

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

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ ВА ЮҚУМЛИ
КАСАЛЛИКЛАР ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

МИРЗАЖОНОВА ДОНОХОН БАХОДИРОВНА

**ИЧ ТЕРЛАМА ОҚИБАТИДА ЎТКИР БАКТЕРИЯ ТАШУВЧАНЛИК
ШАКЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ
ВА УНИНГ СУРУНКАЛИ ШАКЛГА ЎТИШИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ–2020

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Мирзажанова Донохон Баходировна

Ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик
шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг
сурункали шаклга ўтишини олдини олиш..... 3

Мирзажанова Донохон Баходировна

Клинико-иммунологические аспекты формирования
острого бактерионосительства и предупреждение его
перехода в хроническое, в исходе брюшного тифа..... 31

Mirzazhonova Donokhon Bakhodirovna

Clinical- immunological aspect of acute
carriage forming and prevention of its transition in
chronic one in typhoid outcome..... 61

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 65

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

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МИКРОБИОЛОГИЯ ВА ЮҚУМЛИ
КАСАЛЛИКЛАР ИЛМИЙ-ТЕКШИРИШ ИНСТИТУТИ**

МИРЗАЖОНОВА ДОНОХОН БАХОДИРОВНА

**ИЧ ТЕРЛАМА ОҚИБАТИДА ЎТКИР БАКТЕРИЯ ТАШУВЧАНЛИК
ШАКЛЛАНИШИНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ЖИҲАТЛАРИ
ВА УНИНГ СУРУНКАЛИ ШАКЛГА ЎТИШИНИ ОЛДИНИ ОЛИШ**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

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

ТОШКЕНТ–2020

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2018.2.DSc/Tib319 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.immunology.uz) ҳамда «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Гулямов Нариман Гулямович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич
тиббиёт фанлари доктори

Мусабаев Эркин Исхакович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Козлов Виктор Константинович
тиббиёт фанлари доктори, профессор (Россия)

Етакчи ташкилот:

**“Федерал тиббий-биологик агентлик қошидаги
Болалар юқумли касалликлари илмий-клиник
маркази” Федерал Давлат бюджет муассасаси
(Россия Федерацияси)**

Диссертация ҳимояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2020йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Фуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Фуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2020 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2020 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Т.У. Арипова

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

З.С. Камалов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

У.П. Набиева

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда юқумли ва вирус касалликлар аҳоли орасида кун сайин ортиб бормоқда. Қорин тифи бўйича эндемик мамлакатлар бу «...эпидемиологик жиҳатдан сифатли ичимлик суви билан таъминлаш масаласи ҳал этилмаган, қониқарсиз коммунал-маиший шароитга эга аҳоли яшаш жойларидаги, иссиқ иқлимли ва аҳолининг санитармаданияти паст бўлган давлатлар бўлиб...»¹ бу муаммонинг долзарблигини белгилайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...ҳар йили дунёда 20 миллиондан ортик қорин тифи билан касалланишнинг янги ҳолатлари рўйхатга олинади, уларнинг 200 мингтаси ўлим билан яқунланади»². Қорин тифи кўпинча Осиё мамлакатларида кузатилади «...қорин тифи қайд қилинмаган мамлакатнинг ўзи йўқ...»³. Замонавий қорин тифи хасталигининг эпидемиологик хусусияти, кўплаб мамлакатларда қорин тифи билан касалланиш ҳолатларининг аксарияти ташқаридан олиб келинганлигидир. Ушбу йўналишда олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, «...аниқланган қорин тифи ҳолатларининг 60% қорин тифи билан касалланиш даражаси юқори бўлган мамлакатларга ташриф буюрган сайёҳлар томонидан олиб келинган, уларнинг 75% Ҳиндистон, Покистон ва Непалда бўлиб қайтган сайёҳлар орасида кузатилган»⁴. Қорин тифи қўзғатувчисининг сурункали ташувчанлик шаклланиш даражасининг кўтарилишга турғун мойиллиги ҳам хавф чақирмоқда. Ҳозирги кунда қорин тифи сурункали бактерия ташувчанлигига худудларда *S. typhi* сақланиб қолиши ва кўпайишига олиб келувчи сабаб сифатида қаралмоқда. Қорин тифи бугунги кунда аҳоли орасида қайт қилинадиган долзарб муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олишнинг таъсирини ҳамда қорин тифи касаллигининг клиник белгилари ва клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикаси хусусиятларини соғайиш билан тугалланганлар, шунингдек, бактерия ташувчанлик шаклланган беморларда кечадиган хусусиятларни асослашдан иборат. Соғайиш билан тугалланган ҳамда бактерия ташувчанлик шаклланган қорин тифи билан хасталанган беморларда цитокинлар IL-1, IL-10, TNF- α даражасини ҳамда қорин тифи билан хасталанган беморларда бактерия ташувчанлик шаклланиш мойиллигига IL-1 β rs1143627 ген полиморфизми таъсирини асослашдан иборат. Соғайиш билан тугалланиш ҳамда бактерия ташувчанлик шаклланишни қорин тифи

¹Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Козырева В.К. и др. Особенности брюшного тифа в Российской Федерации. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2012; (21): 101-8

²ЖССТнинг йиллик ҳаёбат маълумотлари, 2017

³WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. Foodborne diseases burden epidemiology reference group 2007–2015. Geneva: World Health Organization; 27 June 2016

⁴Weil, F.X., 2010

билан хасталанган беморларда П-10-1082 GA (rs1800896) ген полиморфизмига боғлиқлигини олдини олишга қаратилган самарали ташхислаш ва даволаш механизмларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, юқумли касалликларни тарқалиши олдини олиш ва асоратларини камайтириш «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»⁵ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ногиронлик ва ўлим сабабларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сонли «Шошилиш тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи⁶. Ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олишни баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим

⁵Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

⁶Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.lstmed.ac.uk, www.otago.ac.nz, www.ufl.edu, www.snu.ac.kr, www.ibis-sevilla.es, www.ox.ac.uk, www.umd.edu, www.unimelb.edu.au, www.uzh.ch, www.auf.edu.ph, www.lshtm.ac.uk, www.cam.ac.uk, www.duke.edu, www.nibmg.ac.in, www.nie.gov.in, www.sanger.ac.uk, www.cgu.edu.tw, www.infectology.uz сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

муассасаларида, жумладан: Liverpool School of Tropical Medicine, University of Oxford, London School of Hygiene & Tropical Medicine, University of Cambridge, The Wellcome Trust Sanger Institute (Буюк Британия); University of Otago (Янги Зеландия); University of Florida, University of Maryland, Angeles University Foundation, University of Duke (АҚШ); Seoul National University (Жанубий Корея); Institute of Biomedicine of Seville (Испания); University of Melbourne (Австралия); University of Zurich (Швецария); National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology (ICMR) (Ҳиндистон); University of Chang Gung (Тайван); Пастер номидаги эпидемиология, микробиология ИТИ (Россия), Марказий эпидемиология ИТИ (Россия), Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлари илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олишни баҳолаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: қорин тифи касаллигини олдини олишга қаратилган Ty21a оғиз орқали юбориладиган ва Vi парентрал юбориладиган вакцина ишлаб чиқилган (Liverpool School of Tropical Medicine (Англия); эндемик хусусиятга эга бўлмаган мамлакатларда иккиламчи гемофагоцитар лимфогистиоцитоз (sHLH) қорин тифи мулоқатда бўлган (TF) ривожланиши ва унинг оғир асоратлари исботланган Institute of Biomedicine of Seville (Испания); хлорфеникол ишлатмаслик, ампициллин, котримоксазол, фторхинолон и цефалоспоринларнинг учинчи авлодини қўллаш билан биргаликда, ципрофлоксацин ва цефтриаксонни қисқа муддатда даволашда фойдаланиш самарадорлиги исботланган Seoul National University (Жанубий Корея)); қорин тифининг эпидемиологик минтақаларида қорин тифининг молекуляр ва оралик хусусиятлари исботланган University of Cambridge (Комбоджи); сурункали С гепатитнинг генлар полиморфизми асосида клиник кечиш жараёнининг янги генетик маркерлари ишлаб чиқилди (Department of Internal Medicine (Taiwan); University of Medical Sciences (Эрон); Instituto de Biomedicina de Sevilla (Испания); қорин тифи ва салмонеллез инвазиясида VAC14 генетик ўзгарувчанлигини холестерин регуляциясида инсон омилининг бошқарувчанлиги исботланган Duke University (Англия); қорин тифи билан хасталанган беморларнинг GyrA ser83 ва ParCtp106 *Salmonella enterica* Serovar Typhi генларининг мутацияси исботланган National Institute of Epidemiology (ICMR) (Ҳиндистон); ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олиш механизмлари ишлаб чиқилган Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлари илмий – амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон).

Дунёда ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олишни илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор

йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, соғайиш билан тугалланиш ҳамда бактерия ташувчанлик шаклланишини қорин тифи билан хасталанган беморларда TNF-G 308A ген полиморфизмига боғлиқлигини асослашга қаратилган механизмларни ишлаб чиқиш; қорин тифи тугалланиш оқибатида бактерия ташувчанлик шаклланишини олдини олиш ва олдиндан ахборотлаш мезонларини ишлаб чиқишни такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўткир бактериал ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик ва генетик жиҳатлари ҳамда қорин тифининг тугалланиш оқибатида сурункалига ўтишини олдини олиш муаммолари бўйича сўнгги йилларда бир неча илмий тадқиқотлар мустақил ҳамжамият мамлакатларида олиб борилди (Коваленко А.Н. ва бошқ., 2007; Волжанин В.М. ва бошқ., 2009; Кафтырева ЛА. ва бошқ., 2012). Кўп сонли замонавий изланишларга кўра, цитокинлар ишлаб чиқарилишининг генетик детерминирланган гипер- ёки гипо- ҳолати иммун жавоб сифатига, цитокинларнинг алоҳида полиморфизм генлари юқумли касалликларнинг оғирлик даражаси, давомийлиги ва тугалланиш оқибатлари билан боғлиқ (Притулина Ю.Г., 2014; Акбиева Д.С., 20017; Gopal M. At all.,2016). Ўткир юқумли касалликларнинг турли хил тугалланиш оқибатларини ахборотлаш масаласини дунё бўйича амалий ҳал этишга йўналтирилган илмий тадқиқотларда бир қатор илмий-амалий натижаларга эришилган, маълумки, ўткир юқумли касалликлар тугалланиш оқибатларини шаклланишида касаллик асосида ётувчи иммунологик реактивлик ҳолати муҳим аҳамият тутаяди, жумладан, инфекция билан зарарланиб бўлгандан кейин хужайраларнинг цитокинларни ишлаб чиқариш хусусиятини тикланиши (Акбиева Д.С., 2017; Балпанова Г.Т., Шортанбаев А.А., Талгатбекова Д.Ж., 2017; Железникова Г.Ф., 2008).

Ўзбекистонда ичак инфекцияларнинг эпидемиологияси, уларни ташхислаш ва даволаш борасида қатор илмий ишлар олиб борилмоқда (Ахмедова М.Д., Маткаримов Б.Д., 2006; Даминов Т.А. ва бошқ., 2010; Туйчиев Л.Н. ва бошқ., 2013) бироқ, ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олишга қаратилган ишлар бажарилмаган.

Оғир яллиғланиш жараёнларини ривожланиш хавфи IL-2 генининг GG (T-330G); IL-4 генининг CT ва TT (C-590T), IL-10 генининг AA (C-592A); TNF- α генининг GA ва AA (G-308A); TGF- γ генининг TT (C-509T) ва IFN- γ генининг AA (+874A/T) генотиби билан боғлиқ (Näsström E. at all., 2018; Chin K.C.J., at all., 2017; Di Domenico E.G., at all., 2017; Datta M., at all., 2017). Шу муносабат билан, ушбу касалликларнинг ривожланишига ёрдам берадиган генетик, шу жумладан иммуногенетик омилларни, уларнинг прогрессив йўналишини ва салбий натижаларини аниқлашга қаратилган ишлар бугунги кунда шак-шубҳасиз, долзарбдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-

текшириш институтинингилмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ Ф–6–СС–1–73326 «Бактериал ичак инфекцияларининг чўзилган ва сурункали шаклда кечиши патогенези механизми ва сабабини аниқлаш» (2012–2016 йй.) лойихаси доирасида бажарилган

Тадқиқотнинг мақсади ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклга ўтишини олдини олишни такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

қорин тифи клиник белгилари ва клиник-лаборатор кўрсаткичлар динамикаси хусусиятларини соғайиш билан тугалланган ҳамда бактерия ташувчанлик шаклланган беморларда баҳолаш;

соғайиш билан тугалланган ҳамда бактерия ташувчанлик шаклланган қорин тифи билан хасталанган беморларда цитокинлар (IL-1, IL-10, TNF- α) даражасини баҳолаш;

қорин тифи билан хасталанган беморларда бактерия ташувчанлик шаклланиш мойиллигига IL-1 rs1143627 ген полиморфизми таъсирини баҳолаш;

соғайиш билан тугалланиш ҳамда бактерия ташувчанлик шаклланишни қорин тифи билан хасталанган беморларда IL-10–1082 GA (rs1800896) ген полиморфизмига боғлиқлигини баҳолаш;

соғайиш билан тугалланиш ҳамда бактерия ташувчанлик шаклланишини қорин тифи билан хасталанган беморларда TNF–G 308A ген полиморфизмига боғлиқлигини баҳолаш;

қорин тифи тугалланиш оқибатида бактерия ташувчанлик шаклланишини олдини олиш ва олдиндан ахборотлаш мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Ўзбекистон Республикасининг турли ҳудудларида (Тошкент шаҳри, Тошкент вилояти, Сурхандарё вилояти, Қашқадарё вилояти, Жиззах вилояти) яшовчи 18 ёшдан 62 ёшгача бўлган ич терлама билан касалланган беморлар $n=41$, Самарқанд вилоятидаги сурункали бактерия ташувчанлар $n=84$, назорат гуруҳи $n=91$ беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида бемор ва бактерия ташувчилар қони ва зардоби молекуляр-генетик тадқиқотлар учун, ахлати S.Typhi тоза култураси аниқлашучун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда клиник, иммунологик, эпидемиологик, бактериологик, серологик, молекуляр-генетик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор ич терлама бактерия ташувчанлик ривожланишида IL-1 ва TNF- α яллиғланишга хос цитокинларининг аҳамияти ва қорин тифи клиник кечиши ривожланиши патогенетик механизмлари молекуляр даражада исботланган;

илк бор қорин тифида сурункали кечиши ва бактерия ташувчанлик ривожланишида IL-1 (G1082A), IL-10 (T31C) ва TNF- α (G308A) генларининг

аллел вариантлари ва генотиплари учраши даражасига боғлиқлиги аниқланган;

илк бор ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланиши ва унинг сурункали шаклга ўтишида иштирок этувчи полиморфизмларининг ўзбек миллатига хос комбинациялари (rs1143627, rs1800896, G308A) аниқланган;

қорин тифи билан оғриган ва сурункали ташувчанлик шаклланган беморлар гуруҳлар қиёсий таҳлилида IL-1 rs1143627 гени полиморфизмининг салбий позицияларидаги С/С генотиплари бўйича тескари фарқлар аниқланган;

илк бор қорин тифининг турли клиник даврларида яллиғланишга хос ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорининг ўзгариш динамикаси хусусиятларига боғлиқ касалликнинг турли хил тугалланиш оқибатлари эҳтимолини ахборотлаш мезонлари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот касаллик ривожланишидан олдин қорин тифининг клиник кечиши ва ташувчанлик ривожланишини ахборотлаш, таххислаш самарадорлигини ошириш, касаллик ривожланишидан аввал даво-профилактик чораларни ишлаб чиқилган;

ишлаб чиқилган мезонлар қорин тифининг эрта босқичларида касаллик кечишини, тугалланиш оқибатида бактерия ташувчанлик ривожланиш хавф даражасини ахборотлаш ҳамда унинг олдини олиш учун профилактик чораларини қўллаш имконини берган;

бактериологик ва ПЗР усуллари ёрдамида қорин тифининг ўткир шакли аниқланган беморларда касалликнинг клиник кечиш хусусиятлари ва ўзаро фарқлари аниқланган;

ўзбек популяциясида қорин тифи билан зарарланиш эҳтимолини оширувчи цитокингенлари полиморфизми аниқланган;

қорин тифи билан оғриган беморлар гуруҳчасида TNF- α полиморфизм rs1800629 гени юқори бўлиб, унинг мустақил аҳамияти ҳамда ушбу касалликнинг ривожланишини ахборотлашда энг самарадорлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, сув намуналари сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, эпидемиологик, бактериологик, серологик, молекуляр-генетик ва статистик усуллар асосида ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олишнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ўзбек популяциясида қорин тифи ва уни сурункали шаклга ўтишида аҳамиятли бўлган етакчи цитокинлар ҳамда ушбу

цитокинларга хос генларни полиморфизмларини баҳолаш тартибининг назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган мезонлар касаллик тугалланиш оқибатини олдиндан ахборотлаш ҳамда қорин тифини ўткир кечиш даврида бактерия ташувчанлик шаклланишини олдини олиш чораларини қўллашга имкон берганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклига ўтишини олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Қорин тифида буйрак усти беши етишмовчилигининг ривожланишини ахборотлаш ва олдини олиш усули» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 20 июндаги 8н-з/152-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома қорин тифида буйрак усти беши етишмовчилигининг ривожланишини эрта ташхислашни ахборотлаш ва олдини олишга хизмат қилган;

«Қорин тифи тугалланиш оқибатларини эрта ахборотлаш мезонлари самарадорлиги» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 20 июндаги 8н-з/152-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома қорин тифи тугалланиш оқибатларини эрта ахборотлашда ишлаб чиқилган мезонлар самарадорлигини баҳолашга хизмат қилган;

ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатлари ва унинг сурункали шаклга ўтишини олдини олишни баҳолаш бўйича чора-тадбирларни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институти ва Самарқанд вилояти юқумли касалликлар шифохонаси клиник амалиётларига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 2 октябрдаги 8н-з/122-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар касалликни эрта ташхислаш, ич терлама оқибатида ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик жиҳатларини баҳолаш, қорин тифининг кенг тарқалган эндемик худудларида дудоденал зондлаш асосида ўт сафро ва ахлатни бактериал текшириш орқали касалликни эрта ташхислаш, касаллик асоратларини камайтириш билан тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 11 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 6 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 36 та илмий иш, шулардан 1 та монография, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, еттига боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 200 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, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Қорин тифи тугалланишида бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик қирралари»** деб номланган биринчи бобида қорин тифи ривожланиши ва кечиши хусусиятлари тўғрисида замонавий тушунчалар таҳлил этилган. Ўткир бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик ва генетик қирралари ҳамда уни сурункали бактерия ташувчанликка ўтишини олдини олиш, иммун жавоб амалга оширилишида интерлейкинларнинг ўрни муаммоси бўйича замонавий маълумотлар келтирилган, юқумли касалликлар патогенезида молекуляр-генетик механизмлар, цитокинларнинг ген полиморфизми тўлиқ ёритилган. Касаллик кечишини таҳлил этиш, касаллик тугалланиш оқибатларини ахборотлаш ҳамда даволаш тактикасини танлаш имкониятларига кўра цитокинлар тўғрисидаги генетик маълумотлар юқумли касалликлар ривожланишини ахборотлашда зарур ва фойдали бўлиши мумкинлиги кўрсатилган.

Диссертациянинг **«Қорин тифи тугалланишида бактерия ташувчанлик шаклланишининг клиник-иммунологик қирраларини текшириш усуллари»** деб номланган иккинчи бобида кузатилган беморларнинг умумий тавсифи келтирилган. Беморлар эпидемиологик, клиник, бактериологик, серологик текширув усуллари билан касаллик динамикасида комплекс равишда текширилди: касалхонага келганда ва чиқарилишдан аввал. Қорин тифи билан касалланган беморларда антителогенез интенсивлиги эритроцитар суюқ Vi-антиген, қорин тифига қарши эмланганларда эса эритроцитар суюқ O-антиген (қўлланилган қорин тифига қарши эмдори Vi-антиген тутмайди) диагностикаси билан БГАР (бевосита гемагглютинация реакцияси) усулида баҳоланилди.

Периферик қон зардобиди цитокин спектри аниқланди. Яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар ҳамда интерферонлар даражаси «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск 2012-2016 йй. синама-тизимини қўллаган ҳолда иммунофермент таҳлил усулида ўтказилди.

TNF- α нинг rs1800629 (G-308A) гени, IL-10 нинг rs1143627 (T31C) гени ҳамда IL-1 β нинг rs1800896 (G1082A) генларининг молекуляр-генетик

текшируви ЎзР ССВ гематология ва қон қуйиш ИТИ, молекуляр тиббиёт ва хужайравий технология бўлимида бажарилди (бўлим бошлиғи, проф. Каримов Х.Я.).

«Control» танлангани 91 нафар ўзбек миллатига оид, ёш ва жинс бўйича асосий гуруҳга мувофиқ келувчи шартли-соғлом донорлар ташкил этди ($p > 0,05$). Ушбу танланмага танлашнинг асосий мезонларига этник мансублик (ўзбеклар, $41,1 \pm 17,2$ ёш), қариндошлик алоқаси, бактериал ёки вирусли касалликларининг, жумладан ҚТ йўқлиги кирди.

Олинган рақамли материалларга Pentium-4 да «Microsoft Excel»2003 (XP) дастурини қўллаган ҳолда статистик ишловнинг берилган вазифаларидан фойдаланиб, вариацион статистика усулида ишлов берилди. Вариацион параметрик ва нопараметрик статистика усулидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Қорин тифи билан касалланган беморлар ва ташувчиларнинг клиник-лаборатор тавсифи**» деб номланган учинчи бобида қорин тифи билан касалланган беморларнинг клиник-лаборатор тавсифи, қорин тифи билан касалланган беморларда клиник симптомларнинг учраш даражаси ва тавсифи, қорин тифи асоратлари клиник белгиларининг учраш даражаси ва тавсифи, қорин тифи билан касалланган беморлардан ажратиб олинган *S. typhi* штаммининг хусусиятлари келтирилган.

Қорин тифи ўртача оғир ва оғир кечган 41 нафар беморлар касаллик тарихи ретроспектив таҳлил этилган. Барча беморлар – 2016-2018 йиллар мобайнида Ўзбекистон Республикасининг турли хил ҳудудларида яшовчи инсонлар бўлишган.

«Қорин тифи» (ҚТ) ташхиси ЎзР ССВ нинг 25.03.2015 йилдаги «Республика аҳолиси ўртасида қорин тифи, паратиф ва бошқа сальмонеллелар ҳамда ўткир ичак касалликларига қарши чора-тадбирларни такомиллаштириш» номли №122 Буйруққа ҳамда бактериологик ва серологик текширув натижаларига асосланиб тасдиқланди.

Беморлар эпидемиологик, клиник, бактериологик, серологик усуллар ёрдамида комплекс текширувдан касаллик динамикасида ўтказилди: касалхонага келганида ва чиқишдан аввал. Касалхонадан чиқарилиш вақтида ҚТ реконвалесцентларида клиник белгилари йўқотилган, копрокультура, гемокультура ва биликультурада *S.typhi* аниқлаш бўйича бактериологик текширувда манфий натижа кузатилган ҳолатларда соғайиш қайд этилди.

Кузатувдаги беморларнинг 32 (78,0%) нафарида касаллик ўткир бошланган, 9 (22,0%) нафарида касаллик клиник симптомларини аста-секин кучайиб бориши кузатилган. Беморларнинг фақат 6 (14,6%) нафарида касалликнинг рецидивланиб кечиши, қолган 35 (85,4%) нафарида эса циклик кечиши хос бўлди. 16 (39,0%) нафар беморларда касаллик оғир ва 25 (61,0%) нафарида – касаллик ўртача оғир шаклда кечди.

Беморларнинг ўртача ёши $30,8 \pm 4,4$ ёшни ташкил этди.

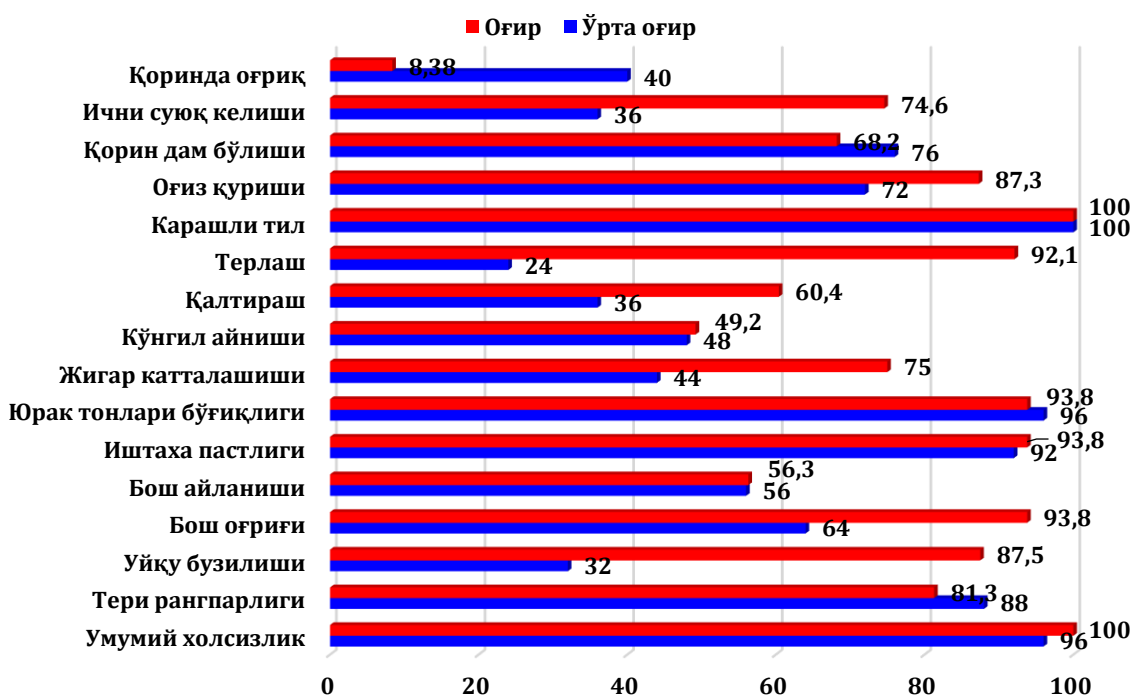
53,7% беморларда зарарланишнинг турли хил омиллари, жумладан 17,1% беморлар анамнезида қорин тифи билан касалланган беморлар билан алоқа бўлган. 46,3% беморларда эса эпидемиологик анамнез аниқланмаган.

96,0% ўртача оғир ҳамда 75,0% оғир шаклдаги беморларда турли хил даражадаги камқонлик аниқланган, касалликнинг оғир шаклида 3 даражадаги камқонлик 2,7 мартаба кўпроқ кузатилди.

Касалликнинг клиник белгилари тахлили ўтказилганида, касалликнинг ўртача оғир шаклида умумий ҳолсизлик – 24 нафар беморларда (96,0%), тери қопламлари рангпарлиги – 22 нафар беморларда (88,0%), бош оғриғи 16 нафар (64,0%), бош айланиши – 14 та беморларда (56,0%), барча беморларда тилнинг караш билан қопланганлиги, иштаха пастлиги – 23 та беморларда (92,0%), юрак тонларининг бўғиқлиги 96,0% ҳамда беморларнинг ярмидан кўпида қорин дам бўлиши – 20 (80,0%) та беморларда рўйхатга олинди.

Қуйидаги бегилар эса нисбатан кам хос бўлди: уйқу бузилиши (32,0±1,1%), жигар ўлчамларининг катталашиши (44,0±1,3%), қалтираш (36,0±1,2%), кўнгил айнаш (48,0±1,3%), қоринда оғриқ (40,0±1,2%), ич бузилиши (36,0±1,2%).

Касалликнинг оғир шаклида касаллик қалтираш (56,3±1,9%), бош оғриғи (93,8±2,4%) билан ўткир бошланди (100%). Қорин тифининг асосий барча симптомлари яққол намоён бўлди (интоксикация, ошқозон-ичак трактининг зарарланиши ва ҳ.к.) (1-расм).



1-расм. Қорин тифининг ўртача оғир ва оғир шакллари клиник симптомлари

Касалликнинг авж олиш даврида кузатувдаги барча беморларга юқори ҳарорат, уйқу бузилиши, бош оғриғи хос бўлди. Ушбу даврда ошқозон ичак тракти томонидан қуйидаги симптомлар хос бўлди: оғиз қуриши (87,5±2,3%), тилни караш билан қопланганлиги (100%), қорин дам бўлиши (81,3±2,2%), кўп ҳолатларда ўнг ёнбош соҳасида оғриқ (81,3±2,3%), диарея (62,5±2,0%).

Беморларнинг катта қисмида яққол гепатомегалия аниқланди (12; 75,0±2,2%). Юрак қон томир тизими томонидан беморларнинг катта қисмида артериал гипотензия (56,3±1,9%), нисбий брадикардия (18,8±1,1%) ва юрак тонлари бўғиқлиги (93,82,4%) кўринишида ўзгаришлар кузатилди.

Қорин тифи ўртача оғир шаклидаги беморларда гемограмма кўрсаткичларини касаллик динамикасига боғлиқ равишда қиёсий тахлилида гемоглобин (мувофиқ равишда 86,71±1,96 г/л ва 93,9±1,88 г/л) ва эритроцит (мувофиқ равишда 3,04±0,05 ва 3,15±0,05) кўрсаткичларини назорат гуруҳига нисбатан касалликнинг авж олиш даври билан бир қаторда реконвалесценция даврида ҳам сезиларли пасайиши аниқланди.

Шу билан бир қаторда ЭЧТ статистик ишонарли пасайиши (касалликнинг авж олиш даврида 11,23±0,96 мм/соат ва реконвалесценция даврида 8,39±0,73 мм/соат, $P < 0,05$) фонида лейкоцитлар ва лимфоцитлар даражасини сезиларсиз пасайиши кузатилган.

Маълумотлар тахлиliga кўра, касалликнинг асоратлари ва рецидивланиши оғир шаклдаги беморларда рўйхатга олинган ва ушбу беморларда яққол интоксикация натижасида юзага келган. Ичакдан қон кетиши (1), ичак перфорацияси (1) ва перитонит (2) каби асоратлар кам ҳолатларда юзага келди (мувофиқ равишда 6,25±0,62% ва 12,5±0,88% беморларда).

Шундай қилиб, оғир шаклдаги қорин тифида яққол интоксикация натижасида клиник асоратлар ва рецидивлар шаклланиш даражаси устунлик қилди ҳамда бактерия ташувчанлик ривожланишининг даракчиси бўлди.

Қорин тифи тугалланиш оқибатларига боғлиқ равишда клиник-лаборатор кўрсаткичларнинг ретроспектив тахлили касаллик динамикасида ўтказилди. Ўткир реконвалесцент бактерия ташувчанлик шаклланиши билан яқунланган ўткир кечишли қорин тифида гемокультурада *S.typhi* ўсиш даражаси тугалланиш оқибати соғайиш бўлган беморларга нисбатан бир неча бор юқори (31,25%), биликультурада эса статистик ишонарли ва сезиларли даражада юқори (37,5%) бўлди. *S.typhi* ни гемокультурада, айниқса, биликультурада энг эрта аниқланиши *S.typhi* ичак шиллиқ қавати химоя-барьер механизмларини эрта енгиб ўтганлиги, эрта ривожланган бактеримия ҳамда кўзғатувчини ўт йўлларида тушганлигидан далолат беради. Қорин тифи тугалланиш оқибатлари турлича бўлган беморларда ажратиб олинган *S.typhi* хусусиятларини аниқлаш, касалликнинг ўткир даврида ўт суюқлигида *S.typhi* ажратиб олиниши бактерия ташувчанлик шаклланиш жараёнини тугалланганлик хавф кўрсаткичи эканлигини хулоса қилиш имконини беради.

Кузатувдаги беморларда қорин тифи ташхисини тасдиқлашда қўлланилган асосий текширув усуллари бактериологик ва серологик бўлди.

Кузатувдаги 41 нафар беморларнинг барчасида гемокультура натижаси ижобий бўлди, уларнинг 35 нафарида касалликнинг ўртача оғир ва 6 нафарида оғир шакллари ташхисланди.

Диссертациянинг «Касалликнинг турли хил кечиш вариантлари бўлган қорин тифи билан касалланган беморларда цитокин статуси

кўрсаткичларининг динамикаси» деб номланган тўртинчи бобида 41 нафар ўткир қорин тифи билан касалланган беморларда касаллик динамикасида (авж олиш даври, эрта ва кечки реконвалесценция) яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар - IL-1 β , TNF- α ва IL-4, IL-10 ишлаб чиқарилиши даражасини аниқлаш бўйича ўтказилган текширув натижалари келтирилди.

Беморлар периферик қонда интерлейкинлар миқдори касалликнинг авж олиш даври (2-хафта), эрта (4-хафта) ва кечки реконвалесценция (касалхонадан чиқишдан олдин) даврларида ўрганилди. 24 нафар соғлом кишилар кўрсаткичлари назорат сифатида хизмат қилди.

Касалликнинг авж олиш даврида ўткир қорин тифи билан касалланган беморлар қон зардобида олинган натижаларнинг тахлилида яллиғланиш олди цитокинлари миқдорини меъёрга нисбатан мувофиқ равишда 18,5 ва 19,4 баробарга ошишини аниқладик: IL-1 β (26,39 \pm 1,42 пг/мл, меъёр - 1,43 \pm 0,08 пг/мл) ва TNF- α (28,90 \pm 0,78 пг/мл, меъёр - 1,49 \pm 0,18 пг/мл).

Касаллик белгиларини регрессияланиши билан ушбу цитокинлар концентрациясини ҳам пасайиши кузатилди (IL-1 β эрта реконвалесценцияда 18,00 \pm 0,20 гача, кечки - 8,56 \pm 0,43 пг/мл гача; TNF- α – эрта – 20,80 \pm 0,21 пг/мл ва кечки реконвалесценцияда 9,10 \pm 0,45 пг/мл). Шунга қарамасдан, кечки реконвалесценция даврида яллиғланиш олди медиаторларининг миқдори соғлом кишилар кўрсаткичларига нисбатан ишонарли даражада юқорилигича қолди.

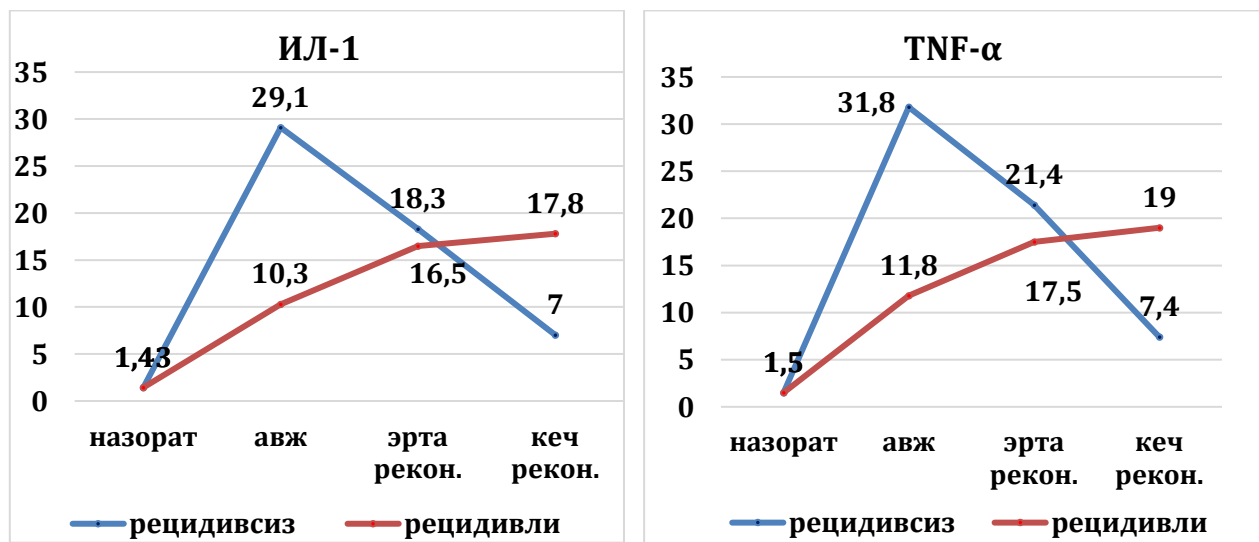
Яллиғланишга қарши медиаторлар концентрацияси тахлиliga кўра, касалликнинг барча даврларида қон зардобида IL-4 ва IL-10 қиймати ишонарли равишда юқори бўлди ҳамда симптомларни пасайиш даврида энг юқори чўққига етди ($p < 0,05$) (IL-4 - 8,19 \pm 0,40 пг/мл, меъёр 2,67 \pm 0,10 ва IL-10 - 8,37 \pm 0,27, меъёр 2,31 \pm 0,12 пг/мл, IL-4 эрта реконвалесценция даврида 17,54 \pm 0,16 гача ва кечки - 25,86 \pm 0,12 пг/мл; TNF- α – эрта – 18,14 \pm 0,19 пг/мл ва кечки реконвалесценция даврида 32,26 \pm 0,17 пг/мл.). Буни яллиғланиш медиаторларининг юқори қийматига нисбатан организмнинг компенсатор (ҳимоя) реакцияси билан тушунтирилади.

Шундай қилиб, касалликнинг ўткир даврида яллиғланиш олди цитокинлари IL-1 β ва TNF- α миқдори клиник белгилар яққол намоён бўлган даврда максимал даражага етди. Шунга қарамасдан, яллиғланиш жараёни сўниши ва клиник соғайишга қарамасдан цитокинлар даражаси юқорилигича қолди ва бу бизнинг фикримизча, сақланиб қолган антигенемиядан (аллергия) далолат беради. Шуни ҳам таъкидлаш лозимки, ўткир қорин тифи инфекциясида IL-1 β ва TNF- α миқдорининг ўзгариши бактериал инфекция “ўткир босқичи” га ўхшаш, касалликнинг ўткир даврида яллиғланиш олди цитокинлари даражаси максимал даражада ошади. Касалликнинг авж олиш даврида IL-1 β ва TNF- α миқдорининг ортиши фаол антибактериал ҳимоя шалланишидан далолат беради, чунки ушбу цитокинлар нейтрофиллар, цитотоксик лимфоцитлар, табиий киллерларнинг фаоллашишини, фагоцитозни ишга туширувчи рецепторлар экспрессиясини оширишни, яллиғланиш ўчоғига иммунокомпетент ҳужайралар миграциясини

таъминлайди. Шунга қарамасдан, эрта реконвалесценция даврида баъзи беморларда цитокин даражасини юқориликча қолиши сақланиб қолган антигенемия ва ҳимоя механизмларини нотўлиқлигидан далолат беради, бу эса кейинчалик рецидивлар ривожланишига олиб келади (Жаров М.А., Горницина М.И. 2006).

Беморларда яллиғланиш олди ва яллиғланиш интерлейкинларининг динамикада индивидуал қийматларининг таҳлилида олинган натижаларга асосланиб, касаллик давомида рецидивлар ва асоратлар кузатилган беморлар гуруҳини ажратиш имконини берди.

Рецидив ривожланган беморларда касалликнинг авж олиш даврида яллиғланиш олди цитокинларининг миқдори рецидив кузатилмаган беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли кам ошиши кузатилган (IL-1 – 2,8 баробарга, TNF-α – 2,7 баробарга), шу билан бир қаторда, рецидив кузатилмаган беморларда ушбу цитокинлар касалликнинг эрта ва кечки реконвалесценция даврида пасайиши кузатилди (авж олиш даврида – IL-1 $29,1 \pm 1,1$ пг/мл, эрта реконвалесценцияда – $18,26 \pm 0,2$; кечки реконвалесценцияда $7,0 \pm 0,1$ ҳамда авж олиш даврида TNF-α – $31,83 \pm 0,2$, эрта ва кечки реконвалесценция даврида мувофиқ равишда $21,4 \pm 0,2$ ва $7,4 \pm 0,2$ пг/мл, $p < 0,05$), рецидив кузатилган беморларда эса қийматларнинг кейинчалик ҳам ошиши кузатилди (IL-1 – авж олиш даврида $10,3 \pm 0,2$ пг/мл, эрта реконвалесценция даврида – $16,5 \pm 0,3$; кечки реконвалесценция даврида $17,8 \pm 0,1$ ҳамда авж олиш даврида TNF-α – $11,8 \pm 0,2$, эрта ва кечки реконвалесценция даврида мувофиқ равишда $17,5 \pm 0,2$ ва $19,0 \pm 0,3$ пг/мл, $P < 0,05$), кечки реконвалесценция даврида қийматлар назорат қийматлари билан бир қаторда рецидив кузатилмаган беморлар кўрсаткичларидан кескин фарқ қилди (2-расм).



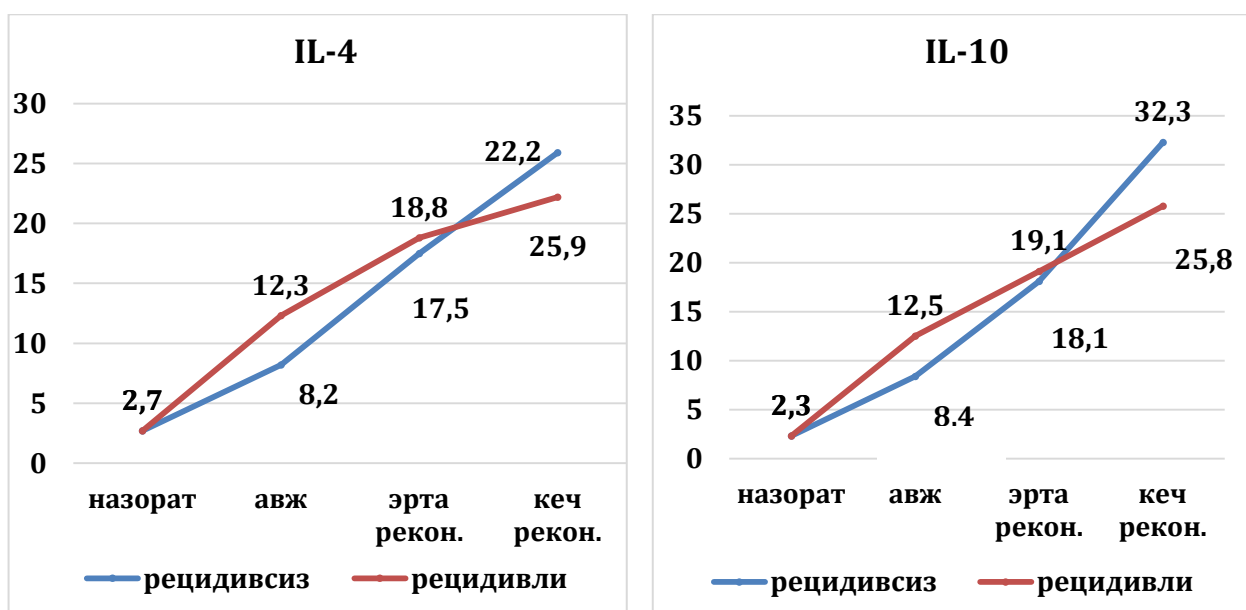
2-расм. Қорин тифи кечишининг турли хил вариантларида ИЛ-1 ва TNF-α кўрсаткичларини динамикада ўзгариши

Касаллик кечишига боғлиқ равишда яллиғланишга қарши цитокинлар қийматининг ўзгариши таҳлил этилганида динамикада сезиларли фарқлар аниқланмади, аммо шуни таъкидлаш лозимки, касалликнинг кечки

реконвалесценция даврида қийматлар рецидив кузатилмаган беморларга нисбатан ишонарли равишда кам яққолликка эга бўлди (3-расм).

Яллиғланиш олди (ИЛ-1, TNF- α) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинлар қийматлари ўртасидаги баланс кўп ҳолатларда инфекция жараённинг кечиши ва тугалланиш оқибабини белгилайди. Ўткир қорин тифи билан касалланган беморларда инфекция жараён динамикасида яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар нисбатини қиёсий таҳлил этдик.

Беморлар кузатуви шунга кўрсатдики, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-1, IL-4, IL-10 и TNF- α) динамикаси қонуният бузилиши бўлган беморларда касалликнинг рецидивланиб кечиши ёки асоратлар ривожланиши кузатилди (14,6%), беморларнинг қолган қисмида эса яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар динамикаси аниқ бир қонуниятга мувофиқ келди.



3-расм. Қорин тифи кечишининг турли хил вариантларида IL-4 ва IL-10 қийматининг ўзгариш динамикаси

Қорин тифи билан касалланган беморлар периферик қон зардобида цитокинлар миқдорининг ўзгариши бўйича олинган натижалар таҳлиliga асосланиб қуйидаги қонуниятларни келтириш мумкин. Қорин тифи ўткир кечган ҳамда соғайиш билан яқунланган беморларда касалликнинг авж олиш даврида яллиғланиш олди бош цитокинлари (IL-1 ва TNF- α) даражаси сезиларли ошди, бу эса патогенга қарши иммун тизимининг меъёрий адекват реакцияси, кейинчалик унинг элиминациясидан далолат беради. Патоген йўқотилганидан сўнг уларнинг даражаси пасая борди ҳамда тuzалаётган беморда иммун тизимининг қайта фаоллашишига зарурат бўлмади. Ушбу беморлар гуруҳида иммунорегулятор цитокин IL-4 ҳамда яллиғланишга қарши IL-10 цитокин касалликнинг авж олиш даврида сезиларли ошмади ҳамда инфекцияга қарши иммунитетнинг тўғри ривожланишига тўсқинлик қилмади.

Касаллик тугалланиш оқибати ўткир бактерия ташувчанлик бўлган бошқа гуруҳдаги беморлар периферик қон зардобиди яллиғланишга қарши цитокинлар касалликнинг авж олиш даврида тугалланиш оқибати соғайиш билан яқунланган беморларга нисбатан пасайиши кузатилди, бу эса ўз навбатида иммун тизимини етарлича фаоллашмаганлигини, патоген бактерияни етарлича назорат қилинмаганлигидан ташувчанлик шаклланишидан далолат беради. Соғайган беморлардан фарқли равишда бактерия ташувчанлик шаклланиши билан тугаган беморларда тузалаганларга қараганда барча текширилаётган цитокинлар даражасининг аста-секинлик билан ошиши кузатилиб, бу эса организмда патогенни мавжудлигини ва иммун тизимини фаоллашишда давом этаётганлигидан далолат беради. Беморларнинг ушбу гуруҳида IL-4 ва IL-10 юқори даражаси гиперяллиғланиш реакцияларини чегараланмаслигига олиб келади, уларнинг пасайиши эса иммун тизимини, жумладан Th1 фаоллиги билан боғлиқ бўлган инфекцияга қарши иммунитетни адекват ишлашига сабаб бўлади. Дархақиқат, тугалланиш оқибати соғайиш ва бактерия ташувчанлик шаклланиши бўлган иккала гуруҳларда ҳам IL-4 и IL-10 даражасини ошиши аниқланди. Аммо, тугалланиш оқибати соғайиш бўлган беморларда бу патоген йўқотилганидан сўнг иммун тизимининг ортиқча фаоллашишини чегаралаш мақсадида иммунорегуляциянинг меъерий жараёни билан боғлиқ. Бактерия ташувчанлик шаклланган беморларда эса аксинча, IL-4 ва IL-10 даражасини давомий кўтарилиши иммуносупрессия ривожланишига ва организмда патогенни узок вақт айланиб юришига олиб келади.

Яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар нисбатининг IL-1/IL-4 ва IL-1/IL-10 тахлилида касалликнинг турли хил кечиш вариантларида динамикада сезиларли фарқ аниқланди. TNF- α /IL-4 ва TNF- α /IL-10 интерлейкинлар индексининг ўртча кўрсаткичи йўналиши ва яққолиги касалликнинг турли хил кечиш вариантларида сезиларли фарқ қилди. TNF- α /IL-4 нисбати рецидив кузатилмаган беморларда касалликнинг авж олиш даврида, шунингдек эрта реконвалесценция даврида ишонарли ва турғун равишда камайди ҳамда кечки рековалесценция даврига келиб меъерий кўрсаткич қийматларига етди ($6,78 \pm 0,78$; $1,22 \pm 0,01$ ва $0,29 \pm 0,01$, назоратга мувофиқ равишда $0,57 \pm 0,05$, $P < 0,05$), рецидивлар кузатилган беморларда эса ушбу кўрсаткичларни касаллик кечиши давомида ошиши, кечки реконвалесценция даврига келиб ушбу цитокин нисбати қийматининг назорат гуруҳига нисбатан 1,5 баробарга юқори бўлиши кузатилди (мувофиқ равишда $10,38 \pm 4,59$; $0,93 \pm 0,02$ ва $0,86 \pm 0,02$, $P < 0,05$). Худди шундай ўзгариш TNF- α /IL-10 цитокинлар нисбати рецидив кузатилмаган беморлар (мувофиқ равишда $7,80 \pm 1,15$; $1,18 \pm 0,01$ ва $0,23 \pm 0,01$, ($P < 0,05$)) ҳамда рецидив кузатилган беморлар динамикасига (мувофиқ равишда $9,76 \pm 4,27$; $0,92 \pm 0,02$ ва $0,74 \pm 0,02$, ($P < 0,05$)) ҳам хос бўлди. Рецидив кузатилмаган беморларда кечки реконвалесценция даврига келиб TNF- α /IL-10 цитокинлар нисбатининг меъёр даражасига етилиши кузатилди ($0,23 \pm 0,01$ назоратда $0,31 \pm 0,04$), рецидив ривожланган беморлар гуруҳида эса аксинча, қийматнинг ошиб

бориши ҳамда иммун жавобнинг гуморал типда ривожланиши кузатилди, бу эса касаллик тугалланиш оқибатини ёмонлигидан далолат берди.

Шунга кўра, касалликни кейинчалик чўзилиб кечиши ёки рецидив шаклланишини TNF- α /IL-4 ва TNF- α /IL-10 цитокинар нисбатини дисбаланси билан боғлиқлигини тахмин қилиш мумкин.

Шундай қилиб, қорин тифининг турли кечиш вариантлари билан касалланган беморларни кузатишда олинган натижалар яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг рецидивлар шаклланиши билан боғлиқ бўлган турли хил йўналишини кўрсатди. Биз томондан аниқланган Th2 тури бўйича иммун жавобнинг кутбланиши касаллик рецидивланишини ахборотловчи мезон бўлиб, иммунитетнинг Т-хужайравий бўғинини мустақамлаш бўйича профилактик тадбирларни ўтказишга хизмат қилиши мумкин.

Диссертациянинг қорин тифида касаллик тугалланиш оқибатларини ахборотловчи мезонларини ишлаб чиқиш бўлимида касаллик тугалланиш оқибатларини ахборотловчи мезонлар ва уларни интерпретациялаш натижалари кўрсатилган.

Биз томонидан ўтказилган қиёсий таҳлил натижалари қорин тифининг турли хил тугалланиш оқибатларини шаклланишида яллиғланиш олди интерлейкинлари динамикаси (IL-1, TNF- α), шунингдек яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши интерлейкинлар нисбати (IL-4, IL-10) акс этиришини кўрсатди.

Ўткир қорин тифининг соғайиш билан якунланишида яллиғланиш олди интерлейкинларининг динамикасига кўра, касалликнинг авж олиш даврида қон зардобида IL-1 ва TNF- α (мувофиқ равишда $\uparrow 20,37$ ва $\uparrow 21,34$ маротаба) миқдорини соғлом кишилар кўрсаткичларига нисбатан ошади. Эрта реконвалесценция даврига келиб эса, кўрсаткичларнинг пасайиши кузатилади, бунда IL-1 кўрсаткичи соғлом кишиларга нисбатан $\uparrow 12,77$ маротаба, TNF- α кўрсаткичи эса $\uparrow 14,35$ маротаба кўтарилган бўлади.

Кечки реконвалесценция даврига келиб, IL-1 ва TNF- α кўрсаткичлари бир қанча пасайиши давом этади, аммо соғлом кишилар қийматларига нисбатан юқори рақамларда қолиб, мувофиқ равишда $\uparrow 4,86$ маротаба ва $\uparrow 4,98$ маротаба юқори бўлади.

Тугалланиш оқибати бактерия ташувчанлик бўлган ўткир қорин тифи билан касалланган беморларда яллиғланиш олди ферментларининг ўзгача динамикаси хос бўлди. Касаллик белгилари яққол бўлган авж олиш даврида IL-1 ва TNF- α миқдори $\uparrow 7,24$ маротабага сезиларсиз ошди ва соғлом кишилар кўрсаткичидан мувофиқ равишда $\uparrow 7,94$ маротаба юқори бўлди. Эрта реконвалесценция даврига келиб, соғайиш жараёнидан фарқли равишда ўткир бактерия ташувчанлик шалланишида IL-1 ва TNF- α кўрсаткичлари кўтарилишда давом этиб, соғломлар кўрсаткичларига нисбатан мувофиқ равишда $\uparrow 11,60$ ва $\uparrow 11,84$ маротаба юқори бўлди. Кечки реконвалесценция даврида IL-1 ва TNF- α кўрсаткичлари кўтарилишда давом этиб, соғломлар қийматидан мувофиқ равишда $\uparrow 12,41$ ва $\uparrow 12,78$ маротаба юқори бўлди. Яъни, IL-1 ва TNF- α кўрсаткичлари динамикаси қорин тифи тугалланиш

оқибатларини эрта ахборотлашда объектив мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин.

Мезонларни интерпретацияси. Юқорида келтирилган натижаларга асосланиб, қорин тифи клиник белгиларини авж олиш даврида яллиғланиш олди интерлейкинлари (IL-1 ва TNF- α) қийматини соғлом кишилар қийматининг 15 баробаригача кўтарилиши қорин тифи туглланиш оқибатида бактерия ташувчанлик шаклланиш юқори хавфи йўқлигини кўрсатади.

Қорин тифининг авж олиш даврида яллиғланиш олди интерлейкинларини (IL-1 ва TNF- α) соғлом кишилар қийматларига нисбатан энг камида 10 баробаргача кўтарилиши касаллик тугалланиш оқибатида қорин тифи бактерия ташувчанлик шаклланишининг юқори хавфини кўрсатади

Кечки реконвалесценция даврида яллиғланиш олди интерлейкинлари (IL-1 ва TNF- α) қийматини соғлом кишилар қийматларига нисбатан камида 5 маротабага кўтарилиши касаллик тугалланиш оқибатида қорин тифи бактерия ташувчанлик шаклланишининг юқори хавфи йўқлигини кўрсатади.

Кечки реконвалесценция даврида яллиғланиш олди интерлейкинларининг (IL-1 ва TNF- α) соғлом кишилар қийматидан 10 баробаргача тенг қийматда кўтарилиши, биликультурада *S.typhi* ажратиб олиниш натижаси ижобий бўлиши касаллик тугалланиш оқибатида қорин тифи бактерия ташувчанлик шаклланишининг юқори хавфини кўрсатади.

Қорин тифининг эрта даврларида қорин тифи бактерия ташувчанлик шаклланишининг юқори даво чораларини қўллаш тавсия этилади (1-илова).

Диссертациянинг «**IL-1 β rs1143627 ген полиморфизми генотипик ва аллель вариантларини тахлили ва тарқалганлиги**» номли бешинчи бобида IL-1 β rs1143627 ген полиморфизмининг аллель ва генотипик вариантларини умумий гуруҳ ҳамда ҚТ ва назорат танланмасидаги беморлар гуруҳчаларида тарқалганлигини ўрганиш натижалари тахлили келтирилган.

Иккала гуруҳларда ҳам rs1143627В полиморфизм генотипининг фактик тақсимланиши Харди-Вайнберга (РХВ) мувозанатига мувофиқ келди. Т ва С аллеллар даражаси мувофиқ равишда ташкил этди: 0,51 ва 0.49 - беморлар гуруҳида ҳамда 0,63 ва 0,37 – назорат гуруҳида.

ҚТ билан касалланган беморларнинг бирлашган гуруҳида Т/Т, Т/С ва С/С генотипларининг кузатилган ва кутилаётган даражаси 0.29/0.26, 0.45/0.5 ва 0.26/0.24 ташкил этди. Қиёсий гуруҳда ушбу генотипларнинг учраш даражаси 0.46/0.45, 0.42/0.44 ва 0.12/0.11 га тенг бўлди. Кўриниб турганидек, ўрганилаётган иккала гуруҳларда ҳам генотипларнинг кутилаётган ва кузатилган учраш даражаси статистик ахамиятсиз бўлди ($\chi^2 < 3.85$; $P > 0.05$).

Асосий ва назорат гуруҳларида ушбу полиморфизмнинг гетерозиготлар (N_{obs}) сони кузатилаётган гетерозиготлар сонининг етишмовчилиги ҳисобига кутилаётганга нисбатан паст бўлди, кузатилаётган гетерозиготликни кутилаётганга нисбатан нисбий оғиши қуйидагини ташкил этди: мувофиқ равишда $D = -0.1$ ва $D = -0.04$.

Ушбу маълумотлар аниқланган фактик гетерозиготларнинг ҳисоблаб чиқилган назарий гетерозиготларга нисбатан паст даражасидан далолат

беради, фиксация индексининг манфий қиймати ($D=-0.1$ ва $D=-0.04$), кузатилаётган гуруҳларда ушбу локуснинг юқори даражадаги гетерозиготлиги ($H_{exp}>0,1$) ҳам бундан далолат беради.

Қорин тифи билан касалланган беморлар ҳамда назорат танланмаси бирлаштирилган умумий гуруҳда *IL-1 rs1143627* ген полиморфизмининг аллель ва генотипик вариантларининг учраш даражаси ўртасидаги фарқи.

ҚТ билан касалланган беморлар ва бактерия ташувчанлик гуруҳчаларида *IL-1 rs1143627* гени генотипларининг кутилаётган тақсимланиши РХВ кутилаётганга мувофиқ келди.

Бактерия ташувчанлик гуруҳчасида гетерозигот генотипининг кузатилаётган тақсимланишининг кутилаётганга нисбатан сезиларсиз оғиши аниқланди (мувофиқ равишда 0.42 қарши 0.5), бунда оғиш гетерозигот етишмовчилиги ҳисобига гомозигот учраш даражасини ошиши ҳисобига бўлди. Аммо, ушбу фарқ статистик ишонарсиз бўлиб, ушбу генотипнинг тақсимланиши РХВ да кутилаётганга мувофиқ келди.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқот натижалари, *IL-1β rs1143627* ген полиморфизми генотипининг тақсимланиши кутилаётганга мувофиқ келишини намоён этди, яъни ушбу ҳолатда иккала гуруҳларда ҳам Харди-Вайнберг мувозанати бажарилди. Иккала танланма ҳам оқибати ёмон бўлган С аллель ва Т/С гетерозигот генотипи даражасининг юқори қийматлари билан характерланди, бу эса генетик ўзгарувчанлик даражасининг юқорилигига олиб келади. *IL-1β rs1143627* ген полиморфизмининг юқори даражадаги гетерозиготлиги бошқа кўп омилли касалликларни ривожланиш эҳтимолини кейинчалик таҳлил этишга имкон беради.

IL-1β нинг *rs1143627* ген полиморфизмини *S.typhi* бактериясига нисбатан макроорганизмнинг берилувчанлиги ўртасидаги мавжуд боғлиқлик тўғрисидаги гипотезани текшириш ҳамда ушбу полиморфизмни Ўзбекистон аҳолиси ўртасида ҚТ этиопатогенезидаги ўрнини аниқлаш мақсадида 125 нафар қорин тифи билан касалланган беморлар ва 91 нафар ўзбек миллатига оид шартли-соғлом донорларининг уюшган текшируви ўтказилди.

Беморлар ва назорат гуруҳлари ўртасида генотипларини учраш даражасининг қиёсий тақсимланишида сезиларли фарқ аниқланди. Ўрганилаётган гуруҳларда *IL-1β* нинг *rs1143627* ген полиморфизмининг доминант қилувчи генотипи гетерозигот Т/С генотипи бўлди ҳамда кузатувдагиларнинг 44,8% учради. Ёввойи Т/Т ва ёмон сифатли С/С генотипларининг учраш даражаси мувофиқ равишда 28,8% ва 26,4% бўлди.

Шартли-соғлом донорлар гуруҳида ушбу локуснинг доминант генотипи гомозигот Т/Т генотипи бўлди ҳамда 46,1% ҳолатларда кузатилди. Учраши бўйича иккинчи ўринда гетерозигот генотип Т/С бўлиб, 41,8%ни ташкил қилди. Ёмон сифатли С/С генотипи ушбу когорта учун 12,1% ни ташкил қилди.

Аниқланишича, шартли-соғлом донорлар гуруҳида Т/Т генотип ташувчилари ҚТ билан касалланган беморларга нисбатан статистик ишонарли равишда юқори бўлди (мувофиқ равишда 46.1% ва 28.8%, ташкил этди; $\chi^2=6.9$; $p=0,01$) ҳамда ушбу генотип ҚТ ривожланиш хавфи пастлиги

билан ассоциацияланди (протектив самара) (OR=0.5; 95% CI: 0.2681-0.8306). Бундан ташқари, назорат ва беморлар гуруҳи ўртасида Т/С гетерозигот генотипининг бир хил учраш даражаси аниқланди (мувофиқ равишда 41.8% ва 44.8%, $\chi^2=0.2$, $p=0.66$), бунда нисбий хавф кўрсаткичи - 1.1 га тенг бўлди (95% CI:0.65-1.954). ҚТ ривожланишида гомозиготгенотипининг 31С аллели бўйича аҳамиятли ассоциация аниқланди. Ушбу генотип ташувчиларида ҚТ ривожланиш эҳтимоли 95% CI да OR=2.6: 1.238- 5.496 ташкил этди. Касалланишнинг нисбий хавфи 95% CI да RR =2.2: 1.16-4.087 бўлди.

Ушбу маълумотларга асосланиб хулоса қилиш мумкинки, гомозигот генотип С/С ўзбек миллатига оид кишиларда *S.typhi* бактериясига нисбатан берилувчанлик шаклланишида асосий ўринни эгаллайди ва ҚТ ривожланиш хавфида асосий омил бўлиб хизмат қилади.

IL-1 β генининг ушбу генотипик турини ташувчанликда ҚТ ривожланиш хавфи 2,5 баробарга ошиши мумкин.

Маълум бўлишича, асосий гуруҳни гуруҳчаларга бўлиш ва полиморфизмнинг аллель ва генотипик турларини учраш даражасини ҳисоблаш OR қийматини кучайтиради ва ишончлилик даражасини сезиларли кучайтиради ҳамда ассоциирликниқ баҳолаш имконини беради. Шунинг учун тадқиқотимизнинг кейинги босқичида IL-1 β генининг rs1143627 полиморфизмининг *S.typhi* (n=84) бактерия ташувчилари ва ҚТ билан касалланган беморларда (n=41) қиёсий тахлилини ўтказдик.

IL-1 β гени rs1143627 полиморфизмининг аллель ва генотиплари бўйича тақсимланиш даражасини *S.typhi* бактерия ташувчилари ва ҚТ билан касалланган беморлар ҳамда назорат танланмалари гуруҳчаларида қиёсий тахлил натижалари шуни кўрсатдики, ҚТ билан касалланган беморлар гуруҳчаларига караганда *S.typhi* бактериясини ташувчилари ўртасида 31С минор аллели учраш даражаси юқори бўлди (мувофиқ равишда 53,0% қарши 40,2%, $\chi^2=3,6$; $p=0.06$) ҳамда назорат гуруҳига нисбатан ишонарли ошиши кузатилган(мувофиқ раившда 53,0% қарши 31.0%, $\chi^2=14,1$; $p<0.05$). Ёввойи 31Т аллелни ташувчилар улуши (цитокинларни юқори даражада ишлаб чиқиши билан ассоциирланган) шартли-соғлом донорлар гуруҳида бактерия ташувчилар гуруҳига нисбатан ишонарли юқори бўлди (мувофиқ равишда 67,0% қарши 47,0%, $p<0,05$) ва ҚТ билан касалланган беморларга нисбатан сезиларсиз юқори бўлди (мувофиқ равишда 67,0% қарши 59,8%, $p=0,06$).

Қорин тифи билан касалланган беморлар гуруҳи ва бактерия ташувчилар гуруҳчалари ўртасида IL-1 β гени rs1143627 полиморфизмининг ёмон сифатли С/С ва С/Т генотиплари бўйича инвертирланган фарқ аниқланди. *S.typhi* бактерия ташувчилар гуруҳчаларида ёмон сифатли С/С генотипи учраш даражаси ҚТ билан касалланган беморларга нисбатан юқори бўлди (мувофиқ равишда 32,1% қарши 14,6%; $\chi^2=3.5$; $p=0.06$), Т/С гетерозигот вариантнинг учраш даражаси аксинча пасайган бўлди (мувофиқ равишда 41,7% қарши 51,2%). Аммо, ушбу генотипнинг пасайиши аҳамиятсиз бўлди ва статистик жиҳатдан ишонарсиз бўлди ($\chi^2=1.0$; $p=0.3$; OR=0.7; CI95% 0.321- 1.44).

ҚТ билан касалланган беморлар гуруҳчасига нисбатан (34.1%) *S.typhi* (26.2%) бактерия ташувчиларида ёввойи Т/Т генотиби учраш даражасини пастлиги кузатилди. Аммо, статистик ишов берилганда ишончли фарқ аниқланмади, бу гуруҳчалар сониниг камлиги билан боғлиқдир ($\chi^2=0.8$; $p=0.4$; OR=0.7; CI95% 0.305- 1.536).

IL-1 β гени rs1143627 полиморфизм маркерининг Т/Т ва С/С гомозигот генотиплари бўйича *S.typhi* бактерия ташувчилари гуруҳчаларида назорат гуруҳи билан қиёсий солиштирганда статистик аҳамиятга эга бўлган фарқлар аниқланди. Ёввойи Т/Т генотипни *S.typhi* бактерия ташувчиларида 26,2% ҳолатларда кузатилган бўлса, соғлом донорларда - 46,1%да кузатилди ($\chi^2=7.5$; $p=0.006$; OR=0.4; CI95% 0.2188-0.7831). Беморлар гуруҳчасига нисбатан назорат гуруҳида Т/Т генотипини юқори учраши протектив, яъни *S.typhi* бактерияси организмни берилувчанлигига нисбатан ушбу генотипнинг ҳимоя самарасидир.

Бактерия ташувчилари ва шартли-соғлом донорлар гуруҳчалари ўртасида функционал кучсизланган С/С генотип учраш даражаси бўйича статистик сезиларли фарқ кузатилди (мувофиқ равишда 32.1% қарши 12.1% $\chi^2=10.3$; $p=0.001$). Имкониятлар нисбати коэффицентига кўра, ушбу генотипни ташувчанликда бактерияга нисбатан организмнинг берилувчанлиги 3 баробарга ошади (OR =3.4; 95% CI: 1.581- 7.508). Бунда нисбий ҳавф RR =2.7 (95% CI1.409- 5.019) га тенг бўлди.

Т/С гетерозигот генотипининг учраш даражаси бўйича ушбу гуруҳча (41.7%) ва соғлом донорлар (41.8%) ўртасида сезиларли фарқ кузатилмади ($\chi^2>3.85$; $p<0.05$).

IL-1 β гени rs1143627 полиморфизмини организмни *S. typhi* га нисбатан берилувчанлигини белгиловчи мустақил маркер сифатида ахборотловчи самарасини баҳолаш натижаларида (AUC) статистик аҳамиятга эга бўлган сезувчанлик (SE) ва спецификлик (SP) кўрсаткичларини аниқлади. Беморларнинг умумлаштирилган гуруҳида ушбу полиморфизмнинг ахборотловчи самараси AUC=0,59 (SE=0,71, SP=0,46, OR=1,9; 95% CI1.304-2,88; $p=0,001$) ташкил этди.

Диссертациянинг «**IL-10 гени G1082A полиморфизми аллеллари ва генотипик вариантлари таралганлиги ва тахлили**» номли олтинчи бобида IL-10 гени G1082A полиморфизмининг аллель ва генотипик вариантларини умумий гуруҳ ва ҚТ билан касалланган беморлар гуруҳчаси ва назорат танланмаси гуруҳчаларида тарқалганлиги тахлили келтирилган.

IL-10 гени rs1800896 полиморфизмини ҚТ га берилувчанлик ўртасидаги боғлиқлик 125 нафар беморларда ўрганилди, уларнинг 84 нафари *S.typhi* бактерия ташувчиларива 41 нафари ҚТ билан касалланган беморлар бўлди. Назорат танловини 91 нафар шартли-соғлом ўзбек миллатига оид бўлган донорлари ташкил қилди. IL-10 цитокин гени rs1800896 полиморфизмининг аллель ва генотипик вариантларини тақсимланиши Харди-Вайнберга мувозанатига назарий жиҳатдан тўғри келади ($p>0,05$)

Бунда, H_0 негара қиймати 0.5 кўрсаткичига яқин бўлди, бу эса ушбу локуснинг бизнинг популяцияда юқори даражадаги гетерозиготлигини

кўрсатади. D* нисбий оғишнинг аниқланган ижобий қиймати ортикча гетерозиготликни кўрсатади ҳамда ушбу генотипни бизнинг популяцияда селектив устунлигидан далолат беради.

Аммо, беморларнинг умумлаштирилган гуруҳида назарий қийматларга (мувофиқ равишда 0.5 га қарши 0.4; $\chi^2=2,67$) нисбатан фактик гетерозигот вариантларининг юқори миқдори ҳисобига PХВ дан ($\chi^2=6.6$; $p=0.01$) оғиши ҳамда аксинча, назарий билан қиёсланганда (мувофиқ равишда 0.03 қарши 0.08; $\chi^2=3.4$) А/А генотипининг паст учраш даражаси рўйхатга олинди. Бизнинг ҳолатда PХВ дан оғишга сабаб полиморфизмни генотиплашдаги хатолик ёки гуруҳчаларда текширилган кишилар сонининг камлиги билан боғлиқ (танланма самараси ёки мутация самараси).

Генотиплашдаги хатоликда шуни таъкидлаш лозимки, IL-10 гени rs1800896 полиморфизмини детекциялашда биз, Applied Biosystems 2720 (США) ускунасида стандарт синама-йиғмани қўлладик. Барча шубҳали ҳолатларда сохта ижобий натижаларни инкор этиш мақсадида ушбу локуснинг амплификация ва детекциясини такрорладик. Бундан ташқари, беморлар ДНК намуналарининг маълум бир қисми реал вақтда БЗР ва анъанавий БЗР усулида қайта текширилди, бунда синама-тизимини ишлаб чиқарувчилар кўрсатмаси бўйича бажарилди. PВ БЗР ва анъанавий БЗР ёрдамида ўтказилган детекциялаш натижалари ўзаро мос келди.

Кузатув гуруҳчаларини PХВ га мутаносиблиги алоҳида ўрганилганида, N_{exp} ни N_{obs} дан оғиши 41 нафар ҚТ билан касалланган беморлар гуруҳида кузатилди ($\chi^2=13.4$; $p=0.002$). Ушбу гуруҳчада G/A гетерозиготининг назарийга нисбатан фактик учраш даражасини сезиларли ошиши аниқланди (мувофиқ равишда 0.76 қарши 0.48; $\chi^2=6.4$). Бизнинг фикримизча, ушбу ишончли кўтарилиш G/G (мувофиқ равишда 0.22 қарши 0.36; $\chi^2=2.17$) ва А/А (мувофиқ раившда 0.02 қарши 0.16; $\chi^2=4,8$) гомозигот генотипларини учраш даражасини пасайиши билан боғлиқ.

S.typhi бактерия ташувчилари гуруҳчасидаги 84 нафар беморларда G/G, G/A ва А/А генотипларининг кузатилган ва кутилаётган учраш даражаси мувофиқ равишда 0.59/0.61, 0.37/0.34 ва 0.04/0.05 ташкил қилди. Кўриниб турганидек, ушбу гуруҳчада кутилаётган ва кузатилган учраш даражаси бўйича ўзаро фарқлар статистик аҳамиятсиз ($\chi^2<3.85$; $P>0.05$) (1-жадвалга қаранг).

Шундай қилиб, TNF- α rs1800629 генини таҳлил қилиш натижасида, ўрганилаётган беморларнинг гуруҳларида генотипларнинг кузатилган ва кутилган қийматлари назорат ва асосий гуруҳ беморлари ўртасида гетерогенлик гетерозиготларнинг ҳаддан ташқари кўпайиши сабабли кузатилди. Иккала намунада ҳам салбий генотип 308A/A йўқлиги билан ажралиб турди.

Шунингдек, TNF- α rs1800629 генининг полиморфизм бирлашмаларининг таҳлили, “тасодикий кузатув” ва “тасодикий-тасодикий” текширув усуллари ёрдамида амалга оширилди. "тасодикий" текширув усули намунаси 125 беморда (84 та ва S. typhi нинг ташувчиси) ўтказилди. Назорат

гуруҳига 91 нафар ўзбек миллатига мансуб шартли соғлом донорлар киритилган.

1-жадвал

S.typhi бактерия ташувчилари гуруҳчаларида **IL-10** гени **rs1800896** полиморфизмининг **RXVга** нисбатан кутилаётгана ва кузатилган учраш даражаси бўйича тақсимланиши

Аллель	Аллеллар учраш даражаси				
G	0.78				
A	0.22				
Генотиплар	Генотиплар учраш даражаси		χ^2	P	df
	Кузатилган	Кутилаётган			
G/G	0.59	0.61	0,023	0.5	1
G/A	0.37	0.34	0,160		
A/A	0.04	0.05	0,283		
жами	1,00	1,00	0,466		

Асосий ва назорат намуналарида 308G ва 308A аллел вариантларининг нисбати 89,6% ва 10,4% га нисбатан 81,6% ва 18,4% частоталар билан аниқланди. Статистик таҳлил натижалари салбий 308A аллелнинг ташувчилик частотаси назорат гуруҳига қараганда асосий гуруҳда 1,9 баравар юқори ($\chi^2 = 5.2$; $P = 0.02$; $OR = 1.9$; 95% CI 1.091-3.343) эканлиги сезиларли фаркни кўрсатди.

Ушбу ҳудуд учун генотипик вариантларнинг частоталарини қиёсий таҳлил қилиш асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги статистик жиҳатдан муҳим фарқларни ҳам аниқлади. Функционал яхши гомозиготли генотип 308G/G частотаси беморларнинг асосий гуруҳида таҳминий назорат гуруҳи вакилларига қараганда анча паст эди (мос равишда 79,1% га нисбатан 63,2%; $\chi^2=6.3$; $p=0.01$).

Ушбу генотипни ташувчилар учун тескари нисбатларга кўра, *S.typhi* бактерияларига таъсир қилиш хавфи бошқа генотипик вариантларга қараганда 0,4 баравар паст ($OR=0.4$; CI 95%0.2432- 0.8447). $TNF-\alpha$ rs1800629 гени 308G/G генотипидан ҳимоялайди, шунга мувофиқ равишда физиологик даражада тегишли ва бошқа цитокинларнинг концентрациясини сақлаб, организмни *S.typhi* бактериясидан ҳимоя қилиши мумкин.

Ушбу маълумотлар (Rafatellu M. et all. 2008) муаллифларнинг маълумотларига мос равишда салмонелла инфекциясига қарши курашда бошқа цитокинлар билан бирга $TNF-\alpha$ нинг муҳим физиологик даражасини кўрсатмоқда.

Функционал жиҳатдан салбий гетерозиготли генотип 308G/A асосий гуруҳда 36,8% ҳолатларда аниқланган, бу соғлом донорларга қараганда 2 баравар кўп, бу генотип 20,9% га тенг. Ушбу генотипни ташувчилар учун қарама-қарши нисбатларга кўра, *S. typhi* нинг таъсир қилиш хавфи 2,2 бараварга ошган ($\chi^2=6.3$; $p=0.01$; $OR=2.2$; 95% CI : 1.184- 4.112). Патологияни ривожланишининг нисбий хавфи $RR=1.8$, CI : 1.111 - 2.795. ишонч оралиғи билан.

TNF- α генотипининг 308G/A гетерозиготли гени беморлар гуруҳида тарқалиши, ушбу генотипни ташиш учун ҚТга нисбатан юқори сезувчанлик билан яратилган 308G/G генотипини ташиш билан солиштирганда, бу соғлом донорлар гуруҳида икки барабар юқори эди. Бемор гуруҳидаги 308G/G гомозиготли генотипга нисбатан 308G/G генотипининг ташувчиси частотасининг сезиларли даражада кўпайиши, ушбу генотипик вариантнинг гиперпродукция, яъни TNF- α цитокин фаоллигининг ошиши ва натижада иммунитетни пасайиши билан изоҳланиши мумкин. Яллиғланиш реакцияси ҚТ организмни ривожланишига мойиллигини янада чуқурроқ таҳлил қилиш учун беморларнинг асосий гуруҳи иккита кичик гуруҳга бўлинган.

S.typhi ташувчи гуруҳ ости ва назорат гуруҳи беморларининг намунаси ўртасидаги аллел ва генотип частоталарини таққослаш таҳлили соғлом донорлар билан солиштирганда, беморлар орасида 308A "ноёб" аллел частотасини кўпайиш ва 308G ёввойи аллел частотасини пасайиш тенденциясини аниқлади.

308G ва 308A аллелларининг тарқалиш частотаси ўрганилган гуруҳ ости беморлар ва назорат гуруҳида мос равишда 89,6% ва 10,4% га нисбатан 82,7% ва 17,3% ни ташкил этди. Ҳисобланган коэффицентлар нисбати шуни кўрсатдики, 308A аллелини ташиш инфекцияга мойил бўлиш хавфини сезиларли даражада оширади (OR=1.8 при CI:0.9618-3.331), 308G эса аксинча $\chi^2=3.4$ ва $p=0.06$ даражасида ҳимоя таъсирига эга бўлади.

308A/A генотипининг частотаси кичик гуруҳ беморларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли пасайиши кузатилди (79,1% га нисбатан 65,5%, мос равишда , $\chi^2=4.1$ ва $p=0.04$; OR=0.5; 95% CI: 0.2544-0.9845).

308G/A гетерозиготли генотипнинг пайдо бўлиш частотасини таҳлил қилганда, назорат гуруҳига нисбатан бактериал ташувчиси бўлган беморларда ушбу ДНК локусининг частотасининг сезиларли ўсиши аниқланди (мос равишда 20,9% га нисбатан 34,5%). Ҳисобланган коэффицент нисбатлар шуни кўрсатдики, TNF- α генининг ушбу генотипик вариантини ташиш ёввойи генотипи 308G/G ($\chi^2=4.1$ и $p=0.04$; OR=2.0; 95% CI:1.016-3.931) билан солиштирганда S.typhi га таъсир қилиш хавфини сезиларли даражада оширади.

Шунга ўхшаш ҳолат, шунингдек, ҚТ беморларнинг кичик гуруҳи ва танлаб олинган назорат гуруҳлари ўртасида аллелларнинг тарқалиш частоталари ва TNF- α rs1800629 полиморфизми орасидаги таққослаш таҳлилида аниқланди. Ёввойи 308G аллелини ва G/A генотипини ташиш S.typhi га чидамлик билан ва салбий 308A аллел ва генотип G/AҚТ касаллиги билан узвий боғлиқлиги ишонарли аниқланди.

ҚТ билан оғриган беморларнинг танлаб олинган намунасида аллелларнинг ва ушбу генотиплар генетик маркерларининг тарқалиш частотаси қуйидагича бўлган: ҚТ бўлган беморларнинг кичик гуруҳида G = 79.3% ва A = 20.7%, G/G = 58.5% ва G/A = 41.5%. Ушбу полиморфизмнинг аллеллари ва генотипларининг частота тарқалишидаги сезиларли фарқлар ҚТ билан оғриган беморларнинг гуруҳида ва бизнинг тадқиқотимизда олинган назорат гуруҳида 308G/A генотипик вариант ва ҚТ ривожланиши ўртасида

ассотсиатив алоқалар мавжудлиги кўрсатилган, бу OR=2.7 ($\chi^2=6.0$; $p=0.01$; 95% CI: 1.205-5.979) қийматининг юқори эканлигидан далолат беради.

Кутилганидек, *S.typhi* ташувчиси бўлган ва ҚТ беморларнинг кичик гуруҳларида ушбу полиморфизмнинг аллел ва генотипик вариантларининг тарқалиш частоталарини қиёсий таҳлилида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар мавжудлиги аниқланмади. Қарама-қарши нисбати кўрсатгичи - OR ва нисбий хавф – RR аллел частоталарини таҳлил қилишда 1,2 да $\chi^2=0.4$ га ва $p=0.5$ га тенг бўлган. Ушбу кичик гуруҳлар орасидаги 308G/G ва 308G/A генотипларининг солиштирма таҳлилида сезиларли фарқлар аниқланмади. Имкониятлар кўрсатгичи нисбати ва нисбий хавф нисбати мос равишда 0,7 / 1,3 ва 0,9 / 1,2 билан $\chi^2<3.84$ ва $p>0.05$ ни ташкил этди.

Таъкидлаш жоизки, ягона TNF- α генининг юқумли патологияларга таъсир қилиш хавфини баҳолаш жуда муҳим, аммо ҚТ ривожланишининг молекуляр механизмини тўлиқ тушуниш учун етарли эмас. Юқумли касалликларнинг ривожланишида, шунингдек, бошқа мултифакториал патологияларда, нафақат ягона генлар-детерминантлар, балки бутун генларнинг каскадлари кўпроқ жалб қилиниши мумкин. Қоида тариқасида, баъзи генетик вариантлар мустақил равишда (бошқарувчи генлар), бошқалари эса бошқа генлар билан биргаликда (модификтор генлар) ўз хиссасини қўшади. TNF- α rs1800629 генининг полиморфизмига келсак, ушбу маркер ҚТ ривожланиши билан боғлиқ мустақил, функционал жиҳатдан муҳимми ёки иммуно-яллиғланиш жараёнини тартибга солувчи бошқа генлар билан чамбарчас боғлиқми, ҳали аниқ эмас.

Шундай қилиб, бизнинг кузатувларимизда, *S.typhi*га сезгирлик хавфи ва ҚТ ривожланиши билан боғлиқликни кўрсатадиган мавжуд ДНК локуси учун AUC қийматларининг аҳамияти унчалик юқори эмас экан (2-жадвалга қаранг), бу ушбу маркернинг мустақил маркер сифатида дискриминацион қобилиятини аҳамиятсизлигини кўрсатади. Ўрганилган гуруҳ ва беморларнинг кичик гуруҳларида спецификлик юқорироқ кўрсаткичлари SP=0.79га тенг эканлиги аниқланди. TNF- α rs1800629 генининг полиморфизми ҚТ билан оғриган беморларнинг кичик гуруҳида кўпайиши мустақил прогностик аҳамиятга эга бўлди ва ушбу касалликнинг ривожланишини башорат қилишда энг самарали усул ҳисобланди (AUC=0.60 да $p=0.06$).

2-жадвал

TNF- α rs1800629 гени полиморфизмининг прогностик самарадорлиги

N	Генетик маркер	SE	SP	AUC	OR	95%CI	*p
1	Асосий гуруҳ	0.37	0.79	0.58	1.9	1.091- 3.43	0.02
A	<i>S. Typhi</i> ташувчилар	0.35	0.79	0.57	1.8	0.961- 3.33	0.06
Б	ҚТ беморлар	0.41	0.79	0.60	2.2	1.09- 4.58	0.02

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот натижалари, шунингдек, ўрганилган беморлар гуруҳлари ва танлаб олинган аҳоли ўртасидаги аллеллар ва генотипларнинг частоталарида сезиларли фарқлар мавжудлигини аниқлади. Шу билан бирга, ушбу локуснинг мураккаб прогностик самарадорлиги унчалик юқори бўлмади. Шунга қарамай, ушбу маълумотлар бизга TNF- α rs1800629 гени салбий генотипик вариантнинг полиморфизми S. typhi га сезгирлиги ва ўзбек аҳолиси ўртасида ҚТ ривожланиши билан боғлиқлиги тўғрисида асосли хулоса чиқаришга имкон беради. 308А аллели ва ушбу геннинг 308G/А гетерозиготли генотиби ҚТ ривожланишига олиб келиши тахмин қилинади. 308G аллелини ва 308G/G генотипини ташувчанлик ушбу патологияни ривожланиш эҳтимолини камайтиради.

ХУЛОСАЛАР

1. Ҳозирги давр қорин тифида: циклик кечиши (85,4%), рецидивланиб кечиши (14,6%), ўрта оғир шакли (61,0%), оғир шакли (39,0%), ошқозон-ичак трактининг шикастланиш белгилари учраш даражаси ва интоксикация симптомларини пайдо бўлиши ва давомийлиги устунлик қилади. Шунингдек, қорин тифининг оғир шаклларида кучли ривожлаган интоксикация натижасида, асоратлар ҳамда рецидивлар пайдо бўлиши ҳам устунлик қилади.

2. Қорин тифи билан хасталанган беморларда касаллик оқибати бўлган соғайиш даври динамикасида IL-1 ва TNF- α яллиғланишга қарши интерлейкинлари бирданига ортиши (20 мартадан кўпроқ), касалликнинг авж олиш даври сўнгида ҳамда эрта ва кечки реконвалесценция давларида камайиши билан таърифланади. Бироқ, IL-1 ва TNF- α кўрсаткичлари кечки реконвалесценция даврида соғлом одамларга қараганда 4-4,5 баробар юқори бўлади.

3. Қорин тифи билан оғриган беморларда қорин тифининг авж олиш даври бўлган ўткир қорин тифозни шаклланиш жараёнида беморлар периферик қонида IL-1 ва TNF- α (мос равишда \uparrow 7,24 марта ва \uparrow 7,94 марта), соғайиш давридаги беморларга қараганда (мос равишда \uparrow 20,37 марта ва 21 мартадан кўпроқ) кам даражада ортади.

4. Қорин тифини ўткир кечишидан кейинги соғайиш ва ўткир қорин тифозли бактерия ташувчанлик шаклланган беморларда IL-4 ва IL-10 яллиғланишга қарши интерлейкинлар кўрсаткичининг ўзгариши умуман олганда динамикада ўхшаш: авж олиш даврида кўрсаткичлар ортади, эрта ва кечки реконвалесценция давларида кейинчалик ортишга турғун мойиллик мавжуд бўлади.

5. Қорин тифли ҳар икки танлаб олинган беморларда, салбий аллел С ва Т/С гетерозиготли генотиплар частотасини юқорилиги билан тавсифланди, шу сабабли генетик ўзгарувчанлик юқори даражада бўлди. IL-1 β rs1143627 генининг юқори гетерозиготозли полиморфизми уни бошқа мултифакториал касалликларнинг ривожланиши ассоциациясини кейинчалик таҳлил қилиш учун энг истиқболлидир. IL-1 β rs11436277 генининг С/С полиморфизмининг

генотипик варианты организмнинг яллиғланиш ва иммун реакциясини бузилишининг асосий сабабларидан бири бўлиши мумкин ва ушбу полиморфик вариант бизнинг республикамызда ушбу касалликнинг клиник фенотипини шакллантиришга *S.typhi* бактерияларининг организмга сезувчанлигининг генетик тузилиши шаклланишига берилувчанлигини кўрсатади.

6. IL-10 rs1800896 генининг полиморфизмининг гетерозигот варианты *S.typhi* бактериясининг иммунологик патогенезига таъсир қилади, аммо беморлар орасида бу полиморфизмнинг аллеллари ва генотипларининг тарқалиши Ҳарди-Вайнберг мувозанатида бўлмаган.

7. TNF- α rs1800629 генининг полиморфизмининг салбий генотипик варианты *S.typhi* га сезувчанлигига ва ўзбек популяциясида ҚТ ривожланиши билан боғлиқ. 308А аллели ва ушбу геннинг 308G/А гетерозиготли генотипи ҚТ ривожланишига олиб келади. 308G аллелини ва 308G/G генотипини ташиш ушбу патологияни ривожланиш эҳтимолини камайтиради.

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

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

МИРЗАЖОНОВА ДОНОХОН БАХОДИРОВА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ОСТРОГО БАКТЕРИОНОСИТЕЛЬСТВА И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЕГО
ПЕРЕХОДА В ХРОНИЧЕСКОЕ, В ИСХОДЕ БРЮШНОГО ТИФА**

14.00.36 – Аллергология ва иммунология

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ–2020

Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2018.2.DSc/Tib319

Диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный консультант:	Гулямов Нариман Гулямович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Зиядуллаев Шухрат Худойбердиевич доктор медицинских наук Мусабаев Эркин Исхакович доктор медицинских наук, профессор Козлов Виктор Константинович доктор медицинских наук, профессор (Россия)
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Защита состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гуляма, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55; e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №_____). (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. акад. Я. Гуляма, 74. Тел./факс: (+99871) 233-08-55.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2020 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2020 года).

Т.У. Арипова
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней,
доктор медицинских наук, профессор, академик

З.С. Камалов
Ученый секретарь научного совета по присуждению
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

У.П. Набиева
Председатель научного семинара при научном совете
по присуждению ученых степеней,
доктор медицинских наук

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Среди населения мира растет число инфекционных и вирусных заболеваний. Эндемичными по брюшному тифу являются страны «...в которых не решены вопросы доброкачественного в эпидемическом отношении питьевого водоснабжения, страны с неудовлетворительным коммунально-бытовым обустройством населенных пунктов, с жарким климатом и низким уровнем санитарной культуры жителей»¹, что определяет актуальность данной проблемы. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...ежегодно в мире регистрируется более 20 миллионов новых случаев заболевания брюшным тифом, из которых 200 000 заканчиваются летальным исходом...»². Наиболее часто брюшной тиф наблюдается в странах Азии., «...нет ни одной страны, где не были отмечены случаи заболевания брюшным тифом»³. Эпидемиологическая особенность современного брюшного тифа –подавляющее большинство случаев брюшного тифа во многих странах являются привозными. Исследования, проведенные в этом направлении, показали, что «...60% определенных случаев брюшного тифа были завезены туристами, посещавшими страны с высоким уровнем заболеваемости брюшным тифом, из них 75% наблюдались среди туристов, посетивших Индию, Пакистан и Непал...»⁴. Угрозу вызывает также устойчивая тенденция к повышению частоты формирования хронического носительства возбудителей брюшного тифа. В настоящее время хроническое брюшнотифозное бактерионосительство рассматривается как основная форма сохранения и укоренения *S. typhi* в регионах. На сегодняшнее время брюшной тиф является одной из самых частых проблем среди населения.

В мире проводится ряд исследований, направленных на совершенствование профилактики перехода в хроническую форму и клинико-иммунологических аспектов формирования острого бактерионосительства в результате брюшного тифа. В этой связи важно обоснование влияния эндогенных и экзогенных факторов инфекционных заболеваний, а также особенности динамики клинических проявлений и клинико-лабораторных показателей у больных брюшным тифом с исходом в выздоровление и в формирование бактерионосительства. Обоснование уровня цитокинов IL-1, IL-10, TNF- α у больных брюшным тифом с исходом в выздоровление и в формирование бактерионосительства, а также влияния полиморфизма гена IL-1 β rs1143627 на предрасположенность к формированию бактерионосительства у больных брюшным тифом. Важное значение имеет разработка механизмов эффективной диагностики и лечения,

¹Кафтырева Л.А, Егорова С.А., Козырева В.К. и др. Особенности брюшного тифа в российской Федерации. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2012; (21): 101-8

²ЖССТнинг йиллик ҳисобот маълумотлари, 2017

³WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. Foodborne diseases burden epidemiology reference group 2007–2015. Geneva: World Health Organization; 27 June 2016

⁴Weil, F.X., 2010

направленных на профилактику связи полиморфизма гена IL-10-1082 GA (rs1800896) у больных брюшным тифом с исходом в выздоровление и в формирование бактерионосительства.

В нашей стране для развития медицинской сферы, адаптации медицинской системы по мировым стандартам, профилактики распространения инфекционных заболеваний и снижения осложнений определены задачи «...повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, формирование системы медицинской стандартизации, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, пропаганды здорового образа жизни и профилактики заболеваний за счет создания эффективных моделей патронажа...»⁵. Данные задачи способствуют сократить инвалидности и смертности путём совершенствования использования современных технологий при профилактике перехода в хроническую форму и клинико-иммунологических аспектов формирования острого бактерионосительства в результате брюшного тифа.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП–4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, №УП–4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, №УП–5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно–правовых документах, принятых в данном направлении.

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

Обзор зарубежных исследований по теме диссертации⁶. Научные исследования, направленные на совершенствование оценки профилактики перехода в хроническую форму и клинико-иммунологическим аспектам формирования острого бактерионосительства в результате брюшного тифа. проводятся в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях мира, в том числе: в Liverpool School of Tropical Medicine, University of Oxford,

⁵Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

⁶Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании www.lstmed.ac.uk, www.otago.ac.nz, www.ufl.edu, www.snu.ac.kr, www.ibis-sevilla.es, www.ox.ac.uk, www.umd.edu, www.unimelb.edu.au, www.uzh.ch, www.auf.edu.ph, www.lshtm.ac.uk, www.cam.ac.uk, www.duke.edu, www.nibmg.ac.in, www.nie.gov.in, www.sanger.ac.uk, www.cgu.edu.tw, www.infectology.uz и др. источников.

London School of Hygiene & Tropical Medicine, University of Cambridge, The Wellcome Trust Sanger Institute (Великобритания); University of Otago (Новая Зеландия); University of Florida, University of Maryland, Angeles University Foundation, University of Duke (США); Seoul National University (Южная Корея); Institute of Biomedicine of Seville (Испания); University of Melbourne (Австралия); University of Zurich (Швейцария); National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology (ICMR) (Индия); University of Chang Gung (Тайвань); НИИ эпидемиологии, микробиологии им. Пастера (Россия), Центральном НИИ эпидемиологии (Россия) и в Научно-исследовательском институте эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний (Узбекистан).

Были получены ряд результатов на основе проведенных исследований для оценки клинико-иммунологических аспектов формирования острого бактерионосительства в результате брюшного тифа и предотвращения ее перехода в хроническую форму, в частности: разработана пероральная вакцина Ty21a и парентеральная вакцина Vi для профилактики брюшного тифа (Liverpool School of Tropical Medicine (Англия); доказаны развитие и тяжёлые осложнения при контакте брюшным тифом (TF) и вторичный гемофагоцитар лимфогистиоцитоз (sHLH) в странах, не имеющих эндемическое значение Institute of Biomedicine of Seville (Испания); неиспользование хлорфеникола в сочетании с применением ампициллина, котримоксазола, фторхинолонов и цефалоспоринов третьего поколения, эффективность применения ципрофлоксацина и цефтриаксона в краткосрочном лечении доказана Seoul National University (Южная Корея); в эпидемиологических регионах брюшного тифа были доказаны молекулярные и промежуточные признаки брюшного тифа University of Cambridge (Комбоджи); разработаны новые генетические маркеры процесса клинического прогрессирования, основанные на полиморфизме генов хронического гепатита С (Department of Internal Medicine (Taiwan); University of Medical Sciences (Иран); Instituto de Biomedicina de Sevilla (Испания); генетическая изменчивость VAC14 при инвазии брюшного тифа и салмонеллеза была доказана управляемости человеческого фактора в регуляции холестерина Duke University (Англия); доказана мутация в генах GyrA ser83 и ParCtrp106 Salmonella enterica Serovar Typhi у больных брюшным тифом National Institute of Epidemiology (ICMR) (Индия); разработаны клинико-иммунологические аспекты формирования острых бактериальных носителей диареи и механизмы предотвращения ее перехода в хроническую форму Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней (Узбекистан).

В мире ведутся исследования по научному обоснованию клинико-иммунологических аспектов формирования острого бактерионосительства в результате брюшного тифа и предотвращения его перехода в хроническую форму по следующим приоритетным направлениям, в частности разработка механизмов, направленных на обоснование взаимосвязи между

полиморфизмом гена TNF-G 308A у больных брюшным тифом с исходом в выздоровление и в формирование бактерионосительства; предотвратить формирования бактерионосительства в результате исхода брюшного тифа и совершенствование разработки критериев предварительного информирования.

Степень изученности проблемы. В последние годы в странах независимого содружества проведен целый ряд научных исследований по проблемам клинко-иммунологических и генетических спектров формирования острого бактерионосительства и предупреждения его перехода в хроническое, в исходе брюшного тифа (Коваленко А.Н. и др., 2007; Волжанин В.М. и др., 2009; Кафтырева Л.А. и др., 2012). По многочисленным современным исследованиям, состояние генетически детерминированной гипер- или гипопродукции цитокинов связано с качеством иммунного ответа, отдельные гены полиморфизма цитокинов - с тяжестью, продолжительностью и исходами инфекционных заболеваний (Притулина Ю.Г., 2014; Акбиева Д.С., 20017; Gopal M. at all., 2016). При научных исследованиях, направленных на практическое решение проблемы информирования различных последствий исхода острых инфекционных заболеваний достигнут ряд научно-практических результатов, как известно, важное значение имеет состояние иммунологической реактивности, лежащее на основе заболевания при формировании последствий исхода острых инфекционных заболеваний, в том числе восстановление способности клеток производить цитокины после инфицирования (Акбиева Д.С., 2017; Балпанова Г.Т., Шортанбаев А.А., Талгатбекова Д.Ж., 2017; Железникова Г.Ф., 2008).

В Узбекистане проводится ряд научных исследований по эпидемиологии, диагностики и лечения кишечных инфекций (Ахмедова М.Д., Маткаримов Б.Д., 2006; Даминов Т.А. и др., 2010; Туйчиев Л.Н. и др., 2013), однако не проводились работы, направленные на клинко-иммунологическим аспектам формирования бактерионосительства в результате брюшного тифа и его предотвращения в хроническую форму.

Риск развития тяжелых воспалительных процессов ассоциирован с генотипами GG (T-330G) гена IL-2; CT и TT (C-590T) гена IL-4, AA (C-592A) гена IL-10; GA и AA (G-308A) гена TNF- α ; TT (C-509T) гена TGF- γ и AA (+874A/T) гена IFN- γ (Näsström E. at all., 2018; Chin KCJ., at all., 2017; Di Domenico EG., at all., 2017; Datta M., at all., 2017). В связи с этим, работы, направленные на установление генетических, в том числе иммуногенетических факторов, способствующих развитию этих заболеваний, их прогрессирующему течению и неблагоприятным исходам, сегодня представляют несомненный интерес.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Республиканского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний в рамках проекта Ф-6-СС-1-

73326 «Выявление причин и механизмов патогенеза затяжных и хронических форм течения бактериальных кишечных инфекций» (2012 – 2016 гг).

Целью исследования является совершенствование изучения клинико-иммунологических аспектов формирования острого бактерионосительства и предупреждение его перехода в хроническое, в исходе брюшного тифа.

Задачи исследования:

оценить особенности динамики клинических проявлений и клинико-лабораторных показателей у больных брюшным тифом с исходом в выздоровление и в формирование бактерионосительства;

оценить уровни цитокинов (IL-1, IL-10, TNF- α) у больных брюшным тифом с исходом в выздоровление и в формирование бактерионосительства;

оценить влияния полиморфизма гена IL-1 β rs1143627 на предрасположенность к формированию бактерионосительства у больных брюшным тифом;

оценить связь полиморфизма гена IL-10-1082 GA (rs1800896) у больных брюшным тифом с исходом в выздоровление и в формирование бактерионосительства;

оценить связь гена полиморфизма TNF – G 308A у больных с брюшным тифом с исходом в выздоровление и в формирование бактерионосительства.

разработать критерии для предупреждения формирования бактерионосительства в исходе брюшного тифа и предварительного информирования.

Объектом исследования явились больные брюшным тифом в возрасте от 18 лет до 62 лет из регионов Республики Узбекистан (город Ташкент, Ташкентская область, Сурхандарьинская область, Кашкадарьинская область, Джизакская область) n=41, хронические бактерионосители с Самаркандской области n=84, контрольная группа n=91.

Предметом исследования явились кровь, фекалии больных и бактерионосителей, материалы определения чистой культуры *S.typhi*.

Методы исследования. При выполнении исследования использованы клинические, иммунологические, эпидемиологические, бактериологические, серологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на молекулярном уровне доказана роль провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α в развитии бактерионосительства при брюшном тифе и патогенетические механизмы развития клинического течения брюшного тифа;

впервые установлена связь частоты встречаемости аллельных вариантов генов IL-1(G1082A), IL-10 (T31C) и TNF- α (G308A), а также генотипов при хроническом течении и в развитии бактерионосительства при брюшном тифе;

впервые установлены гены полиморфизмов (rs1143627, rs1800896, G308A), участвующие при формировании острого бактерионосительства и переходе в хроническую форму брюшного тифа в узбекской популяции;

установлены обратные различия при сравнительном анализе между группами больных с брюшным тифом и с формированием хронического носительства по неблагоприятным позициям генотипов C/C полиморфизма гена rs1143627 IL-1 β ;

впервые разработаны критерии информирования вероятности формирования различных исходов заболевания на основе особенностей динамики изменений показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в различные периоды клинического течения брюшного тифа.

Практические результаты исследования:

проведенное исследование позволило информировать о клиническом течении и развитии брюшного тифа до развития заболевания, повысить эффективность диагностики, разработать лечебные и профилактические мероприятия до развития заболевания;

разработанные критерии позволили информировать о течении заболевания на ранних стадиях брюшного тифа, уровне риска развития бактерионосительства в результате ее исхода и применить превентивные меры по ее предупреждению;

дана оценка особенностям клинического течения и взаимным различиям заболевания у больных брюшным тифом с острой формой с помощью бактериологического и ПЦР методов;

определены гены полиморфизма интерлейкинов увеличивающие вероятность заражения брюшным тифом в узбекской популяции;

полиморфизм TNF- α гена rs1800629 является высоким в группе больных брюшным тифом, оценены его независимая значимость, а также высокая эффективность в информировании развития этого заболевания.

Достоверность результатов исследования определяется применением теоретических подходов и методов, применением теоретически точных методов, выбором достаточного количества материала, достаточным количеством проб воды, современностью применяемых методов, на основе взаимодополняющих клинических, эпидемиологических, бактериологических, серологических, молекулярно-генетических и статистических методов клинико-иммунологические аспекты формирования острого бактерионосительства в результате брюшного тифа и особенности предотвращения перехода в хроническую форму были сопоставлены с зарубежными и отечественными исследованиями, заключении и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении ведущих интерлейкинов и генов полиморфизма к данным интерлейкинам при брюшном тифе и переходе в хроническую форму в узбекской популяции.

Практическое значение результатов исследования заключается в том, что разработанные критерии, позволяют осуществить раннее прогнозирование исходов заболевания и применить меры для

предупреждения формирования бактерионосительства в периоды острого течения брюшного тифа.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по изучению клинико-иммунологических и формирования острого бактерионосительства и предупреждение его перехода в хроническое в результате брюшного тифа:

утверждены методические рекомендации «Способ прогнозирования и предупреждения развития надпочечниковой недостаточности при брюшном тифе» (заключение Министерства здравоохранения №8н-з/152 от 20 июня 2018 года). Данные методические рекомендации позволили информирования ранней диагностики и эффективного проведения профилактики надпочечниковой недостаточности при брюшном тифе;

разработаны и внедрены в практику здравоохранения методические рекомендации «Эффективность применения критериев для раннего прогнозирования исходов при брюшном тифе» (заклучение Министерства здравоохранения №8н-з/152 от 20 июня 2018 года). Данные методические рекомендации позволили эффективного проведения эффективности раннего прогнозирования исходов брюшного тифа;

полученные научные результаты, направленные на совершенствование мер по оценке предотвращения в хроническую форму и по клинико-иммунологическим аспектам формирования острого бактерионосительства в результате брюшного тифа внедрены в практическое здравоохранение, в частности, клиническую практику Республиканского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний и клинику инфекционных заболеваний Самаркандской области (заклучение Министерства здравоохранения №8н-з/122 от 2 октября 2020 года). Внедрение полученных результатов в практику позволило ранней диагностики и профилактики осложнений заболевания путем бактериального исследования желчи и кала на основе дуоденального зондирования в эндемических районах, где широко распространен брюшной тиф в результате оценки клинико-иммунологических аспектов формирования острого бактерионосительства вследствие брюшного тифа.

Апробация результатов исследования. Результаты данной работы доложены на 11 научно – практических конференциях, в том числе на 6 международных и 5 республиканских научно – практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 36 научных работ, в том числе 1 монография и 11 журнальных статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, из них 9 в республиканских и 2 в зарубежных изданиях.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, семи глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 200 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в практическую медицину, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Клинико-иммунологические аспекты формирования бактерионосительства в исходе брюшного тифа»** диссертации проанализированы современные представления об особенностях течения и развития брюшнотифозной инфекции. Представлены современные данные по проблеме клинико-иммунологических и генетических аспектов формирования острого бактерионосительства и предупреждение его перехода в хроническое, в исходе брюшного тифа, роль интерлейкинов в реализации иммунного ответа, подробно описаны молекулярно-генетические механизмы в патогенезе инфекционных заболеваний, полиморфизм генов цитокинов. Показано, что генетическая информация о цитокинах может быть важной и полезной для определения групп риска при прогнозировании развития инфекционных заболеваний в связи с перспективной возможностью анализировать течение заболевания, прогнозировать последствия болезни, и выбирать тактику лечения.

Во второй главе **«Клинико-иммунологические методы исследования аспектов формирования бактерионосительства в исходе брюшного тифа»** диссертации представлены общая характеристика обследованных лиц. Больные обследовались комплексно эпидемиологическими, клиническими, бактериологическими, серологическими методами в динамике болезни: при поступлении и перед выпиской.

Оценка интенсивности антителогенеза в РПГА у больных брюшным тифом ставили с диагностикумом эритроцитарным жидким Vi-антигенным, у вакцинированных брюшнотифозной вакциной - с диагностикумом эритроцитарным жидким O-антигенным (примененная брюшнотифозная вакцина не содержит Vi-антиген).

Проведено определение цитокинового спектра в сыворотке периферической крови. Уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также интерферонов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск 2012-2016 гг.

Молекулярно-генетические исследования rs1800629 (G-308A) гена TNF- α , rs1143627 (T31C) гена IL-1 β и rs1800896 (G1082A) гена IL-10 выполнялись в НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз, в отделе молекулярной

медицины и клеточных технологий (руководитель отдела, проф. Каримов Х.Я.).

Выборка «control» включала 91 условно-здоровые доноры, лиц узбекской национальности и была сопоставима основную группу по возрасту и по полу ($p > 0,05$). Основными критериями отбора в данную выборку были этническая принадлежность (узбеки, $41,1 \pm 17,2$ лет), отсутствие родственных связей и бактериальных или вирусных заболеваний, включая БТ.

Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Excel» 2003 (XP) на Pentium-4, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики

В третьей главе **«Клинико-лабораторная характеристика брюшнотифозных больных и носителей»** диссертации представлена клинико-лабораторная характеристика брюшнотифозных больных, характер и частота проявления клинических симптомов у больных брюшным тифом, характер и частота проявлений клинических осложнений при брюшном тифе, свойства выделенных штаммов *S.typhi* от больных брюшным тифом.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 41 больного с тяжелым и среднетяжелым течением брюшного тифа. Все больные - жители различных регионов Республики Узбекистан в 2016-2018 гг.

Диагноз «брюшной тиф» (БТ) устанавливался в соответствии с клиническими критериями классификации брюшного тифа (Приказ № 122 МЗ РУз от 25.03.2015 г. «О совершенствовании мероприятий против брюшного тифа, паратифов и других сальмонеллезозов, а также острых кишечных заболеваний среди населения республики» и подтвержден результатами бактериологического и серологического исследования.

Больные обследовались комплексно эпидемиологическими, клиническими, бактериологическими, серологическими методами в динамике болезни: при поступлении и перед выпиской. У реконвалесцентов БТ перед выпиской из стационара при отсутствии клинических признаков болезни, при отрицательных результатах бактериологического исследования на наличие *S.typhi* в копрокультуре, гемокультуре и биликультуре констатировалось выздоровление.

Начало заболевания у 32 (78,0%) больных имело острый характер и у 9 (22,0%) больных характеризовалось постепенным нарастанием клинических симптомов заболевания. Рецидивирующее течение отмечено было лишь у 6-х (14,6%) больных, у остальных 35 (85,4%) больных наблюдалось циклическое течение. Болезнь у 16 (39,0%) больных протекала в тяжелой и у 25 (61,0%) больных – в среднетяжелой форме.

Возраст больных в среднем составил $30,8 \pm 4,4$ лет. У 53,7 % пациентов определены различные факторы, способствующие инфицированию, в том числе наличие контакта с больными брюшным тифом в анамнезе отмечали 17,1% больных. Эпидемиологические предпосылки не выявлены у 46,3 % больных.

У 96,0% больных среднетяжелой формой и у 75,0% больных тяжелой формой заболевания отмечалась анемия различной степени, при тяжелой степени в 2,7 раз чаще отмечалась анемия 3 степени.

Анализ клинических проявлений показал, что при среднетяжелой форме заболевания с высокой частотой регистрировались такие симптомы как общая слабость - у 24 больных (96,0%), бледность кожных покровов – у 22 больных (88,0%), головная боль у 16, что составило 64,0%, головокружение – у 14 больных (56,0%), у всех больных отмечалась обложенность языка, понижение аппетита – у 23 больных (92,0%), приглушенность тонов сердца у 96,0% больных, также больше чем у половины отмечалось вздутие живота – у 20 (80,0%) больных.

Относительно менее часто отмечались такие симптомы как нарушение сна ($32,0 \pm 1,1\%$), увеличение печени ($44,0 \pm 1,3\%$), озноб ($36,0 \pm 1,2\%$), тошнота ($48,0 \pm 1,3\%$), болезненность живота ($40,0 \pm 1,2\%$), расстройство стула ($36,0 \pm 1,2\%$).

Тяжелая форма течения болезни характеризовалась острым началом (100%) с ознобами ($56,3 \pm 1,9\%$), головной болью ($93,8 \pm 2,4\%$). Все основные симптомы брюшного тифа были ярко выражены (интоксикация, поражение желудочно-кишечного тракта и т.д.) (Рис.1).

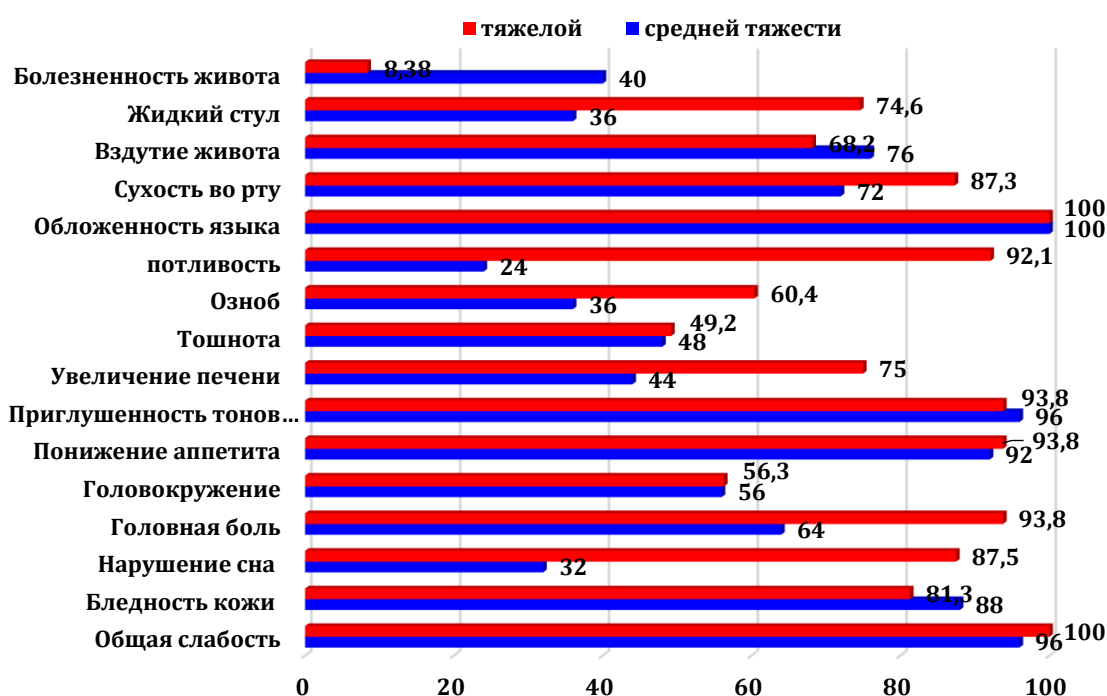


Рис. 1. Клинические симптомы тяжелой и среднетяжелой формы брюшного тифа

В разгар болезни всем больным было свойственна высокая температура, нарушение сна, головные боли. В этот период появлялась симптоматика со стороны желудочно-кишечного тракта: сухость во рту ($87,5 \pm 2,3\%$), обложенность языка (100%), вздутие кишечника ($81,3 \pm 2,2\%$), нередко с болями ($81,3 \pm 2,3\%$), более выраженными в правой подвздошной области, диарея ($62,5 \pm 2,0\%$).

Выраженная гепатомегалия определялась у большинства больных (12; 75,0±2,2%). Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись у большинства пациентов в виде артериальной гипотензии (56,3±1,9%), относительной брадикардии (18,8±1,1%) и приглушенностью сердечных тонов (93,8±2,4%).

Сравнительный анализ показателей гемограммы в динамике заболевания брюшным тифом в средней тяжести показал значительное снижение показателей гемоглобина (86,71±1,96 г/л и 93,9±1,88 г/л, соответственно) и эритроцитов (3,04±0,05 и 3,15±0,05, соответственно) относительно контрольных значений как в период разгара заболевания, так и в период реконвалесценции, незначительно отличаясь друг от друга.

Отмечается также незначительное снижение показателей лейкоцитов и лимфоцитов, при достоверном снижении СОЭ (11,23±0,96 мм/час в разгаре заболевания и 8,39±0,73 мм/час в период реконвалесценции, $P < 0,05$).

Анализ данных показывают, что осложнения и рецидивы заболевания регистрируются только у больных в тяжелой форме, видимо являющиеся следствием выраженной интоксикации у данных больных. Такие осложнения, как кишечное кровотечение (1), перфорация кишечника (1) и перитонит (2) проявлялись довольно редко (у 6,25±0,62% и 12,5±0,88% больных соответственно).

Таким образом, при брюшном тифе в тяжелой форме, по частоте проявления преобладают клинические осложнения и рецидивы, являющиеся следствием выраженной интоксикации организма и являющиеся предвестниками развития бактерионосительства.

Проведен ретроспективный анализ динамики клинико-лабораторных показателей в зависимости от исходов брюшного тифа. В динамике острого течения брюшного тифа, завершающегося формированием острого реконвалесцентного бактерионосительства, частота высеваания *S.typhi* в гемокультуре несколько выше (31,25%), а в биликультуре достоверно и значительно выше (37,5%), чем у больных с исходом выздоровление. Наиболее раннее выявление *S.typhi* в гемокультуре, особенно, в биликультуре у больных в процессе формирования острого реконвалесцентного бактерионосительства свидетельствует о более частом и быстром преодолении *S.typhi* защитно-барьерных механизмов слизистой оболочки кишечника, о раннем развитии бактериемии и поступлении возбудителя в желчные протоки. Выявленная особенность частоты высеваания *S.typhi* у больных с различными исходами брюшного тифа позволяет заключить, что высеваание *S.typhi* при исследовании желчи в остром периоде заболевания является показателем риска завершения процесса формирования брюшнотифозного бактерионосительства.

Основным методом подтверждения диагноза брюшного тифа в обследованных группах больных был бактериологический и серологический.

Из 41 обследованных больных на гемокультуру положительных результатов было 41, из них 35 от больных среднетяжелой формы и 6 от больных тяжелой формы.

В четвертой главе «Динамика показателей цитокинового статуса больных брюшным тифом с различными вариантами течения заболевания» диссертации приведены результаты исследования по определению уровня продукции про- и противовоспалительных цитокинов - IL-1 β , TNF- α и IL-4, IL-10 у 41 больного острым брюшным тифом в динамике заболевания (в период разгара, ранней и поздней реконвалесценции).

Содержание интерлейкинов в периферической крови больных изучали в период разгара (2-я неделя), в периоды ранней (4-я неделя) и поздней реконвалесценции (перед выпиской). Контролем служили показатели 24 здоровых лиц.

При сравнительном анализе полученных результатов в сыворотке крови больных острым брюшным тифом в период разгара заболевания нами установлено значительное повышение содержания провоспалительных цитокинов: IL-1 β ($26,39 \pm 1,42$ нг/мл при норме $1,43 \pm 0,08$ нг/мл) и TNF- α ($28,90 \pm 0,78$ нг/мл при норме $1,49 \pm 0,18$ нг/мл), что в 18,5 и в 19,4 раза превышает, соответственно, значения в норме).

Вместе с регрессом клинических проявлений заболевания прослеживалось снижение концентрации этих цитокинов (IL-1 β до $18,00 \pm 0,20$ в период ранней и поздней реконвалесценции $8,56 \pm 0,43$ нг/мл; TNF- α – в период ранней – $20,80 \pm 0,21$ нг/мл и поздней реконвалесценции $9,10 \pm 0,45$ нг/мл). Тем не менее, в период поздней реконвалесценции содержание провоспалительных медиаторов в целом оставалось на уровне, достоверно превышающем таковые у здоровых лиц.

Анализ динамики концентрации противовоспалительных медиаторов показал, что статистически значимо высокие значения IL-4 и IL-10 в сыворотке крови выявляются на всем протяжении болезни, и достигают своего пикового уровня в период угасания симптомов ($p < 0,05$) (IL-4 – $8,19 \pm 0,40$ нг/мл при норме $2,67 \pm 0,10$ и IL-10 - $8,37 \pm 0,27$ при норме $2,31 \pm 0,12$ нг/мл, IL-4 до $17,54 \pm 0,16$ в период ранней и поздней реконвалесценции $25,86 \pm 0,12$ нг/мл; TNF- α – в период ранней – $18,14 \pm 0,19$ нг/мл и поздней реконвалесценции $32,26 \pm 0,17$ нг/мл.). Это можно объяснить компенсаторной (защитной) реакцией организма на высокий уровень воспалительных медиаторов.

Таким образом, в остром периоде отмечалось увеличение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α , при максимально выраженных клинических проявлениях. Тем не менее, по мере стихания воспалительного процесса и клинического выздоровления уровень цитокинов оставался высоким, что, по-видимому, свидетельствует о сохраняющейся антигенемии (аллергия). Следует отметить, что изменение содержания IL-1 β и TNF- α при острой брюшнотифозной инфекции характерно для «острой фазы» бактериальной инфекции, с максимальным увеличением уровня провоспалительных цитокинов в остром периоде заболевания. Повышение содержания IL-1 β и TNF- α в период разгара болезни свидетельствует о формировании активной антибактериальной защиты, так как данные

цитокины обеспечивают активацию нейтрофилов, цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров, повышают экспрессию рецепторов, опосредующих фагоцитоз, способствуют миграции иммунокомпетентных клеток в очаги воспаления. Тем не менее, сохраняющийся высокий уровень цитокинов у некоторых больных в периоде ранней реконвалесценции, может свидетельствовать о сохраняющейся антигенемии и неполноценности защитных механизмов, что и приводит в дальнейшем к возникновению рецидива [Жаров М.А., Горницина М.И. 2006].

Полученные результаты анализа индивидуальных значений динамики про- и противовоспалительных интерлейкинов больных позволили выделить группу больных, у которых в течении заболевания наблюдались рецидивы и осложнения.

Так, в разгаре заболевания, у больных с развитием рецидивов отмечается значительно меньшее повышение провоспалительных цитокинов относительно значений больных без развития рецидивов (IL-1 в 2,8 раза, TNF- α в 2,7 раза), вместе с этим, если у больных без развития рецидивов отмечается снижение данных цитокинов в период ранней и поздней реконвалесценции (IL-1 β в разгаре – $29,1 \pm 1,1$ нг/мл, в период ранней реконвалесценции – $18,26 \pm 0,2$; в период поздней реконвалесценции $7,0 \pm 0,1$ и TNF- α в разгаре – $31,83 \pm 0,2$, в период ранней и поздней реконвалесценции $21,4 \pm 0,2$ и $7,4 \pm 0,2$ нг/мл. соответственно, $P < 0,05$), у больных с рецидивами наблюдается дальнейшее повышение их (IL-1 - в разгаре - $10,3 \pm 0,2$ нг/мл, в период ранней реконвалесценции – $16,5 \pm 0,3$; в период поздней реконвалесценции $17,8 \pm 0,1$ и TNF- α в разгаре – $11,8 \pm 0,2$, в период ранней и поздней реконвалесценции $17,5 \pm 0,2$ и $19,0 \pm 0,3$ нг/мл, соответственно, $P < 0,05$), к периоду поздней реконвалесценции значительно отличаясь как от показателей в контроле, так и от показателей больных без рецидивов (Рис.2).

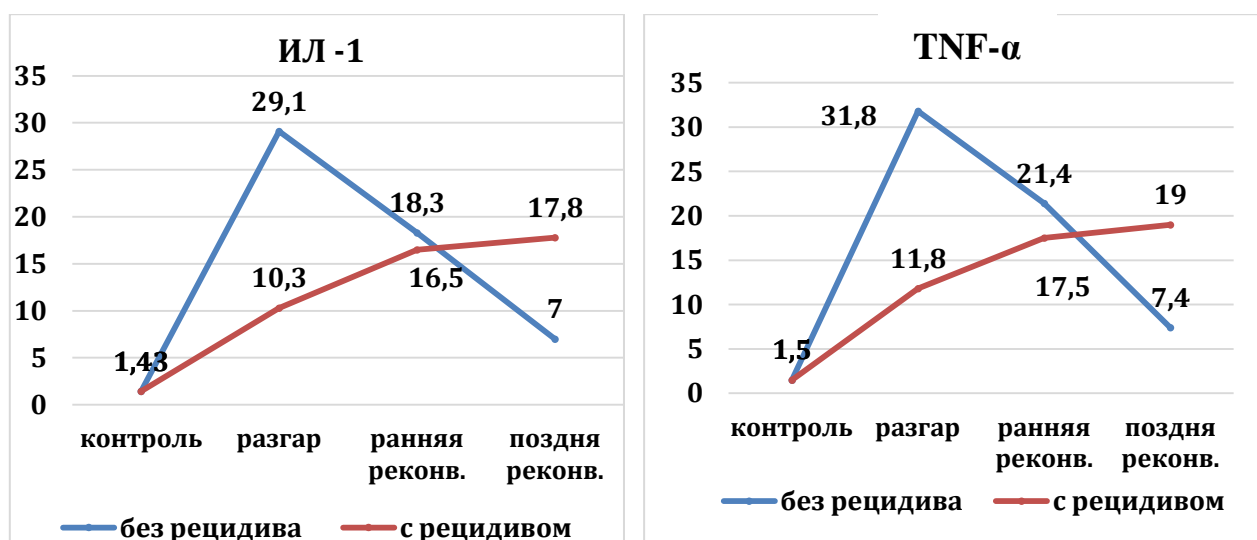


Рис. 2. Динамика изменений показателей IL-1 и TNF- α при различных вариантах течения брюшного тифа.

Анализ изменений противовоспалительных цитокинов в течении заболевания не показывает значительных различий в динамике, но

необходимо отметить, что в период поздней реконвалесценции значения достоверно менее выражены, чем соответствующие значения у больных без рецидивов (Рис.3).

Баланс значений провоспалительных (IL-1, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов во многом определяет течение и исход инфекционного процесса. У больных острым брюшным тифом в динамике инфекционного процесса нами проведен сравнительный анализ соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, которые определяют тяжесть и исход воспалительного процесса.

Проведенное наблюдение за больными показало, что в группе больных с нарушениями в закономерностях динамики про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1, IL-4, IL-10 и TNF- α) отмечались рецидивы или осложнения в течении заболевания (14,6%), тогда как у остальной части больных динамика про- и противовоспалительных цитокинов соответствовала определенным закономерностям.

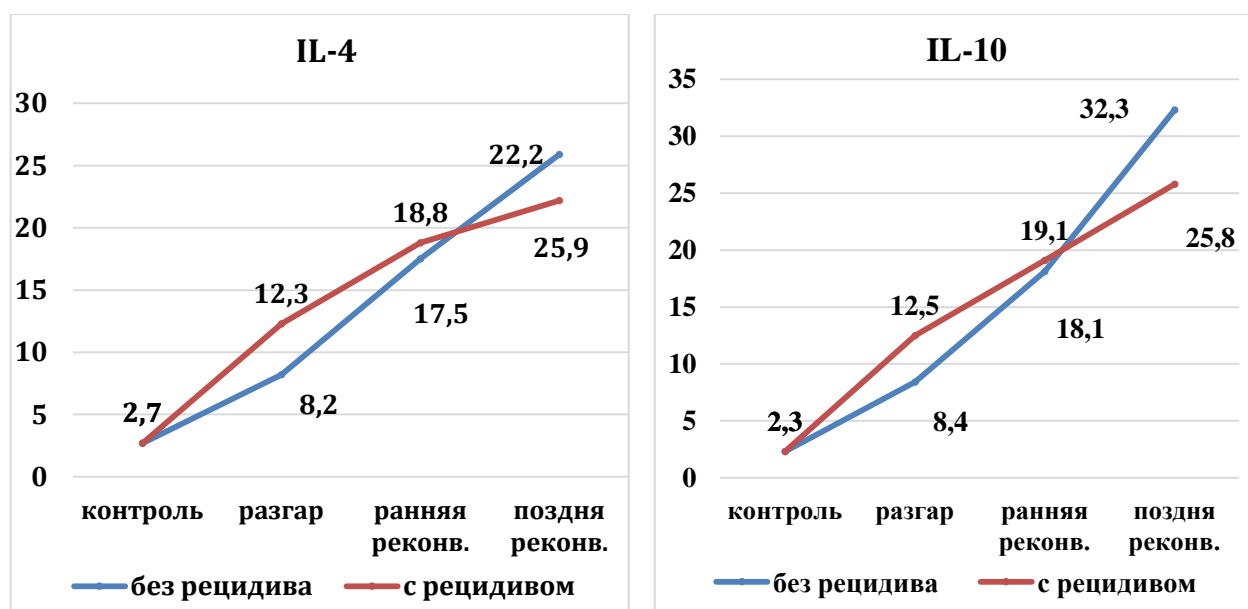


Рис.3. Динамика изменений показателей IL-4 и IL-10 при различных вариантах течения брюшного тифа.

На основании анализа полученных данных по изменениям содержания цитокинов в периферической крови больных брюшным тифом можно отметить следующие закономерности. У больных с острым течением брюшного тифа с исходами заболевания в выздоровление в период разгара болезни уровни главных провоспалительных цитокинов (IL-1 и TNF- α) значительно возрастали, вероятно, свидетельствуя о нормальной адекватной реакции иммунной системы на патоген с его последующей элиминацией. Вслед за этим их уровни снижались в связи с удалением патогена и отсутствием необходимости дальнейшей активации иммунной системы выздоравливающего больного. При этом у данной группы больных уровни иммунорегуляторного цитокина IL-4 и противовоспалительного цитокина IL-

10 в разгар болезни увеличивались не так значительно, не препятствуя правильному развитию противоинфекционного иммунитета.

У другой группы больных при исходе в острое бактерионосительство в период разгара заболевания уровни провоспалительных цитокинов в периферической крови оказались существенно ниже, чем у больных с исходом в выздоровление, что может свидетельствовать о недостаточной активации иммунной системы, недостаточному контролю патогена с формированием бактерионосительства. В отличие от выздоровевших больных у группы пациентов с исходом в бактерионосительство уровни всех исследованных цитокинов нарастают постепенно, что может свидетельствовать о присутствии патогена в организме и продолжении активации иммунной системы. У этой группы больных высокие уровни IL-4 и IL-10, вероятно, способствуют не ограничению гиперовоспалительных реакций, а подавлению адекватному функционированию иммунной системы, в частности, противоинфекционного иммунитета, связанного с активацией Th1. Действительно, нарастание уровней IL-4 и IL-10 обнаружено в обеих группах обследованных больных с выздоровлением и формированием бактерионосительства. Однако у выздоровевших больных это может быть связано с нормальным процессом иммунорегуляции для ограничения избыточной активации иммунной системы, когда патоген уже уничтожен. Напротив, при бактерионосительстве продолжительное увеличение уровней IL-4 и IL-10 может приводить к развитию иммуносупрессии и длительной персистенции патогена в организме.

При анализе соотношения про- и противовоспалительных цитокинов IL-1/IL-4 и IL-1/IL-10 установлено отсутствие существенных различий в динамике при различных вариантах течения заболевания. Тогда как, направленность и выраженность средних показателей индекса интерлейкинов TNF- α /IL-4 и TNF- α /IL-10 при различных вариантах течения заболевания значительно отличаются. Так, соотношение TNF- α /IL-4 у больных без рецидивов в разгаре заболевания, в периоды ранней реконвалесценции достоверно и стойко уменьшаются и достигают нормальных значений в период поздней реконвалесценции ($6,78 \pm 0,78$; $1,22 \pm 0,01$ и $0,29 \pm 0,01$, соответственно при контроле $0,57 \pm 0,05$, $P < 0,05$), тогда как у больных с рецидивами отмечается повышение в течении заболевания и к периоду поздней реконвалесценции значения соотношения данного цитокина в 1,5 раза выше значений в контроле ($10,38 \pm 4,59$; $0,93 \pm 0,02$ и $0,86 \pm 0,02$, соответственно, $P < 0,05$). Такая же тенденция отмечается и относительно динамики соотношения цитокинов TNF- α /IL-10 – у больных без развития рецидивов - $7,80 \pm 1,15$; $1,18 \pm 0,01$ и $0,23 \pm 0,01$, соответственно ($P < 0,05$) и у больных с развитием рецидивов – $9,76 \pm 4,27$; $0,92 \pm 0,02$ и $0,74 \pm 0,02$, соответственно ($P < 0,05$). К периоду поздней реконвалесценции у больных без развития рецидивов наблюдается нормализация соотношения цитокинов TNF- α /IL-10 ($0,23 \pm 0,01$ при контроле $0,31 \pm 0,04$), у больных с развитием рецидивов напротив продолжается повышение значений и

развитие иммунного ответа по гуморальному типу, что указывает на неблагоприятное течение заболевания.

В связи с этим, можно предположить и связать в дальнейшем формирование затяжного процесса или развитие рецидивов с дисбалансом соотношения цитокинов TNF- α /IL-4 и TNF- α /IL-10.

Таким образом, полученные нами результаты наблюдения за больными с различными вариантами течения брюшного тифа показали разнонаправленную динамику про- и противовоспалительных цитокинов, зависимую формирования рецидивов. Выявленная нами поляризация иммунного ответа по Th2 типа является прогностическим критерием развития рецидивов заболевания, что может служить основанием для проведения профилактических мероприятий по укреплению T-клеточного звена иммунитета.

В данной главе показаны также результаты разработки критериев для прогнозирования исходов заболевания при брюшном тифе и их интерпретация.

Проведенный нами сравнительный анализ позволил установить, что при формировании различных исходов брюшного тифа наиболее выраженные особенности проявляет динамика провоспалительных интерлейкинов (IL-1, TNF- α) а также соотношение про-и противовоспалительных интерлейкинов (IL-4, IL-10).

При остром течении брюшного тифа с исходом в выздоровление, динамика провоспалительных интерлейкинов показывает, что в период разгара заболевания относительно показателей здоровых лиц отмечается резкое повышение содержания в крови IL-1 и TNF- α (в $\uparrow 20,37$ и $\uparrow 21,34$ раза, соответственно). К периоду ранней реконвалесценции отмечается существенное понижение показателей, когда показатели IL-1 превышают показатели здоровых лиц в $\uparrow 12,77$ раза, а показатели TNF- α в $\uparrow 14,35$ раза.

В период поздней реконвалесценции показатели IL-1 и TNF- α продолжают несколько понижаться, но остаются на несколько высоких цифрах, превышая показатели здоровых лиц в $\uparrow 4,86$ раза и $\uparrow 4,98$ раза соответственно.

При брюшном тифе с исходом в формирование острого бактерионосительства отмечена иная динамика провоспалительных ферментов. В период разгара клинических проявлений заболевания содержание IL-1 и TNF- α повышается несущественно – в $\uparrow 7,24$ раза и $\uparrow 7,94$ раза соответственно превышая показатели здоровых лиц. К периоду ранней реконвалесценции, в отличие от процесса выздоровления, при формировании острого носительства отмечается дальнейшее повышение показателей IL-1 и TNF- α , которые превышают показатели здоровых лиц в $\uparrow 11,60$ раза и $\uparrow 11,84$ раза соответственно. К периоду поздней реконвалесценции показатели IL-1 и TNF- α продолжают повышаться и превышают показатели здоровых лиц в $\uparrow 12,41$ раза и $\uparrow 12,78$ раза соответственно. То есть, показатели динамики IL-1 и TNF- α могут служить объективными критериями для раннего прогнозирования исходов при брюшном тифе.

Интерпретация критериев. Исходя из описанных результатов можно считать, что в период разгара клинических симптомов брюшного тифа повышение провоспалительных интерлейкинов (IL-1 и TNF- α) до значений, превышающих более 15 раз показатели здоровых лиц, указывает на отсутствие высокого риска формирования брюшнотифозного бактерионосительства в исходе заболевания.

В период разгара брюшного тифа повышение провоспалительных интерлейкинов (IL-1 и TNF- α) до значений, превышающих меньше чем в 10 раз показатели здоровых лиц, указывает на наличие высокого риска формирования брюшнотифозного бактерионосительства в исходе заболевания.

В период поздней реконвалесценции повышение провоспалительных интерлейкинов (IL-1 и TNF- α) до значений, превышающих менее чем в 5 раз показатели здоровых лиц, указывает на отсутствие высокого риска формирования брюшнотифозного бактерионосительства в исходе заболевания.

В период поздней реконвалесценции повышение провоспалительных интерлейкинов (IL-1 и TNF- α) до значений, превышающих более 10 раз показатели здоровых лиц, наряду с положительным результатом высеивания *S.typhi* в биликультуре, указывает на наличие высокого риска формирования брюшнотифозного бактерионосительства в исходе заболевания.

При выявлении высокого риска формирования брюшнотифозного бактерионосительства в ранний период брюшного тифа рекомендуется применение превентивных мер лечения для его предупреждения.

В пятой главе **«Распространенность и анализ аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β »** диссертации представлен анализ результатов распространенность аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β в общей группе и подгруппах пациентов с БТ и контрольной выборке.

В обеих группах фактическое распределение генотипов полиморфизма rs1143627 соответствовало ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ). Частота Т и С аллелей соответственно составили: 0.51 и 0.49 - в группе пациентов и 0.63 и 0.37- в группе контроля.

В объединенной группе пациентов БТ наблюдаемые и ожидаемые частот Т/Т, Т/С и С/С генотипов составили 0.29/0.26, 0.45/0.5 и 0.26/0.24 соответственно. В сравнительной группе частота этих генотипов оставила - 0.46/0.45, 0.42/0.44 и 0.12/0.11. Как видно, в обеих исследованных группах различие между ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов оказалось статистически незначимым ($\chi^2 < 3.85$; $P > 0.05$).

В основной и контрольной группах наблюдаемые количества гетерозигот (H_{obs}) данного полиморфизма оказались ниже ожидаемых за счет недостатка наблюдаемого количества гетерозигот, а относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой составили: $D = -0.1$ и $D = -0.04$, соответственно.

Эти данные свидетельствуют о более низких частотах выявленных фактических гетерозигот, по сравнению с рассчитанными теоретически гетерозигот, об этом свидетельствуют и отрицательное значение индекса фиксации ($D = -0.1$ и $D = -0.04$) и довольно высокий уровень гетерозиготности данного локуса в исследуемых группах ($H_{exp} > 0,1$). Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β в объединенной группе пациентов с брюшным тифом и контрольной выборке. В подгруппах бактерионосителей и больных с БТ, ожидаемое распределение генотипов rs1143627 гена IL-1 β также соответствовало ожидаемому при РХВ. В подгруппе бактерионосителей выявлено незначительное отклонение наблюдаемого распределения гетерозиготного генотипа от ожидаемого (0.42 против 0.5 соответственно), причем отклонение обусловлено недостатком гетерозигот за счет повышения частот гомозигот. Однако такое различие оказалось статистически недостоверным и распределение данного генотипа также соответствовало ожидаемому при РХВ.

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали, что распределение генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β соответствовало ожидаемому т.е., в данном случае в обеих группах выполняется равновесие Харди-Вайнберга. Обе выборки характеризовались высокими значениями частот неблагоприятного аллеля С и гетерозиготного генотипа Т/С, следовательно высоким уровнем генетической изменчивости. Высокая степень гетерозиготности полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β делает его наиболее перспективными для последующего анализа ассоциаций с развитием других мультифакториальных заболеваний.

Чтобы проверить гипотезу о возможной связи полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β с восприимчивостью макроорганизма к бактерии *S.typhi* и роли данного полиморфизма в этиопатогенезе БТ у населения Узбекистана, мы провели ассоциативное исследование у 125 больных с брюшным тифом и 91 условно-здорового донора узбекской национальности.

Значимые различия найдены при сравнении распределения частоты генотипов у исследуемых групп пациентов и контроля. Доминирующим генотипом полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β в исследованных группах пациентов был гетерозиготный генотип Т/С который встречался у 44.8% обследуемых. Частоты дикого Т/Т и неблагоприятного С/С генотипов фиксировались у 28.8% и 26.4% соответственно, пациентов.

В группе условно-здоровых доноров доминантным генотипом данного локуса был гомозиготный генотип Т/Т, который был представлен частотой 46.1%. Вторым по встречаемости был гетерозиготный генотип Т/С частота которого равнялась 41.8%. Частота минорного неблагоприятного генотипа С/С для этой когорты составила 12.1%.

Установлено, что доли носительства генотипа Т/Т среди условно-здоровых доноров оказалось достоверно выше чем у пациентов с БТ (46.1% и 28.8%, соответственно; $\chi^2 = 6.9$; $p = 0.01$), и данный генотип ассоциирован с пониженным риском развития БТ (протективный эффект) ($OR = 0.5$; $CI_{95\%}$

0.2681-0.8306). Кроме того, выявлена одинаковая частота гетерозиготного генотипа Т/С в группах контроля и пациентов (41.8% и 44.8% соответственно, $\chi^2=0.2$, $p=0.66$), при этом показатель относительного риска была равна- 1.1 (95% CI:0.65-1.954). Выявлена значимая ассоциация гомозиготного генотипа по аллелю 31С с развитием БТ. Показатель отношения шансов развития БТ у носителей данного генотипа составил OR=2.6 при 95% CI: 1.238- 5.496. Относительный риск заболевания был равен RR =2.2 при 95% CI: 1.16-4.087.

Эти данные позволяют заключить, что гомозиготный генотип С/С играет важную роль в формировании восприимчивости к бактерии *S.typhi* и является фактором риска развития БТ у лиц узбекской национальности. Риск развития БТ при носительстве данного генотипического варианта гена IL-1 β может увеличиваться более чем на 2,5 раза.

Как известно, выделение основной группы на подгруппы и расчет частоты аллельных и генотипических вариантов полиморфизма усиливает значения OR и значительно увеличивает степень достоверности, и позволяет более точно оценить уровень ассоциированности. Поэтому, следующим этапом нашей работы был сравнительный анализ полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β в подгруппах бактерионосителей *S.typhi* (n=84) и больных с БТ (n=41).

Результаты сравнительного анализа частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β в подгруппах бактерионосителей *S.typhi* и больных с БТ, а так же, контрольной выборки показывают возрастание частоты минорного аллеля 31С среди носителей бактерии *S.typhi* по сравнению подгруппы больных с БТ (53,0% против 40,2%, соответственно $\chi^2=3,6$; $p=0.06$) и достоверное увеличение по сравнению группы контроля (53,0% против 31.0%, соответственно $\chi^2=14,1$; $p<0.05$). Доля носителей дикого аллеля 31Т (ассоциированного с высокой продукцией цитокина) оказалась достоверно больше среди условно-здоровых доноров по сравнению подгрупп бактерионосителей (67,0% против 47,0%, соответственно; $p<0,05$) и незначимо (тенденция) выше по сравнению больных БТ (67,0% против 59,8%, соответственно $p=0,06$).

Выявлены инвертированные различия при сравнительном анализе между подгруппами пациентов больных с БТ и носителей по позициям неблагоприятных генотипов С/С и С/Т полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β . В подгруппе носителей бактерии *S.typhi*, частота неблагоприятного С/С генотипа значимо увеличена относительно больных БТ (32,1% против 14,6% соответственно; $\chi^2=3.5$; $p=0.06$), а частота гетерозиготного варианта Т/С данного локуса, напротив, снижена (41,7% против 51,2% соответственно). Однако, уровень снижения данного генотипа был несущественным и статистически незначимым ($\chi^2=1.0$; $p=0.3$; OR=0.7; CI95% 0.321- 1.44).

Отмечалось некоторое снижение частоты дикого генотипа Т/Т у носителей бактерии *S.typhi* (26.2%), по сравнению подгруппы больных с БТ (34.1%). Однако, при статистической обработке не было выявлено достоверных отличий, что возможно связано с малочисленностью подгрупп ($\chi^2=0.8$; $p=0.4$; OR=0.7; CI95% 0.305- 1.536).

Сравнительный анализ распределения частот гомозиготных генотипов Т/Т и С/С полиморфного маркера rs1143627 гена IL-1 β в подгруппе носителей бактерии *S.typhi* выявил статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой. Дикий генотип Т/Т наблюдали у носителей бактерии *S.typhi* с частотой 26.2%, у здоровых доноров – 46.1% ($\chi^2=7.5$; $p=0.006$; OR=0.4; CI95% 0.2188- 0.7831). Значимая высокая частота Т/Т генотипа в группе контроля по сравнению подгрупп больных свидетельствует протективный, т.е., защитный эффект данного генотипа в отношении восприимчивости организма к бактерии *S.typhi*.

Наблюдались статистически значимые отличия в частоте функционально ослабленного генотипа С/С между подгруппы носителей и условно-здоровыми донорами (32.1% против 12.1%, соответственно; $\chi^2=10.3$; $p=0.001$). Согласно коэффициенту соотношения шансов, риск подверженности организма к бактерии при носительстве данного генотипа увеличивается более чем в 3 раза (OR =3.4; 95% CI: 1.581- 7.508). При этом, относительный риск был равен RR =2.7(95% CI: 1.409- 5.019).

Частоты гетерозиготного генотипа Т/С между данной подгруппы (41.7%) и здоровыми донорами (41.8%) значимо не различались ($\chi^2>3.85$; $p<0.05$).

Результаты оценки прогностической эффективности (AUC) полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β в качестве самостоятельного генетического маркера восприимчивости организма к возбудителю брюшного тифа *S.typhi* определили статистически значимые показатели чувствительности (SE) и специфичности (SP). В объединенной группе пациентов прогностическая эффективность данного полиморфизма составила AUC=0,59 (SE=0,71, SP=0,46, OR=1,9; 95% CI: 1.304-2,88; $p=0,001$).

В шестой главе «**Распространенность и анализ аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G1082A в гене IL-10**» диссертации представлен анализ распространенности аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G1082A в гене IL-10 в общей группе и подгруппах пациентов с БТ и контрольной выборке.

Анализ связи полиморфизма rs1800896 гена IL-10 с подверженностью БТ проводили на выборке из 125 пациентов, из которых 84 – носители бактерии *S.typhi*, и 41 больные БТ. Контрольную выборку составили 91 условно-здоровые доноры узбекской национальности. Анализ распределения аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1800896 гена цитокина IL-10 показал, что для данного маркера в популяционной выборке фактическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p>0,05$)

При этом, предельные значения H_e ближе к показателю 0.5, что говорит о достаточно высоком уровне гетерозиготности данного локуса в нашей популяции. Выявленное положительное значение относительного отклонения D^* показывает об избытке гетерозиготности свидетельствующее, о селективном преимуществе данного генотипа в нашей популяции.

Однако, среди объединенной группы пациентов зарегистрировано отклонение от РХВ ($\chi^2=6.6$; $p=0.01$) за счет высокого количества фактических гетерозиготных вариантов по сравнению с теоретическим значением (0.5 против 0.4, соответственно; $\chi^2=2,67$) и наоборот, за счет низкой частоты наблюдаемого А/А генотипа по сравнению с теоретической (0.03 против 0.08, соответственно; $\chi^2=3.4$). Возможными причинами отклонения от РХВ в нашем случае могут быть либо ошибка генотипирования полиморфизма, либо небольшое количество обследованных лиц в какой либо из подгрупп, (эффект выборки или эффект мутации).

По поводу возможной ошибки при генотипировании следует отметить, что детекцию полиморфизма rs1800896 гена IL-10 мы проводили стандартизованным тест-набором на приборе Applied Biosystems 2720 (США). При этом во всех сомнительных случаях с целью исключения ложноположительного результата мы повторяли амплификацию и детекцию данного локуса. Кроме того, определенная часть образцов ДНК больных были проверены с использованием метода ПЦР в реальном времени (РВ) и стандартной ПЦР по инструкции разработчиков тест-систем. Результаты детекции с помощью ПЦР РВ и стандартной ПЦР полностью совпали.

При сравнительном анализе соответствие РХВ подгрупп пациентов по отдельности выявлено, что значимое отклонение показателей N_{exp} от N_{obs} произошло в подгруппе больных с БТ ($\chi^2=13.4$; $p=0.002$) где было исследовано всего 41 больных с БТ. В данной подгруппе выявлено значимое увеличение фактической частоты гетерозигот G/A по отношению теоретическому (0.76 против 0.48, соответственно; $\chi^2=6.4$). По видимому подобное достоверное увеличение происходило за счет понижения частот гомозиготных генотипов G/G (0.22 против 0.36, соответственно; $\chi^2=2.17$) и А/А (0.02 против 0.16, соответственно; $\chi^2=4.8$).

В подгруппе носителей бактерии *S.typhi* где исследовано 84 пациента, наблюдаемые и ожидаемые частоты G/G, G/A и А/А генотипов составили 0.59/0.61, 0.37/0.34 и 0.04/0.05, соответственно. Как видно, различие между ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов в данной подгруппе оказалось статистически незначимым ($\chi^2<3.85$; $P>0.05$) (табл. 1).

Таблица 1

Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов полиморфизма rs1800896 гена IL-10 по РХВ в подгруппе носителей бактерии *S.typhi*

Аллели	Частота аллелей				
G	0.78				
A	0.22				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P	df
	Наблюдаемая	Ожидаемая			
G/G	0.59	0.61	0,023	0.5	1
G/A	0.37	0.34	0,160		
A/A	0.04	0.05	0,283		
всего	1,00	1,00	0,466		

Таким образом, полученные молекулярно-генетические данные по данному локусу являются репрезентативными и позволяют нам заключить, что, возможными причинами, по которым наблюдаемые частоты генотипов отличались от ожидаемых по РХВ, являются не ошибка генотипирования или биологические процессы (инбридинг, селекция), а малое количество обследованных больных, отобранные на основании критериев наличия БТ.

Генотипические варианты полиморфизма rs1800896 гена IL-10 были представлены вариантами G/G, G/A и A/A. Доля носительства дикого генотипа G/G среди пациентов с БТ оказалась незначимо ниже, чем группы контроля (47.2% и 58.2%, соответственно; $\chi^2=2.6$; $p=0.1$), и данный генотип не был ассоциирован ни с рисковым ни с протективным эффектом в отношении подверженности организма к бактерии *S.typhi* (OR=0.6; 95% CI: 0.3717-1.105). Гетерозиготный генотип G/A недостоверно чаще регистрировался у больных (49.6%), чем в контроле (39.6%). Рассчитанный относительный шанс обнаружения данного генотипа у пациентов по сравнению контроля составил OR=1.5 ($\chi^2=2.1$; $p=0.1$; 95% CI: 0.8699-2.599). Относительный риск заболевания был равен RR=1.2 при 95% CI 0.9202-1.708. По данным авторов именно A/A генотип полиморфизма rs1800896 гена IL-10 – больше всего связан с риском инфекционных (бактериальных и вирусных) заболеваний [M. Y. Areeshi et al. (2017), Talaat, R.M., Dondeti, M.F., El-Shenawy, S.Z. et al.]. Однако, в нашем случае не была установлена значимая ассоциация функционально неблагоприятного гомозиготного генотипа A/A с подверженностью к бактерии *S.typhi* ($\chi^2=0.2$; $p=0.5$). У носителей данного генотипа показатель соотношения шансов составил OR=1.5 при 95% CI: 0.2636- 8.209. Относительный риск развития патологии также был равен RR=1.5 (95% CI: 0.2725- 7.778).

При анализе распределения частот аллелей и генотипов данного локуса в подгруппах отмечалось значимое увеличение доли носителей неблагоприятного аллеля 1082A в подгруппе больных БТ по сравнению подгруппы носителей бактерии *S.typhi* (40.2% против 22.0%, соответственно; $\chi^2=9.1$; $p=0.003$; RR=1.8; 95% CI: 1.24-2.693; OR=2.4; 95% CI: 1.345-4.227) и контрольной группой (22.0%). При этом показатель соотношения шансов обнаружения данного аллеля составил OR=2.4 (95% CI: 1.36- 4.201). Относительный риск развития заболеваний был равен RR=1.8 (95% CI: 1.252-2.678).

Следует отметить, что при анализе распределения генотипов по данному полиморфизму отмечается значимое снижение частоты дикого генотипа G/G в подгруппе больных с БТ, по сравнению подгруппы бактерионосителей (21.9% против 59.5%, соответственно; $\chi^2=15.6$; $p>0.05$) и контрольной группой (58.2%; $\chi^2=14.9$; $p>0.05$; RR=0.4; 95% CI: 0.2063- 0.6887; OR=0.2; 95% CI: 0.0863-0.4712). Это может свидетельствовать о генетическом протективном эффекте носителей данного генотипа к развитию БТ. В данном случае полученные нами результаты подтверждают установленную ранее ассоциацию данного генотипа с защитным эффектом по отношению к развитию патологических процессов или инфекционных заболеваний

[M Ramaseri Sunder S, Hanumanth SR, Nagaraju RT, Venkata SK, Suryadevara NC, et al. 2012]. Напротив, в выборке больных с БТ, частота гетерозиготного генотипа демонстрирует повышенные значения по отношению групп бактерионосителей (75.6% против 36.9%, соответственно; $\chi^2=16.5$; $p>0.05$) и контроля (39.6%), что связано с высокой частотой протективного генотипа в этих выборках. Показатель соотношения шансов оказался очень высоким и составляет $OR=4.7$ (95% $CI:2.071-10.83$). Относительный риск развития БТ был равен $RR=1.9$ (95% $CI:1.405-2.6$).

При этом различия в частоте встречаемости неблагоприятного гомозиготного генотипа А/А ассоциированного с низкой продукцией IL-10 между подгруппами пациентов, а также между подгрупп и контрольной группы оказались статистически недостоверными ($\chi^2=0.1$; $p=0.7$).

Следует отметить, что не было выявлено четкой зависимости между полиморфизмом rs1800896 гена IL-10 и с носительством бактерии *S.typhi*. Аллельные и генотипические варианты данного локуса в пределах исследованных подгрупп пациентов и контроля распространены равномерно. Обнаруженные отличия не достоверны и не позволяют выявить даже тенденций в их распределении ($\chi^2<3.85$; $P>0.05$).

Таким образом, гетерозиготный вариант полиморфизма rs1800896 гена IL-10 оказывает влияние на иммунологическое звено патогенеза бактерии *S.typhi*, однако распределение аллелей и генотипов данного полиморфизма среди пациентов не находилось в равновесии Харди – Вайнберга.

В седьмой главе **«Распространенность и анализ аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α »** диссертации представлен анализ распространенности аллельных и генотипических вариантов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α в общей группе и подгруппах пациентов с БТ и контрольной выборке.

Частота встречаемости 308G и 308A аллелей в исследованных групп пациентов и контроля составили: 0.82/0.18 и 0.90/0.1, соответственно.

Анализ распределения генотипических вариантов изучаемого полиморфного локуса показал, что для данного полиморфизма в группе пациентов фактическое распределение генотипов не соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ($p<0.05$).

Фактическое распределение гомозиготного генотипа 308A/A достоверно снижено по сравнению с теоретическим (0.0 против 0.04, соответственно; $\chi^2=6.4$; $p=0,01$), тогда как, наблюдаемое распределение гомозиготного генотипа 308G/G незначимо снижено по сравнению с ожидаемым ($\chi^2=0.2$; $p>0,05$). Напротив, фактическое распределение гетерозиготного генотипа 308G/A данного локуса статистически незначимо выше по сравнению с теоретическим (0.37 против 0.3, соответственно; $\chi^2=1.9$; $p>0,05$) за счет избытка гетерозигот. Относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности от ожидаемой составило: $D=+0.23$

Результаты расчетов отклонения ожидаемых и наблюдаемых частот распределения аллелей и генотипов данного полиморфизма по РХВ в контрольной выборке соответствовало ожидаемым при равновесии Харди-

Вайнберга. Наблюдаемые и ожидаемые частоты G/G, G/A и A/A генотипов составили 0.79/0.8, 0.21/0.19 и 0.0/0.1, соответственно. Как видно, в популяционной выборке различие между ожидаемой и наблюдаемой частот генотипов оказалось статистически незначимым ($\chi^2 < 3.85$; $P > 0.05$).

Отмечена незначительная гетерогенность между наблюдаемыми и ожидаемыми значениями генотипов в популяционной выборке за счет избытка гетерозигот 0.21 против 0.19, соответственно ($\chi^2 = 0.23$; $P > 0.05$). Относительное отклонение наблюдаемой гетерозиготности (H_{obs}) данного локуса от ожидаемой (H_{exp}) оказалось также незначительным и составило: $D = +0.11$.

В исследованных подгруппах носителей *S.typhi* и пациентов с БТ, фактическое распределение генотипических вариантов данного локуса, также соответствовало ожидаемому при РХВ ($\chi^2 < 3.85$; $P > 0.05$).

В обеих подгруппах выявлены незначительные тенденции к отклонению наблюдаемого распределения гетерозиготного генотипа от ожидаемого за счет избытка гетерозигот (0.34 против 0.29 и 0.41 против 0.33, соответственно). Однако такое различие также оказалось статистически незначимым и распределение данного полиморфизма в исследованных подгрупп пациентов также соответствовало ожидаемому при РХВ ($p > 0.05$).

Таким образом, в результате анализа rs1800629 гена TNF- α , отмечена гетерогенность между наблюдаемыми и ожидаемыми значениями генотипов в исследованных группах пациентов и контрольной выборке за счет избытка гетерозигот. Обе выборки характеризовались отсутствием неблагоприятного генотипа 308A/A.

Анализ ассоциаций полиморфизма rs1800629 гена TNF- α также был проведен при помощи дизайна «случай-контроль» и «случай-случай». Выборка «случай» формировалась из 125 пациентов (84-носители *S.typhi* и 41-БТ). Группа «контроль» включала в себе 91- условно-здоровые доноры, лиц узбекской национальности.

Доля аллельных вариантов 308G и 308A в основной и контрольной выборках определялась с частотой 81.6% и 18.4% против 89.6% и 10.4%, соответственно. При статистической обработке выявлено значимое различие в частоте носительства неблагоприятного аллеля 308A которое в основной группе было достоверно 1.9 раза выше чем в группе контроля ($\chi^2 = 5.2$; $P = 0.02$; $OR = 1.9$; 95% CI 1.091- 3.43)).

Сравнительный анализ частот генотипических вариантов для данного локуса также выявил статистически значимые различия между основной и контрольной группами. Частота функционального благоприятного гомозиготного генотипа 308G/G была значимо ниже в основной группе пациентов, чем у представителей контрольной выборки (63.2% против 79.1%, соответственно; $\chi^2 = 6.3$; $p = 0.01$). Согласно коэффициенту соотношения шансов для носителей данного генотипа риск подверженности к бактерии *S.typhi* значимо ниже в 0.4 раза по сравнению других генотипических вариантов ($OR = 0.4$; 95% CI: 0.2432- 0.8447). Не исключено, что генотип 308G/G по rs1800629 гена TNF- α является протективным, поддерживая

концентрации соответствующего и других цитокинов на физиологическом уровне защищающий организм от бактерии *S.typhi*. Эти данные согласуются с данными авторов (Raffatellu M. et all, 2008), показывающие важный физиологический уровень концентрации TNF- α наряду с другими цитокинами в борьбе с сальмонеллезной инфекцией.

Функционально неблагоприятный гетерозиготный генотип 308G/A в основной группе выявлен в 36.8% случаев, что оказалось более чем в 2 раза выше по сравнению со здоровыми -донорами, где данный генотип был равен - 20.9%. Согласно коэффициенту соотношения шансов для носителей данного генотипа риск подверженности к *S. typhi* значимо повышен в 2.2 раза ($\chi^2=6.3$; $p=0.01$; OR=2.2; 95% CI:1.184- 4.112). Относительный риск развития патологии составил RR=1.8, при доверительном интервале CI:1.111- 2.795.

Превалирование гетерозиготного 308G/A гена TNF- α генотипа в группе пациентов подтверждает более подверженность к БТ носительству данного генотипа по сравнению с носительством фенотипически благоприятного генотипа 308G/G, где встречался более чем в два раза выше в группе здоровых доноров. Значимое увеличение частоты носительства неблагоприятного генотипа 308G/A в группе пациентов по сравнению гомозиготного генотипа 308G/G, может объясняться более значимой ролью данного генотипического варианта в гиперпродукции т.е., в повышении активности цитокина TNF- α и в конечном итоге в нарушении регуляции иммунно-воспалительного ответа. Для более детального анализа предрасположенности организма-хозяина к развитию БТ, основная группа пациентов была разделена на две подгруппы.

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов между подгруппой пациентов носителей *S.typhi* и контрольной выборкой выявлена тенденция к повышению частоты «редкого» аллеля 308A и к снижению частоты дикого аллеля 308G среди пациентов, в сравнении здоровых доноров.

Частота распределения 308G и 308A аллелей в исследованной подгруппе пациентов и контроля составила: 82.7% и 17.3% против 89.6% и 10.4%, соответственно. Рассчитанный коэффициент отношения шансов показал, что носительство 308A аллеля недостоверно повышает риск восприимчивости к инфекции (OR=1.8 при CI:0.9618- 3.331), в то время как 308G, наоборот, обладает тенденцию к протективному эффекту при $\chi^2=3.4$ и $p=0.06$.

Показано значимое снижение частоты генотипа 308A/A в подгруппе пациентов по сравнению с группой контроля (65.5% против 79.1%, соответственно, при $\chi^2=4.1$ и $p=0.04$; OR=0.5; 95% CI: 0.2544- 0.9845).

При анализе частоты встречаемости гетерозиготного генотипа 308G/A было обнаружено значимое повышение частоты данного ДНК-локуса у пациентов бактерионосителей по сравнению с контрольной группой (34.5% против 20.9%, соответственно). Рассчитанный коэффициент отношения шансов показал, что носительство данного генотипического варианта гена TNF- α значительно повышает риск подверженности к *S.typhi* по сравнению

носительство дикого генотипа 308G/G ($\chi^2=4.1$ и $p=0.04$; OR=2.0; 95%CI:1.016- 3.931).

Схожая закономерность была обнаружена и при сравнительном анализе частот распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1800629 гена TNF- α между подгруппой пациентов с БТ и контрольной выборкой. Носительство дикого 308G аллеля и генотипа G/A были достоверно связаны с устойчивостью к *S.typhi*, а неблагоприятного аллеля 308A и генотипа G/A с заболеваемостью БТ.

Частот распределение аллелей и генотипов данного генетического маркера в исследованной выборке пациентов с БТ составили: G=79.3% и A=20.7%, G/G=58.5% и G/A=41.5% - в подгруппе пациентов с БТ. Достоверные различия в распределении частот аллелей и генотипов данного полиморфизма в подгруппе больных БТ и контрольной группой полученные в нашем исследовании свидетельствуют о наличии ассоциативной связи между генотипическим вариантом 308G/A с развитием БТ о чем свидетельствует высокое значение OR=2.7 ($\chi^2=6.0$; $p=0.01$; 95%CI: 1.205-5.979).

Как и ожидалось, не было выявлено статистически значимых различий при сравнительном анализе частот распределения аллельных и генотипических вариантов данного полиморфизма в подгруппах пациентов носителей *S.typhi* и больных БТ. Значения отношение шансов - OR и относительный риск – RR при анализе частот аллелей были равны 1.2 при $\chi^2=0.4$ и $p=0.5$. Достоверных различий не было выявлено и при сравнительном анализе частот 308G/G и 308G/A генотипов между этими подгруппами. Показатели отношения шансов и относительного риска соответственно были равны 0.7/1.3 и 0.9/1.2 при $\chi^2<3.84$ и $p>0.05$.

Следует отметить, что оценка вклада единичного гена TNF- α в риск подверженности к инфекционным патологиям является важным, но не достаточным для полного понимания молекулярного механизма развития БТ. В развитие инфекционных заболеваний, как и других мультифакториальных патологиях в большей степени могут быть вовлечены не единичные гены - детерминанты, а целый каскад - генов. Как правило, некоторые генетические варианты вносят свой вклад самостоятельно (гены-регуляторы), а другие лишь в сочетании с другими генами (гены -модификаторы). В отношении полиморфизма rs1800629 гена TNF- α также пока окончательно не все ясно, является ли данный маркер самостоятельным- функционально значимым в отношении развитию БТ, или же он просто тесно сцеплен с другими генами, регулирующими иммунновоспалительный процесс.

Так в нашем случае, значения AUC для данного ДНК-локуса обнаруживающие значимую ассоциацию с риском подверженности к *S. Typhi* и развитию БТ, оказались не сильно высокими, что свидетельствует о незначительной дискриминационной способности данного маркера в качестве самостоятельного маркера (табл. 2). Более высоким показателем в исследованных группе и подгруппах пациентов оказалась специфичность, которая была равна SP=0.79. Самостоятельная прогностическая значимость

полиморфизма rs1800629 гена TNF- α увеличивалась в подгруппе пациентов с БТ и оказалась наиболее эффективной при прогнозировании развитияданного заболевания (AUC=0.60 при p=0.06).

Таблица 2

Прогностическая эффективность полиморфизма rs1800629 гена TNF- α

N	Генетический маркер	Se	Sp	AUC	OR	95%CI	*p
1	Основная группа	0.37	0.79	0.58	1.9	1.091- 3.43	0.02
A	Носители <i>S. typhi</i>	0.35	0.79	0.57	1.8	0.961- 3.33	0.06
Б	Больные БТ	0.41	0.79	0.60	2.2	1.09- 4.58	0.02

Таким образом, результаты настоящего исследования также выявили значимые различия частот аллелей и генотипов в исследованных групп пациентов и популяционной выборки. При этом, самостоятельная прогностическая эффективность данного локуса оказалась не сильно высокой. Тем не менее, эти данные позволяют сделать вполне обоснованный вывод об ассоциации неблагоприятного генотипического варианта полиморфизма rs1800629 гена TNF- α с восприимчивостью к *S. typhi* и развитием БТ в узбекской популяции. Аллель 308А и гетерозиготный генотип 308G/А данного гена предрасполагают к развитию БТ. Носительство аллеля 308G и генотип 308G/G снижают вероятность развития данной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В настоящее время при брюшном тифе превалирует: циклическое течение (85,4%) рецидивирующее течение (14,6%), среднетяжелая форма (61,0%) тяжелая форма (39,0%), частота и продолжительность проявлений симптомов интоксикации над симптомами поражения органов желудочно-кишечного тракта. Кроме этого, при тяжелой форме брюшного тифа как следствие выраженной интоксикации преобладают осложнения и рецидивы.

2. У больных брюшным тифом в процессе формирования исхода заболевания в выздоровление динамика провоспалительных интерлейкинов IL-1 и TNF- α характеризуется резким повышением (более чем в 20 раз) в период разгара с последующим понижением в периоды ранней и поздней реконвалесценции заболевания, к концу периода поздней реконвалесценции показатели IL-1 и TNF- α более чем в 4-4,5 раза превышают таковые здоровых лиц.

3. У больных брюшным тифом в процессе формирования острого брюшнотифозного в период разгара брюшного тифа в периферической крови больных IL-1 и TNF- α повышаются значительно меньше (в \uparrow 7,24раза и в \uparrow 7,94 раза соответственно), чем у больных с исходом в выздоровление (в \uparrow 20,37 раза и более чем в 21 раз также соответственно).

4. У больных острым течением брюшного тифа с исходами заболевания в выздоровление и в формирование острого брюшнотифозного бактерионосительства изменения показателей противовоспалительных интерлейкинов IL-4 и IL-10 в принципе имеют схожую динамику: показатели повышаясь в период разгара, в периоды ранней и поздней реконвалесценции имеют стойкую тенденцию к дальнейшему повышению.

5. У больных брюшным тифом характеризовались высокими значениями частот неблагоприятного аллеля С и гетерозиготного генотипа Т/С полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β . Генотипический вариант С/С полиморфизма rs1143627 гена IL-1 β может являться одной из главных причин дисрегуляции воспалительного и иммунного ответа организма и данный полиморфный вариант вносит определенный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к подверженности организма к бактерии *S.typhi* и клинического фенотипа данного заболевания в нашей республике.

6. Гетерозиготный вариант полиморфизма rs1800896 гена IL-10 оказывает влияние на иммунологическое звено патогенеза бактерии *S.typhi*, однако распределение аллелей и генотипов данного полиморфизма среди пациентов не находилось в равновесии Харди – Вайнберга.

7. Неблагоприятный генотипический вариант полиморфизма rs1800629 гена TNF- α ассоциирует с восприимчивостью к *S.typhi* и развитием БТ в узбекской популяции. Аллель 308А и гетерозиготный генотип 308G/А данного гена предрасполагают к развитию БТ. Носительство аллеля 308G и генотип 308G/G снижают вероятность развития данной патологии.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF SCIENTIFIC
DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 AT INSTITUTE OF
IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

**SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY,
MICROBIOLOGY AND COMMUNICABLE DISEASES**

MIRZAZHONOVA DONOKHON BAKHODIROVNA

**CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND GENETIC ASPECT OF ACUTE
CARRIAGE FORMING AND PREVENTION OF ITS TRANSITION IN
CHRONIC ONE IN TYPHOID OUTCOME**

14.00.36 - Allergy and immunology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT-2020

The theme of the doctoral (DSc) dissertation was registered at the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.2.DSc/Tib319

The dissertation was made at the Scientific Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Communicable Diseases.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website of the Scientific Council (www.immunology.uz) and the Information and Education Portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:	Gulyamov Nariman Gulyamovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Ziyadullaev Shuhrat Hudoyberdievich Doctor of Medical Sciences Musabaev Erkin Ishakovich Doctor of Medical Sciences, Professor Kozlov Viktor Konstantinovich Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia)
Leading organization:	Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency (Russian Federation)

Protection will be held "____" _____ 2020 at _____ o'clock at the meeting of the scientific council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and human genomics (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y. Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru)

With dissertation is available at the Information Resource at the Institute of immunology and human genomics (registered for the number ____) (Address: 100060, Tashkent, str. Academician Y.Gulyamov, 74. Tel / Fax: (99871) 233-08-55)

Abstract of the thesis sent out on « _____ » _____ 2020 y.
(Mailing report number ____ on « _____ » _____ 2020 y).

T.U. Aripova

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

Z.S. Kamalov

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

U.A. Nabieva

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

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research is to improve the study of clinical, immunological and genetic aspects of the formation of acute carriers of bacteria and to prevent its transition to chronic, in the outcome of typhoid fever.

The object of the study was typhoid fever patients aged 18 to 62 years old from the regions of the Republic of Uzbekistan (Tashkent city, Tashkent region, Surkhandarya region, Kashkadarya region, Jizzakh region) n = 41, chronic carriers from Samarkand region n = 84, control group n = 91.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time at the molecular level the role of the proinflammatory cytokines IL-1 and TNF- α in the development of bacteriological activity in typhoid fever and the pathogenetic mechanisms of the development of the clinical course of typhoid fever have been proved

for the first time, a relationship was established between the frequency of occurrence of allelic variants of the genes IL-1 (G1082A), IL-10 (T31C) and TNF- α (G308A), as well as genotypes in the chronic course and in the development of bacterial carriers in typhoid fever;

combinations (rs1143627, rs1800896, G308A), characteristic of the Uzbek population, polymorphisms involved in the formation of acute bacterial carriers and in the transition to a chronic form as a result of typhoid fever;

inverse differences were found in comparative analysis between groups of patients with typhoid fever and with the formation of chronic carriage in unfavorable positions of the C/C genotypes of the rs1143627 IL-1 β gene polymorphism;

for the first time, criteria for informing the probability of the formation of various outcomes of the disease were developed based on the characteristics of the dynamics of changes in the indices of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in different periods of the clinical course of typhoid fever.

Implementation of research results. Based on the obtained scientific results on the study of clinical and immunological and the formation of acute bacterial carriers and the prevention of its transition to chronic as a result of typhoid fever:

Methodical recommendations “The method for predicting and preventing the development of adrenal insufficiency in typhoid” were approved (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z/152 of June, 2020). These recommendations made it possible to inform early diagnosis and effective prevention of adrenal insufficiency in typhoid fever;

Methodical recommendations “The efficiency of criteria for early predicting of typhoid outcomes” were approved (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z/152 of June 20, 2018). These methodological recommendations made it possible to effectively conduct the effectiveness of early prediction of the outcomes of typhoid fever.

The obtained scientific results aimed at improving measures to assess prevention in a chronic form and on the clinical and immunological aspects of the formation of acute bacterial carriers as a result of typhoid fever have been

introduced into practical health care, in particular, the clinical practice of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Infectious Diseases. parasitic diseases and clinic of infectious diseases of the Samarkand region (Conclusion of the Ministry of Health No. 8n-z/122 of October 02, 2020). The implementation of the obtained results into practice allowed early diagnosis and prevention of complications of the disease by bacterial examination of bile and feces based on duodenal intubation in endemic areas where typhoid fever is widespread as a result of evaluating the clinical and immunological aspects of the formation of acute bacterial carriers due to typhoid fever.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, seven chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 200 pages.

ЭЪЛОНҚИЛИНГ АНИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Худайбердиев Я.К., Мирзаджонова Д.Б. Вопросы патогенеза острого и хронического процессов при бактериальных кишечных инфекциях. Монография, Ташкент-2016. 229 с.

2. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б., Садыкова Н.М. Цитохимическая активность нейтрофилов крови в динамике брюшного тифа и риска формирования бактерионосительства в исходе острого течения брюшного тифа. // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент. -2010. - №1-2. - С.67-70. (14.00.00; №15)

3. Мирзаджонова Д.Б. Показатели риска формирования бактерионосительства в исходе острого течения брюшного тифа. //Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент.-2010.№1-2.-С.139-142 (14.00.00; №15)

4. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Об эффективности иммуномодулина в предупреждении формирования хронического брюшнотифозного бактерионосительства. // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент. -2011.-№4-5.-С.186-188 (14.00.00; №15)

5. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Вафакулов С.Х., Мирзаджонова Д.Б., Абдухалилова Г.К. Современная клиничко-лабораторная характеристика брюшного тифа. //Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент.-2013. - №3.- С 59-61 (14.00.00; №8)

6. Гулямов Н.Г., Мирзаджонова Д.Б. Эффективность пептидов тимусного происхождения для санации острого реконвалесцентного носительства *S.typhi*. //Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент. 2013. - С. 90-93. (14.00.00; №15)

7. Mirzadjonova D. Abdominal typhoid in Uzbekistan (forty year –long observations). European science review № 1-2 2016. January-February. Vienna.- P.87-89. (14.00.00; №19)

8. Мирзаджонова Д.Б., Каримова М.Т. Сальмонеллез инфекциясида яллиғланиш ўткир фазаси оксилларининг прогностик ахамияти. // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент. 2016. Часть 1.-С. 56-59. (14.00.00; №15)

9. Мирзаджонова Д.Б., Ходжаев Н.И. Частота формирования реконвалесцентного брюшнотифозного бактерионосительства при брюшном тифе вызванном полирезистентным штаммом *S.Typhi*. //Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент,- 2016.Часть 1.-С.98-103. (14.00.00; №15)

10. Гулямов Н.Г., Мирзаджонова Д.Б., Садикова Н.М. Особенности динамики изменений содержания микроэлемента цинка в сыворотке и нейтрофилах крови больных при различных исходах брюшного тифа. // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент. 2017. Часть 1.- С. 117-182 (14.00.00; №15)

11. Мирзажанова Д.Б., Гулямов Н.Г. Динамика показателей цитокинов (IL-1, TNF, IL-4, IL-10) в процессе формирования различных исходов брюшного тифа // Журнал инфектологии.- Санкт-Петербург.2020;12(1):85-90. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-1-85-90> (14.00.00; №162).

II бўлим (II часть; II part)

12. Мирзаджонова Д.Б. Частота и причины формирования брюшнотифозного бактерионосительства // Вестник врача, - Самарканд 2007 - №1.- С. 129-130.

13. Мирзаджонова Д.Б. Клинические симптомокомплексы формирования острого брюшнотифозного носительства // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд.-2008 - №2 (52).-С. 57-59. (14.00.00; №19)

14. Гулямов Н.Г.,Ахмедова М.Д., Мирзаджонова Д.Б., Далимов Т.К., Садыкова Н.М. Способ прогнозирования и предупреждения развития надпочечниковой недостаточности при брюшном тифе. // Методические рекомендации.Ташкент, 2009.-16с.

15. Гулямов Н.Г., Мирзаджонова Д.Б., Далимов Т.К. Функциональная недостаточность коры надпочечников при брюшнотифозной инфекции: гормональные и иммунологические аспекты патогенеза. // Профилактическая и клиническая медицина. - Санкт-Петербург, 2010. - №1(34). - С.144-146.

16. Мирзаджонова Д.Б. Тифопаратифозные заболевания. Учебно-методическое пособие. Ташкент, 2012. -50с.

17. Мирзажанова Д.Б. Особенности динамики клинико-лабораторных показателей у больных брюшным тифом с исходом в бактерионосительство. Журнал инфектологии. - Санкт-Петербург. 2013; 5(3):39-42. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-3-39-42>

18. Мирзаджонова Д.Б. Эволюция брюшного тифа в Республике Узбекистан за 40 лет. Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 26-28 март 2012г. -С. 253.

19. Мирзаджонова Д.Б. Полиорганность поражения у больных сальмонеллезом. Научно-практическая конференция посвящ. 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста». ТашИУВ. Сборник тезисов «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней». Ташкент -2013.- С. 24.

20. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Динамика показателей иммунного статуса и активности фагоцитарного звена у больных сальмонеллезом. Научно-практическая конференция. Посвященная 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста». ТашИУВ.Сборник тезисов «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней». Ташкент -2013.- С. 40-41.

21. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Динамика показателей иммунного статуса и активности фагоцитарного звена у больных сальмонеллезом. Научно-практическая конференция. Посвященная 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста». ТашИУВ.Сборник

тезисов «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней». Ташкент -2013.- С. 40-41.

22. Мирзаджонова Д.Б. Факторы влияющие на частоту формирования бактерионосительства при брюшном тифе. Научно-практическая конференция посвященный 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста». ТашИУВ. Сборник тезисов «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней». Ташкент -2013.- С. 81.

23. Мирзаджонова Д.Б. Эффективность иммуномодулина для предупреждения формирования хронического брюшнотифозного бактерионосительства. Научно-практическая конференция. Посвященная 50-летию кафедры «Инфекционные болезни детского возраста». ТашИУВ. Сборник тезисов «Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней». Ташкент -2013.- С.81- 82.

24. Мирзаджонова Д.Б. Клинические проявления современного сальмонеллёза. Материалы научно-практической конференции НИИЭМИЗ МЗ РУз. «Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний» Ташкент, 2013.-С.64.

25. Мирзаджонова Д.Б. Особенности динамики бактериологических, серологических и иммунологических показателей в процессе формирования бактерионосительства в исходе брюшного тифа. Материалы V Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 25-27 март 2013.-С. 265-266.

26. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Подходы к изучению функциональной активности фагоцитарного звена системы иммунитета (обзор) // Научно-практическая конференция «Вирусные, бактериальные и паразитарные болезни: от качественной профилактики до эффективной терапии» Ташкент, 27 июня 2014.-С.134-140.

27. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Цитохимические аспекты функционирования фагоцитарного звена в процессе формирования бактерионосительства в исходе брюшного тифа. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы ВИЧ инфекции и вирусных гепатитов». Андижан 4-5 апреля, 2014. -С.181.

28. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Эффективность иммуномодулина для предупреждения формирования бактерионосительства в исходе брюшного тифа. Материалы международной научно-методической конференции «Острые кишечные инфекции: диагностика, лечение и профилактика». Шымкент, Республика Казахстан, 10-11 апреля 2014.-С.30.

29. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Иммунологические аспекты формирования бактерионосительства в исходе брюшного тифа. Материалы III Конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням. Екатеринбург, Россия, 21-23 май 2014. -С.73

30. Гулямов Н.Г., Мирзаджонова Д.Б. Иммунопатогенетические аспекты хронизации процесса при брюшном тифе. Материалы научно-практической

конференции с международным участием «Современные вопросы медицинской паразитологии и инфекционных заболеваний», // «Проблемы биологии и медицины». Самарканд, 2014, - №3.(79) -С.140-141.

31. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Особенности динамики показателей клеточного иммунитета в процессе формирования различных исходов брюшного тифа. // Журнал инфектологии. 2015. Том 7. № 3. - С. 59-60.

32. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Особенности динамики содержания микроэлемента цинка в нейтрофилах и сыворотке крови в процессе формирования различных исходов брюшного тифа. // Журнал инфектологии. 2015. Том 7. № 3.-С. 30-31.

33. Гулямов Н.Г., Мирзаджонова Д.Б. Динамика цитохимической активности фагоцитарного звена в процессе формирования брюшнотифозного бактерионосительства. Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 30 марта - 1 апреля 2015. - С.224.

34. Гулямов Н.Г., Ахмедова Х.Ю., Мирзаджонова Д.Б. Эффективность применения критерий для раннего прогнозирования исходов при брюшном тифе.// Методические рекомендации. Ташкент-2016. 15с.

35. Гулямов Н.Г., Мирзаджонова Д.Б. Изменчивость брюшного тифа в Узбекистане. Мат. Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии» к 90-летию Научно-исследовательского института детских инфекций.// Журнал Инфектологии. Санкт-Петербург 1-3 марта 2017.Том 9 №1,2017. -С.101.

36. Mirzadjonova D. Dynamics of zinc and selenium content in various outcomes of typhoid fever // European applied sciences. Section Medical science. Stuttgart, Germany. 2015.-P. 32-35.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Разрешено к печати: 26 октября 2020 года
Объем – 2,24 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0737 -2020. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru