли гепатит)га нисбатан сурункали жигар зарарланиши фонида ўткир сальмонеллезнинг ривожланиши қон, ошқозон ва, айниқса, ичак шиллик қаватларида ЛПО-АОТ, МОТ, азот оксиди тизими, иммунитет, шиллик қават тузилишида энг ривожланган ўзгаришларни вужудга келтиради.

2. Азот оксиди тизими микст-патологиянинг ривожланиши динамикасида тизимли ва локал даражада ўзгаради, яъни эндотелиал синтаза фаоллиги пасаяди, индуцибил синтаза индукцияланади, пероксинитритлар, айниқса, ичак шиллик қаватида кўпроқ тўпланади.

3. Микст-патологияли каламушлар гастродуоденал соҳа шиллик қаватида эркин радикал жараёнлар жадаллашуви монооксигеназа тизими ферментлари миқдори ва фаоллигини пасайтиради.

4. Жигар сурункали ривожланиши фонида сальмонеллез инфекциянинг ривожланиши гастродуоденал соҳа шиллик қавати таркибий қисмларининг ўзгариши билан тавсифланади ва у фосфолипаза А₂ фаоллашуви, фосфолипидлар миқдорининг пасайиши, холестерин тўпланиши ҳамда углевод таркибий қисмларининг дисбаланси билан ифодаланади.

5. Микст-патологияда ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6 юқори даражада экспрессияси, ЎНО- α миқдорининг кескин ортиши - иммун дисфункциянинг гастродуоденал соҳа ҳимоя хусусиятлари касаллик ва унинг натижаларига муҳим жароҳатловчи таъсирдан далолат беради.

6. Микст-патологияли ҳайвонлар қон зардобида p53 миқдори прогрессив пасаяди ва Bcl-2 даражаси (10-кунда 67,8 % ва 8,5 марта мос равишда) прогрессив ортади. Про- ҳамда антиапоптик оқсилларнинг ўзгариши митохондриядан цитохром Снинг чиқиши ва унинг тажрибанинг 10-чи кунда ҳаққоний равишда миқдорининг 182,7 % қон зардобида кўпайишига олиб келади. Албатта, бу ўзгаришларнинг ривожланиш даражаси текширув муддатига боғлиқдир.

7. Ўткир сальмонеллезли инфекцияда гастродуоденал соҳа эпителиоцитларида кечадиган апоптоз жараёни митохондриял йўлнинг фаоллашишига кўп даражада боғлиқ. Айти пайтда гелиотрин узок давр таъсир этганда жигар зарарланиши билан бир вақтда аутоиммун жараёнлар ривожланади, ЎНО- α ва ИЛ-6 цитокинлари юқори даражада экспрессияланади. Бунинг оқибатида иммунитетга боғлиқ аъзо ва ҳужайраларнинг апоптози тезлашади. Жигарнинг сурункали зарарланиши фонида шиллиқ қаватга инфекцион омилнинг таъсири икки хил йўл билан: гастродуоденал соҳа эпителиоцитларининг иммунитетга боғлиқ ва митохондриял механизмлари таъсири билан боғлиқ.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тй.17.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

КУЛМАНОВА МУНОЖАТ УСМАНОВНА

**РОЛЬ ФАКТОРОВ АПОПТОЗА ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ ЗАЩИТНО-
БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА И
КИШЕЧНИКА ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И
ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

**03.00.01- Биохимия
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

ТАШКЕНТ – 2016

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № 30.09.2014/Б2014.3-4.Тib152

Докторская диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещён на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net).

Научный консультант:

Сабирова Рихси Абдукадировна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Хосе Мариа Пейнадо Херерос
доктор медицинских наук, профессор

Арипов Абдумалик Нигматович
доктор медицинских наук, профессор

Парпиева Наргиза Нусратовна
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Институт биологии Чэнду Китайской академии наук
(Китай)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2016 года в ___ часов на заседании разового Научного совета 16.07.2013.Тib.17.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mai.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № ___). Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фаробий, 2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус “б” крыло, 1 этаж, 7 кабинет. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан: «___» _____ 2016 года
(реестр протокола рассылки № __ от «___» _____ 2016 года).

Г. И. Шайхова

Председатель Научного совета по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Н.Ж.Эрматов

Учёный секретарь Научного совета по присуждению учёной степени доктора наук, д.м.н., доцент

Ф. Х. Иноятова

Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёной степени доктора наук, д.б.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) констатирует, что в мире ежегодно болеют острыми кишечными инфекциями (ОКИ) более 1 млрд. человек, из которых 65-70% составляют дети до 5 лет. Ряд ОКИ сопровождается значительным числом осложнений, ухудшающих прогноз заболевания. Среди ОКИ бактериальной этиологии одно из ведущих мест занимают сальмонеллезы.

Узбекистан относится к регионам, где широко распространены хронические гепатиты и острые кишечные инфекции. По данным Центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора Республики частота случаев ОКИ на 100 тыс. населения в 2010 - 2014 гг. составила 111,6 – 122, сальмонеллезной инфекции - 2,2 – 4,6, а частота вирусного гепатита А - 98,3 - 135,9.

На сегодняшний день, несмотря на приведенные результаты работ по многоуровневой дезорганизацией иммунной системы при инфекционном процессе, одним из фундаментальных механизмов поддержания гомеостаза и регулирования деятельности клеток является генетически обусловленная программированная клеточная гибель (апоптоз). При возникновении патологической ситуации он дает возможность клетке включить самоликвидацию. С позиции апоптоза можно объяснить развитие многих заболеваний человека, поскольку дисбаланс между пролиферацией клеток и их запрограммированной гибелью вызывает патологические изменения органов и тканей, хронизацию инфекционных процессов, в том числе и вирусной природы. Установлено большое разнообразие как триггерных факторов апоптоза, так и механизмов реализации запрограммированной клеточной гибели, но молекулярные основы индуцированной дизрегуляции танатогенной программы клетки пока неясны. Их установление позволит глубже понять патогенез и создать новые терапевтические и профилактические технологии поддержания защитных систем организма в условиях хронической вирусной инфекции. Более детальное изучение роли факторов апоптоза клеток слизистой оболочки (СО) в успешной защите организма, особенно при распространенных в нашей республике микст-патологиях, позволит разработать ранний диагностический алгоритм и оптимальное лечение, что определяет актуальность выбранной темы диссертации.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит решению задач, предусмотренных в Государственной программе посвященной «Году здорового ребенка», утвержденной Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-2133 от 19 февраля 2014 года и в постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в

соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология», и в рамках ГНТП-9 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Научные исследования, направленные по изучению механизмов реализации апоптоза при развитии инфекционных болезней, направленных на установления молекулярных механизмов осуществляются в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: University of Rochester, The University of Chicago, Illinois, Center for Substance Abuse Research Temple University School of Medicine, Stanford University (США), Queen's University, Kingston, Ontario (Канада), Institute of Bioscience, University of Putra (Малайзия), College of Medicine, Alnahrain University Iraq (Ирак), Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, The University of Melbourne (Австралия), Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Technische Universität München, Departments of Pediatrics and Medicine, Institute for Infection Biology, Institute of Molecular Medicine, University of Düsseldorf (Германия), University of Lausanne, University of Bern (Швейцария), University of Padua (Италия), Medical Center, Haifa (Израиль), Ташкентской медицинской академии (Узбекистан).

Получены ряд научных, практических результатов по повышению защитно-барьерной функции слизистой желудка и кишечника при сальмонеллезе, хроническом гепатите и микст-патологиях. Например, доказана устойчивость внутриклеточного возбудителя *Salmonella Typhimurium* (Center for Substance Abuse Research Temple University School of Medicine, Philadelphia); установлен иммунный ответ на *Salmonella Typhimurium*, выявлена функциональная избыточность продукции интерферона-гамма (The University of Melbourne, Parkville, Victoria); научно обоснована активизация ацетилирования p53 в эпителиальных клетках кишечника при воздействии бактериального токсина (University of Rochester, New York; Karolinska Institutet, Stockholm); использование *Salmonella Typhimurium* в качестве бактериального вектора в создании противоопухолевых препаратов, индуцирующих апоптоз неопластических клеток (Institute of Bioscience, University of Putra); установлена индукция апоптоза при вирусном гепатите С способствующая повреждению печени (Institute of Molecular Medicine, University of Düsseldorf); научно обоснована корреляционная зависимость апоптоза клеток печени при хроническом гепатите С с гистологическими показателями (Department of Pathology, University of Padua); доказано взаимосвязь экспрессии Bcl-2, Bcl-X (L), Bax, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) с тяжестью заболевания (Medical Center, Haifa).

В мире по функциям защитного барьера слизистой желудочно-кишечного тракта в приоритетных направлениях проводятся исследования: совершенствование выявления молекулярных механизмов апоптоза в слизистой желудка и кишечника; патогенетическое научное обоснование механизма развития апоптоза в слизистой желудочно-кишечного тракта при

сальмонеллезной инфекции, хроническом гепатите и микст-патологии в зависимости от сроков развития; совершенствование патогенетически обоснованных методов диагностики с учетом механизмов апоптоза; оптимизация профилактической и патогенетической диагностики и лечебных мероприятий, проводимых при микст-патологии.

Степень изученности проблемы. По данным ВОЗ, частота хронического гепатита составляет более 1,3 млрд. случаев в год (Павелкина В.Ф. и соавт., 2008). Важным звеном патогенеза сальмонеллеза является нарушение тканевого гомеостаза СО гастроинтестинального тракта; при этом вовлечение в процесс толстой кишки отмечается в 62-82% случаев (Тронов В.А., 1999). Республика Узбекистан относится к регионам с высокой частотой распространенности хронических гепатитов вирусной этиологии (Кротов М.Л. и соавт., 2003; Абдурахманов Д.Т., 2010). В последние годы широкое распространение получили хронические гепатиты и цирроз смешанной этиологии (Исаева Н.В. и соавт., 2013; Исаева Н.В., Трясолобова М.А., 2014). Присоединение инфекции другой этиологии ускоряет декомпенсацию функции печени и может привести к смерти больного (Miyamoto Y. et al., 2000; Lata J., et al., 2005). Это состояние усугубляется синдромом субклеточного роста бактерий, изменением их спектра, и повышением агрессивности, что снижает эффективность лечения (Latifi S. et al., 2004; Гарбузенко Д.В., 2007). Особое место в этой проблеме отводится риску развития инфекционных осложнений у больных хроническим гепатитом (ХГ), сочетающимся с сальмонеллезом (Ammoni B.J. et al., 2003; Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П., 2012). Главными причинами нарушения СО являются полнокровие и венозный застой, что значительно дестабилизирует клеточные и внутриклеточные мембраны СО, нарушает функции эндотелия, важным регулятором которого является оксид азота (NO). Помимо этого, NO может проявлять цитотоксическую активность, разрушать молекулу ДНК, ускорять апоптоз и некроз клеток, вызывать отек и проницаемость клеточных мембран (Almeda J. et al., 2006; Halici S. et al., 2008). Оксид азота рассматривают как сигнальную молекулу пищеварительной системы, так как он стимулирует расслабление гладких мышц пищевода, желудка, тонкой и толстой кишок, желчного пузыря, сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы (Одди) (Lin A. et al., 2008; Godinez I. et al., 2009). Можно полагать, что с нарушением активности синтазы оксида азота (NOS) усиливается проникновение экотоксинов через СО желудка и кишечника в местную систему кровообращения, и далее - воротную вену и печень.

В исследованиях, проведенных в стране мы не нашли сведений о роли нарушения активности фосфолипазы A_2 в метаболизме фосфолипидов, интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ), гликопротеинов, интерлейкинов, нитроэргической системы слизистой желудка и кишечника в развитии апоптоза при острой сальмонеллезной инфекции и ее сочетании с хроническим гепатитом. До конца не выяснено значение факторов апоптоза клеток СО в реализации успешной защиты при этих же заболеваниях. Все это

требует дальнейшего продолжения направленного изучения по этим вопросам.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в Ташкентской медицинской академии в рамках плана фундаментального гранта «Роль факторов апоптоза в патогенезе защитного барьера слизистой оболочки желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции и хронических гепатитах» (2012-2016 гг.).

Целью исследования является оценка роли факторов апоптоза в реализации защитно-барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции, хроническом гелиотриновом гепатите и их сочетании.

Задачи исследования:

определить состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в слизистой оболочке желудка и тонкого кишечника;

определить роль нарушения образования оксида азота, особенности нарушений монооксигеназной системы (МОС) слизистой желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции, хроническом поражении печени и сочетании патологий;

оценка состояния защитного барьера по изменению содержания гликопротеинов, холестерина и фосфолипидов в слизистой оболочке желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции, хроническом поражении печени и сочетании обеих патологий;

научно обосновать иммунологическую реактивность слизистой оболочки желудка и кишечника в динамике формирования сальмонеллезной инфекции, хронического поражения печени и его сочетании с сальмонеллезом;

оценка апоптоза по определению содержания маркеров апоптоза – белка гена p53 и Bcl-2 - при сальмонеллезной инфекции, хроническом поражении печени и его сочетании с сальмонеллезом;

создать схему развития апоптоза слизистой оболочки желудка и кишечника в динамике формирования сальмонеллезной инфекции, хронического поражения печени и его сочетании с сальмонеллезом.

Объектом исследования являются 320 особей белых беспородных крыс-самцов: 120 с острым сальмонеллезом; 170 – с хроническим гепатитом (из них у 110 модель сальмонеллеза на фоне хронического гепатита); 30 интактных животных.

Предмет исследования составляет цельная кровь, сыворотка крови, слизистая оболочка желудка и тонкого кишечника экспериментальных животных.

Методы исследования. Для решения задач и достижения цели исследования в работе были использованы биохимические, иммуноферментные, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования:

доказаны интенсификация перекисного окисления липидов, изменение

активности антиоксидантной защиты и монооксигеназной системы, и их молекулярные механизмы в развитии микст-патологии;

установлено нарушение структурных компонентов в слизистой оболочке желудка и кишечника при развитии микст-патологии; установлено при микст-патологии достоверное изменение содержания показателей защитного барьера этих органов, особенно, на 7- и 10-е дни развития сальмонеллеза;

при микст-патологии обосновано стимулирование гиперпродукции интерлейкинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6) и фактора некроза опухоли - α , установлено достоверное изменение содержания цитохрома C, Bcl-2 на 7-ые дни эксперимента, а фактора некроза опухоли - α - на 10-ые;

на системном и локальном уровнях доказано угнетение активности эндотелиальной (eNOS), экспрессия индуцибельной (iNOS) синтазы оксида азота, повышение показателей пероксинитрита (ONO_2^-) и NO;

разработана схема развития апоптоза слизистой желудка и кишечника: для сальмонеллезной инфекции - митохондриальный; хронического гепатита - иммуноопосредованный; а при микст-патологии - иммуноопосредованный и митохондриальный пути.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлены ранее не изученные механизмы повреждения защитно-барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника при сальмонеллезе, хроническом гепатите и их сочетании;

созданная экспериментальная модель микст-патологии у крыс позволит изучить состояние защитно-барьерной функции слизистой желудка и кишечника, в динамике контролировать развитие заболевания и на ней возможно изучать эффективность различных препаратов при лечении данной патологии.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования определяется применением теоретических подходов и методов, использованием достаточного числа экспериментальных животных, а также биохимическими и статистическими методами исследования, полученные результаты основываются на сопоставлении с зарубежными и отечественными исследованиями; заключения, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования заключается в научном обосновании и изучении структуры и молекулярных механизмов повреждения защитного барьера слизистой желудка и кишечника. Разработана современная схема механизма развития апоптоза в слизистой желудочно-кишечного тракта при сальмонеллезной инфекции микст-патологии в зависимости от сроков развития острой сальмонеллезной инфекции.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что при остром сальмонеллезе, хроническом гепатите и микст-патологии путем оценки факторов апоптоза в реализации защитно-барьерной функции желудочно-кишечного тракта доказана необходимость определения ряда

биохимических показателей при заболеваниях желудочно-кишечного тракта для выявления ранних признаков его состояния. При микст-патологии необходимо учитывать интенсивность апоптоза или воспаления при диагностике и выборке методов лечения у больных с этими заболеваниями, оно будет способствовать сокращению пребывания больных в стационаре.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные результаты исследования, посвященные оценке факторов апоптоза в реализации защитно-барьерной функции слизистой желудка и кишечника при микст-патологии, внедрены в практическое здравоохранение, в частности в клиники научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней и научно-исследовательского института вирусологии (заключение: Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-3/48 от 26.02.2016 г.). Внедрение основных результатов фундаментального исследования способствуют у больных ранней диагностике острого сальмонеллеза, гепатита и микст-патологии, улучшают течение и прогноз заболевания, качество жизни больных, что снижает количество осложнений и позволяет сократить пребывание больных в стационаре на 20%.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований каждый год были апробированы на апробационной комиссии МЗ РУз и ТМА и оценены положительно, отчеты обсуждены на ученом и научно-техническом совете академии. Вместе с тем, результаты исследования изложены в виде лекции и прошли апробацию на 12 международных и республиканских научно-практических конференциях, в том числе, «Экспериментальная и теоретическая биофизики» (Пушино, 2012); Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых «XXI век – интеллектуальной молодежи» (Ташкент, 2012); «Дни молодых ученых» (Ташкент, 2012); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки» (Ярославль, 2013); Международная научно-практическая конференция «Иммунология – междисциплинарные проблемы» (Ташкент, 2014); XIII Российская научно-практическая конференция с международным участием «Обмен веществ при адаптации и повреждении» (Ростов-на-Дону, 2014); V международная (XII итоговая) научно-практическая конференция «Молодых учёных» посвященной 70-летию ЮУГМУ (Челябинск, 2014); XXXIV -XXXV международная заочная научно-практическая конференция «Научная дискуссия: Вопросы медицины» (Москва, 2015).

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 34 научных работ. Из них 1 монография, 15 статей, в том числе 12 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторской диссертаций

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы, приложений. Объем диссертации составляет 179 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации **«Современное представление об особенностях поражения слизистой оболочки гастроэнтеральной зоны при остром сальмонеллезе и хроническом гепатите»** проанализированы теоритические аспекты и систематизированы исследования, посвященные особенностям и механизму поражения СО гастроэнтеральной зоны при остром сальмонеллезе и хроническом гепатите, о роли цитокинов как регуляторов воспалительного процесса и апоптоза при инфекциях, роли апоптоза эпителиоцитов в возникновении и прогрессировании инфекционных заболеваний, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Методология и мониторинг роли факторов апоптоза в реализации защитно-барьерной функции слизистой желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции и хроническом гепатите»** описаны материал и методы исследования, включающие общую характеристику экспериментального материала, биохимических, иммуноферментных методов исследования (табл. 1).

Работа основана на результатах исследования 320 белых беспородных крыс-самцов массой 100-120 г. Эксперименты проводили в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985). Животные были разделены на 4 группы: 1-я – крысы с острым экспериментальным сальмонеллезом; 2-я – с хроническим гелиотриновым гепатитом; 3-ья – крысы с хроническим гелиотриновым гепатитом, на фоне которого была вызвана острая сальмонеллезная инфекция; 4-я – контрольная, интактные животные. Модель сальмонеллезной инфекции воспроизводили внутрижелудочным однократным введением штамма *S.typhimurium* (1 млрд. микробных тел на 100 г массы). Животных декапитировали под рауш-наркозом в 1-, 4-, 7- и 10-ый дни после заражения. Хронический токсический гепатит (ХТГ) воспроизводили пероральным введением раствора гелиотрина, подкисленного соляной кислотой (рН=7,0), из расчета 50 мг/кг (5 мг гелиотрина на 100 г) массы один раз в неделю на протяжении 42 дней по методике Н. Х. Абдуллаева и соавт. (1985). Летальность составила 8%. Животных 3-ье й группы заражали сальмонеллезной инфекцией на 90-й день ХТГ и декапитировали в 1-, 4-, 7- и 10-е дни после заражения.

Таблица 1

Методы исследования

Исследования	Методы исследования
1. Развитие гелиотринового гепатита определяли по следующим показателям:	
-общий белок	С помощью Био-ла-тестов PRIVA-Lachema Diagnostika (Чехия)
-тимоловая проба	
-общий билирубин	
-АлАТ, АсАТ	
-альбумин	На биохимическом анализаторе VITROS System Chmistry 60 // Ortho Clical Diagnostics
-щелочная фосфатаза	
-холинэстераза	
2. Состояние барьера слизистой оболочки желудка и тонкого кишечника - по следующим показателям:	
-нерастворимые гликопротеины	- В.В. Меньшов, 2000
-сиаловые кислоты	-Л.И. Линевик, 1962
-гексозы и гексозамины	-А. Готтшалк, 1969
-холестерин и фосфолипиды	- Био-ла-тест фирмы «Lachema» Чехия
-фосфолипаза А ₂	-С.А. Тутилин и соавт., 1975
3. Состояние микросомальной фракции определяли по следующим показателям:	
-цитохром P450 и b ₅	- Т. Omura, R. Sato, 1968 на спектрофотометре UV-2100 LTD (Китай)
-НАДФН-цит. С-редуктаза	- С.Н. Williams, Н. Kamin, 1961
-глюкоза-6-фосфатаза	- N.S. Ghoshet al., 2007
4. Исследование сыворотки крови:	
-цитохром С	-Н.Г. Гватуа и соавт., 2002
-интерлейкины (-1 β , -2, -6), ФНО- α , p53, Bcl-2	- Иммуноферментный анализ на иммуноферментном анализаторе фирмы «Stat-Fax» (США) с использованием набора тест-системой ООО «Цитокин», СПб, Россия.
5. Состояние оксидантной и антиоксидантной системы определяли по следующим показателям:	
-малоновый диальдегид	-А.И. Андреева и соавт., 1989
-каталаза	-М.А. Коралюк и соавт., 1988
-супероксиддисмутаза	-В.Г. Мхитирян и соавт., 1978
6. Состояние NO-эргической системы – по показателям:	
- NO (NO ₂ ⁻ , NO ₃ ⁻)	-П.П. Голиков и соавт., 2000
- активность eNOS	-В.В. Сумбатов и соавт., 2000
-активность iNOS	-N.W. Кооу et al. в модификации Р.К. Азимова и соавт., 2005
-ONO ₂ ⁻	
-белок	- Био-ла-тест фирмы «Lachema» Чехия

Желудок и тонкий кишечник извлекали, очищали, промывали холодным физиологическим раствором, удаляли преджелудок, выскабливали слизистый слой, взвешивали и суспензировали в дистиллированной воде в фарфоровой ступке из расчета 30 мг/мл по методике Bell A.E., Sellers L.A., Allen A., Cunliffe W.J. (2006). Из СО желудка и кишечника выделяли микросомальную фракцию методом дифференциального центрифугирования на препаративной ультрацентрифуге VAC-601 (Германия).

В третьей главе диссертации **«Изменение оксидантно-антиоксидантной и монооксигеназной систем при сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита»** при микст-патологии на 1-, 4-, 7- и 10-е дни исследования в слизистой желудка содержание МДА повышается в 2,4; 3,1; 3,3 и 3,8 раза, соответственно, контрольной группы, т.е. с увеличением срока исследования происходит усиление ПОЛ. Сравнение этих показателей с данными острого сальмонеллеза показало, что на 1- и 4-е дни исследования достоверных изменений не происходит. На 7- и 10-е дни эксперимента содержание МДА при микст-патологии было на 15,5% и 16,4% ниже, чем у животных острым сальмонеллезом.

При микст-патологии содержание МДА на 90-ый день исследования показало превышение по сравнению с гепатитом – на 32,6% к 10-ым дням.

Активность ферментов антиоксидантной системы в слизистой желудка при микст-патологии значительно угнеталась. Активность СОД во все сроки исследования было ниже контрольного в 8,2-11,5 раза. По сравнению с острым сальмонеллезом она была ниже на 1-, 4-, 7- и 10-е дни эксперимента в 5,1; 4,4; 3,7 и 3 раза, с хроническим гепатитом - 1,3, 1,4, 1,9 и 1,7 раза.

Активность каталазы также наиболее снижалось в слизистой желудка при микст-патологии: в 9,5; 8,5; 8 и 12,4 раза от контроля, соответственно по срокам исследования и в 2,2; 2,2; 2,1 и 3 раза – от показателей острого сальмонеллеза. Сравнение с данными хронического гепатита показало ее достоверное снижение только на 10-е дни исследования - в 2,2 раза.

В микросомах слизистой желудка на 1- и 4-е дни развития микст-патологии содержание цитохрома Р-450 по сравнению с показателями контроля, сальмонеллезной инфекций и хронического гепатита снижалось в 2,04 и 2,6; 1,3 и 1,2; 1,2 и 1,5 раза, соответственно. В последующие сроки снижение содержания фермента прогрессировало: на 7- и 10-е дни оно было ниже контрольного в 3,3 и 4,6 раза, соответственно.

Содержание цитохрома b₅ в микросомах слизистой желудка во все сроки развития микст-патологии снижалось в 2-2,8 раза от контроля. Наиболее выраженное его снижение установлено на 7- и 10-е дни развития сальмонеллезной инфекции. При микст-патологии снижение содержания цитохрома b₅ было ниже показателей гелиотринового гепатита на 10,3; 10,3; 28,6 и 28,6%, соответственно, срокам.

В микросомах слизистой кишечника при микст-патологии также, интенсивно снижает содержание цитохрома Р-450 уже с первых дней ее развития. На 1-, 4-, 7- и 10-е дни исследования оно было ниже контрольного в 2,8; 2,9; 3,2 и 3,8 раза, соответственно. При сравнении с показателями 90-го

дня только хронического гепатита оказалось, что сочетанная патология снижает Р-450 на 28,3; 29; 38,2 и 53,3%, соответственно, особенно во второй половине эксперимента.

Еще более сильно угнетался цитохром b_5 . В исследуемые сроки его содержание было ниже нормы в 2; 3; 4,2 и 5 раз, соответственно.

Изучение других микросомальных ферментов также показало нарушение их функций, так активность глюкоза-6-фосфатазы в слизистой желудка в динамике микст-патологии прогрессивно угнеталась – она была ниже контроля в 2; 2,6; 3,8 и 6,5 раза, соответственно, 1-, 4-, 7- и 10-м дням.

Активность НАДФН-цитохром-С-редуктазы в микросомах слизистой кишечника также достоверно снижалось, но не так интенсивно, как содержание цитохромов. По сравнению с контрольной группой на 4- 7- и 10-е дни эксперимента она снижалась в 1,6; 2 и 4,6 раза соответственно; по сравнению с сальмонеллезными животными – в 1,2 раза, а по сравнению (7- и 10-ым днем) с 90-ым днем развития хронического гепатита – в 1,4 и 3 раза.

Активность глюкоза-6-фосфатазы в микросомах слизистой кишечника снижалась с первых дней микст-патологии: в 2,1; 2,5; 3,3 и 4 раза, соответственно, ниже контрольной. Значимых различий между показателями сальмонеллеза и микст-патологии во всех сроках эксперимента не выявлено. Но они были достаточно ниже показателей животных 90-го дня хронического гепатита: в 1,3, 1,6, 2 и 2,5 раза. Следовательно, по мере увеличения срока заболевания снижение активности фермента прогрессирует.

Снижение активности НАДФН-цитохром-С-редуктазы в микросомах слизистой кишечника в динамике микст-патологии (1-, 4-, 7- и 10-е дни эксперимента) зарегистрировано в 1,7; 2; 2,3 и 3,5 раза, соответственно, от контрольной.

В четвертой главе диссертации **«Состояние системы оксида азота слизистой желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита»** исследования системы оксида азота в слизистой желудка при микст-патологии установлено прогрессивное снижение NO уже с первых дней эксперимента: в 1-, 4-, 7- и 10-е дни эксперимента его содержание было в 1,5; 2,5; 3,3 и 4,5 раза, соответственно, ниже контрольного. Причем, эти показатели превышали значения оксида азота при монопатологии: при остром сальмонеллезе - в 1,2; 1,9; 2 и 2,3 раза, при хроническом гепатите (90-ый день) – в 3,3; 4,3 и 5,8 раза, соответственно 60-, 90- и 120-му дням исследования.

Активность фермента *eNOS* во все сроки исследования достоверно снижалась в 1,9; 2,8; 3,1 и 3,6 раза от контроля; в 1,3; 1,5; 1,3 и 1,3 раза – от показателей экспериментального сальмонеллеза и в 1,5; 2,2; 2,4 и 2,9 раза – от хронического гепатита.

Изучение фермента *iNOS* показало еще большую его активизацию по сравнению интактной группой и каждой из монопатологий. Так, активность *iNOS* превышала контроль в 1,8; 2,7; 3,6 и 4,3 раза, показатели острого сальмонеллеза – в 1,2; 1,5; 1,6 и 1,6, а хронического гепатита - в 1,7; 2,2 и 2,7 раза (4-, 7- и 10-е дни).

Активизация *iNOS* вызывала усиленное образование пероксинитритов уже с самого начала исследования: в 1-, 4-, 7- и 10-е дни их содержание превышало норму в 10,5; 15,7; 24,5 и 37,5 раза, показатели острого сальмонеллеза и гелиотринового гепатита – в 2,3; 2,5; 2,1; 2,2 и 4,2; 6,3; 9,8 и 15 раз, соответственно.

В слизистой кишечника при микст-патологии содержание оксида азота повышалось от контроля во все сроки исследования: в 1,7; 2,5; 3,2 и 3,8 раза, соответственно. Причем, содержание оксида азота было выше показателей гелиотринового гепатита (90-ый день) в 2,3; 3,3; 4,3 и 5,1 раза. Следовательно, если хронический гепатит вызывает дефицит содержания оксида азота, то его сочетание с острым сальмонеллезом, наоборот, значительно его повышает.

Активность фермента *eNOS* при микст-патологии снижается от контроля с первых суток исследования: в 1,8; 2,1; 2,6 и 3,2 раза, соответственно, т.е. наиболее выраженная репрессия данного фермента происходит на 7- и 10-е дни микст-патологии, что коррелируется с усиленным образованием оксида азота в эти же сроки.

Активность фермента *iNOS* в слизистой кишечника прогрессивно повышается: по сравнению с контролем - в 3,5; 5,8; 6,8 и 11 раза, соответственно, по сравнению с показателями острого сальмонеллеза – в 1,7; 1,9; 1,5 и 2,3 раза, соответственно.

Активизация *iNOS* стимулирует продукцию пероксинитритов. На 1-, 4-, 7- и 10-е дни исследования их содержание превышало норму в 6,3; 9,3; 12,1 и 16,3 раза, а показатели только острого сальмонеллеза и 90-го дня хронического гепатита в 1,6; 1,6; 1,4; 1,2 и в 3,6; 5,3; 6,9; 9,3 раза, соответственно.

В пятой главе диссертации **«Изменение содержания холестерина и фосфолипидов в слизистой желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции, хроническом гепатите и их сочетании»** исследование содержания фосфолипидов в слизистой желудка при микст-патологии показало динамичное снижение их содержания от контроля, особенно к концу исследования: в 1-, 4-, 7- и 10-е дни оно было ниже нормы на 10,1; 18,5; 43,4 и 41,1%, соответственно. Результаты 1-го дня исследования не отличались от того же показателя острого сальмонеллеза, но были ниже следующих сроков на 6,7; 23 и 20,4%, соответственно. Сравнение с 90-ым днем развития хронического гепатита показало, что в 1- и 4-е дни микст-патологии содержание фосфолипидов было выше моноинфекции на 41,6 и 28,3%, соответственно, а затем снижалось на 10,8 и 5,8%.

Содержание холестерина при микст-патологии было выше нормы на 11,8; 19,4; 39,2 и 35,4%, соответственно. Сравнение с 90-ым днем хронического гепатита показало, что в 1-ый день его содержание достоверно снижалось на 12%, а на 7- и 10-е дни – повышалось на 9,6 и 6,6%.

При микст-патологии активность фосфолипазы A_2 была выше контроля на 23,1; 20,5; 69,2 и 56,4%, соответственно, и несколько выше показателя сальмонеллеза.

Коэффициент соотношения холестерина и фосфолипидов превышал контрольной на 24,1; 48,3; 33,3 и 26,9%, соответственно. Эти показатели также превышали результаты острого сальмонеллеза на 4-, 7- и 10-е дни развития микст-патологии – на 13,1; 33,3 и 26,9%. Сравнение же с 90-ым днем развития хронического гепатита показало его снижение на 1- и 4-е дни на 38 и 25,9%, соответственно, и повышение на 7- и 10-е дни – на 24,1 и 13,8%.

Результаты исследования содержания фосфолипидов слизистой желудка при остром сальмонеллезе показали, что их содержание динамично снижалось от контроля: в 1-, 4-, 7- и 10-е дни оно было ниже нормы на 8,5; 12,7; 26,5 и 24,9% ($P < 0,001$), соответственно. Такое снижение содержания фосфолипидов можно объяснить активизацией фосфолипазы A_2 во все сроки исследования, но особенно на 7- и 10-е дни развития инфекции – в 1,5 и 1,3 раза от контроля.

Содержание холестерина, наоборот, было выше нормы на протяжении всего исследования - на 9,2; 14,7; 37 и 33,2%, соответственно.

В результате разнонаправленного изменения содержания фосфолипидов и холестерина их соотношение превысило показатели интактных животных на 20,6; 31; 86,2 и 79,3%, соответственно.

Исследование слизистой желудка при хроническом гелиотриновом гепатите показало волнообразное снижение содержания фосфолипидов: резкое снижение от контроля в начале исследования (60- и 90-ый дни) на 24,9 и 36%, соответственно, и некоторое приближение к норме - к 120-му дню. На этом фоне выявлена активизация фосфолипазы A_2 : в 1,8-1,5 раза по сравнению с контролем.

Содержание холестерина превышало контроль на 16,1 и 27% (60- и 90-ые дни). Вследствие изменения содержания фосфолипидов и холестерина изменилось их соотношение: коэффициент хол/фл на 60-, 90- и 120-е дни был выше контроля в 1,5; 2 и 1,3 раза, соответственно.

Микст-патология сопровождалась нарушением содержания холестерина и фосфолипидов в слизистой кишечника. Так, на 4-, 7- и 10-е дни содержание фосфолипидов было ниже контроля в 1,7; 1,9 и 2,5 раза, соответственно; ниже показателя острого сальмонеллеза – на 20,8; 21,7 и 41,7%. Сравнение с результатами хронического гепатита (90-ый день) показало, что в 1-ый день развития микст-патологии содержание фосфолипидов превышало норму в 1,8 раза, а на 10-ый день оно снижалось на 28,2%.

Содержание холестерина в слизистой кишечника у животных с микст-патологией на 4-, 7- и 10-е дни достоверно превышало контроль на 11,5; 29,6 и 33,4%, соответственно. По сравнению острым сальмонеллезом оно достоверно увеличивалось лишь на 10-й день микст-патологии - на 11,6%, а с 90-ым днем хронического гепатита - оно на 21,1 и 14,1% ниже (1- и 4-е дни), а на 10-е дни – несколько увеличивалось.

Активизация фосфолипазы A_2 была высокой: на 4-, 7- и 10-е дни достоверно превышало норму в 1,9; 3,4 и 4,6 раза, соответственно. Превышение показателей острого сальмонеллеза составило 35,4 и 107% (7- и

10-е дни). При микст-патологии активность фосфолипазы A_2 в 1- и 4-е дни была в 2,3 и 1,8 раза ниже, а на 10-й - на 28% выше показателя гелиотринового гепатита.

Коэффициент соотношения холестерина/фосфолипидов в слизистой кишечника при микст-патологии на 4-, 7- и 10-е дни исследования в 1,8, 2,5 и 3,2 раза, соответственно, превышал показатель контрольной группы.

Содержание фосфолипидов в слизистой кишечника при сальмонеллезной инфекции было достоверно ниже во все сроки исследования: на 6,5; 24,9; 34,9 и 32%, соответственно, от контрольного показателя.

Установлено динамичное повышение содержания холестерина от контроля на 4-, 7- и 10-е дни - на 4,9; 22,5 и 19,5%.

Активизация фосфолипазы A_2 зарегистрирована на 7- и 10-е дни: она превышала показатели нормы в 1,8 и 1,7 раза.

Разнонаправленное нарушение содержания фосфолипидов и холестерина изменили соотношение хол/фл: во все сроки исследования он был выше контрольного на 7,6; 42,1; 82,7 и 72,6%, соответственно.

Хронический гелиотриновый гепатит также нарушает нормальное содержание холестерина и фосфолипидов в слизистой. Так, на 60-, 90- и 120-ые дни его развития содержание фосфолипидов было на 25,8; 42,8 и 31,7%, соответственно, ниже нормы. В эти же сроки зарегистрировано повышение содержания холестерина: в 1,2- 1,3 раза, а также и активизация фосфолипазы A_2 в 2,9 и 3,6 раза на 60- и 90-ые дни развития хронического гепатита. Коэффициент соотношения хол/фл превышал контрольный в 1,7– 2,3 раза.

Изменение показателей защитного барьера слизистой желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита. При микст-патологии содержание гексозаминов в слизистой желудка достоверно снижалось от контроля на 4-, 7- и 10-е дни его развития на 27,6; 36 и 45,9%, соответственно. От данных острого сальмонеллеза эти показатели статистически не отличались, но были выше результатов хронического гепатита (90-ый день) - на 17,7; 19,8 и 32,3%.

Содержание гексоз во все сроки исследования были ниже контроля на 10; 17,3; 20 и 32,3%, соответственно. От данных острого сальмонеллеза содержание гексоз отличалось лишь на 10-е дни эксперимента: было ниже нормы на 15,4%. Но оно значительно превышало показатели хронического гепатита - на 51,1; 38,9 и 34,3%, соответственно, 1-, 4-, 7-ым дням исследования.

Содержание сиаловых кислот во все сроки исследования превышало показатели контроль – в 1,3; 1,9; 5,1 и 3,9 раза, и показатели острого сальмонеллеза – в 1,2; 1,3; 2,1 и 1,6 раза, соответственно.

Содержание фукозы при микст-патологии было достоверно выше контроля лишь на 10-й день - на 58,7%. Увеличение же от острого сальмонеллеза на 1-, 4- и 10-е дни эксперимента составило 19,5; 27,2 и 52,5%, соответственно. По сравнению с 90-ым днем развития хронического гепатита оно было достоверно ниже на 20,1 и 13,9%, соответственно, 1- и 4-му дню.

Изучение состояния защитного барьера слизистой кишечника при сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита показало

достоверное снижение содержания гексозаминов и гексоз от нормы во все сроки исследования в 1,2 и 1,13; в 1,9 и 1,27; в 3,6 и 1,7; в 7,8 и 2,3 раза, соответственно. Еще более результаты снижались от показателей острого сальмонеллеза: на 4-, 7-, 10-е дни - в 1,5 и 1,1; в 1,4 и 1,2; в 3,2 и 1,7 раза, соответственно.

Содержание сиаловых кислот и фукозы во все сроки исследования было достоверно превышало контроль на 20,3 и 26; 41,1 и 58,3; 102,4 и 192,7; 94,6 и 232,3%, соответственно. По сравнению с острым сальмонеллезом показатели сиаловых кислот превышали их лишь на 4-й день эксперимента на 19,8%, а содержание фукозы было выше во все сроки исследования: на 17,5; 20,6, 30,1 и 30,2%.

В шестой главе диссертации **«Изменение показателей апоптоза в динамике развития сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гелиотринового гепатита»** при развитии сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гелиотринового гепатита наблюдалось более выраженное увеличение изученных показателей, чем у животных только с сальмонеллезной инфекцией или хроническим гелиотриновым гепатитом. Содержание ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6 в 1-, 4- и 7-е дни превышало показатель интактных животных соответственно в 2,3; 2,7 и 3,2; в 2,5; 3 и 3,3; в 2,1; 2,6 и 2,5 раза. Наиболее выраженное увеличение их содержания регистрировали на 10-й день эксперимента: в 4,5, 4,3 и 3,6 раза, соответственно.

Показатели интерлейкинов при микст-патологии превышали данные монопатологии во все сроки исследования: - острого сальмонеллеза - в 1,6-3,6 (ИЛ-1b) раза, в 1,6-2,5 (ИЛ-2), в 1,6-2,9 (ИЛ-6) раза; - гепатита (90-ый день) - в 1,15-2,3 (ИЛ-1b) раза, в 1,2-2 (ИЛ-2) раза. Содержание ИЛ-6 повышалось на 4-, 7- и 10-е дни - на 33,6; 51,2 и 89,8%, соответственно срокам.

При микст-патологии избыток цитохрома С еще более увеличивается от нормы во все сроки исследования: на 152,5; 201,3; 232,5 и 283,8%. Такое же значительное увеличение цитохрома С установлено при сравнении с показателями хронического гепатита (90-ый день).

Содержание p53 в сыворотке крови животных с острым сальмонеллезом на фоне хронического гелиотринового гепатита прогрессивно снижалось от нормы на 1-, 4-, 7- и 10-е дни на 34,1; 43,5; 59,3 и 67,8% соответственно.

Мы установили значительное повышение содержания Bcl-2 в сыворотке крови на 1-, 4-, 7- и 10-е дни развития микст-патологии - в 5,5; 6,5; 7,3 и 8,5 раза от интактной группы: в 1,7; 1,6; 1,4 и 1,4 раза выше, чем при сальмонеллезе, и в 1,2; 1,4; 1,6 и 1,8 раза соответственно выше, чем при гепатите.

Результаты исследования содержания ФНО- α у животных с острой сальмонеллезной инфекцией на фоне хронического гелиотринового гепатита показало достоверное увеличение его содержания. Так, на 1-, 4-, 7- и 10-е дни эксперимента оно превышало значения интактных животных в 4,5; 5,2; 5,7 и 6,2 раза, соответственно. Эти показатели также превышали значения сальмонеллезных крыс в 3,2; 2,3; 3,2 и 2,3 раза, а показатели гепатитных крыс – в 1,9 и 2 раза (наиболее выраженное повышение на 7- и 10-ые дни).

На основе полученных результатов мы разработали схему молекулярных механизмов развития патологического процесса при острой сальмонеллезной инфекции (рис. 1).



Рис. 1. Механизм развития апоптоза в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта при сальмонеллезной инфекции

Воздействие инфекционного фактора является для организма стрессом, поэтому апоптоз запускается несколькими путями:

1) инфекционный фактор компенсаторно усиливает хемотаксис вследствие резкой активизации важного противовоспалительного цитокина ИЛ-1 β . Эти процессы увеличивают проницаемость мембран эндотелия, плазморагии, трансудации с последующей экссудацией, что вызывает усиленное поступление в клетки воды и ионов натрия, активизацию Ca²⁺-зависимых ферментов и повреждение клеточных и субклеточных мембран эпителиоцитов с выходом цитохрома С и активизацией митохондриального пути апоптоза;

2) при развитии острой сальмонеллезной инфекции инфекционный фактор и продукты его жизнедеятельности вызывают развитие окислительного стресса, усиливают ПОЛ, снижают активность ферментов АОЗ, индукцию iNOS; усиливают продукцию высокорекреационных пероксинитритов. Избыток активных форм кислорода приводит к выходу цитохрома С из митохондрия и развитию энергодифицита. Указанные процессы нарушают структурную организацию слизистой желудка и кишечника, защитно-барьерную функцию, активность монооксигеназной системы слизистой, и обезвреживающую функцию. Это, в свою очередь, приводит к повреждению ДНК, подавлению репликации, репарации, транскрипции и трансляции, обуславливая снижение репаративного потенциала.

На наш взгляд, при острой сальмонеллезной инфекции апоптоз эпителиоцитов гастродуоденальной зоны в большей степени обусловлен активизацией митохондриального пути. Активизация хемотаксиса, развитие первичного иммунного ответа, активизация цитокинов вызывают воспалительный ответ, умершие бактерии приводят к эндотоксемии. Вследствие этого запускается апоптоз по митохондриальному пути.

Механизм апоптоза в слизистой желудка и кишечника при хроническом гелиотриновом гепатите имеет свои особенности (рис. 2).

Мы считаем, что длительное воздействие токсического агента, активизируя иммунную систему в ранние сроки, в последующем приводит к аутоиммунизации с выраженной экспрессией цитокинов ФНО- α и ИЛ-6. Они определяют системное повреждение органов и тканей, ускорение иммуноопосредованного пути апоптоза клеток органов и тканей, в том числе и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника. В совокупности они снижают синтетические процессы, замедляют процессы репарации в клетке. Недостаточный синтез структурных компонентов мембран слизистой оболочки снижает их барьерную функцию и усиливает поступление токсичных метаболитов в кровоток.

С другой стороны, под воздействием иммуноопосредованного механизма апоптоза в клетках слизистой оболочки активизируются свободнорадикальные процессы, разрушающие мембранные структуры клеток. Это угнетает митохондриальный и микросомальный пути окисления, обуславливая энергодифицит и замедление процессов биотрансформации ксенобиотиков, что также приводит к снижению барьерной функции слизистой.

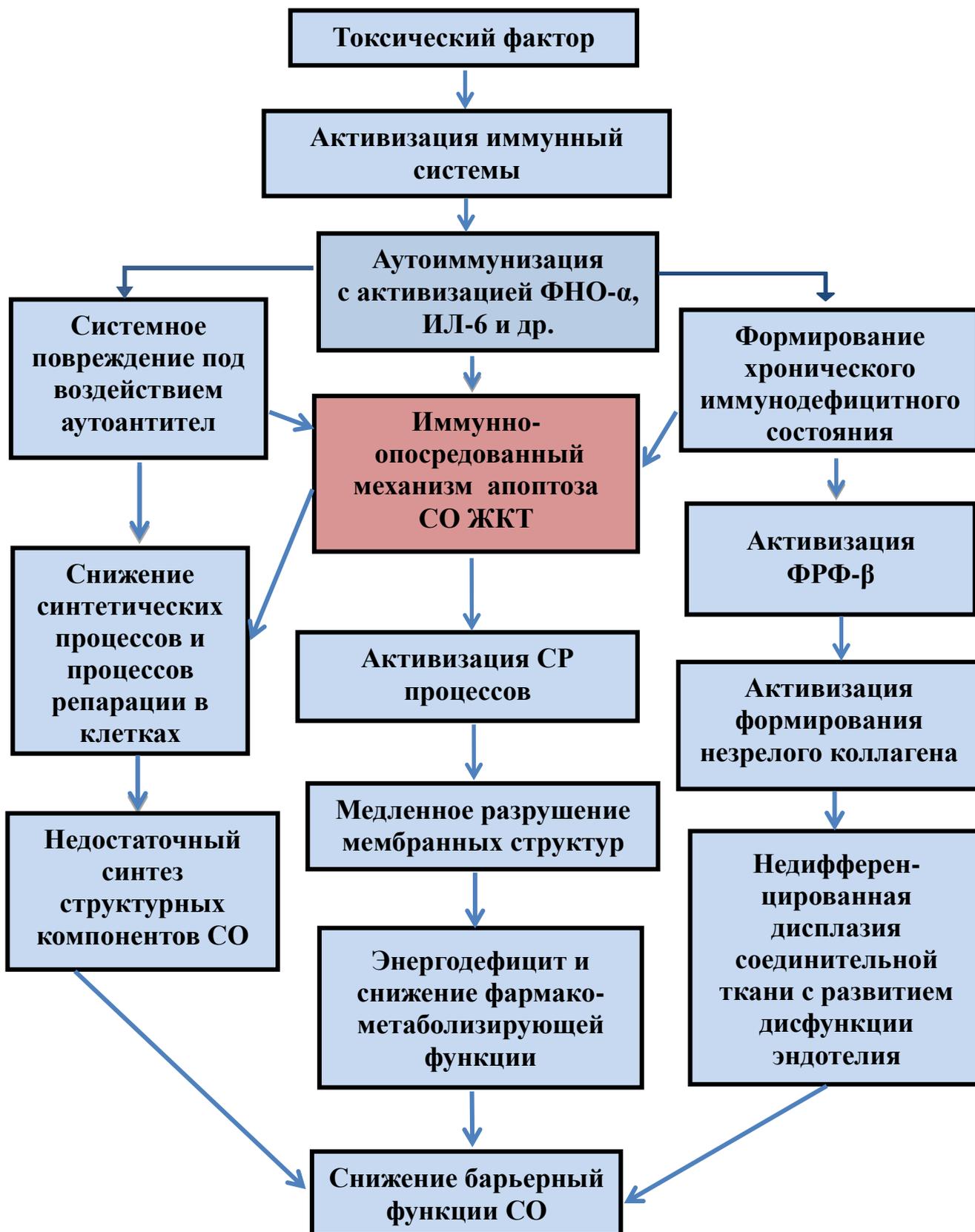


Рис.2. Механизм развития апоптоза в слизистой желудочно-кишечного при гелиотриновом поражении печени

Вместе с тем не следует забывать, что при хроническом поражении печени постепенно формируется иммунодефицитное состояние, определяя активизацию фактора роста фибробластов, формирование незрелого коллагена, недифференцированную дисплазию соединительной ткани с развитием дисфункции эндотелия. Если в этих условиях в печени начинают формироваться цирротические процессы, то в тканях слизистой оболочки желудка и кишечника из-за нарушения локальной гемодинамики уменьшается поступление питательных веществ и кислорода, замедляются процессы пролиферации и репаративной регенерации, определяя тем самым снижение барьерной функции. Создается порочный круг в слизистой, что еще больше ускоряет апоптотические процессы. Если в первом случае можно было ограничиваться ликвидацией инфекционного фактора, то в данном случае более целесообразно рекомендовать препараты, ускоряющие синтетические процессы, для поддержания нормального состояния слизистой оболочки желудка и кишечника.

Зачастую, инфекционисты не обращают особого внимания на сопутствующую патологию печени при диарейных заболеваниях. Она накладывает определенный отпечаток на клиническое течение сальмонеллезной инфекции и степень восстановления слизистой оболочки после перенесения данного заболевания. Проведенные нами исследования показали влияние гепато-биллиарной патологии на течение сальмонеллезной инфекции (рис. 3).

При развитии хронического иммунодефицитного состояния, каким является хронический гепатит, инфекционный фактор еще более разрушает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. На наш взгляд, это связано, во-первых, с наличием иммуноопосредованного механизма апоптоза эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, что определяет низкую ответную реакцию на инфекцию. Вместе с тем, мы наблюдали выраженный дисбаланс в системе цитокинов. Мы считаем, что он вызывает формирование незавершенного фагоцитоза и, как следствие, хроническое течение инфекции или носительство.

Во-вторых, как было отмечено ранее, инфекционный фактор ускоряет митохондриальный путь апоптоза, который, вместе с иммуноопосредованным механизмом апоптоза, индуцирует ускоренную гибель эндотелиоцитов. Это обусловлено гиперэкспрессией iNOS и гиперпродукцией пероксинитрита и других активных форм кислорода.

Они способствуют разрушению структурных компонентов мембран, и, как следствие, развитию выраженного энергодефицита и подавлению процессов детоксикации. Оба этих фактора угнетают синтетические процессы в эпителиоцитах, процессы репарации и регенерации, барьерную функцию и повышают поступление токсинов из кишечника, обуславливая развитие эндотоксикоза. Наличие его ещё больше ускоряет гибель эпителиоцитов, создавая порочный круг.

На наш взгляд, при сочетании двух патологий более предпочтительным является ликвидация инфекционного фактора на фоне проведения мощной

мембраностабилизирующей терапии, что позволит, во-первых, избежать токсическое влияние антиинфекционной терапии на печень, во-вторых, предотвратить или замедлить апоптоз клеток слизистой оболочки желудка и кишечника.

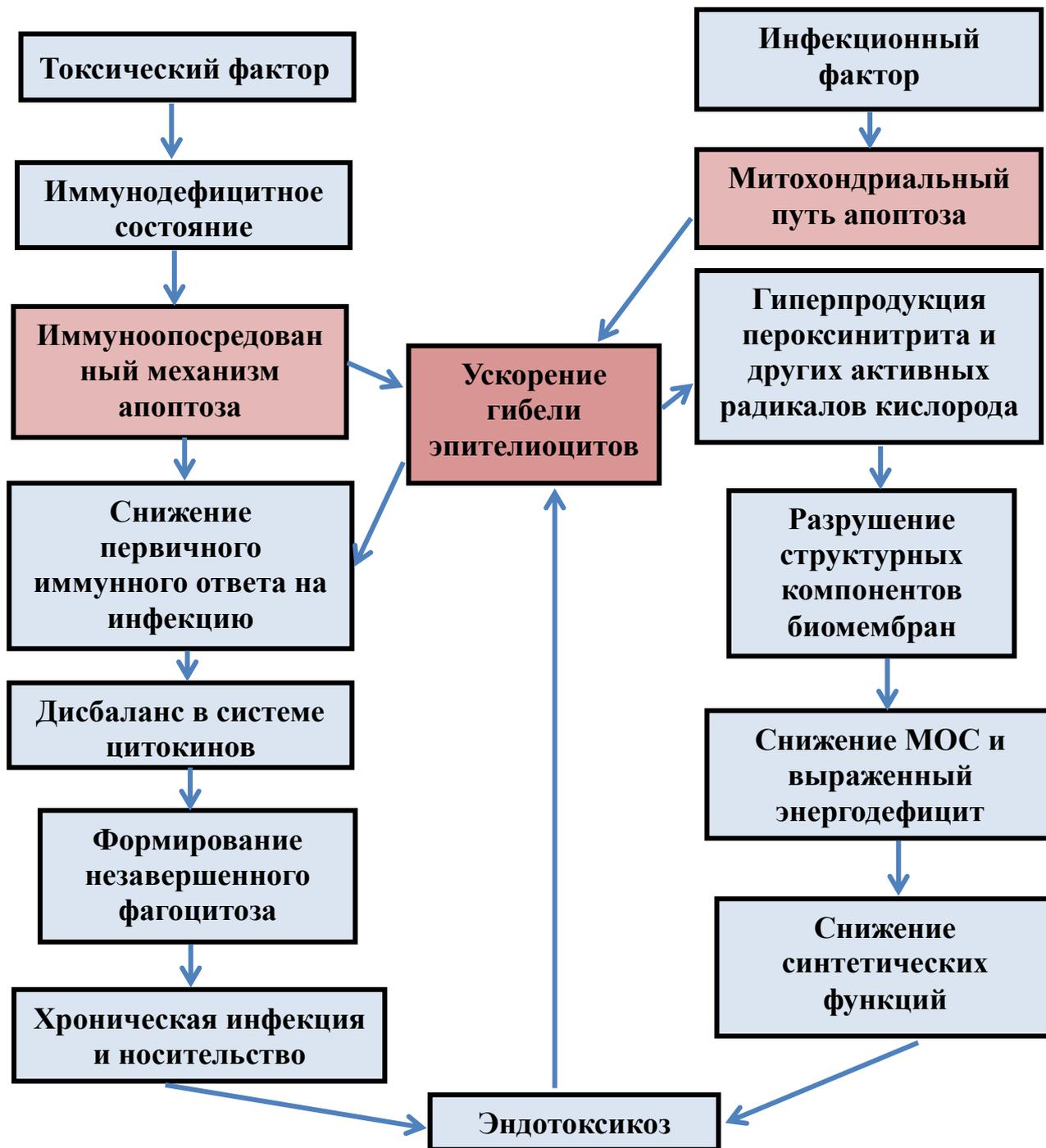


Рис.3. Механизм развития апоптоза в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта при микст-патологии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Роль факторов апоптоза для реализации защитно-барьерной функции слизистой оболочки желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции и хроническом гепатите» представлены следующие выводы:

1. Развитие острой сальмонеллезной инфекции на фоне хронического поражения печени в крови, слизистых оболочках желудка и особенно кишечника вызывает в системах ПОЛ, АОЗ, МОС, оксида азота, иммунитета, в структуре слизистой нарушения, наиболее значительные, чем при монопатологиях (остром сальмонеллезе или гелиотриновом гепатите).

2. На системном и локальном уровнях при развитии микст-патологии нарушается система оксида азота: угнетение эндотелиальной, индукция индуцибельной синтаз, резкое накопление пероксинитрита, более выраженное в слизистой кишечника.

3. Интенсификация свободнорадикальных процессов в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны крыс с микст-патологией снижает содержание и активность ферментов монооксигеназной системы.

4. Развитие сальмонеллезной инфекции на фоне хронического поражения печени характеризуется нарушением структурных компонентов слизистой гастродуоденальной зоны, которое проявляется активизацией фосфолипазы A_2 , снижением содержания фосфолипидов, накоплением холестерина, дисбалансом углеводных компонентов.

5. При микст-патологии установлены более выраженная экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, резкое возрастание содержания ФНО- α , что указывает на важную роль иммунной дисфункции в повреждении защитных свойств слизистой гастродуоденальной зоны, течения и исходе заболевания.

6. В сыворотке крови животных с микст-патологией прогрессивно снижается содержание p53, уровень же Bcl-2 прогрессивно возрастает (на 10-й день 67,8% и 8,5 раза, соответственно). Совокупность изменений про- и антиапоптотических белков способствует выходу цитохрома C из митохондрий и достоверному увеличению его содержания в сыворотке крови на 182,7% 10-й день эксперимента. Выраженность этих изменений зависит от срока исследования.

7. При острой сальмонеллезной инфекции апоптоз эпителиоцитов гастродуоденальной зоны в большей степени обусловлено активизацией митохондриального пути. В то же время при длительном действии гелиотрина наряду с поражением печени развиваются аутоиммунные процессы с выраженной экспрессией цитокинов ФНО- α и ИЛ-6, что ускоряет иммуноопосредованные пути апоптоза клеток органов и тканей. Воздействие инфекционного фактора на фоне хронического поражения печени оказывает более разрушающее действие на слизистую оболочку двумя путями: иммуноопосредованным и митохондриальным механизмами апоптоза эпителиоцитов гастродуоденальной зоны.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07 2013.Tib.17.03 on AWARD of
SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR of SCIENCES
at TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

KULMANOVA MUNOJAT USMANOVNA

**ROLE OF THE APOPTOSIS FACTORS FOR REALIZATION OF
PROTECTIVE-BARRIER FUNCTION OF THE STOMACH MUCOSA
AND THE INTESTINE AT THE SALMONELLA INFECTION AND
CHRONIC HEPATITIS**

**03.00.01 – Biochemistry
(medical sciences)**

ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION

TASHKENT – 2016

The theme of doctoral dissertation was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number 30.09.2014/Б 2014. 3-4.Tib 152

The doctoral dissertation has been prepared at the Tashkent Medical Academy.

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

Scientific consultant: **Sabirova Rikhsi Abdukadirovna**
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents: **Hose Maria Peynado Hereros**
Doctor of medical sciences

Aripov Abdumalik Nigmatovich
Doctor of medical sciences, professor

Parpieva Nargiza Nusratovna
Doctor of medical sciences

Leading organization: Chengdu Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences (China)

The defense will take place «___» _____ 2016 ___ at _____ at the meeting of Scientific Council at the Scientific Council No 16.07.2013.Tib.17.03.at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Farobi street, 2. Phone/fax : (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mai.ru Conference hall of the 1st academic building of the Tashkent Medical Academy).

The doctoral dissertation can be reviewed at the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (is registered under № ___) (Farobi street, 2, Tashkent Medical Academy, Almazar district, Tashkent, Uzbekistan 100109, Phone/fax : (+99871)150-78-14).

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2016 year.
(mailing report № ___ on «___» _____ 2016 year)

G.I. Shaykhova

Chairman of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, professor

N.J. Ermatov

Secretary of the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, Doctor of Medical Sciences, associate professor

F.Kh. Inoyatova

Chairperson of the Scientific Seminar at the Doctoral Degree Awarding Scientific Council, Doctor of Biological Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral dissertation)

The urgency and relevance of the theme of dissertation. According to the World Health Organization (WHO), every year more than 1 billion of people all over the world suffer from acute intestinal infections (AII), of which 65-70% are children of the age under 5 years. Additionally, lots of AII are followed by considerable number of complications which typically worsen the prognosis of the disease. Among AII of bacterial etiology one of the leading positions is occupied by salmonella.

Uzbekistan is a region where widespread chronic hepatitis and acute intestinal infection. According of the Center for State Sanitary and Epidemiology Supervision of the Republic of Uzbekistan incidence of the AII over 2010 – 2014 years totaled 111.6 – 122, of Salmonella infection - 2.2 - 4.6, and the incidence of hepatitis A - 98.3 - 135.9 per 100 thousand of people.

To date, despite the fact that the given number of practical work on the results it was shown that the infectious process is accompanied by multilevel disorganization of the immune system, one of the fundamental mechanisms for maintaining homeostasis and regulation of cells is genetically determined programmed cell death (apoptosis). This allows activating of self-destruction of the cell in the event of pathological situation. From the standpoint of apoptosis can be explained the development of many human diseases since an imbalance between proliferation and programmed cell death causes pathological changes in organs and tissues, chronization of infectious processes, including viral ones.

There are established lots of various forms of both trigger factors of apoptosis and mechanisms for the implementation of programmed cell death. However, the molecular basis of the induced dysregulation of thanatogenic program of cell is unclear. Revealing their features will enable a deeper understanding of pathogenesis and creation of new therapeutic and preventive technologies of maintaining of organism's protective systems in conditions of chronic viral infection.

The more detailed study of the role of apoptosis factors of mucous membrane (MM) in the successful defense, especially in the common in our country mixed pathologies, allows working out early diagnostic algorithm and optimal treatment that determines the urgency of chosen theme of dissertation.

This research work was composed in accordance with the objectives set out in the Decree of the President of the Republic of Uzbekistan "On measures to further deepening of the reforming of the health care system" № PD -1652 dated 28 November 2011 [i.e. with providing a wide availability and high quality of medical care in accordance with modern requirements and standards] and № PD-2133 dated 19 February 2014 «About the state program "Year of Healthy child"».

Relevant research priority areas of science and developing technology of the republic. This work was performed in accordance with the priority areas of science and technology of the Republic of Uzbekistan and VI. "Medicine and pharmacology" in the Republic in the limits of SSTP-9 "Development of new technologies of prophylaxis, diagnostics, therapy, and rehabilitation of human diseases".

A review of international researches on the topic of dissertation. Research work on the study of mechanisms for the implementation of apoptosis in the development of infectious diseases, aimed at establishing the molecular mechanisms are carried out in a number of large medical centers and higher educational institutions such as the University of Rochester, The University of Chicago, Illinois, Center for Substance Abuse Research Temple University School of Medicine, Stanford University (USA), Queen's University, Kingston, Ontario (Canada), Institute of Bioscience, University of Putra (Malaysia), College of Medicine, Alnahrain University Iraq (Iraq), Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, The University of Melbourne (Australia), Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Technische Universität München, Departments of Pediatrics and Medicine, Institutef or Infection Biology, Institute of Molecular Medicine, University of Düsseldorf (Germany), University of Lausanne, University of Bern (Switzerland), University of Padua (Italy), Medical Center, Haifa (Israel), Tashkent Medical Academy (Uzbekistan).

We obtained the following scientific and practical results on salmonellosis, chronic hepatitis and mixed pathologies, including: proven stability of the intracellular pathogen *Salmonella Typhimurium* (Center for Substance Abuse Research Temple University School of Medicine, Philadelphia); determined an immune response to *Salmonella Typhimurium*, identified functional redundancy production of interferon-gamma (The University of Melbourne, Parkville, Victoria); proved activation of p53 acetylation in epithelial cells of intestinal when exposed bacterial toxin (University of Rochester, New York; Karolinska Institutet, Stockholm); *Salmonella Typhimurium* use as a bacterial vector in the creation of anticancer drugs that induce apoptosis of neoplastic cells (Institute of Bioscience, University of Putra); installed induction of apoptosis in viral hepatitis C which promotes liver damage (Institute of Molecular Medicine, University of Düsseldorf); substantiated correlation of apoptosis of the liver cells in chronic hepatitis C with histological indices (Department of Pathology, University of Padua); proven relationship of expression of Bcl-2, Bcl-X (L), Bax, tumor necrosis factor alpha (TNF- α) with disease severity (Medical Center, Haifa).

The function of the protective mucosal barrier of gastrointestinal tract is studied on a number of priority areas in the world, including: profound study of the molecular mechanisms of the mucous membrane of the stomach and intestines resulting in apoptosis; pathogenetic substantiation of the mechanism of apoptosis occurrence in the mucosa of the gastrointestinal tract with *Salmonella* infection, chronic hepatitis and mixed pathology, depending on the timing of development; elaboration of pathogenetic grounded modern diagnostic methods based on mechanisms of apoptosis; definition of the biochemical processes occurring in the body; optimization of preventive and pathogenetic diagnosis, and therapeutic measures carried out at mixed pathology.

The degree of study of the problem. According to WHO, the proportion of chronic hepatitis more than 1.3 billion cases per year (Pavelkin V.F. et al., 2008). An important link in the pathogenesis of salmonellosis is a damage of tissue homeostasis of MM of gastrointestinal tract; at this, the involvement of large

intestine is observed in 62-82% of cases (Tronov V.A., 1999). The Republic of Uzbekistan is a region with a high incidence of chronic viral hepatitis (Krotov M. L. et al., 2003; Abdurakhmanov D.T., 2010). In recent years, widespread chronic hepatitis and cirrhosis of mixed etiology (Isayeva N.V. et al., 2013; Isayeva N.V., Tryasolobova M.A., 2014). Reinfection of other etiology accelerates decompensation of liver function and can lead to death of the patient (Miyamoto Y. et al., 2000; Lata J., et al., 2005). This condition is aggravated by syndrome subcellular bacterial growth, changing of their spectrum and increasing aggressiveness, which reduces the effectiveness of treatment (Latifi S. et al., 2004; Garbuzenko D., 2007). The special place in this issue is given to the risk of the development of infectious complications in patients with chronic hepatitis (CH) combined with salmonellosis (Ammori B.J. et al., 2003; Gharib J. F., Rizopulu A.P., 2012).

The main reasons of MM violations are hyperemia and venous stasis, which greatly destabilize the cellular and intracellular membranes of MM; violate endothelial function, an important regulator of which is nitric oxide (NO). In addition, NO can exert cytotoxic activity, destroy DNA molecule, accelerate apoptosis and cell death, induce edema and cell membrane permeability (Almeda J. et al., 2006; Halici S. et al., 2008).

Nitric oxide is considered as signal molecule of digestive system, because it stimulates the relaxation of smooth muscles of esophagus, stomach, small and large intestines, gallbladder, liver-pancreas ampoule's sphincter (Oddi) (Lin A. et al., 2008; Godinez I. et al., 2009). It can be supposed that the damage of the activity of nitric oxide synthase (NOS) enhances penetration of ecotoxins through stomach and intestine mucosa into the local blood circulation, and ultimately, into the portal vein and liver.

Among the available publications, we found no information on the role of violations of activity of phospholipase A₂ in the metabolism of phospholipids; the intensification of lipid peroxidation, the activity of antioxidant enzymes, glycoproteins, interleukins, nitroergic system of MM of stomach and intestines in the development of apoptosis at acute Salmonella infection and its combination with chronic hepatitis. Is not fully understood the role of the apoptosis factors of MM cells in the realization of successful defense at the same diseases. All these require further study.

Communication of the theme of dissertation with the scientific research works of higher educational institution, which is the dissertation conducted in: The work was performed in Tashkent Medical Academy as part of the fundamental grant «The role of apoptosis factors in the pathogenesis of the protective barrier of the mucous membrane of the stomach and intestines during Salmonella infection and chronic hepatitis» (2012-2016 y.).

The aim of research work is the assessment of the importance of apoptosis factors in realization of protective and barrier function of stomach and intestine mucosa at Salmonella infection, chronic heliotrine hepatitis, and their combination.

The tasks of research work:

to determine the state of lipid peroxidation and antioxidant defenses in stomach and small intestine mucosa;

to establish the role of nitric oxide damages, features of damages of the monooxygenase system of gastric and intestinal mucosa at Salmonella infection, chronic liver disease and combination of pathologies;

to estimate the state of protective barrier for the changing of the content in glycoproteins, cholesterol and phospholipids in stomach and intestines mucosa at Salmonella infection, chronic liver disease and combination of both pathologies;

to study the immunological reactivity of the mucosa of the stomach and intestines in the dynamics of the formation of Salmonella infection, chronic liver disease, and its combination with salmonella;

to assess the contents of the markers of apoptosis - protein p53 and Bcl-2 in Salmonella infection, chronic liver disease and its combination with salmonella;

to create the scheme of apoptosis of gastric and intestine mucosa in the dynamics of the formation of Salmonella infection, chronic liver disease, and its combination with salmonellosis.

The object of the research work were 320 white mongrel rats- males: 120- rats with acute salmonellosis; 170 – with chronic hepatitis (of them 110 - model of salmonellosis against chronic hepatitis; 30 - intact animals.

The subject of the research work is whole blood, blood serum, mucous membranes of the stomach and the small intestine of experimental animals.

Methods of the research work. In the process of research there used immunoassay, biochemical, statistical methods.

The scientific novelty of the research work is as follows:

- the intensity of lipid peroxidation, changes in the antioxidant defense activity and monooxygenase system, and their molecular mechanisms in the development of mixed pathology was proved;

- the damage of the structural components in mucosa membrane of the stomach and intestines when developed mixed-pathology was established; the reliable change of the content of indicators of protective barrier of these organs, particularly on the 7th and 10th day of salmonellosis at mixed-pathology was established;

- stimulation of overproduction of interleukin (IL-1b, IL-2, IL-6) and tumor necrosis - α factor at the mixed pathology was substantiated; the reliable change of the content of cytochrome C, Bcl-2 on the 7th day of the and tumor necrosis- α factor on the 10th day was determined;

- suppression of the activity of endothelial (eNOS), expression of inducible (of iNOS) synthase of nitric oxide, increase of peroxynitrite (ONO²⁻) and NO on the system and local levels was demonstrated;

the scheme of apoptosis development of stomach and intestines mucous was worked out: for Salmonelle infection - mitochondrial; chronic hepatitis - immunomediated; and at mixed-pathology - the immunomediated and mitochondrial ways.

Practical results of the work. It was established previously unexplored damage mechanisms of protective barrier function of stomach and intestines mucous membrane at salmonellosis, chronic hepatitis, and their combination;

It was created an experimental model of mixed pathology in rats that allows examining the state of protective barrier function of the mucous membrane of stomach and intestines and monitoring the development of the disease in dynamics, it is possible to study the effectiveness of various drugs in the treatment of this pathology.

The reliability of the results. Reliability of study results is determined by using theoretical approaches and methods, sufficient number of experimental animals as well as widely approved biochemical and statistical methods of investigations.

Obtained results correspond with the foreign and domestic research studies; findings were confirmed by authorized structures.

The scientific and practical significance of the study.

The scientific significance of study results is consisted in the scientific justification and study of the structure and molecular mechanisms of damage to the protective barrier of the stomach lining and intestines. The modern scheme of the mechanism of apoptosis development in mucosa of gastrointestinal tract at Salmonella infection and mixed-pathology depending on the timing of acute salmonellosis.

The practical significance of study results lies in the fact that in acute salmonellosis, chronic hepatitis and mixed pathology by assessing apoptotic factors in the implementation of the protective barrier function of the gastrointestinal tract proved the need to define a series of biochemical indicators for gastrointestinal tract diseases to detect early signs of its state. It should be considered the intensity of apoptosis at mixed pathology or inflammations in the diagnosis and selection of treatment methods for patients with these diseases. It resulted in reduction in hospital stay.

Implementation of the research results. Based on the scientific results of research devoted to the assessment of apoptosis factors in the implementation of the protective barrier function of the stomach and intestines mucosa at mixed pathology introduced into practical health care, especially in the clinic Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases and Research Institute of Virology (conclusion: Ministry of health of the Republic of Uzbekistan 8H-3/48 dated 02.26.2016.). Implementation of the main results of basic research promote at patients to early diagnosis of sharp salmonellosis, hepatitis and mixed-pathology, improve the clinical course and the disease prognosis, quality of life of patients that reduces the number of complications and allows to reduce stay of patients in a hospital by 20%.

Approbation of the research results. The Results of researches every year had been approbated by Ministry of health of the Republic of Uzbekistan and TMA approbation committees and appraised positively, the reports are discussed at scientific and research councils of the Academy. Meanwhile, the main content of the dissertation was discussed in the following 12 international and national

scientific and practical conferences, including: “Experimental and Theoretical Biophysics” conference (Pushino, 2012); Republican scientific and practical conference of young scientists "XXI century - the intellectual youth" (Tashkent, 2012); Scientific-practical conference "Days of young scientists" (Tashkent, 2012); All-Russian scientific-practical conference with international participation "Topical issues of medical science" (Yaroslavl, 2013); International scientific-practical conference "Immunology - interdisciplinary problems" (Tashkent, 2014); XIII Russian scientific-practical conference with international participation "Metabolism in the adaptation and damage" (Rostov-on-Don, 2014); The V International (XII final) scientific conference “Young scientists” which was devoted to the 70th anniversary YUUGMU (Chelyabinsk, 2014); XXXIV -XXXV International correspondence scientific-practical conference "Scientific discussion: Questions of medicine" (Moscow, 2015).

Publication of the research results. According to the thesis topic published 34 scientific papers. Of them, 1 monograph, 15 scientific articles, including 12 in national and 3 in international journals of recommended scientific editions for publication of basic scientific results of doctoral dissertations by Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan,

The structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, six chapters, conclusion, references and appendices. The size of the research is 179 pages.

THE MAIN CONTENT OF THE RESEARCH PAPER

In the introduction of the dissertation, the topicality and relevance of the research are substantiated, the aim and objectives of the research, its object and subject are formulated, its conformity with the priorities of development of science and technology of the Republic of Uzbekistan is shown, the scientific novelty and practical results of the study are described, a list of introducing the research results into practice, published works and information on the structure of the dissertation are provided.

The first chapter of the dissertation titled «**The modern conception of the features of the damage of gastroduodenal mucosa in acute salmonellosis and chronic hepatitis**» analyzed the theoretical aspects and systematic research dedicated to the features and mechanism of the damage of gastroduodenal mucosa in acute salmonellosis and chronic hepatitis, the role of cytokines as regulators of inflammation and apoptosis with infections, the role of apoptosis of epithelial cells in the occurrence and progression of infectious diseases, as well as identified unsettled or requiring clarify aspects of the problem.

The second chapter of the dissertation titled «**Methodology and monitoring on the role of apoptotic factors in the implementation of the protective barrier function of mucous of stomach and intestines during Salmonella infection and chronic hepatitis**» are described the materials and methods of research, including general characteristics of the experimental material, biochemical, enzyme immunoassay methods (Table 1).

The work is based on the results of the study of 320 white mature mongrel male rats weighing 100-120 g. The experiments were carried out in accordance with the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes" (Strasbourg, 1985). The animals were divided into 4 groups: 1-st - the rats with acute experimental salmonellosis; 2nd - with chronic heliotrine hepatitis; 3rd - rats with chronic geliotrine hepatitis, on the background of which was caused an acute infection of salmonella; 4th - control, intact animals. Salmonella infection model was reproduced by a single ingastric injection of *S. typhimurium* strain (1 billion of Microbial bodies per 100 g of weight). The animals were decapitated under anesthesia Rausch - 1-, 4-, 7-, and 10th days after infection. Chronic toxic hepatitis (CTH) was reproduced by oral administration of heliotrine solution acidified with hydrochloric acid (pH = 7.0) at the rate of 50 mg / kg (5 mg geliotrine per 100 g) of weight once a week during 42 days by the method of N.H. Abdullaev et al. (1985). The mortality rate was 8%. The animals of 3rd group were infected with Salmonella infection on 90th day of CTH and were decapitated on the 1-, 4-, 7- and 10-th day after infection.

Stomach and small intestine were removed, cleaned, rinsed with cold saline; proventriculus was also removed; mucous layer was scraped, weighed and suspended in distilled water, in a porcelain mortar at the rate of 30 mg / ml by Bell A.E, Sellers L.A, Allen A., Cunliffe W.J. (2006).

Table 1

Methods of investigation

Investigation	Methods of investigation
1. Development of heliotrine hepatitis determined by the following indicators:	
- total protein	Using Bio-La-Tests PRIVA-Lachema Diagnostika (Czech Republic)
- thymol test	
- total bilirubin	
-ALT, AST	
- albumen	On the biochemical analyzer VITROS System Chmistry 60 // Ortho Clical Diagnostics
- alkaline phosphatase	
- cholinesterase	
2. Condition of mucosa and barrier of the stomach and small intestine for the following parameters:	
- insoluble glycoproteins	- V.V.Menshov, 2000
- sialic acids	- L.I. Linevik, 1962
- hexoses and hexosamines	- A. Gotshalk, 1969
- cholesterol and phospholipids	- Bio-La-Tests «Lachema» (Czech Republic)
-phospholipase A ₂	- S.A.Titulin et al., 1975
3. Condition of microsomal fraction was measured by the following indicators:	
- Cytochrome P-450 and b ₅	- T. Omura, R. Sato, 1968 on spectrophotometer UV-2100 LTD (China)
- NADP-cytochrome C reductase	- C.H. Williams, H. Kamin, 1961
- glucose-6-phosphatase	- N. S. Ghoshet et al., 2007
4. The investigation of blood serum:	
- cytochrome C	- N.G. Gvatuat et al., 2002
- interleukins (-1 β , -2, -6), TNF- α , p53, Bcl-2	- Enzyme Immunoassay on ELISA analyzer firm's «Stat-Fax» (USA) using a set of test system of "Cytokine", St. Petersburg, Russia.
5. Status of oxidant and antioxidant system is determined by the following indicators:	
- malondialdehyde	-A.I. Andreeva et al., 1989
- catalase	-M.A. Korolyuk et al., 1988
- superoxide dismutase	-V.G. Mhitiryan et al., 1978
6. Status of NO-ergic system - by indicators:	
- NO (NO ₂ ⁻ , NO ₃ ⁻)	-P.P. Golikov et al., 2000
- activity of eNOS	-V.V. Sumbatov et al., 2000
- activity of iNOS	-N.W. Kooy et al. in R.K. Azimov modifications et al., 2005
- ONO ₂ ⁻	
- protein	- Bio-La-Tests «Lachema» (Czech Republic)

From the gastric and intestinal mucosa was derived a microsomal fraction following the method of differential centrifugation on preparative ultracentrifuge VAC -601 (Germany).

The third chapter of the dissertation titled «**Change of oxidant-antioxidant and monooxygenase system in Salmonella infection with chronic hepatitis**». When the mixed-pathology on 1-, 4-, 7- and 10th days of investigation in gastric mucosa MDA content increases by 2.4; 3.1; 3.3 and 3.8 times, respectively, the control group, i.e. with increasing duration of the investigation is enhanced lipid peroxidation. Comparison of these indicators with those of acute salmonellosis showed that on the 1st and 4th days of investigation significant changes do not occur. On 7th and 10th day of the experiment the content of MDA at mixed-pathology was 15.5% and 16.4% lower than in animals with acute salmonellosis.

At the mixed pathology MDA content showed excess on the 90th day of the investigation as compared with hepatitis by the 10th day.

The activity of antioxidant enzymes in the gastric mucosa at the mixed pathology significantly oppressed. SOD activity in all terms of studying was lower in 8,2-11,5 times. Compared with acute salmonellosis it was lower on 1-, 4-, 7-, and 10th day of the experiment at 5.1; 4.4; 3.7 and 3 times, with chronic hepatitis - 1.3; 1.4; 1.9 and 1.7 times.

Catalase activity also maximally reduced in the gastric mucosa at mixed pathology: 9.5; 8.5; 8 and 12.4 times of the control, respectively, on terms of research and 2.2; 2.2, 2.1 and 3 times - from the indicators of acute salmonellosis. Comparison with chronic hepatitis showed its significant decrease in only on the 10th day of research in 2.2 times.

Cytochrome P-450 content in microsomes of gastric mucosa on the 1st- and 4th day of the development of mixed-pathology, as compared with the control, Salmonella infection and chronic hepatitis, decreased in 2.04 and 2.6; 1.3 and 1.2; 1.2 and 1.5 times, respectively. In subsequent periods the decrease of enzyme content progressed: 7th and 10th day it was lower than the control at 3.3 and 4.6 times, respectively.

Cytochrome b₅ content in microsomes of gastric mucosa in all terms of the mixed-pathology decreased in 2-2.8 times from control. The most pronounced decrease of it was found on the 7th and 10th day of Salmonella infection development. At mixed-pathology the decrease of cytochrome b₅ content was lower than the indices of heliotrine hepatitis at 10.3; 10.34; 28.6 and 28.6%, respectively.

The content of cytochrome P-450 is also intensively reduced in microsomes of intestinal mucosa since the first days of the development of mixed-pathology. On the 1-, 4-, 7-, and 10th day of the investigation, it was lower than the control at 2.8; 2.9; 3.2 and 3.8 times, respectively. When compared with indices of the 90th day only of chronic hepatitis it appeared that the combined pathology reduces the content of cytochrome P-450 in 28,3; 29; 38,2 and 53,3%, respectively, particularly in the second part of experiment.

Cytochrome b₅ was suppressed more strongly: during the investigated period its content was lower than the norm in 2; 3; 4.2 and 5 times, respectively.

Study of other microsomal enzymes also revealed the disturbance of their functions so that the activity of glucose-6-phosphatase in gastric mucosa in the dynamics of the mixed-pathology progressively oppressed - it was lower the control on 2; 2.6; 3.8 and 6.5 times, correspondingly to 1-, 4-, 7-, and 10th days.

The activity of NADP-cytochrome-C-reductase in microsomes intestinal mucosa was also significantly reduced, but not as intensive as the content of cytochromes. Compared with the control group, it was reduced in 1.6; 2 and 4.6 times on the 4th, 7th and 10th day of the experiment, respectively; compared with Salmonella infected rats in 1.2 times, however, as compared (7th and 10th day) with the 90th day of chronic hepatitis – in 1.4 and 3 times.

The activity of glucose-6-phosphatase in microsomes of intestinal mucosa decreased from the first days of mixed-pathology: in 2.1; 2.5; 3.3 and 4 times, respectively, lower than the control. No significant differences between the indices of salmonellosis and mixed-pathology in all periods of the experiment revealed. But they were sufficiently lower than in the animals on the 90th day of chronic hepatitis: in 1.3; 1.6; 2 and 2.5 times. Consequently, with increasing of the disease duration the reduction in enzyme activity is progressed.

Reduced activity of the NADP-cytochrome-C reductase in microsomes of intestinal mucosa in the dynamics of the mixed-pathology (on the 1st, 4th, 7th and 10th days of the experiment) is registered in 1.7; 2; 2.3 and 3.5 times, respectively, from the control.

The fourth chapter of the dissertation titled «**Condition of system of nitrogen oxide in mucous of stomach and intestines at salmonellosis infection against chronic hepatitis**». Research of system of nitrogen oxide in stomach mucous at mixed-pathology showed progressive decrease in NO from the first days of experiment: on the 1st, 4th, 7th and 10th days of experiment, its content was in 1.5; 2.5; 3.3 and 4.5 times lower than the control, respectively. And, these indices exceeded those of nitrogen oxide at monoinfection: at acute salmonellosis - in 1.2; 1.9; 2 and 2.3 times, at chronic hepatitis (on the 90th day) – in 3.3; 4.3 and 5.8 times, correspondingly to on the 60th, 90th and 120th days of research.

Activity of *eNOS* enzyme in all terms of research significantly decreased in 1.9; 2.8; 3.1 and 3.6 times from the control; in 1.3; 1.5; 1.3 and 1.3 times – from indices of experimental salmonellosis and in 1.5; 2.2; 2.4 and 2.9 times – from chronic hepatitis.

Studying of *iNOS* enzyme showed still more activation of it as compared with intact group and each of monopathologies. Thus, activity of *iNOS* exceeded the control in 1.8; 2.7; 3.6 and 4.3 times, indices of acute salmonellosis – in 1.2; 1.5; 1.6 and 1.6, and chronic hepatitis - in 1.7; 2.2 and 2.7 times (on the 4th, 7th and 10th days).

Activation of *iNOS* caused the enhanced formation of peroxynitrites since the onset of research: on the 1st, 4th, 7th and 10th days their content exceeded the norm in 10.5; 15.7; 24.5 and 37.5 times, indices of acute salmonellosis and heliotrine hepatitis – in 2.3; 2.5; 2.1; 2.2 and 4.2; 6.3; 9.8 and 15 times, respectively.

In mucous intestines at mixed-pathology the content of nitrogen oxide increased from control in all terms of research: in 1.7; 2.5; 3.2 and 3.8 times, respectively. And, the content of nitrogen oxide was above indices of heliotrine

hepatitis (on the 90th day) in 2.3; 3.3; 4.3 and 5.1 times. Therefore, if chronic hepatitis causes the deficiency of nitrogen oxide content, so its combination with acute salmonellosis, on the contrary, considerably raises it.

Activity of *eNOS* enzyme at mixed-pathology decreases from control since the first days of research: in 1.8; 2.1; 2.6 and 3.2 times, respectively, i.e., the most pronounced repression of this enzyme occur on the 7th and 10th days of mixed-pathology that is correlated with the enhanced formation of nitrogen oxide in the same terms.

Activity of *iNOS* enzyme, in mucous intestines increases progressively: on comparison with control - in 3.5; 5.8; 6.8 and 11 times, respectively, in comparison with indices acute salmonellosis – in 1.7; 1.9; 1.5 and 2.3 times, respectively.

Activation of *iNOS* stimulates production of peroxynitrites. On the 1st, 4th, 7th and 10th days of research their content exceeded the norm in 6.3; 9.3; 12.1 and 16.3 times, and indices of only acute salmonellosis and on the 90th day of chronic hepatitis in 1.6; 1.6; 1.4; 1.2 and in 3.6; 5.3; 6.9; 9.3 times, respectively.

The fifth chapter of the dissertation titled «**Change of the content of cholesterol and phospholipids in mucous of stomach and intestines at salmonellosis infection, chronic hepatitis and their combination**». Investigation of phospholipid content in gastric mucosa at mixed-pathology showed dynamic decrease of their content from the control, particularly to the end of research: on the 1st, 4th, 7th, and 10th days it was lower normal on 10.1; 18.5; 43.4 and 41.1%, respectively. Results of the 1st day of the study did not differ from the same indicator of acute salmonellosis, but were lower the following terms on 6.7; 23 and 20.4%, respectively. Comparison with the 90th day of chronic hepatitis showed that on the 1st and 4th days of the mixed pathology phospholipid content was higher monoinfection on 41.6 and 28.3%, respectively, and then became lower on 10.8 and 5.8%.

The cholesterol content at mixed pathology was above normal at 11.8; 19.4; 39.2 and 35.4%, respectively. Comparison with the 90th day of chronic hepatitis showed that on the 1st day its content significantly decreased in 12% and on the 7th and 10th day - increased in 9.6 and 6.6%.

At mixed-pathology the activity of phospholipase A₂ was higher than the control 23.1; 20.5; 69.2 and 56.4%, respectively, and some what higher than *Salmonella* indicator.

The ratio of cholesterol/ phospholipids exceeded the control 24.1; 48.3; 33.3 and 26.9%, respectively. These indices also exceeded the results of acute salmonellosis on the 4th, 7th and 10th days of development of mixed-pathology – 13.1; 33.3 and 26.9%. Comparison with the 90th day of development of chronic hepatitis showed its decrease on the 1st and 4th days for 38 and 25.9%, respectively, and increase on the 7th and 10th days – for 24.1 and 13.8%.

The study results of phospholipids content of mucous of stomach at acute salmonellosis showed that their content dynamically decreased of the control: on 1-, 4-, 7- and 10th days it was lower the norm on 8.5; 12.7 ; 26.5 and 24.9% ($P < 0.001$), respectively. This reduction of the content of phospholipids can be explained by activation of phospholipase A₂ in all terms of studies, but particularly on the 7th and 10th day of infection – in 1.5 and 1.3 times of the control.

The cholesterol content, on the contrary, was above normal through out the study - 9.2; 14.7; 37 and 33.2%, respectively.

As a result of multi-directional change in the content of phospholipids and cholesterol their ratio exceeded the indices of intact animals 20.6; 31; 86.2 and 79.3%, respectively.

The investigation of the gastric mucosa at chronic heliotrine hepatitis showed wavy decrease in the content of phospholipids: sharp decrease from the control at the onset of research (on the 60th and 90th days) for 24,9 and 36%, respectively, and some approach to normal on the 120th day. Against this background, there revealed activation of phospholipase A₂: in 1.8-1.5 times in comparison with the control.)

The cholesterol content exceeded the control by 16.1 and 27% (on the 60th and 90th days). Due to changes in the content of phospholipids and cholesterol their ratio changed: coefficient cholesterol/phospholipids on the 60th, 90th and 120th days was higher the control in 1.5; 2 and 1.3 times, respectively.

Mixed-pathology was accompanied by damage of cholesterol and phospholipids in intestinal mucosa. Thus, on the 4th, 7th and 10th days phospholipid content was below the control in 1.7, 1.9 and 2.5 times, respectively; lower than in acute salmonellosis - 20.8; 21.7 and 41.7%. Comparison with results of chronic hepatitis (the 90th day) showed that on the 1st day of the development of mixed-pathology phospholipids content exceeded normalin 1.8 times, and on the 10th day, it decreased in 28.2%.

On the 4th, 7th and 10th days cholesterol content in intestinal mucosa of animals with the mixed pathology was significantly higher than control on 11.5; 29.6 and 33.4%, respectively. Compared with acute salmonellosis it is significantly increased only on the 10th day of mixed pathology - 11.6%, and on the 90th day of chronic hepatitis – it was 21.1 and 14.1% lower (on the 1st and 4th day), and on the 10th day - increased slightly.

Activation of phospholipase A₂ was high: on the 4th, 7th and 10th days was significantly higher than normal in 1.9; 3.4 and 4.6 times, respectively. Exceeding of indices of acute salmonellosis was 35.4 and 107% (on the 7th and 10th days). At mixed-pathology the activity of phospholipase A₂ was 2.3 and 1.8 times lower on 1st and 4th days, and on the 10th - 28% higher than the indicator of heliotrine hepatitis.

The ratio of cholesterol/phospholipids in intestinal mucosa at mixed pathology was in 1.8, 2.5 and 3.2 times, respectively, and higher than the control group on the 4th, 7th and 10th days of the study.

The content of phospholipids in the intestinal mucosa during Salmonella infection was significantly lower in all periods of the study: 6.5; 24.9; 34.9 and 32%, compared to the control, respectively.

It established a dynamic increase in cholesterol of the control on the 4th, 7th and 10th day - 4.9; 22.5 and 19.5%.

Activation of phospholipase A₂ is registered on the 7th and 10th days: it exceeded the indices of norm in 1.8 and 1.7 times.

Multi directional damage of phospholipids and cholesterol changed the ratio

of cholesterol/phospholipid: in all periods of the investigation it was higher than control by 7.6; 42.1; 82.7 and 72.6%, respectively.

Chronic heliotrine hepatitis also disrupts normal cholesterol and phospholipids in mucosa. So, on the 60th, 90th and 120th days of its development the content of phospholipids was 25.8; 42.8 and 31.7%, respectively, below the norm. In the same period the increase in cholesterol was registered: in 1,2 to 1,3 times, as well as the activation of phospholipase A₂ -in 2.9 and 3.6 times on the 60th and 90th days of the development of chronic hepatitis. The ratio of cholesterol/phospholipids exceeded the control in 1.7- 2.3 times.

Changes in the mucosal barrier of stomach and intestines at Salmonella infection with chronic hepatitis. At mixed pathology the content of hexosamines in gastric mucosa was significantly reduced from the control on the 4-, 7- and 10th day of development by 27.6; 36 and 45.9%, respectively. From the data of acute salmonellosis, these indices were not statistically different, but were higher than the results of chronic hepatitis (on the 90th day) by 17.7; 19.8 and 32.3%.

The content of hexoses in all terms of the study was lower than control 10; 17.3; 20 and 32.3%, respectively. From the data of acute salmonellosis hexoses contents differed only on the 10th day of the experiment: it was below the norm by 15.4%. However, it was significantly higher than the indices of chronic hepatitis - by 51.1; 38.9 and 34.3%, respectively, on the 1st, 4th, 7th days of research.

Sialic acid content during all periods of the study exceeded the indices of control -in 1.3; 1.9; 5.1 and 3.9 times, and indices of acute salmonellosis -in 1.2; 1.3; 2.1 and 1.6 times, respectively.

Fucose content at mixed-pathology was significantly higher than the control only on the 10th day - 58.7%. The increase of it at acute salmonellosis was 19.5, 27.2 and 52.5%, respectively, on the 1st, 4th and 10th days of the experiment. Compared with the 90th day of development of chronic hepatitis, it was significantly lower by 20.1 and 13.9%, respectively, on the 1st and 4th days.

Research of the state of protective barrier of intestinal mucosa at Salmonella infection with chronic hepatitis showed a significant decrease in content of hexosamines and hexoses from norm in all periods of study in 1.2 and 1.13; 1.9 and 1.27; 3.6 and 1.7; 7.8 and 2.3 times, respectively. At acute salmonellosis the indices of results decreased more: in 1.5 and 1.1; 1.4 and 1.2; 3.2 and 1.7 times, respectively, on the 4th, 7th, and 10th days.

The content of sialic acids and fucose in all periods of the study was significantly higher than controls by 20.3 and 26; 41.1 and 58.3; 102.4 and 192.7; 94.6 and 232.3%, respectively. Compared with acute salmonellosis the indices of sialic acid exceeded them only on the 4th day of the experiment by 19.8% and fucose content was higher in all periods of study: 17.5; 20.6; 30.1 and 30.2%.

The sixth chapter of the dissertation titled «**Changes of indices of apoptosis in dynamics of salmonella infection development with chronic heliotrine hepatitis**». The development of salmonella infection with chronic heliotrine hepatitis was observed the more pronounced increase of studied indices than in animals only with Salmonella infection or chronic heliotrine hepatitis. Content of IL-1b, IL-2, IL-6 on the 1st, 4th and 7th days was higher than the index of intact

animals in 2.3; 2.7 and 3.2; in 2.5; 3 and 3.3; in 2.1; 2.6 and 2.5 times, respectively. The most pronounced increase in their content recorded on the 10th day of the experiment: in 4,5; 4,3 and 3,6 times, respectively.

The indicators of interleukins at mixed-pathology exceeded the data of mono pathology in all terms of study: acute salmonella - in 1.6-3.6 (IL-1b) times, in 1.6-2.5 (IL-2), 1.6-2.9 (IL-6) times; hepatitis (on 90th day) - in 1.15-2.3 (IL-1b) times, in 1.2-2 (IL-2) times. The content of IL-6 increased on the 1st, 4th, 7th, and 10th days – 33.6; 51.2 and 89.8%, respectively.

At mixed-pathology the excess of cytochrome C is further increased from normal in all periods of the research: by 152.5; 201.3; 232.5 and 283.8%. The similar significant increase of cytochrome C was found in comparison with indices of chronic hepatitis (on the 90th day).

Content of p53 in serum of animals with acute salmonellosis under chronic heliotrine hepatitis reduced progressively from normal: 34.1; 43.5; 59.3 and 67.8%, respectively.

We established significant increase of Bcl-2 in blood serum on the 1st, 4th, 7th and 10th days of the mixed pathology –in 5.5; 6.5; 7.3 and 8.5 times of the intact group: in 1.7; 1.6; 1.4 and 1.4 times higher than in salmonellosis, and in 1.2; 1.4; 1.6 and 1.8 times higher than in hepatitis, respectively.

The findings of content TNF- α in animals with severe salmonella infection with chronic heliotrine hepatitis showed the significant increase in its content. Thus, on the 1st, 4th, 7th and 10th days of the experiment it exceeded indices of intact animals in 4.5; 5.2; 5.7 and 6.2 times, respectively. These figures also exceeded the indices of salmonella rats in 3.2; 2.3; 3.2 and 2.3 times, and hepatic rat parameters –in 1.9 and 2 times (the most pronounced increase on the 7th and 10th days).

Based on the obtained results, we have developed a scheme of molecular mechanisms of development of pathological process in acute Salmonella infection (Fig. 1). The impact of infectious factor is for the body stress, so apoptosis triggered in several ways:

1) infectious factor compensatory increases chemotaxis, due to sharp activation of the important anti-inflammatory cytokine IL -1 β . These processes increase the permeability of the membranes of endothelium, plasmorrhagia, extravasation followed by exudation that causes increased intake of water cells and sodium ions, activation of Ca²⁺-dependent enzymes and damage of cellular and subcellular membranes of epithelial cells with the release of cytochrome C and activation of mitochondrial apoptosis;

2) when developed acute salmonellosis infection the infectious factor and products of its life cause oxidative stress, increase lipid peroxidation, reduce enzyme activity of AOD, induction of *iNOS*, increase the production of highly reactive peroxynitrites.

Excess of reactive oxygen species leads to the release of cytochrome C from mitochondria and the development of energy deficiency. These processes damage the structural organization of the mucous of stomach and intestines, protective barrier function of the activity of the monooxygenase system of mucous and

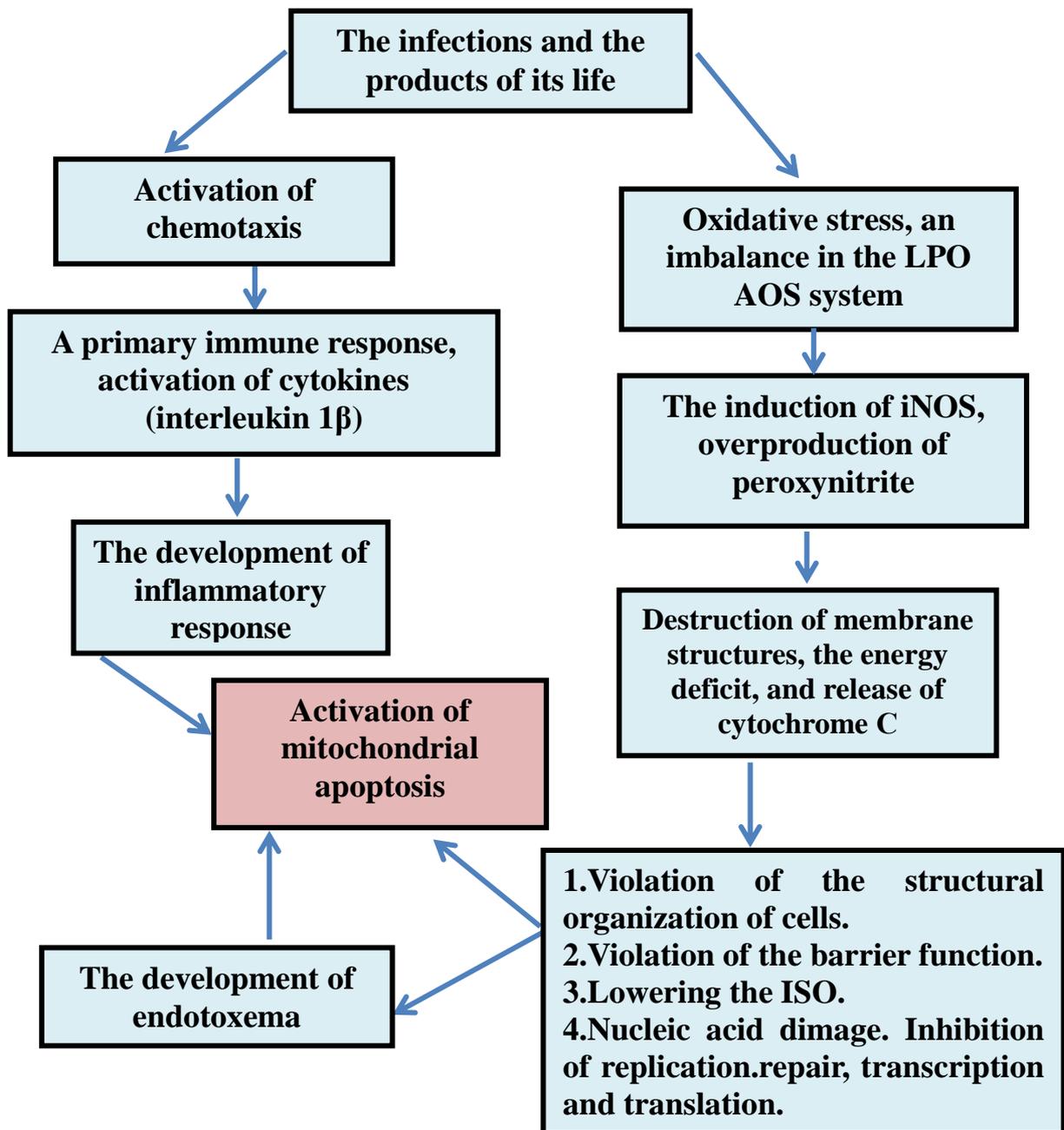


Fig. 1. Mechanism of apoptosis in the mucosa of the gastrointestinal tract at salmonella infection

neutralizing function. This results in DNA damage, suppression of replication, repair, transcription and translation, causing the decrease of reparative capacity.

In our opinion, apoptosis of epithelial cells of gastroduodenal zone at acute infection salmonellosis largely due to the activation of mitochondrial. Activation of chemotaxis, the development of the primary immune response, activation of cytokines causes an inflammatory response; dead bacteria lead to endotoxemia. Consequently, apoptosis is triggered by mitochondrial.

The mechanism of apoptosis in the mucosa of the stomach and intestines in chronic heliotrine hepatitis has its own characteristics (Fig. 2).

We believe that long-term exposure to a toxic agent, activating the immune system at early stages, later leads to autoimmunity with a strong expression of cytokines TNF- α and IL-6. They identify systemic damage to organs and tissues, accelerating the immune-mediated apoptosis of cells of organs and tissues, including the epithelial cells of the mucous membrane of the stomach and intestines. Together, they reduce the synthetic processes, delay the repair processes in the cell. Insufficient synthesis of structural components of mucous membranes decreases their barrier function and enhances the delivery of toxic metabolites in the bloodstream.

On the other hand, under the effect of immunomediated mechanism of apoptosis in mucosal cells activated free radical processes that destroys the membrane structure of cells. It inhibits the mitochondrial and microsomal oxidation pathways, causing energy deficiency and deceleration processes of biotransformation of xenobiotics, which also leads to the decrease in barrier function of the mucosa.

At the same time we should not forget that in chronic liver disease gradually formed immunodeficiency state, determining the activation of fibroblast growth factor, collagen formation immature, undifferentiated connective tissue dysplasia with the development of endothelial dysfunction. If these conditions are beginning to form in the liver of cirrhotic processes in the tissues of mucous of stomach and intestines, due to damages of local hemodynamics reduces the supply of nutrients and oxygen, slowing down the processes of proliferation and reparative regeneration, determining the decrease of barrier function. A vicious circle is created in the mucosa that accelerates more the apoptotic processes. If in the first case it can be limited to eliminate infectious factor, in this case, more desirable to recommend preparations that accelerate synthetic processes to maintain the normal state of the gastric mucosa and intestine.

Often, infectious diseases specialists do not pay much attention to concomitant hepatic pathology at diarrheal diseases. And it has a certain effect on the clinical course of Salmonella infection and the degree of recovery of the mucous membrane after the disease. Our studies have shown the impact of the hepato-biliary pathology for Salmonella infection (Fig. 3).

With the development of chronic immunodeficiency, what is chronic hepatitis, infectious factor even destroys the mucosa of gastrointestinal tract. In our opinion, this is due, firstly, to the presence of immune-mediated mechanism of apoptosis of epithelial cells of gastrointestinal tract, which determines the low response to the infection. However, we observed a marked imbalance in cytokine system. We believe that it causes the formation of incomplete phagocytosis and as a consequence, chronic infection or carriage.

Second, as noted earlier, the infectious factor accelerates the mitochondrial pathway of apoptosis, which, together with immune-mediated mechanism of apoptosis induced accelerated destruction of endothelial cells. It is caused by overexpression of iNOS and overproduction of peroxynitrite and other reactive oxygen forms.

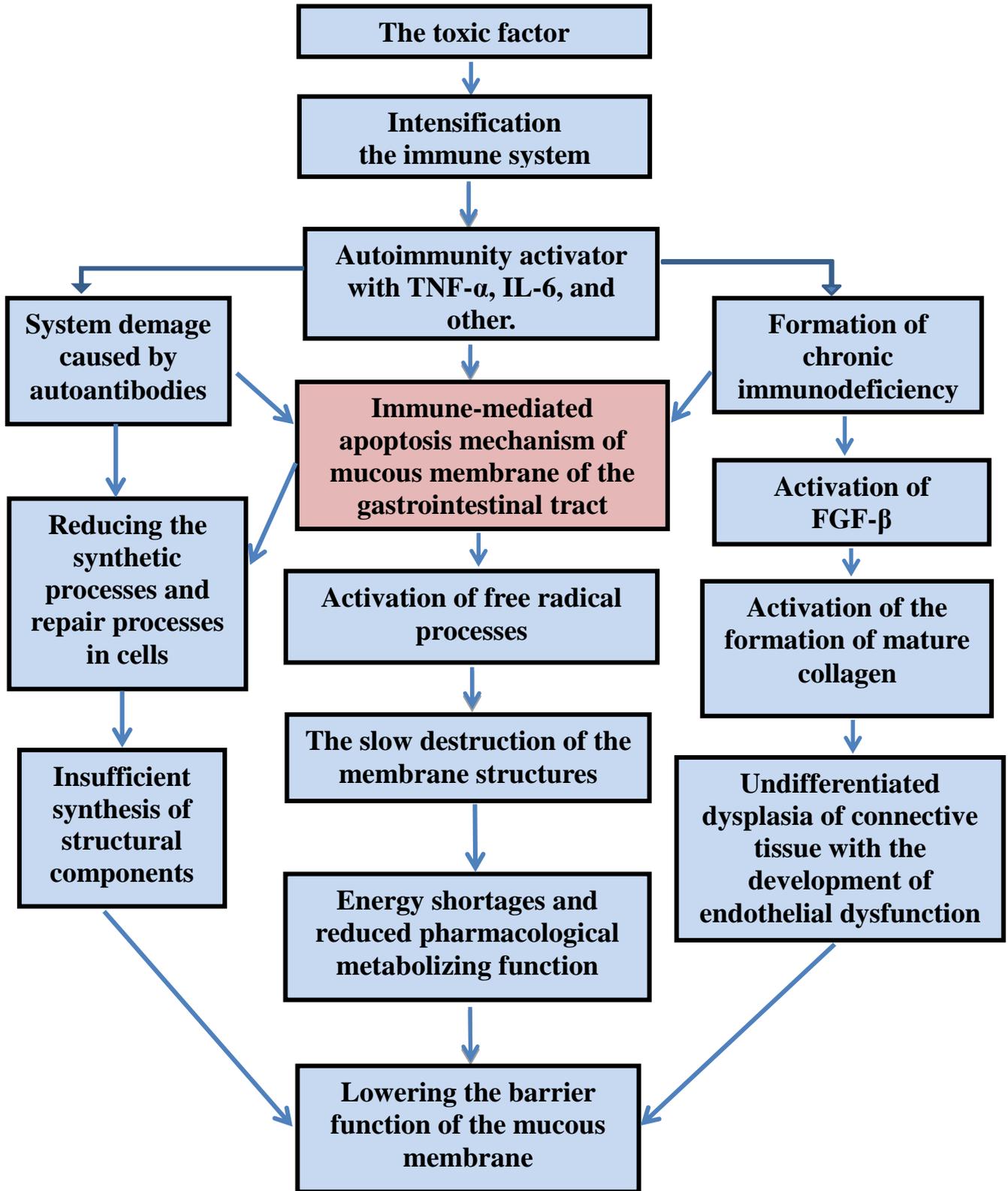


Fig.2. Mechanism of apoptosis in mucosa of gastrointestinal lesions and hepatic damage under heliotrine

They contribute to the destruction of the structural components of membranes, and as a consequence, the development of expressed energy shortage and inhibition detoxification processes. Both of these factors inhibit the synthetic

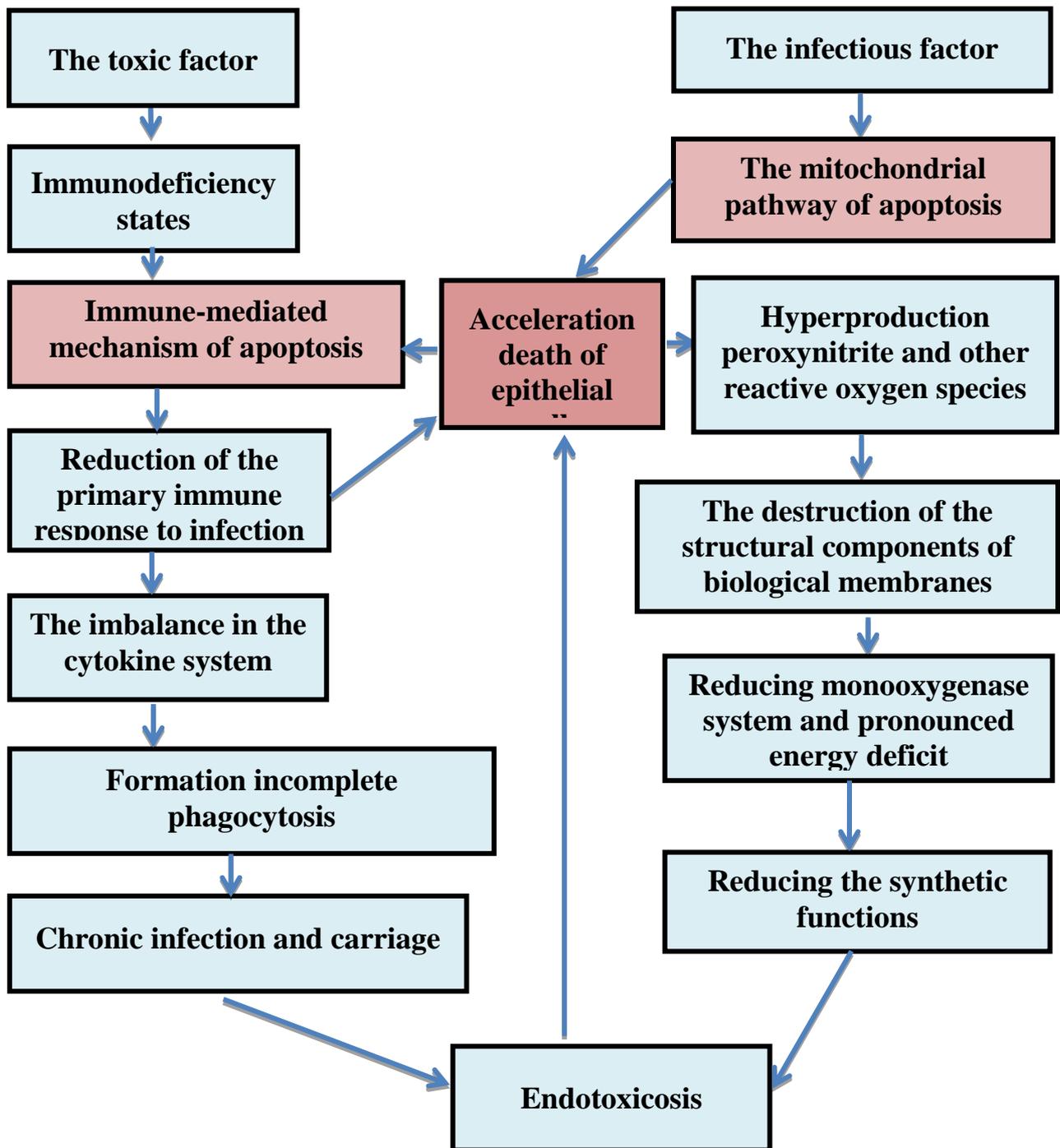


Fig. 3. Mechanism of apoptosis in mucosa of gastrointestinal tract at mixed pathology

processes in the epithelial cells, the processes of repair and regeneration, barrier function and increase the flow of toxins from the intestines, causing the development of endotoxemia. Its presence accelerates more the death of epithelial cells, creating a vicious circle.

In our opinion, the combination of the two pathologies is more preferable for the elimination of infectious factors on the background of strong membrane stabilizing treatment that will, first, to avoid the toxic effects of anti-infective

therapy on liver, secondly, to prevent or slow down the apoptosis of cells of the mucous membrane of the stomach and intestines.

CONCLUSION

On the basis of the research on a doctoral thesis on “Role of the apoptosis factors for realization of protective-barrier function of the stomach mucosa and the intestine at the salmonella infection and chronic hepatitis” provided the following conclusions:

1. Development of acute Salmonella infection against chronic hepatic damage in blood, mucosa of stomach and, particularly, intestines, causes the imbalance in the systems of POL, AOZ, nitrogen oxide, immunity, mucous structure damages is more expressed, than at monopathologies (acute salmonellosis or heliotrine hepatitis).

2. The system of nitrogen oxide is damaged on the systemic and local levels at mixed-pathology development: endothelial oppression, induction of inducible synthesis, hyper production of peroxynitrite which is more expressed in mucous of intestine.

3. The intensification of free radical processes in the mucosa of gastro-duodenal zone of rats with mixed-pathology leads to depression of the contents and activity of enzymes of monooxygen system.

4. Development of Salmonella infection against chronic hepatic damage is characterized by disturbance of structural components of the mucous gastro-duodenal zone which is shown by activation of phospholipase A₂, depression of the content of phospholipids, cholesterol accumulation, and imbalance of carbohydrate components.

5. At mixed-pathology the more enhanced expression of IL-1b, IL-2, IL-6 has been established, sharp increase of content TNF- α indicating an important role of immune dysfunction in damage of protective properties of mucous of gastro-duodenal zone, current and outcome of the disease.

6. In blood serum of animals with mixed -pathology the maintenance of p53 progressively decreases, the Bcl-2 level also progressively increases (on 10th day, 67.8% and 8.5 times, respectively). Set of changes about - and anti-apoptotic proteins promotes cytochrome C release from mitochondria and to reliable augmentation of its content in blood serum 182.7% on the 10th day of the experiment. Expression of these changes depends on the duration of research.

7. At acute Salmonella infection the apoptosis of epitheliocytes of gastroduodenal zone is more caused by activation of mitochondrial way. At the same time at long action of heliotrine, along with damage of liver autoimmune processes with the expressed expression of cytokines of TNF- α and IL-6 develops, defining acceleration of the immune-mediated way of apoptosis of cells of organs and tissues. Influence of infectious factor against chronic damage of liver has more damaging effect on the mucosa by two ways: immune-mediated and mitochondrial mechanisms of the apoptosis of epitheliocytes of the gastroduodenal zone.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I. Бўлим (I часть; I part)

1. Кульманова М.У., Ильчибаева А.Б., Сабирова Р.А. Программируемая гибель клеток: молекулярные основы и роль в патологии желудочно-кишечного тракта // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2011. - №3. - С.86-93 (14.00.00; №15).

2. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Сайфуллаева С.А., Икрамов У.И., Ильчибаева А.Б., Юсупхўжаева Х.С. Процессы апоптоза при сальмонеллезной инфекции в эксперименте // Журнал теоретический и клинический медицины. - Ташкент, 2012. - №4. - С. 9-11 (14.00.00; №3).

3. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Комарин А.С., Сайфуллаева С.А., Икрамов У.И. Оксидантно-антиоксидантная и монооксигеназная система слизистой кишечника в динамике развития острой сальмонеллезной инфекции // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2012. - №4. - С. 26-29. (14.00.00; №3).

4. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Икрамов У.И., Вейсалов Ш., Сайфуллаева С.А. Монооксигеназная система слизистой желудка и кишечника в динамике развития острой сальмонеллезной инфекции // Медицинский журнал Узбекистана. – 2012. - №5. - С. 81-83. (14.00.00; №3).

5. Кульманова М.У. Изменение уровня цитокинов в динамике развития экспериментальной сальмонеллезной инфекции // Вестник Ташкентской Медицинской академии. – 2013. - №2. - С. 22-25. (14. 00. 00; №3).

6. Кульманова М.У. Изменение защитного барьера слизистой желудка и кишечника при экспериментальном сальмонеллезе// Вестник Новосибирского государственного Университета. – Россия, 2013. – Том 11, вып.1. - С. 214-217. (14.00.00; №30).

7. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Комарин А.С., Юсупхўжаева Х.С. Нитроэргическая система слизистой желудка и кишечника при остром экспериментальном сальмонеллезе // Вестник Ташкентской Медицинской академии. – 2013. - №3. – С. 27-30.(14.00.00; №3).

8. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Турсунов Д.Х., Вейсалов Ш.И., Азизова Д.М. Оксидантно-антиоксидантная и микросомальная системы при сальмонеллезной инфекции на фоне гелиотринового гепатита // Вістник проблем биологии и медицины. - Украина, 2013. Том 1, вып. 4 (104). - С. 157-161. (14.00.00; №5).

9. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Кельдиеров Б., Сайфуллаева С., Икрамов У.И. Особенности развития апоптоза при сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита // Доклады академии наук Республики Узбекистана. - 2013. - №5. - С. 77-81. (14.00.00; №3).

10. Кульманова М.У., Сабирова Р.А., Комарин А.С., Юсупходжаева Х.С. Роль цитокинов в развитии сальмонеллезной инфекции на фоне

хронического гелиотринового гепатита // Узбекский биологический журнал - 2013. - №6. - С. 3-6.(14.00.00; №2).

11. Кульманова М.У., Сабилова Р.А., Ганиев А.К. Оксидантно-антиоксидантная и микросомальная системы при сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита // Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2013. - №5-6. - С. 74-77. (14.00.00; №15).

12. Кульманова М.У., Сабилова Р.А., Эрнazarов Э.Ф., Комарин А.С., Юсупходжаева Х.С. Состояние защитного барьера слизистой желудка и кишечника при сочетании сальмонеллезной инфекции с гепатитом// Журнал теоретический и клинический медицины. - Ташкент, 2014. - №2. - С. 44-46 (14.00.00; №3).

13. Сабилова Р.А., Кульманова М.У., Турсунов Д.Х. Изменение цитокинов в динамике развития острого экспериментального сальмонеллеза // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2015. - №4. - С. 75-76 (14.00.00; №3).

14. Sabirova R.A., Kulmanova M.U. Mechanism of the development of apoptosis in the mucosa of the gastrointestinal tract in the mixed-pathology // European Science Review. - Austria, Vena, 2015. - P.157-159 (Universal Impact Factor-0,211) (14.00.00; №19).

15. Исраилов Р.И., Сабилова Р.А., Икрамов У.И., Кульманова М.У., Сайдалиходжаева О.З., Умаров Ф.А. Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка, тонкой и толстой кишки при сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2016. - №1. - С. 12-17 (14.00.00; №3).

II. Бўлим (Ичасть; Иpart)

16. Кульманова М.У., Касымова Г.З., Сабилова Р.А. Оксид азота и его роль в развитии патологических состояний. Монография. – Тошкент: IQNISODIOT, 2014. - 2,81 б.т

17. Сабилова Р.А., Кульманова М.У. Изменение защитного барьера слизистой кишечника при развитии хронического гелиотринового гепатита//“Актуальные проблемы современной физиологии и биофизики” илмий-анжумани материаллари. Академик Б.А Тошмухамедовнинг 75-й.- Ташкент, 2010. - С. 140-141.

18. Ильчибаева А.Б., Кульмонова М.У., Базарова Н. Изменение структуры слизистой желудка и тонкого кишечника при хроническом гелиотриновом гепатите // Ёш тиббиёт олимлари куни, Илмий-амалий анжумани. – 2011. -19-20 апрел. - С. 10-11.

19. Кульманова М.У. Изменение системы оксида азота при развитии острого сальмонеллеза // «Интеллектуал ёшлар – Ватанимиз келажаги». Таълим нашриёти. - Тошкент, 2012. - 160-164 бет.

20. Kulmanova M.U., Sabirova R.A., Sayfullaeva S.A. Condition of pro-and antioxidant system of animals under salmonella infection // European journal of natural history. - Russia, 2013. - №1. –P. 23- 26.

21. Сабилова Р.А., Кульманова М.У., Сайдалиходжаева О.З. Состояние монооксигеназной системы слизистой кишечника в динамике развития хронического гелиотринового гепатита // Журнал научный фонд "Биология". - СПб, 2014. - №2. - С. 16-17.

22. Сабилова Р.А., Кульманова М.У., Ганиев А.К., Икрамов У.И., Сайдалиходжаева О.З. Состояние эндотелиальной функции в слизистой желудка и тонкого кишечника при сальмонеллезной инфекции у животных с патофизиологической моделью хронического гепатита// Научный журнал "Фундаментальные исследования". - Россия, 2014. - №10, Часть 8. - С. 1546-1551.

23. Сабилова Р.А., Кульманова М.У. Состояние цитокинового статуса при экспериментальном гелиотриновом гепатите // Журнал "Клиническая медицина Казахстана". – 2014. – Том 34, №4. - С. 46-49.

24. Kulmanova M.U., Sabirova R.A. State of gastric mucosa and small intestine nitroergic system during chronic heliotrine-induced hepatitis // The Advanced Science J. - USA, 2014. – Vol. 22. - P. 29-32.

25. Кульманова М.У., Сабилова Р.А. Повреждение мембраны микросом в динамике развития острого сальмонеллеза // Сбор. тез. «Экспериментальная и теоретическая биофизика». – Россия, 22-24 октября 2012. - С. 89-90.

26. Кульманова М.У. Результаты определения цитохрома С при развитии сальмонеллезной инфекции // Респ. научн.-практ. конф. молодых ученых «XXI век – интеллектуальной молодежи». – Ташкент, 2012. – С. 45.

27. Кульманова М.У., Сабилова Р.А., Юсупхўжаева Х.С. Изменение содержания показателей апоптоза при экспериментальной сальмонеллезной инфекции // Респ. научно-практ. конф. молодых ученых «XXI век – интеллектуальной молодежи». – Ташкент, 2012. – С. 45.

28. Кульманова М.У., Ильчибаева А.Б. Роль апоптоза в развитии сальмонеллезной инфекции // Дни молодых ученых. Матер. научн.-практ.конф. – Ташкент, 10-11 апрель 2012. - С. 13-14.

29. Кульманова М.У., Азизова Д.М. Антиоксидантная система при острой сальмонеллезной инфекции // Матер. Всеросс. научн.-практ. конф. с межд. участием «Актуальные вопросы медицинской науки». –Ярославль, 2013. – С. 64.

30. Кульманова М.У. Роль цитокинов в развитии хронического гелиотринового гепатита // Матер. междунар. научн.-практ. конф. "Иммунология – междисциплинарные проблемы" посвященной «Году здорового ребенка». Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. – Том 2, №3. - С. 297-299 (14.00.00; №3).

31. Кульманова М.У., Сабилова Р.А., Календарев А.Э. Изменение структуры слизистой желудка и кишечника при сальмонеллезной инфекции на фоне хронического гепатита // Обмен веществ при адаптации и повреждении, матер. XIII Росс. научн.-практ. конф. с междунар. участием. - Ростов-на-Дону, 16-17 мая 2014. - С. 58-63.

32. Ганиев А.К., Кульманова М.У., Юсупхўжаева Х.С. Состояние систем оксида азота в слизистой кишечника при хроническом гелиотриновом

гепатите // Матер. V международ. (XII итоговой) научн.-практ. конф. молодых учёных, посвященной 70-летию ЮУГМУ. - Челябинск, 2 октября 2014. - С.41-42.

33. Турсунов Д.Х., Кульманова М.У., Эрназаров Э.Ф. Изменение структурных компонентов слизистой кишечника при острой сальмонеллезной инфекции // Матер. V международ. (XII итоговой) научн.-практ. конф. молодых учёных, посвященной 70-летию ЮУГМУ. – Челябинск, 2 октября 2014. - С. 154-156.

34. Сабирова Р.А., Кульманова М.У. Влияние сальмонеллезной инфекции на показатели липидного обмена в слизистой желудка // Научная дискуссия: вопросы медицины. №2-3 (26): сб. статей по материалам XXXIV-XXXV междунар. заочной научн.-практ. конф. - М., Изд. «Международный центр науки и образования». - 2015. - С.112-115.

Автореферат “Тошкент Гиббиёт Академияси Ахборотномаси”
журнали тахририятида
тахрирдан ўтказилди (25 апрел 2016 йил)

Босишга рухсат этилди: 27.04.2016 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 5. Адади: 100. Буюртма: № ____.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ» ДУК