

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВА ТОШКЕНТ
ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**САНИТАРИЯ, ГИГИЕНА ВА КАСБ КАСАЛЛИКЛАРИ
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

СУВОНОВ ҚАЙИМ ЖАХОНОВИЧ

**ТАЖРИБАВИЙ ТАДҚИҚОТЛАР АСОСИДА ОШҚОЗОН-ИЧАК
ЙЎЛЛАРИДАН БАКТЕРИЯЛАР ТРАНСЛОКАЦИЯСИ
МЕХАНИЗМЛАРИНИ МАЖМУАВИЙ БАҲОЛАШ**

03.00.04 - Микробиология ва вирусология

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

ТОШКЕНТ - 2017

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

Сувонов Қайим Жахонович

Тажрибавий тадқиқотлар асосида ошқозон-ичак йўлларида
бактериялар транслокацияси механизмларини мажмуавий баҳолаш.....5

Сувонов Қайим Жахонович

Комплексная оценка механизмов транслокации бактерий из
желудочно-кишечного тракта на основе экспериментальных
исследований.....29

Suvonov Kayim Jachonovich

Integrated assessment of mechanisms of bacterial translocation from
The gastrointestinal tract based on experimental study.....55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 59

**РЕСПУБЛИКА ИММУНОЛОГИЯ ИЛМИЙ МАРКАЗИ ВАТОШКЕНТ
ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙКЕНГАШ**

**САНИТАРИЯ, ГИГИЕНА ВА КАСБ КАСАЛЛИКЛАРИ
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

СУВОНОВ ҚАЙИМ ЖАХОНОВИЧ

**ТАЖРИБАВИЙ ТАДҚИҚОТЛАР АСОСИДА ОШҚОЗОН-ИЧАК
ЙЎЛЛАРИДАН БАКТЕРИЯЛАР ТРАНСЛОКАЦИЯСИ
МЕХАНИЗМЛАРИНИ МАЖМУАВИЙ БАҲОЛАШ**

03.00.04 - Микробиология ва вирусология

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

ТОШКЕНТ - 2017

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2017.2.Dsc/Tib141рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-тадқиқот институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.immunology.uz) “ZiyoNet” ахборот таълимпорталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий
маслаҳатчи:**

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий
оппонентлар:**

Нурузова Зухра Абдукадировна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Джуманиязова Гульнара Исмаиловна
биология фанлари доктори, профессор

Эшбоев Эгамберди Хусанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи
ташкilot:**

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Республика иммунология илмий маркази ва Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.50.01рақамли Илмий кенгашнинг 2017 йил “___” _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел.факс: (99871) 233-08-55, e-mail immunologiya@qip.ru).

Диссертация билан Республика иммунология илмий марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ рақам билан рўйхатга олинган) (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел.факс: (99871) 233-08-55).

Диссертация автореферати 2017 йил “___” _____ кuni тарқатилди.
(2017 йил “___” _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси)

Т.У.Арипова

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

З.С.Камалов

Илмий даражалар берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, т.ф.д., профессор

Д.А.Мусаходжаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
кошидаги илмий семинар раиси, б.ф.д.

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жарроҳлик касалликлари ва инфекциялари келиб чиқишида бактериал транслокация феноменининг ўрни муҳим тиббий-биологик муаммо бўлиб қолмоқда. Аниқланишича, аксарият госпитал инфекцияларни транслокация бўлган ичак микроорганизмлари келтириб чиқаради, бу феноменнинг беморларга таъсир доирасини юқори даражада ва механизмини аниқлаш қийин. Амалга оширилган дастурий тадбирлар натижасида аҳолида ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилиши билан боғлиқ жарроҳлик инфекциялари 10-12% га, улар оқибатида келиб чиқадиган асоратлар 9-15% га камайди, ташхислаш самараси ошди.

Мустақилликнинг дастлабки кунларидан мамлакатимизда аҳолига тубдан янги, сифатли тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил қилиш бўйича аниқ мақсадли тадбирлар амалга оширилди, соғлиқни сақлашнинг самарадор моделлари татбиқ этилди ва салмоқли ижобий натижаларга эришилди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида амалий соғлиқни сақлаш билан бир қаторда, тажрибавий микробиология ривожланиши ҳам юқори даражага кўтарилди. Шулар билан бир қаторда соғлиқни сақлаш тизимида бир қатор муаммолар мавжуд эди. Улар орасида микроорганизмларнинг ошқозон - ичак трактидан ички аъзоларга транслокация бўлгани ҳолда турли эндоген хирургик инфекциялар келтириб чиқариши, уларни микробиологик ташхислаш ва профилактикасини амалга ошириш муҳимдир. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари Стратегиясида «оила саломатлигини мустаҳкамлаш, оналик ва болаликни муҳофаза қилиш, оналар ва болаларнинг сифатли тиббий хизматга эришишини кенгайтириш, уларга ихтисослаштирилган ва юқори технологияларга асосланган тиббий ёрдам кўрсатиш, чақалоқлар ва болалар ўлимини камайтириш бўйича комплекс чора-тадбирларни янада амалга ошириш» белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳоли саломатлигини мустаҳкамлаш ва эндоген хирургик инфекциялар кўпайишининг олдини олиш, айниқса беморларда кузатиладиган асоратларни камайтириш алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Жаҳон миқёсида кўплаб жарроҳлик касалликлари ва инфекциялари келиб чиқишида бактериал транслокация феноменининг ўрни муҳим тиббий-биологик муаммо бўлиб қолмоқда. Кўпгина шифохона ичи инфекциялари пайдо бўлишида ичак микроорганизмларининг транслокацияси сабаб бўлиши аниқланган, аммо бу феноменнинг беморларга таъсир доираси ва механизмини аниқлаш қийин. Ҳозирги вақтда жарроҳлик инфекциялари кўзгатувчилари организмга асосан ташқи муҳитдан тушган, деб ҳисобланади. Бу инфекция тарқалишининг бошқа, яъни эндоген йўлига кам аҳамият берилмоқда. Кўп тадқиқотлар муаммонинг клиник-патогенетик ва ташхисий жиҳатларига бағишланган, бактериал транслокация (БТ) шаклланишининг микробиологик хусусиятлари ҳамда уларнинг эндоген инфекциялар ривожланишидаги ўрни билан алоқадор тадқиқотлар кам ва бир-бирига боғлиқ

эмас. Йўғон ичак доимий микрофлораси вакилларининг ичак шиллик қавати орқали ўтишининг микробиологик жиҳатлари очиб берилмаган. Шу сабабли ҳам ушбу муаммо бўйича микробиологик ҳамда тажрибавий тадқиқотларни ўтказиш долзарб ҳамда илмий тадқиқотларнинг устувор йўналиши бўлиб қолмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2011 йил 28 ноябрдаги ПҚ-1652-сон Қарори билан тасдиқланган «Соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилишни янада чуқурлаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2012 йил 29 мартдаги 91-сон Қарори «Тиббиёт муассасаларининг фаолиятини ташкил этишни такомиллаштириш ва моддий-техник базасини янада мустаҳкамлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон Фармони билан тасдиқланган «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг асосий устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмийтадқиқотлар шарҳи. Тажрибавий тадқиқотлар асосида ошқозон-ичак йўлларида БТ механизмларини мажмуавий баҳолашга йўналтирилган илмий тадқиқотлар дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Institute of Medical Microbiology and Hospital Epidemiology, Hannover Medical School (Германия); Institute of Microbiology Czech Academy of Sciences (Чехия Республикаси); Tokyo University Institute of Medical Mycology (Япония); MRC Centre for Molecular Bacteriology and Infection, Imperial College London (Буюк Британия); Instituto de Salud Carlos III (Испания); Microbiology Section, Department of Experimental Medicine, University of Perugia (Италия); Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University (Хитой); Discipline of Microbiology, National University of Ireland (Ирландия); Department of Microbiology and Immunology, University of California (АҚШ); Department of Gastroenterology, Skane University Hospital, University of Lund (Швеция); И.М. Сеченов номидаги Москва тиббиёт академияси (Россия Федерацияси); Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-тадқиқот институти (Ўзбекистон Республикаси) да олиб борилмоқда.

Ошқозон-ичак йўллари бактерияларининг организм ички аъзоларига транслокацияси клиник-экспериментал хусусиятлари бўйича тадқиқотлар ўтказилиб, илмий натижалар олинган, жумладан БТ сабабли эндоген хирургик касалликларининг келиб чиқиши ва ўзига хос кечиши аниқланган (Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Хитой); БТ шаклланишига организм иммун тизимининг таъсири кўрсатилган

(Department of Microbiology and Immunology, University of California, AQSH); ичак меъерий микрофлораси сифатий ҳамда микдорий ўзгаришларининг БТ ривожланишидаги ўрни баҳоланган (Discipline of Microbiology, National University of Ireland, Ирландия), тажрибавий тадқиқотлар асосида ичак шиллиқ қаватининг БТ интенсивлигига таъсири исботланган (Microbiology Section, Department of Experimental Medicine, University of Perugia, Италия; Instituto de Salud Carlos III, Испания), ўткир ичак тутилиши тажрибавий моделларини яратиш ҳамда БТ хусусиятларини тажрибада ўрганиш амалга оширилган (И.М. Сеченов номидаги Москва тиббиёт академияси, Россия Федерацияси).

Ҳозирги кунда дунё миқёсида БТ ривожланиши клиник-патогенетик, иммуно-микробиологик жиҳатларини ўрганиш, сабаби БТ бўлган хирургик касалликларининг ташҳиси ва даволаш йўллари бўйича илмий-тадқиқот ишлари қуйидаги устувор йўналишлар бўйича олиб борилмоқда, жумладан: ўткир ичак тутилишларини ўрганиш бўйича клиник, тажрибавий тадқиқотлар ўтказиш, сабаби БТ бўлган эндоген инфекциялар ривожланиш механизмини аниқлаш, БТ шаклланиши ва ривожланишида ичак меъерий микрофлораси ва иммун тизимнинг ўрни, БТ интенсивлигини кучайтиришга олиб келувчи омилларни аниқлаш, БТ феномени бўйича янги маълумотларни ҳисобга олган ҳолда хирургик касалликларнинг ташҳиси ва давосига янгича ёндошишларни ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маълумки макроорганизм ва микроорганизм ўртасидаги филогенезда ташкил топган ва онтогенезда индивидуал шаклланивчи симбиоз ҳар бир организмда прокариот ва икки томонлама фойда келтирувчи ўзаро алоқаси ҳисобланади (Титов В.Н. ва ҳаммуаллифлар, 2005; Мухамедов И.М. ва ҳаммуаллифлар, 2016).

Меъерий микрофлора иммун тизимнинг функционал фаоллигини шакллантиришда, уни шу ҳолда ушлаб туришда қатнашади, лекин ўз навбатида иммун тизими организмнинг меъерий микрофлорасини сон ва сифат жиҳатдан бошқаришда қатнашади (Нуралиев Н.А., 2001; Гариб Ф.Ю., 2012).

Одам йўғон ичагидаги меъерий микрофлора вакиллари - индиген ва факультатив микроорганизмлар мувозанати бузилганда, ичак шиллиқ қавати ўтказувчанлиги ошганда қон ва лимфа орқали ҳаётга лаёқатли микроорганизмларнинг турли аъзоларга ўтиши кучаяди. Бу ҳолат Berg R. D. (1979) томонидан «бактериал транслокация», деб номланган.

Ўтказилган тадқиқотлар БТ қуйидаги нозологик бирликларда эндоген инфекциянинг етакчи омилларидан бири эканлиги келтирилган: перитонит ва жароҳат инфекциялари (Ерүхин И.А. ва ҳаммуаллифлар, 2003), ичак тутилиши (Пеев Б.И., Довженко А.Н., 2009; Баймаков С.Р., 2016; Каримов Ш.И. ва ҳаммуаллифлар, 2016), қорин, кўкрак соҳаси (Кобиашвили М.Г. ва ҳаммуаллифлар, 2003) ва таянч-ҳаракат аъзолари травматик жароҳати (Ерүхин И.А., 2001), термик жароҳат (Fu W.L. et al., 2000), сепсис (Naaber P. et al., 2000), жигар ва ўт йўллари патологияси (Федосына Е.А.

ва ҳаммуаллифлар, 2009), спленэктомия (Marques R.G. et al., 2004), ичак ишемияси ва реперфузияси (Кувшинов А.Г., 2004; Joao S. A. et al., 2004), шок (Ljungdahl M. et al., 2000).

БТ феноменини тизимли яллиғланиш реакцияси синдроми, сепсис ва полиорган етишмовчилик ривожланиши билан ҳам боғлашади (Титов В.Н., Дугин С.Ф., 2010). Айрим муаллифлар аксарият госпитал инфекцияларни транслокацияланган ичак микроорганизмлари келтириб чиқарган, деб хисоблайдилар (Нурмухамедов Х.К., 2004).

ОИЙ тирик бактериялари транслокацияси ҳодисаси жарроҳликда кўп учраши тадқиқотчилар (Гостищев В.К. ва ҳаммуаллифлар, 2006) илмий изланишлари натижаларидан ҳам маълум.

БТ феноменидан фарқли «транзитор бактериемия» ҳолати ҳам маълум бўлиб, у амалий жиҳатдан соғлом одамларда кузатилади, сепсис ҳамда маҳаллий йирингли ўчоқлар ривожланишига олиб келмайди. Шубҳасиз, бунда организм иммун тизими ва адекват иммун жавобнинг ўрни ҳам катта (Нуралиев Н.А. ва ҳаммуаллифлар, 2013).

Ҳозирги кунда БТ ни ўрганиш учун турли тадқиқотчилар қўллаётган усулларни баҳолай туриб, уларни бир неча асосий гуруҳларга ажратиш мумкин (Hofer U. et al., 2010): БТ моделини шакллантириш учун тест-микроорганизмларни танлаш, биологик материални озик муҳитларга экиш ва идентификация (бактериологик), флуоресцент моноклонал антителоларни қўллаш, турли радиоизотопли усуллар (иммунологик), плазмид белгилар, қонда микроорганизм ДНКсини аниқлаш (генетик), инсон карциномаси хужайраларида моделлаш, сканерловчи электрон микроскопия (морфологик).

Ўтказилган таҳлил ҳозиргача бажарилган тадқиқотлар БТ ривожланиши механизми, микроорганизмларнинг бир муҳитдан иккинчи муҳитга ўтганда улардаги ўзгарувчанлик, мослашиш механизмлари билан алоқадор ишлар кам ва бир бирига боғлиқ эмаслигини кўрсатди. «Транзитор бактериемия» нинг сепсис ва полиорган етишмовчилигига айланиш механизми тўлиқ ўрганилмаганлигича қолган. Шу муносабат билан ушбу муаммо бўйича микробиологик ва тажрибавий тадқиқотларни давом эттириш долзарбдир.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти санитария, гигиена ва касб касалликлари ИТИ илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС-15.17.4 «Озик овқат маҳсулотлари хавфсизлигини баҳолаш учун зарур бўлган одам организми ички муҳитининг турли табиатли контаминантлар билан ифлосланиш биомаркёрлар тизимини ишлаб чиқиш» лойиҳаси асосида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тажрибавий ўткир ичак тугилишларида бактериал транслокация ривожланиш механизмларини аниқлаш ва ушбу феномен келиб чиқишида иммун тизимнинг ўрнини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

тажрибавий ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилишлари моделларини такомиллаштириш ва микробиологик тадқиқотлар ўтказиш алгоритминини ишлаб чиқиш;

тажрибавий моделларда ошқозон - ичак йўлларида транслокация бўлувчи микроорганизмлар унишини баъзи ички аъзолар ва биологик суюқликлар кесимида тажриба ҳайвонларида аниқлаш;

тажрибада бактериялар транслокация шаклланиши, ривожланиши ва интенсивлигида микроорганизмлар монокультура ҳамда ассоциация кўринишларининг ўрнини аниқлаш ва баҳолаш;

тажрибада бактериялар транслокация интенсивлигини баҳоловчи микробиологик мезонлар ишлаб чиқиш;

тажрибавий бактериялар транслокация шаклланишида ошқозон - ичак йўллари меърий микрофлорасининг транслокацияга қодир вакилларининг организм экстраинтестинал қисмларида аниқлаш;

тажрибавий ўткир ингичка ва йўғон ичак моделларида транслокация бўлган микроорганизмларнинг обтурация муддатига боғлиқ ҳолда униш даражасини ва асосий хусусиятларини аниқлаш;

бактериялар транслокация феноменининг шаклланиши ва ривожланишида организм иммун тизимининг ўрнини тотал иккиламчи иммунодефицит модели ёрдамида аниқлаш ва баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 272 та оқ зотсиз лаборатория сичқонлари олинди.

Тадқиқотнинг предмети лаборатория ҳайвонлари мезентерия лимфа тугунлари, жигари, талоғи, ўпкаси, периферик қони, перитонеал суюқлиги биологик ашё сифатида микробиологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тажрибавий, микробиологик ва статистик усуллардан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор тажрибавий ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилишлари моделларида БТ шаклланишини таъминловчи транслокацияга қодир асосий микроорганизмлар ва уларнинг тажриба ҳайвонлари турли органларида униши аниқланган;

илк бор грамманфий бактерияларнинг транслокация бўлиш қобилияти граммусбат кокклар ва анаэроб микроорганизмларга нисбатан юқорилиги аниқланган;

ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилишлари моделларида БТ ривожланиши ва интенсивлигини микроорганизмлар ассоциациялари таъминлаши, монокультура кўринишига нисбатан уларнинг ўрни ишонarli юқорилиги аниқланган;

ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилиши моделларида транслокация бўлган микроорганизмларнинг униш фоизи обтурация муддатларига узвий боғлиқлиги ва унга тўғри прапорционаллиги исботланган;

илк бор БТ феномени шаклланиши ва ривожланишида организм иммун тизими фаолияти баҳоланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари:

Ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилишлари моделлари тажрибавий микробиологияга мос равишда такомиллаштирилган ва тадқиқотларда уларнинг самараси кўрсатиб берилган;

тажрибавий микробиологик тадқиқотлар таҳлил алгоритми илмий ва амалий фаолиятга тавсия этилган;

БТ интенсивлигини баҳоловчи микробиологик мезон -микроорганизмлар униш фоизи кўрсаткичи тавсия этилган;

иммун тизими БТ интенсивлигини бошқариши баробарида микроорганизмларнинг транслокация бўлиш қобилятининг кучайишига ҳам сабаб бўлиши кўрсатиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёшдошув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, экспериментал материалнинг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти тажрибавий БТ шаклланиш ва ривожланиш механизмларини, унинг интенсивлигини мажмуавий баҳолаш имконини яратган. Тажрибавий ингичка ва йўғон ичак тутилишлари моделларида БТ келиб чиқишида ОИЙ меъёрий микрофлораси вакилларининг ўрни, транслокация бўлиш қобиляти ва транслокация интенсивлиги даражасига иммун тизимнинг таъсири кўрсатиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти тажрибада БТ механизмларини ўрганишда тавсия этилган микробиологик тадқиқотлар алгоритми ва БТ интенсивлигини баҳолаш учун тавсия этилган микробиологик мезон тажрибавий тадқиқотларни самарали, кам харажатда ўтказиш имконини яратган ва олинган натижалар ишончлилигини, тажрибалар ўтказиш софлигини таъминлаган, БТ га боғлиқ жарроҳлик касалликлари ва инфекцияларининг зарари ва хавфини камайтирган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.Тажрибада ошқозон-ичак йўлларида бактериялар транслокацияси механизмларини мажмуавий баҳолаш асосида:

тажрибада транслокацияга қодир микроорганизмлар ва уларнинг организм ички аъзоларидан униш даражасини аниқлаш мақсадида ишлаб чиқилган «Тажрибавий ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилишларида бактериал транслокация интенсивлигини баҳолаш мезонлари» мавзусидаги услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 11 сентябдаги 8Н-д/19-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома

тажрибавий тадқиқотларда БТ интенсивлигини аниқ баҳолаш имконини яратган;

БТ шаклланиши ва ривожланишини таъминловчи асосий микроорганизмлар пейзажи, уларнинг транслокация бўлиш қобилияти ҳамда БТ интенсивлигини баҳолаш мезонлари бўйича олинган илмий натижаларсоғлиқни сақлаш тизимига, жумладан Республика давлат санитария эпидемиология назорати маркази, Тошкент давлат стоматология институти амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 11 сентябрдаги 8Н-д/19-сонли маълумотномаси). Жорий этилган натижалар тажрибавий микробиологик тадқиқотлар самарадорлигини оширган, тажрибаларнинг соғлигини таъминлаш имконини берган, микробиологик тадқиқотлар ўтказишда озиқ муҳитлар ва лаборатория ҳайвонларини тежаш ҳисобига тажрибаларнинг ҳар сериясидан 696175 сўм бюджет маблағларини тежаш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 5 та халқаро ва 7 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан 11 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олти боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 160 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ҳамда предмети аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси Фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқот илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, илмий иш апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг таркиби бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Бактериал транслокация феномениниг микробиологик, иммунологик ва патогенетик жиҳатлари бўйича замонавий тадқиқотлар таҳлили**» деб номланган биринчи бобда БТ феномени, унинг шаклланиш омиллари, ривожланиш қонуниятлари, патогенетик, микробиологик, иммунологик ва морфологик жиҳатларига бағишланган клиник ҳамда тажрибавий тадқиқотлар натижалари баён этилган охириги йиллар илмий манбалари шарҳи келтирилган. Шунингдек, ОИЙ

бактерияларининг организм ички аъзоларига ўтиш механизмини ўрганиш усуллари, транзитор бактериэмия ва БТ нинг фаркли хусусиятлари баён этилган ватандош ва хорижий тадқиқотчилар илмий ишларининг таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг «**Бактериал транслокация феномени микробиологик жиҳатларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ҳажми, материал ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобда қўйилган муаммоларни ҳал этишни таъминловчи усуллар ва услубий ёндошувлар келтирилган.

Тажрибавий тадқиқотлар учун лаборатория ҳайвонларини танлашда ишлаб чиқилган услубий қўлланма (ЎЗР ССВ томонидан 8н-п/89-рақами билан 25.05.2016 йилда тасдиқланган) ва ахборот хатида (6.06.2016 йилда 0438-рақами билан рўйхатга олинган) келтирилган асосий талаблар ва этик тамойиллар асос бўлди.

Тадқиқотларни амалга ошириш мақсадида жами 272 та оқ, зотсиз сичқонлар ишлатилди. Уларнинг оғирлиги 25 грамм ва ундан ортиқ бўлиб, ёши 2-3 ойни ташкил этди.

Улар 4 гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ - ўткир ингичка ичак тутилиши (ЎИИТ) чақирилганлар, n=72; 2 гуруҳ - ўткир йўғон ичак тутилиши (ЎЙИТ) чақирилганлар, n=72; 3 гуруҳ - таққослаш гуруҳи (қорин бўшлиғи очилиб, ичак тутилиши чақирилмаганлар, n=72); 4 гуруҳ - назорат гуруҳи (интакт, n=24).

Шунингдек, 1, 2 ва 3 гуруҳлар ўз навбатида гуруҳчаларга бўлинди: 1а, 2а ва 3а - ЎИИТ, ЎЙИТ ва таққослаш гуруҳида операциядан кейин 24 соат ўтганлар (n=8 тадан); 1б, 2б ва 3б - ЎИИТ, ЎЙИТ ва таққослаш гуруҳида операциядан кейин 48 соат ўтганлар (n=8 тадан); 1в, 2в ва 3в - ЎИИТ, ЎЙИТ ва таққослаш гуруҳида операциядан кейин 72 соат ўтганлар (n=8 тадан).

Ушбу муддатлар ичаклар деворида обтурация натижасида энг кўп патологик, морфологик ва клиник ўзгаришлар бўлишига қараб танланди. Интакт лаборатория ҳайвонлари фақат 72 соатлик муддатдан сўнг жонсизлантирилиб, микробиологик тадқиқотлар ўтказилди.

Экстраинтестинал аъзоларга транслокация бўлувчи микроорганизмлар асосан йўғон ичак меъёрий микрофлораси вакиллари бўлиб, уларнинг миқдорий ва сифатий таркиби фаслга мос ўзгаришга мойилдир (Мухамедов И.М. ва ҳаммуаллифлар, 2016). Шунинг хисобга олган ҳолда тажрибавий тадқиқотларнинг 3 та серияси ўтказилди.

БТ жараёнига иммун тизимнинг таъсирини ўрганиш мақсадида иккиламчи иммунодефицит тажрибавий моделларидан бири нур касаллигидан фойдаланилди (Шахмурова Г.А., 2016).

Барча тотал нурлантирилган сичқонлар 4 гуруҳга бўлинди: 1 гуруҳ - ЎИИТ чақирилгач, 24 соатдан сўнг (n=8); 2 гуруҳ - ЎЙИТ чақирилгач, 24 соатдан сўнг (n=8); 3 гуруҳ - таққослаш гуруҳи (қорин бўшлиғи очилиб, ичак тутилиши чақирилмаган, n=8); 4 гуруҳ - назорат гуруҳи (интакт, n=8).

Кенгайтирилган бактериологик текширишлар лаборатория ҳайвонлари экстраинтестинал аъзолари (МЛТ, жигар, талок, ўпка) ва биологик суюқликларидан (периферик қон, перитонеал суюқлик) олинган биологик

ашёлардан унган микроорганизмларга нисбатан ($>10^5$ КҲҚБ/мл) ўтказилди. Барча аъзолар озик муҳитларга «босма-суртма» усулида, периферик қон ва перитонеал суюқлик Гольд бўйича экилди. Идентификация Bergy's Manual Systematic Bacteriology(1997) бўйича олиб борилди.

БТ феноменини таъминлаган *Escherichia* spp, *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp, *Staphylococcus* spp идентификациясида Сасова В.А., Залесских Н.В. (2009); Исхакова Х.И. ва ҳаммуаллифлар (2010) тавсияларидан, *Enterococcus* spp идентификациясида Исхакова Х.И. ва ҳаммуаллифлар (2010) тавсияларидан фойдаланилди. *Bacteroides* spp идентификациясида Баженов Л.Г. ва ҳаммуаллифлар (2005), Мухамедов И.М. ва ҳаммуаллифлар (2016) тавсияларидан фойдаланилди.

Enterobacteriaceae оиласи вакиллари (*Escherichia* spp, *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp) идентификация қилишда уларнинг морфологик, тинкториал, культурал хусусиятлари билан бирга биокимёвий хусусиятларидан ҳам фойдаланилди. Ушбу микроорганизмлар авлодигача идентификациясини таъминлайдиган 9 та тестдан фойдаланилди: лизиндекарбоксилаза, уреаз, борлиги, сероводород, индол ҳосил бўлиши, глюкоза, лактоза ферментацияси, натрий цитрат, натрий малонат утилизацияси, бактерия ҳаракатчанлиги.

Staphylococcus spp идентификацияси морфологик, культурал ва биокимёвий хусусиятлари асосида амалга оширилди.

Enterococcus spp қуйидаги дифференциация қилувчи белгилар асосида идентификация қилинди: граммусбат, кўриш майдонида занжирсимон жойлашиш, ўт-эскулинли агарда бирлашиб кетган S-кўринишли қора рангли колониялар, лактоза, глюкоза ва маннитни кислотагача (газсиз) ферментлаш, 6,5% ли NaCl ли муҳитда ўсиш.

Bacteroides spp қуйидаги дифференциация қилувчи белгиларга қараб авлодигача идентификация қилинди: грамманфий тайёкча, ҳаракатсиз, қонли агарда хира, кичик S-кўринишли колония, гемолиз йўқ, сероводород ҳосил қилди, глюкоза, лактоза, сахарозани ферментлади, қатъий анаэроб шароитда ўсди.

Бактериологик текширишлар учун “HiMedia” фирмаси (Ҳиндистон) озик муҳитларидан фойдаланилди.

Диссертация ишини амалга оширишда 2 та тажрибавий ўткир обтурацион ичак тутилиши моделларидан (Круглянский Ю.М., 2007) фойдаланилди. Биринчи моделда ўткир ингичка ичак тутилиши моделидан, иккинчи моделда эса ўткир йўғон ичак тутилиши моделидан ўз модификацияларимизни киритган ҳолда фойдаландик.

БТ га кодир микроорганизмларнинг ички аъзоларга ўтиш интенсивлиги динамикада 24, 48, 72 соатдан кейин ўрганилди. Оператив аралашув БТ шаклланишига сабаб бўлиши мумкин, деган тахминни ҳисобга олган ҳолда таққослаш гуруҳига киритилган оқ зотсиз сичқонлар қорин бўшлиғи очилиб, ингичка ва йўғон ичакда обтурация чақирилмай, қайтадан тикиб қўйилди. Интакт оқ зотсиз сичқонларда оператив аралашув ўтказилмади. Барча

тажрибавий тадқиқотларда лаборатория ҳайвонлари билан ишлаш қоидалари, этик тамойиллари, биологик хавфсизлик қоидаларига қатъий амал қилинди.

Микробиологик тадқиқотлар учун ҳайвонлар МЛТ, жигари, талоғи, ўпкаси, периферик қони, перитонеал суюқлиги асептика қоидаларига қатъий амал қилинган ҳолда олинди.

Тотал иккиламчи иммунодефицит моделини (нур касаллиги) яратиш учуноқ зотсиз сичқонларнинг эркаклари танлаб олинди, вазни 25 граммдан кам бўлмади. Уларни бир марта тотал нурлантириш γ-нурлантирувчи тиббиётасбоби -РУТ-250-15-2 орқали амалга оширилди. Нурланиш дозаси 5 Грейни ташкил этиб, ҳар Грейга 11 минут 37 секунд сарфланди (жами нурланиш вақти 58 минут 8 секунд). Нурлантириш найчасидан сичқонлар танаси юзасигача бўлган масофа 65 см ни ташкил этди, нурланиш манбаси мис (Cu) бўлди. Нурлантирилгач, 5 кун сақланиб, 6-кунда ЎИИТ, ЎИИТ ва таққослаш гуруҳига хос операциялар қилинди. Тотал нурланишдан сўнг БТ феноменини операциядан 24 соат ўтган муддатда кузатдик.

Олинган натижаларни статистик ишлаш учун умум қабул қилинган вариацион статистика усулларида фойдаланилди. Диссертацияга оид тадқиқотларни ташкил этиш ва ўтказишда далилларга асосланган тиббиёт тамойилларидан фойдаланилди.

Диссертациянинг **«Тажрибавий ўткир ичак тутилиши моделларида бактерияларнинг транслокация интензивлиги кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили»** деб номланган учинчи бобида БТ кечиш интензивлиги, ичакдаги микроорганизмлар мажмуасининг МЛТ, жигар, талок, ўпка, периферик қон ва перитонеал экссудатдаги таркибини тажриба муддатларига боғлиқ ҳолда ўрганиш натижалари келтирилган.

ЎИИТ чақириш мақсадида ёнбош ичак букланиб, тикиш материали билан боғланди (обтурация), ёнбош ичак тутамини патологик жараёнга жалб қилмасликка алоҳида эътибор берилди. ЎИИТ унинг дистал қисмини буклаб, боғлаш (обтурация) натижасида чақирилди.

Ўрганилган барча аъзолар ва биологик суюқликларнинг меъёрда стерил бўлишини инобатга олиб, улардан олинган ашёдан озик муҳитларда унган ҳар қандай микроорганизм БТ сифатида талқин қилинди.

Илмий ишни бажариш жараёнида тажрибавий микробиологик тадқиқотлар таҳлил алгоритми ишлаб чиқилди. Ушбу алгоритмнинг афзаллик томони тажрибавий микробиологик тадқиқотлар ўтказиш режасини тузиш, уни қадамба қадам амалга ошириш, барча тажрибавий микробиологик тадқиқотларнинг бир хил бажарилишига эришиш ва таҳлил натижаларини сифатли тарзда, вақтида олиш имконини беради. Тажрибавий микробиологик таҳлил алгоритми биринчи марта тавсия этилаётган бўлиб, тажрибавий микробиологик текширишларни амалга ошириш учун қулай.

Баён этиш ва материални тушуниш осон бўлиши учун биз тажрибавий ЎИИТ ва ЎИИТ да микроорганизмлар униш фоизи (МУФ) кўрсаткичларини алоҳида келтириб ўтишни лозим топдик.

МЛТ да МУФ 24 соатлик муддатдан сўнг $45,8 \pm 10,1\%$ ни ташкил қилди. Бу кўрсаткич 48 соатдан сўнг $91,7 \pm 5,6\%$ гача ишонарли равишда ошган бўлса, 72 соатлик муддатдан сўнг эса 100% гача етди, яъни бу муддатда барча лаборатория ҳайвонларининг МЛТ си колонизация қилинганини кузатдик. Биринчи тажриба муддатига нисбатан иккинчи ва учинчи тажриба муддатларида МЛТ нинг микроорганизмлар билан контаминация даражаси 2,0 ва 2,2 мартага кўпайди. Ушбу муддатларда олинган параметрлар орасида ишонарли равишдаги тафовут бўлиши ($P < 0,05$) МУФ кўрсаткичи тажриба муддатларига боғлиқлигини кўрсатади.

Тажриба ҳайвонлари жигарида аниқланган МУФ шу ҳайвонлар МЛТ бўйича олинган натижалардан бир мунча фарқли бўлди, чунончи 24 соатдан сўнг МУФ жигарда $29,2 \pm 9,3\%$ ни ташкил этган бўлса, 48 ва 72 соатдан кейинги униш мос равишда $58,3 \pm 10,1\%$ ва $83,3 \pm 7,6\%$ ни ташкил этди. Жигар бўйича келтирилган 24 соатлик натижалар билан қиёслаганда ишончлилик даражаси мос равишда $P < 0,02$ ва $P < 0,001$ бўлди.

Тажриба ҳайвонлари талоғи бўйича МУФ кўрсаткичлари МЛТ ва жигар параметрларидан униш фоизлари пастлиги билан фарқ қилди. Агар 1а гуруҳчасида микроорганизмлар униши қайд қилинмаган бўлса, 1б гуруҳчасида МУФ $29,2 \pm 9,3\%$ ни ташкил этди, 1в гуруҳчасида ҳам шунга яқин натижа олинди - $33,3 \pm 9,6\%$. Ҳар иккала натижа бир биридан ишонарли фарқ қилмади ($P > 0,05$).

Ўпка паренхимасидан унган МУФ тажриба ҳайвонлари МЛТ, жигар кўрсаткичларидан униш фоизининг бир неча баробарга пастлиги билан тубдан фарқ қилди. Тажрибавий ЎИИТ шакллантирилгач, 24 соатдан сўнг ўпкада микроорганизмлар униши кузатилмади. Шунинг баробарида тажриба давомида 48 ва 72 соатлик муддатлардан сўнг МУФ мос равишда $8,3 \pm 5,5\%$ ва $16,7 \pm 7,6\%$ ни ташкил этди. Эътиборли жойи шундаки, ўпкада бошқа солиштирилаётган аъзоларга нисбатан МУФ энг кам микдорларда аниқланиши баробарида, ингичка ичак сунъий обтурациясидан кейинги муддатларга боғлиқлик кузатилмади.

Таққослаш ва назорат гуруҳларида тажрибага жалб қилинган лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларидан мусбат бактериологик натижа олинмади. Бу ҳолат БТ даражаси ва интенсивлигига ичак обтурацияси таъсирининг катта эканлигини кўрсатади.

Илмий ишимизнинг кейинги босқичида тажрибавий ЎИИТ да турли муддатларда лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларига бактерияларнинг транслокация бўлиши натижалари ўрганилди.

Ушбу тажриба натижасида 2а гуруҳчасида МЛТдан МУФ тажрибавий ЎИИТ дан (1а гуруҳчаси) кейинги кўрсаткичлар доирасида бўлди - $41,7 \pm 10,1\%$ га қарши $45,8 \pm 10,1\%$. Аммо, 48 соатдан кейинги натижалар ишонарли фарқ қилгани ҳолда ($58,3 \pm 10,1\%$ га қарши $91,7 \pm 5,6\%$), 72 соатдан кейин ишонарли тафовут яна йўқолди - мос равишда 100% дан.

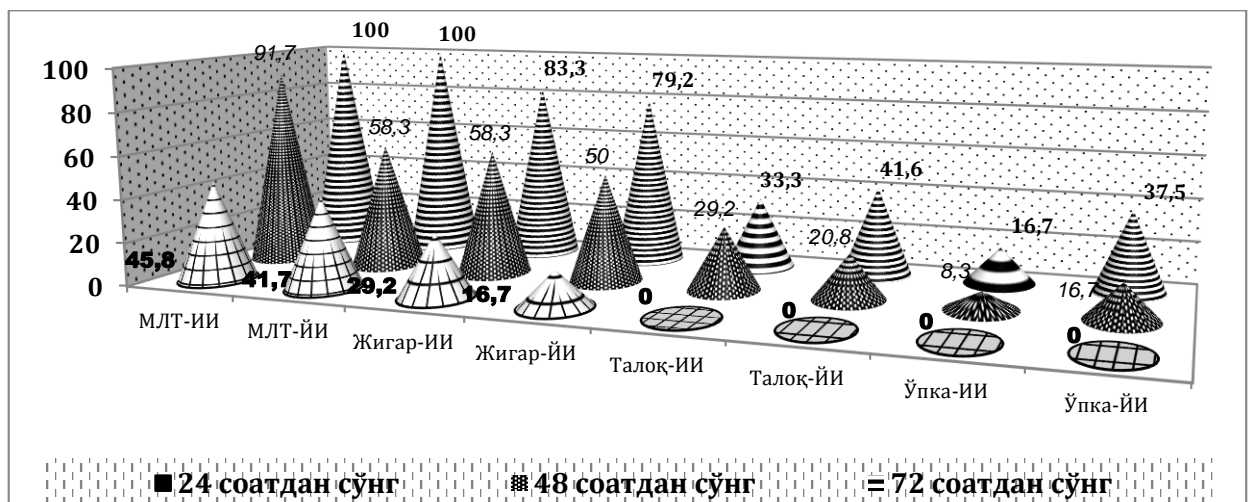
ЎЙИТ моделида жигар бўйича олинган кўрсаткичлар қуйидагича тус олди: 24 соатдан сўнг МУФ $16,7 \pm 7,6\%$, 48 соатдан сўнг $50,0 \pm 10,2\%$ ва 72 соатдан сўнг $79,2 \pm 8,3\%$. Бу натижалар ЎЙИТ параметрлари билан қиёсий ўрганилганда аниқланишича, 24 соатлик муддатдан сўнг тажрибавий ЎЙИТ даги МУФ тажрибавий ЎЙИТ га нисбатан 1,8 мартага ишонарли равишда ($P < 0,05$) камайган бўлса, 48 ва 72 соатдан кейин бу параметр мос равишда 1,2 ва 1,05 мартага ишонарсиз даражада ($P > 0,05$) камайди. Бу ҳолат муддат ўтиши билан (48, 72 соат) БТ интенсивлиги ҳар иккала моделда ҳам бир хилда юз берганини кўрсатди.

Талокдан 24 соатдан сўнг барча намуналарда стерил натижа олинган бўлса («манфий бактериологик натижа»), 48 соатдан сўнг эса ушбу аъзодан микроорганизмлар $20,8 \pm 8,3\%$ ҳолатда унди. Шу аснода 72 соатдан кейин эса МУФ 48 соатлик муддатга нисбатан 2,0 мартага ишонарли ошди - $41,6 \pm 10,1\%$ ($P < 0,001$). ЎЙИТ натижаларидан ЎЙИТ кўрсаткичлари сезиларли фарқ қилса ҳам, аммо ишонарли тафовут кузатилмади. Демак, ҳар иккала моделда ҳам ўзгаришлар тенденцияси бир хил.

Ўпка тўқимасидан 24 соатдан кейин микроорганизмлар унмаган бўлса, 48 соатдан кейин бу кўрсаткич $16,7 \pm 7,6\%$ га етди, 72 соатдан сўнг эса униш кўрсаткичи 2,2 мартага ишонарли ошди ($P < 0,001$). Тажрибавий ЎЙИТ параметрлари билан солиштирилганда ишонарли даражадаги тафовут 72 соатдан сўнггина намоён бўлди (2,3 мартага, $P < 0,001$).

Тажрибавий ЎЙИТ даги сингари ўтказилган тажрибавий ЎЙИТ да ҳам таққослаш ва назорат гуруҳларига мансуб ҳайвонлар аъзоларидан микроорганизмлар унмади («манфий бактериологик натижа»).

Ўзгаришлар тенденцияси ҳар иккала моделда бир бирига яқин бўлиши муддат ўтиши билан БТ интенсивлиги амалий жиҳатдан бир хиллигини кўрсатди. Барча олинган натижаларни тушуниш ва қиёсий таҳлил ўтказиш осон бўлиши учун ЎЙИТ ва ЎЙИТ да БТ даражаси кўрсаткичларини қиёсий тарзда келтириб ўтишни лозим топдик (1-расм).



1- расм. Тажрибавий ЎЙИТ ва ЎЙИТ да ҳайвонлар аъзоларидан МУФ кўрсаткичлари, % (Изоҳ: ИИ - ингичка ичак; ЙИ - йўғон ичак)

Шуни ҳисобга олган ҳолда лаборатория ҳайвонлари МЛТ ва жигаридан тажриба жараёнида аниқланган МУФ кўрсаткичини тажрибада БТ интенсивлиги даражасини баҳолаш учун тажрибавий микробиологик мезон сифатида тавсия этдик (ихтирога IAP 2016 0298-рақамли талабнома 2016 йил 13 октябрдан).

Бажарилаётган илмий ишнинг кейинги босқичи тажрибавий ЎИИТ ва ЎИИТ моделларида тажрибага жалб қилинган лаборатория ҳайвонлари периферик қони ва перитонеал суюқлигидан МУФ ни ўрганиш бўлди.

ЎИИТ ва ЎИИТ да 24 соатдан сўнг қоннинг барча намуналарида манфий бактериологик натижалар олинди. Аммо, кузатув муддати ошиши баробарида мусбат бактериологик натижалар кузатилди. Улар аниқланиш фоизи 48 ва 72 соатлик обтурациядан сўнг мос равишда $20,8 \pm 8,3\%$ ва $25,0 \pm 8,8\%$ ни ташкил этди. Агар 72 соатлик муддатдан сўнг тажрибавий ЎИИТ моделида олдинги муддатга (48 соат) нисбатан статистик жиҳатдан фарқли натижа олинмаган бўлса ($25,0 \pm 8,8\%$ га қарши $20,8 \pm 8,3\%$, $P > 0,05$), тажрибавий ЎИИТ моделида ўзгача манзара кузатилди, яъни мусбат бактериологик натижалар фоизи обтурациядан 72 соат ўтгач, 48 соатлик муддатга нисбатан 2,0 мартага ишонарли даражада кўпайди ($50,0 \pm 10,2\%$ га қарши $25,0 \pm 8,8\%$, $P < 0,001$).

Тажрибага жалб қилинган лаборатория ҳайвонлари перитонеал суюқлигини микробиологик ўрганиш натижалари периферик қон кўрсаткичларидан тубдан фарқ қилди. Олинган натижалар обтурациядан кейинги муддатларга боғлиқ ҳолда қуйидагича тус олди: ЎИИТ да мос равишда $50,0 \pm 10,2\%$, $66,7 \pm 9,6\%$ ва $95,8 \pm 4,1\%$ ($P < 0,001$); ЎИИТ да мос равишда $37,5 \pm 9,9\%$, $58,3 \pm 10,1\%$ ва $95,8 \pm 4,1\%$ ($P < 0,001$). Келтирилган рақамларнинг бир биридан ишонарли фарқ қилиши эътиборни жалб қилади. Шуни таъкидлаш жоизки, ЎИИТ ва ЎИИТ моделларида обтурация муддатларига мос таққосланганда барча муддатларда ишонарли тафовут аниқланди ($P < 0,001$). Бу ҳолат перитонеал суюқликка бактерияларнинг транслокация бўлиш интенсивлиги юқори эканлигидан далолат беради.

Бошқа ички аъзолар ва периферик қондан фарқли равишда таққослаш гуруҳи ҳайвонлари перитонеал суюқлигида 48 ва 72 соатлик обтурациядан сўнг мос равишда $4,2 \pm 4,0\%$ ва $8,3 \pm 5,6\%$ ҳолатларда мусбат бактериологик натижалар олинди. Назорат гуруҳи ҳайвонлари периферик қони ва перитонеал экссудатидан манфий бактериологик натижа кузатилди.

БТ интенсивлиги бўйича перитонеал суюқлик кўрсаткичлари МЛТ ва жигар параметрларига жуда яқин бўлди, шу сабабли тажриба жараёнида аниқланган МУФ кўрсаткичини тажрибада БТ интенсивлиги даражасини баҳолаш учун тажрибавий микробиологик мезон сифатида тавсия этдик.

Диссертациянинг «**Тажрибавий ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилиши моделларида микроорганизмларнинг монокультура ва ассоциация кўринишларида учраш даражаси**» деб номланган тўртинчи бобида унда мусбат бактериологик натижа олинган ҳолатларда микроорганизмларнинг монокультура ва микроорганизмлар ассоциацияси шаклида аниқланиши кўрсаткичлари ўрганилди. Бу обтурация муддатларига

боғлиқ ҳолда унган микроорганизмлар миқдорий ва сифатий ўзгаришларига баҳо бериш имконини берди.

Тажрибавий ЎИИТ да лаборатория ҳайвонлари МЛТ да обтурациядан сўнг 24 соат ўтгач, транслокация бўлувчи микроорганизмлар монокультура шаклида униши уларнинг ассоциация шаклида учрашига нисбатан 2,7 мартага ишонарли кам учради (мос равишда $27,3 \pm 13,4\%$ га қарши $72,7 \pm 13,4\%$). Обтурация муддати ўтиши билан бу фарқ ортиб борди - агар 48 соатдан кейин монокультура 10,0 мартага ассоциацияларга нисбатан ишонарли кам учраган бўлса ($9,1 \pm 6,1\%$ га қарши $90,9 \pm 6,1\%$), 72 соатдан сўнг монокультуранинг униши умуман кузатилмади. Обтурация муддати ва микроорганизмларнинг ассоциация шаклида униши фоизи бир бирига тўғри пропорционал бўлди. Бу ҳолат БТ интенсивлиги даражаси МЛТ да фақатгина микроорганизмлар униши билангина эмас, балки ассоциация шаклида кўплаб учраши билан ҳам тавсифланади. Бу ҳолат БТ ривожланиш механизмида муҳим ўрин тутади.

Жигар бўйича олинган натижалар ҳам МЛТ кўрсаткичларига ўхшаш бўлди, ўзгаришлар тенденцияси сақланиб қолди, фақат фоизлар орасидаги тафовут бу олинган параметрлар интенсивлигининг бир мунча пастлиги бўлди, 24, 48 ва 72 соатлик муддатдан кейин монокультура шаклининг микроорганизмлар ассоциацияси кўрсаткичларига нисбатан мос равишда 1,3 ($P < 0,05$); 2,5 ($P < 0,002$) ва 5,7 ($P < 0,001$) мартагача камлиги эътиборни жалб қиладиган ҳолат. Лаборатория ҳайвонлари жигари бўйича олинган маълумотлар бу аъзонинг МЛТ сингари БТ ривожланиш механизмларининг асосий бўғинларидан бири эканлигини ва БТ интенсивлигини асосан микроорганизмлар ассоциациялари таъминлашини кўрсатди.

ЎИИТ бўйича тажрибаларга жалб қилинган лаборатория ҳайвонлари талоғидан олинган экмалар бўйича натижалар МЛТ ва жигардан олинган параметрлардан тамомила фарқ қилиши билан тавсифланди. Талоқда обтурациядан 24 соат кейин униш кузатилмаган бўлса, 48 ва 72 соатдан кейин микроорганизмларнинг монокультура шаклида учраши ассоциация шакли билан амалий жиҳатдан тенг бўлди (мос равишда $42,9 \pm 18,7\%$ га қарши $57,1 \pm 18,7\%$; $50,0 \pm 17,7\%$ га қарши $50,0 \pm 17,7\%$). Обтурация муддатларига боғлиқ микроорганизмлар аниқланиш фоизларининг кўпаймагани ва транслокация бўлувчи бактерияларнинг кам миқдорда униши БТ интенсивлигини баҳолаш имконини бермади. Бу ҳолат эса талоқнинг БТ ривожланиш механизмида ўрни нисбатан кам эканлигини кўрсатди.

Ўпка бўйича натижалар МЛТ ва жигар кўрсаткичларига тескари пропорционал бўлди, яъни монокультура миқдори микроорганизмлар ассоциациялари сонига нисбатан 48 ва 72 соатдан сўнг кўплиги билан ажралиб турди, аммо унган микроорганизмлар миқдори жуда камлиги ҳисобига маълум хулосаларга келишни лозим топмадик.

Фикримизча, БТ да асосий «мўлжал» аъзолар сифатида МЛТ ва жигар хизмат қилса, талоқ ва ўпкага транслокация бўлувчи микроорганизмлар қон орқали тушади. Ушбу иккала аъзо (талоқ, ўпка) кўрсаткичларини тажрибавий

БТ интенсивлигини баҳолаш учун микробиологик мезон сифатида тавсия этиш мумкин эмас.

Тажрибавий БТ ривожланиш механизмида ҳамда унинг интенсивлигини баҳолашда, монокультура ва микроорганизмлар ассоциацияларининг БТ шаклланишида тутган ўрнини аниқлашда, транслокация бўлувчи микроорганизмлар учраш даражасининг қиёсий хусусиятларини кўрсатиб беришда ўрганилган тўрттала аъзо бўйича «кесишувчи» натижалар ЎИИТ тажрибавий модели шакллантирилганини тасдиқловчи микробиологик белги сифатида қўллаш тавсия этилади.

Кейинги босқичда тажрибавий ЎИИТ модели бўйича лаборатория ҳайвонлари аъзоларида унган монокультура ва микроорганизмлар ассоциациялари кўрсаткичларини талқин ва таҳлил этдик. Ушбу моделда ҳам олдинги моделга ўхшаш тенденция сақланиб қолди. ЎИИТ модели билан ўтказилган қиёсий таҳлил ўзгаришлар тенденциясининг амалий жиҳатдан бир хиллигини, фоизлар орасида ҳам ишонарли даражадаги тафовутлар йўқлигини кўрсатди. Демак, БТ интенсивлиги МЛТ ва жигар бўйича иккала моделда ҳам бир хил кечди. Қиёсий таҳлил ЎИИТ моделида талоқ ва ўпка кўрсаткичлари ЎИИТ модели параметрлари доирасида бўлганини кўрсатди ва ўзгаришлар тенденцияси сақланиб қолди.

Демак, БТ ривожланиш механизмида асосий ўринни микроорганизмлар ассоциациялари эгаллайди. Транслокация бўлувчи микроорганизмларнинг яқка ҳолатда аъзоларга ўтиши БТ шаклланишида маълум аҳамият касб этса ҳамки, унинг ривожланишида амалий жиҳатдан ўрни кам, БТ интенсивлигини ҳам асосан бактерияларнинг биргаликда (ассоциация) учраши таъминлаши кўрсатиб берилди.

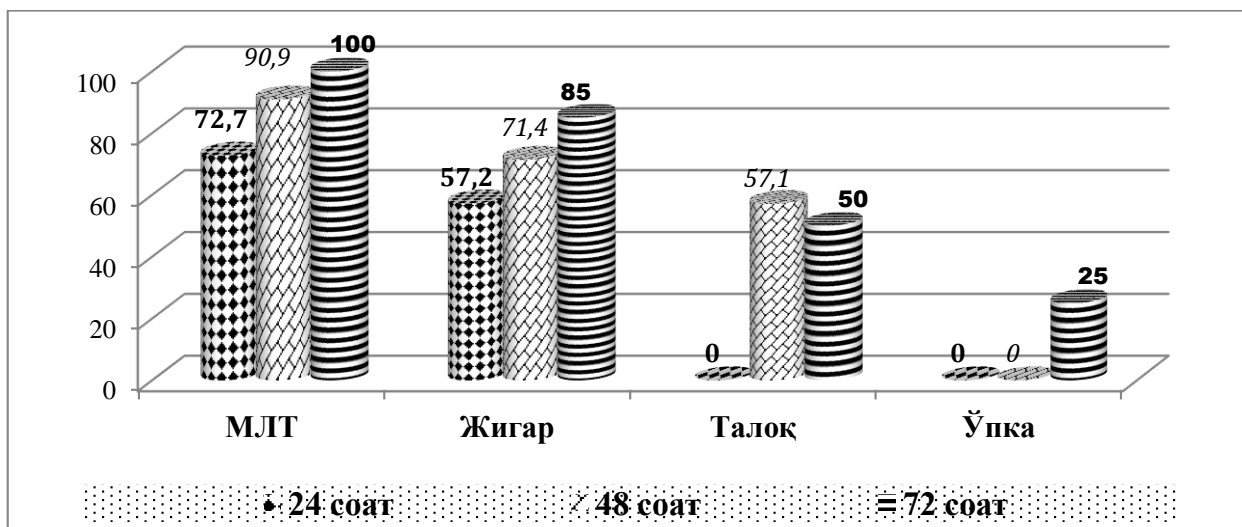
Кейинги босқичда унган микроорганизмлар ассоциацияларини тавсифлаш зарурати туғилди.

Шуни таъкидлаш лозимки, МЛТ дан унган монокультураларнинг барчасини *E.coli* ташкил этди: обтурациядан 24 соат кейин 3 ҳолатда; 48 соатдан кейин 2 ҳолатда; 72 соатдан сўнг монокультура идентификация қилинмади, барча ҳолатларда микроорганизмлар ассоциациялари унди.

Ассоциациялар МЛТ да обтурациядан 24 соат ўтгач, барча экмаларда ($n=8$) 2 та микроорганизмдан иборатлиги аниқланди, аммо, 48 соатдан кейин ассоциация таркиби ва учраш даражаси ўзгарди. Экмаларда ($n=20$) 2 та ва 3 та микроорганизмлардан иборат мажмуалар учради. 72 соатдан кейин ассоциациялар 24 ҳолатда учраган бўлиб, 2 та микроорганизмли ассоциация 15 ҳолатда идентификация қилинди, шу муддатда 3 та микроорганизмнинг униши эса 9 ҳолатда кузатилди (2 расм). Демак, обтурация муддати ошиб бориши билан МЛТ дан ассоциация шаклида униш кўрсаткичлари кўпайиши баробарида ундаги микроорганизмлар сони ҳам ошди. Бу параметр ҳам БТ интенсивлигини баҳоловчи кўрсаткич сифатида тавсия этилди.

Жигар бўйича кўрсаткичлар МЛТ га ўхшаш тенденцияни сақлаб қолди. Фарқли хусусиятлари, биринчидан, микроорганизмлар ассоциацияларининг миқдор жиҳатдан кам учраши, иккинчидан эса 3 та микроорганизмнинг бирга

унишининг йўқлиги. Демак, жигардан микроорганизмлар ассоциациялари МЛТ дан фаркли равишда фақат 2 та микроорганизмдан иборат бўлди, шунингдек, обтурация муддатларига боғлиқ ҳолдаги микдорий ўсиш сақланиб қолди. БТ интенсивлиги МЛТ га нисбатан камайгани эътиборни жалб қиладиган ҳолат.



2-расм. ЎИИТ да ҳайвонлар аъзоларидан микроорганизмлар ассоциациялари унишининг солиштирма кўрсаткичлари, %

Ишимизнинг кейинги босқичида юқоридагига ўхшаш таҳлил ЎИИТ да ҳам ўтказилди. Олинган натижалар бўйича баъзи бир фаркли хусусиятлар кўзга ташланса ҳамки, микроорганизмлар монокультура ва ассоциациялари аниқланиш тенденцияси ЎИИТ кўрсаткичларига яқин бўлди. Улар орасидаги асосий фарқ МЛТ ва жигар кўрсаткичларида, баъзи микроорганизмлар унишининг миқдор жиҳатдан фарқида бўлди. МЛТ ва жигарда ассоциация шаклида учраш монокультура шаклига нисбатан ишонарли кўп учраши баробарида, ассоциацияларда 2 та, 3 та ва 4 та микроорганизмларнинг биргаликда учраши кузатилди. Обтурация муддати ошиб бориши билан ассоциациядаги микроблар сони кўпайиши бир бирига тўғри пропорционал бўлди. Микроорганизмлар биргаликда унишининг кўп миқдорда учраши БТ интенсивлигининг юқори эканлигидан далолат, шунингдек, ассоциацияларни БТ шаклланиш ва ривожланиш механизмини таъминловчи асосий омиллардан бири сифатида эътироф этамиз. Талоқ ва ўпкадаги натижалар МЛТ ва жигардан тубдан фарқ қилгани ҳолда, ассоциацияларнинг кам аниқланиши билан ҳам тавсифланди. Шунингдек, 3 та ва 4 та микроорганизмлардан иборат ассоциациялар обтурация муддатларидан қатъий назар ушбу аъзоларда аниқланмади.

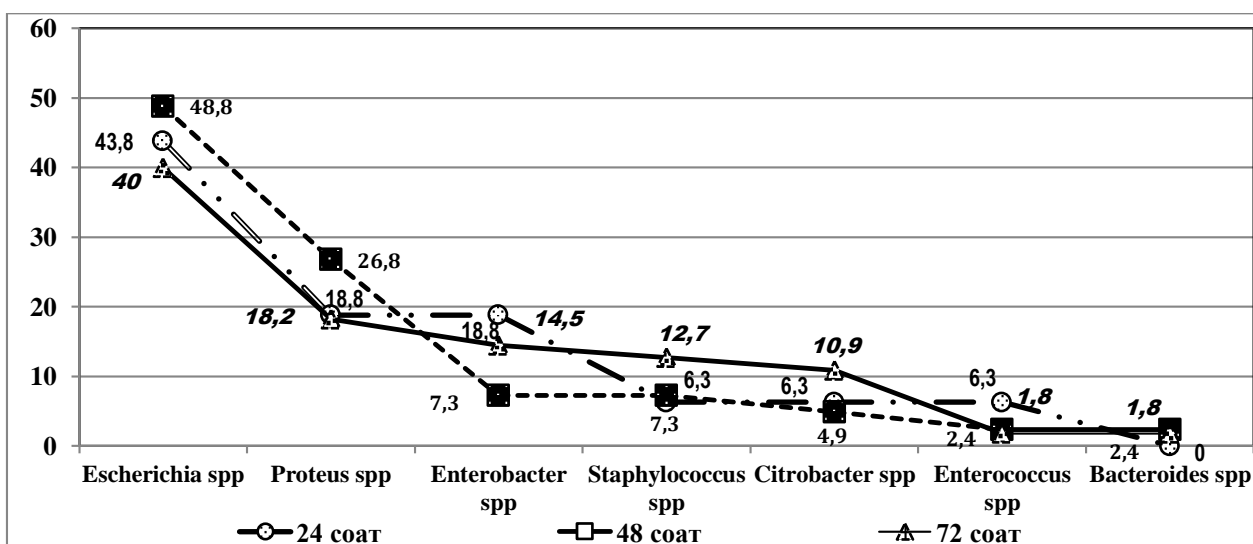
Лаборатория ҳайвонлари экстраинтестинал аъзолари билан ўтказилган микробиологик тадқиқотлар периферик қон ва перитонеал суюқлик бўйича ҳам ўтказилди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, периферик қон ва перитонеал суюқликда микроорганизмларнинг монокультура ва ассоциация

шаклида учраш даражаси бир бирдан фарқ қилгани ҳолда, обтурация муддатларида ҳам сезиларли тафовут кузатилди.

ЎИИТ ва ЎИИТ моделларида периферик қондан монокультура ва ассоциация кўринишлари нисбатан кам аниқланган, монокультуралар униши микроорганизмларнинг биргаликда учрашидан миқдор жиҳатдан кўп унган бўлса, перитонеал суюқлик кўрсаткичлари бунинг айна тескараси бўлди. Фарқли жиҳатлардан бири бу ассоциация кўринишида 3 та микроорганизмни унишларнинг ҳам учрашини келтириб ўтиш лозим. Демак, БТ интенсивлиги перитонеал суюқликда ишонарли равишда юқорилиги билан ажралиб турди. Бу ҳолат БТ ривожланиш механизмида перитонеал суюқликнинг ўрни катталиги ва периферик қоннинг аҳамияти пастлиги билан изоҳланади.

Диссертациянинг «**Бактериал транслокация жараёнида ички аъзоларга ўтган микроорганизмлар пейзажи тавсифи**» деб номланган бешинчи бобда унган микроорганизмлар пейзажига баҳо берилди.

Тажрибавий ЎИИТ моделида МЛТ да тажриба муддатларига боғлиқ ҳолда микроорганизмлар пейзажи турлича бўлди (3-расм).

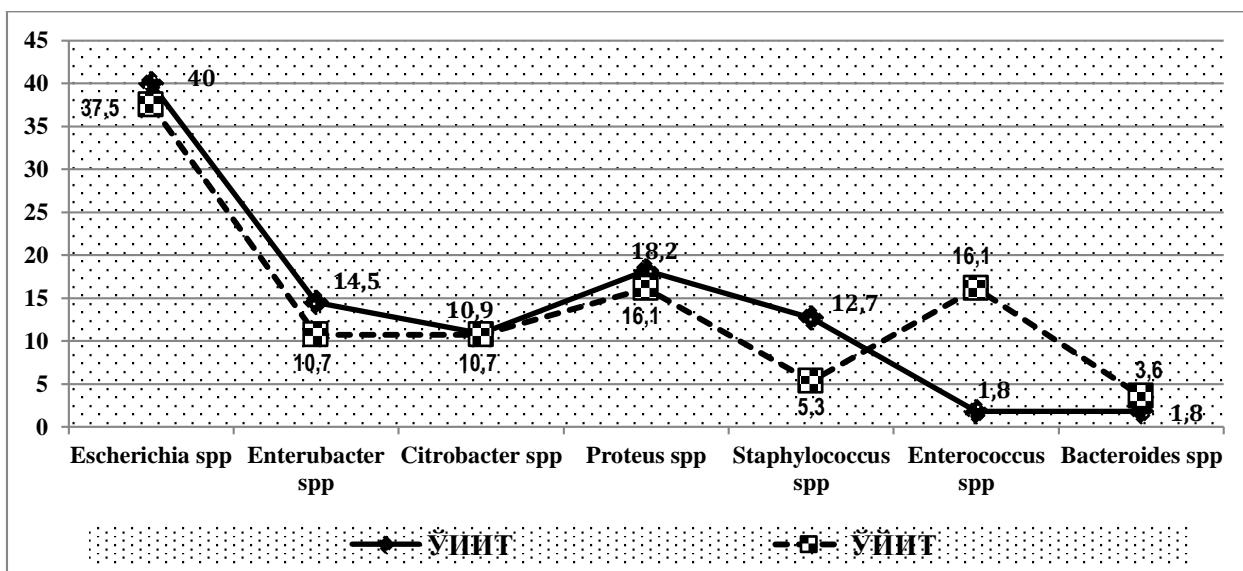


3-расм. Тажрибавий ЎИИТ да МЛТ дан унган микроорганизмларни обтурация муддатларига мос қиёсий ўрганиш натижалари, %

Тажрибавий ЎИИТ моделида турли микроорганизмлар (грамманфий тайёкчалар, граммусбат кокклар ва анаэроблар) идентификация қилинди. Уларнинг барчаси ОИЙ микрофлораси вакиллари эканлиги аниқланди. Тажрибанинг барча муддатларида Escherichia spp униш миқдори барча штаммларнинг ярмини ташкил этди. Барча штаммлар миқёсида кўрадиган бўлсак, уларнинг $\frac{3}{4}$ қисми энтеробактерияларга (Escherichia spp, Proteus spp, Enterobacter spp, Citrobacter spp) тегишли бўлди. ОИЙ дан экстраинтестинал аъзоларга транслокация бўлиш қобилятининг грамманфий бактерияларда граммусбат коккларга нисбатан 4 баробаргача юқорилиги исботланди. Шунингдек, анаэроб микроорганизмларнинг транслокацияга қодирлик даражаси пастлиги ва тажриба муддатларига мос миқдорий жиҳатдан

Ўзгармаслиги кўрсатилди. Транслокация бўлувчи микроорганизмларнинг обтурация муддати ошиб бориши билан барча аъзоларга бир хилда тарқалмаслиги аниқланди, асосий кўрсаткичлар МЛТ ва жигарда яққол кўринди, талоқ ва, айниқса ўпкада микроорганизмлар монокультура ва ассоциация шаклида учраса ҳамки, БТ интенсивлиги яққол намоён бўлмади. Фикримизча, транслокация бўлувчи микроорганизмлар МЛТ ва жигарда тўпланиб, ушбу аъзоларни патологик жараёнга жалб қилади. Талоқ ва ўпкада учраган микроорганизмлар штаммлари қон оқими ёрдамида келганлардир.

Кейинги босқичда ЎИИТ да юқоридагига ўхшаш тадқиқотларни ўтказиш бўлди. ЎИИТ ва ЎИИТ моделларида 72 соатдан кейинги МЛТ дан унган микроб пейзажини қиёсий ўрганиш натижалари 4-расмда келтирилган.



4-расм. Тажрибавий ЎИИТ ва ЎИИТ да обтурациядан 72 соат ўтгач, МЛТ дан унган микроб пейзажи қиёсий кўрсаткичлари, %

Ҳар иккала моделдан идентификация қилинган ассоциация шаклидаги микроорганизмлар манзараси уларнинг учраш даражасидаги тафовутларни яққол кўрсатиб турибди. Ҳар иккала моделда БТ шаклланиш ва ривожланиш механизмида етакчи бўлган, ушбу феномен интенсивлигини таъминловчи етакчи микроорганизмларни фарқлаш ҳам қийин эмас. Агар ЎИИТ моделида бу Escherichia spp, Proteus spp ва Staphylococcus spp бўлса, ЎИИТ моделида Escherichia spp, Proteus spp ва Enterococcus spp лар эканлиги аниқланди.

ЎИИТ моделида жигардан унган микроорганизмлар пейзажи МЛТ дан идентификация қилинганлардан кўра бир мунча фарқли бўлди, бу тафовут биринчидан, унган штаммлар миқдорининг 1,8 мартага ошиши билан, иккинчидан, 48 ва 72 соатдан кейин униш кўрсаткичи бўйича Enterococcus spp нинг Escherichia spp дан кейинги ўринда туриши билан тавсифланди. ЎИИТ га нисбатан ЎИИТ да Staphylococcus spp ва Enterococcus spp униши орасида катта тафовут борлиги БТ шаклланишида ва унинг интенсивлигини баҳолашда асосий микробиологик мезон сифатида эътироф этилди.

ЎЙИТ моделида талоқдан 48 ва 72 соатдан сўнг унган штаммлар бўйича устунлик *Escherichia spp* да бўлди, ушбу муддатларда бошқа штаммларга нисбатан *Proteus spp*, *Enterococcus spp* кўпроқ унди. ЎЙИТ моделидан фарқли равишда ЎЙИТ да *Enterococcus spp* миқдори ошиши диққатни жалб қиладиган ҳолат сифатида қаралди. Ўпка бўйича олинган натижалар бўйича БТ интенсивлигига баҳо бериш амалий жиҳатдан мумкин эмаслиги эътиборли ҳолат.

ЎЙИТ да периферик қон бўйича олинган бу натижалардан фарқли равишда перитонеал суюқликда микроб пейзажи турли туманлиги билан ажралиб турди. Бунда ҳам ЎЙИТ каби микроорганизмлар монокультура шаклининг улар ассоциациялари кўринишидан кўра сезиларли даражада кам учраши характерли бўлди.

Диссертациянинг «**Микроорганизмлар ошқозон ичак йўлларида транслокация бўлишига иккиламчи иммунодефицит ҳолатининг таъсири**» деб номланган олтинчи бобда БТ шаклланиш ва ривожланиш механизмида иммун тизим тутган ўрнини тажрибада тотал иккиламчи иммунодефицит моделида ўрганиш бўлди.

Тажрибавий ЎЙИТ да нурлантирилмаган лаборатория ҳайвонлари МЛТ дан обтурациядан 24 соат ўтгач, $45,8 \pm 10,1\%$ ҳолатда микроорганизмлар униши кузатилган ва обтурация муддати ошиб бориши билан улар аниқланиш фоизи ишонарли ошган бўлса, нурланган сичқонларда тамомила бошқача манзарага гувоҳ бўлдик (1- жадвал).

1- жадвал

Нурланган ва нурланмаган ҳайвонларда ЎЙИТ да микроорганизмлар унишининг қиёсий кўрсаткичлари, %

Микроорганизмлар униш фоизи	Аъзолар			
	МЛТ	Жигар	Талоқ	Ўпка
24 соатдан сўнг, n=24	45,8±10,1	29,2±9,3	0	0
48 соатдан сўнг, n=24	91,7±5,6*	58,3±10,1*	29,2±9,3	8,3±5,5
72 соатдан сўнг, n=24	100,0*	83,3±7,6*	33,3±9,6	16,7±7,6
Таққослаш гуруҳи, n=24	0	0	0	0
Назорат, n=24	0	0	0	0
Нурланганлар - ЎЙИТ, 24 соатдан сўнг, n=6	100,0*	100,0*	100,0*	100,0*
Нурланганлар - таққослаш гуруҳи, n=6	100,0*	100,0*	83,3±15,2*	66,7±19,2*
Нурланганлар - назорат гуруҳи, n=6	100,0*	100,0*	50,0±20,4*	50,0±20,4*

Изоҳ: * - кўрсаткичлар орасидаги ишончлилик даражаси.

Уларда МУФ 24 соатдан сўнг 100,0% бўлди. Нурланмаган сичқонларнинг таққослаш ва назорат гуруҳларида униш кузатилмаган бўлса, нурланган сичқонлар ушбу гуруҳларида ҳам МЛТ дан микроорганизмлар униши 100,0% лик натижани кўрсатди ($P < 0,001$). Шунга ўхшаш натижа жигарда ҳам кузатилди ($P < 0,001$). Талоқ ва ўпкадан олинган натижаларда 24 соатдан сўнг униш кузатилмаган бўлса, нурланган сичқонларда униш бўйича 100,0% лик натижа олинди ($P < 0,001$). Ҳатто, таққослаш ва назорат гуруҳларида ҳам камида 50,0% лик униш кўрсаткичлари кузатилди ($P < 0,001$).

Тажрибавий ЎИИТ моделида ҳам ЎИИТ моделидагига ўхшаш натижалар олинди (2-жадвал). Олинган рақамлар орасида тафовут кузатилсада, ўзгаришлар тенденцияси бўйича фарқ амалий жиҳатдан бўлмади. Транслокация бўлувчи микроорганизмларнинг барча аъзоларга амалий жиҳатдан бир хилда тарқалганлиги аниқланди.

2- жадвал

Нурланган ва нурланмаган ҳайвонларда ЎИИТ да микроорганизмлар унишининг қиёсий кўрсаткичлари, %

Микроорганизмлар униш фоизи	Аъзолар			
	МЛТ	Жигар	Талоқ	Ўпка
24 соатдан сўнг, n=24	41,7±10,1	16,7±7,6	0	0
48 соатдан сўнг, n=24	58,3±10,1	50,0±10,2*	20,8±8,3*	16,7±7,6*
72 соатдан сўнг, n=24	100*	79,2±8,3*	41,7±10,1*	37,5±9,9*
Таққослаш гуруҳи, n=24	0	0	0	0
Назорат, n=24	0	0	0	0
Нурланганлар - ЎИИТ, 24 соатдан сўнг, n=6	100,0*	100,0*	100,0*	100,0*
Нурланганлар - таққослаш гуруҳи, n=6	100,0*	100,0*	66,7±19,2*	66,7±19,2*
Нурланганлар - назорат гуруҳи, n=6	100,0*	100,0*	50,0±20,4*	50,0±20,4*

Изоҳ: * - кўрсаткичлар орасидаги ишончлилик даражаси.

Нурланган сичқонлар таққослаш ва назорат гуруҳларида ҳам микроорганизмлар униши улар организмида ривожланган тотал иккиламчи иммунодефицит ҳолати билан боғланди. БТ шаклланиши ва ривожланиши механизмида, унинг интенсивлигида ОИЙ меъёрий микрофлорасининг транслокацияга қодирлик даражаси билан бир қаторда иммун тизимнинг ҳам ўрни катта эканлиги тажрибада исботланди.

Периферик қонда ҳар иккала моделда ҳам обтурациядан 24 соат ўтгач, микроорганизмлар униши аниқланмади. Кейинги муддатларда (48 ва 72 соат) МУФ 25,0-50,0% ни ташкил этди. Тотал иккиламчи иммунодефицитли сичқонлар гуруҳида бўлса 24 соатлик муддатнинг ўзида штаммлар униши 66,7±19,2% га етди. Перитонеал суюқликда 24 соатдан сўнг нурланган

хайвонлар экмаларидан униш кўрсаткичлари нурланмаганларга нисбатан ЎИИТ моделида 2,0 мартага, ЎИИТ моделида эса 2,7 мартага кўп бўлди ($P < 0,001$). Таққослаш ва назорат гуруҳларида ҳам МУФ мос равишда $50,0 \pm 20,4\%$ ни ташкил этди ($P < 0,001$). Таққослаш ва назорат гуруҳларида ҳам тафовут катталиги билан ажралиб турди ($P < 0,001$). Ҳатто таққослаш ва назорат гуруҳларида ҳам ижобий бактериологик униш кузатилди. Қиёсий таҳлил БТ шаклланиши ва ривожланиши, шунингдек, унинг интенсивлик даражасига иммун тизимнинг таъсири беқиёс эканлигини кўрсатди.

Иммун тизими меъёрада фаолият юритаётган оқ зотсиз сичқонлар жалб этилган тажрибавий ЎИИТ моделида обтурациядан 24 соат ўтгач, микроорганизмлар ассоциациялари монокультура кўринишидан 3,6 мартага кўп учради, муддат ўтиши билан бу тафовут сақланиб қолди. Тотал иккиламчи иммунодефицит кузатилган сичқонларда БТ интенсивлиги сезиларли даражада ошди ва ассоциация шакли 24 соатдан кейин 100,0% ҳолатда кузатилди.

Тажрибавий ЎИИТ моделида ҳам юқоридагига ўхшаш тенденция сақланиб қолди. Обтурация муддати ошиб бориши билан ассоциация кўринишининг монокультурага нисбатан фарқи кўпая борди - мос равишда муддатларга боғлиқ ҳолда 2,0; 3,1 ва 4,6 мартага ($P < 0,001$). Нурланган хайвонлар гуруҳида ҳам бу хусусият сақланиб қолди, 24 соатдан сўнг барча ҳолатда ассоциациялар униши эътиборли ҳолат.

Шундай қилиб, тотал иккиламчи иммунодефицит кузатилган (нурланган) хайвонларда ЎИИТ ва ЎИИТ да БТ интенсивлиги кучайиши белгиси сифатида барча ҳолатларда фақат ассоциация кўриниши аниқланди, улар экмалардан 3-5 тагача идентификация қилинди. Демак, тотал иккиламчи иммунодефицит ҳолати нафақат БТ интенсивлигини оширади, балки микроорганизмларнинг ОИЙ дан транслокация бўлиш қобилятининг ҳам ишонарли равишда кучайишига сабаб бўлади.

Периферик қондан ҳар иккала моделда ҳам обтурациядан 24 соат ўтгач, манфий бактериологик натижа олинган бўлса, нурланган сичқонларда 3-4 микроорганизмли ассоциация аниқланди. Транслокация бўлган грамманфий бактериялар ва граммуспат кокклар таркиби ҳам юқорида келтирилган аъзолар натижалари доирасида бўлди. Нурланган сичқонларда ассоциациялар учраш даражаси назорат ва таққослаш гуруҳларида ўрганилган ЎИИТ ва ЎИИТ моделларидан амалий жиҳатдан фарқ қилмади. Демак, периферик қонга бактерияларнинг транслокация бўлиш даражаси иммун тизим билан узвий боғлиқ. Обтурация сингари ташқи таъсирнинг ўрни ҳам нурланган сичқонларда амалий жиҳатдан кўринмади.

Перитонеал суюқликда микроорганизмларнинг ассоциация шаклида униш даражаси МЛТ ва жигар кўрсаткичларига яқин бўлди. Аммо, периферик қон кўрсаткичларидан фарқли ўлароқ перитонеал суюқликда 4-5

микроорганизмдан иборат ассоциациялар учради, шунингдек, таққослаш ва назорат гуруҳлари параметрлари ишонарли даражада бўлмаса ҳамки ЎИИТ ва ЎЙИТ натижаларидан фарқ қилди.

ОИЙ дан ички аъзоларга транслокация бўлиш қобилияти грамманфий бактерияларда граммусбат коккларга нисбатан ишонарли даражада юқорилиги исботланган эди, аммо, тотал иккиламчи иммунодефицит моделида бу тафовут йўқолди. Анаэроб микроорганизмларнинг транслокацияга кодирлик даражаси пастлиги маҳаллий иммун тизим омиллари таъсирида эканлиги аниқланди, чунки тотал иккиламчи иммунодефицит ривожланганда МЛТ ва жигардан *Bacteroides* spp ҳар иккала моделда ҳам кўп фоизларда унди.

ХУЛОСА

1. Тажрибавий ЎИИТ ва ЎЙИТ моделларида БТ интенсивлигини баҳоловчи мезон -МУФ кўрсаткичи МЛТ ва жигарда бошқа аъзоларга нисбатан ишонарли юқори бўлди, бу аъзоларда БТ интенсивлигининг обтурация муддатларига (24, 48, 72 соат) узвий боғлиқлиги аниқланди, БТ да асосий «мўлжал» аъзолар МЛТ ва жигардир.

2. Тажрибавий ЎИИТ ва ЎЙИТ моделларида БТ интенсивлиги перитонеал суюқликда периферик қон параметрларига нисбатан бир неча баробар ишонарли равишда кўп аниқланди, шунингдек, МЛТ ва жигар параметрларига яқин бўлди. Шу сабабли унинг кўрсаткичлари МЛТ ва жигар билан бир қаторда тажрибада БТ интенсивлиги даражасини баҳолаш учун тажрибавий микробиологик мезон сифатида тавсия этилди.

3. БТ шаклланиши ва ривожланиши механизмида МЛТ, жигар ва перитонеал суюқлик асосий бўғинлар қаторига киради, БТ шаклланишида асосий туртки эса ингичка ёки йўғон ичакка ташқи таъсирдир (обтурация).

4. ЎИИТ ва ЎЙИТ моделларида обтурация муддати ошиши ва микроорганизмларнинг ассоциация шаклида униши даражаси тўғри пропорционал. Транслокация бўлувчи микроорганизмларнинг монокультура шаклида аъзоларга ўтиши БТ шаклланишида кам аҳамиятли, ассоциациялар БТ ни ривожлантириб, унинг интенсивлигини таъминлаши исботланди.

5. Тажрибавий ЎИИТ моделида барча штаммларнинг $\frac{3}{4}$ қисми энтеробактерияларга (*Escherichia* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp) тегишли бўлди. ОИЙ дан экстраинтестинал аъзоларга транслокация бўлиш қобилияти грамманфий бактерияларда граммусбат коккларга (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp) нисбатан 4 бараваргача юқори. Ушбу моделда анаэроб микроорганизмларнинг (*Bacteroides* spp) транслокацияга

кодирик даражаси пастлиги ва обтурация муддатларига мос миқдорий жихатдан ўзгармаслиги аниқланди, аммо тотал иккиламчи иммунодефицит моделида бу тафовут йўқолди.

6. Транслокация бўлувчи штаммларнинг обтурация муддати ошиб бориши билан аъзоларга бир хил тарқалмаслиги аниқланди, асосий кўрсаткичлар МЛТ ва жигарда яққол кўринди, талоқ ва ўпкада БТ интенсивлиги намоён бўлмади.

7. Ҳар иккала моделда ҳам БТ шаклланиши, ривожланиши ва интенсивлигини таъминловчи етакчи микроорганизмлар аниқланди. ЎИИТ моделида бу *Escherichia spp*, *Proteus spp* ва *Staphylococcus spp* бўлса, ЎИИТ моделида *Escherichia spp*, *Proteus spp* ва *Enterococcus spp* эканлиги аниқланди.

8. Тажрибавий ЎИИТ да перитонеал суяқлик кўрсаткичларининг периферик қон параметрларидан фарқли хусусиятлари қуйидагича: микроорганизмлар миқдор жихатдан бир неча ўн баробар кўп унди; монокультура кўринишида 4 авлод идентификация қилинди (қонда 1 авлод); ассоциация шакли монокультурага нисбатан ишонарли даражада кўп учради (қонда унинг акси); *Staphylococcus spp* монокультура ва ассоциация шакли обтурация муддати ошиб бориши билан кўпая борди; *Escherichia spp* учраш фоиизи 72 соатдан кейин периферик қонга нисбатан ишонарли кам бўлди; *Bacteroides spp* ассоциация шаклида ишонарли даражада кўп учради.

9. Тажрибавий ЎИИТ ва ЎИИТ моделларида обтурациядан 72 соат ўтгач, перитонеал суяқликдан унган микроб пейзажи таҳлили иккала модел орасидаги асосий тафовут *Proteus spp*, *Staphylococcus spp* ва *Enterococcus spp* униш фоиизларида эканлигини кўрсатди. Тажрибавий ЎИИТ да ЎИИТ га нисбатан *Proteus spp* ишонарсиз даражада, *Staphylococcus spp* ва *Enterococcus spp* фоиизлари ишонарли даражада ошди.

10. Тажрибавий ЎИИТ ва ЎИИТ моделларида тотал иккиламчи иммунодефицит чақирилган оқ зотсиз сичқонларда БТ интенсивлиги юқори бўлиб, нурланмаган сичқонлар кўрсаткичларидан ишонарли фарқ қилиши кўрсатилди. Бундан ташқари, нурланган сичқонларда ижобий бактериологик натижа таққослаш ва назорат гуруҳларида ҳам кузатилди.

11. Тотал иккиламчи иммунодефицит моделида ЎИИТ ва ЎИИТ да фақат микроорганизмлар ассоциациялари униши ҳисобига БТ интенсивлиги кучайди. Тотал иккиламчи иммунодефицит нафақат БТ интенсивлигини оширди, балки микроорганизмларнинг транслокация бўлиш қобилятини ҳам кучайтирди. Шундай қилиб, БТ шаклланишида микроорганизмлар ўрни

бирламчи, иммун тизими ўрни иккиламчи, БТ ривожланишида эса иммун тизим ўрни бирламчи, микроорганизмлар ўрни иккиламчилиги исботланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.27.06.2017.Tib.50.01 ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ НАУЧНОМ
ЦЕНТРЕ ИММУНОЛОГИИ И ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ САНИТАРИИ,
ГИГИЕНЫ И ПРОФЗАБОЛЕВАНИЙ**

СУВОНОВ КАЙИМ ЖАХОНОВИЧ

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ БАКТЕРИАЛЬНОЙ
ТРАНСЛОКАЦИИ ИЗ ЖЕЛУДОЧНО - КИШЕЧНОГО ТРАКТА
НА ОСНОВЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

03.00.04 -Микробиология и вирусология

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

ТАШКЕНТ - 2017

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.2.Dsc/Tib141.

Докторская диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте санитарии, гигиены и профзаболеваний.

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

**Научный
консультант:**

Нуралиев Неккадам Абдуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Нурузова Зухра Абдукадировна
доктор медицинских наук, профессор

Джуманиязова Гульнара Исмаиловна
доктор биологических наук, профессор

Эшбоев Эгамберди Хусанович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 гола в ___ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.50.01при Республиканском научном центре иммунологии и Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я.Гулямова, 74. Тел.факс: (99871) 233-08-55, e-mail immunologiya@qip.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканского научного центра иммунологии (зарегистрирована за №) (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я.Гулямова, 74. Тел.факс: (99871) 233-08-55).

Автореферат диссертации разослан«___» _____ 2017 года.
(реестр протокола рассылки №___ от _____ 2017 года).

Т.У.Арипова

Председатель Научного совета
по присуждениюученых степеней,
д.м.н., профессор

З.С.Камалов

Ученый секретрь Научного совета
по присуждениюученых степеней,
д.м.н., профессор

Д.А. Мусаходжаева.

Председатель научного семинара
при Научном совете по присуждению
ученых степеней, д.б.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В возникновении хирургических заболеваний и инфекций место феномена бактериальной транслокации остается важной медико-биологической проблемой. Установлено, что причиной большинства госпитальных инфекций явились транслоцирующиеся микроорганизмы из кишечника, но определить механизм и степень влияния данного феномена на больных сложно. Благодаря проведению программных мероприятий на 10-12% снизилась заболеваемость, связанная с непроходимостью тонкого и толстого кишечника, хирургическими инфекциями, на 9-15% уменьшились осложнения от них, повысилась диагностическая эффективность.

С первых лет Независимости в нашей стране проведены конкретные целевые мероприятия по организации новой, качественной медицинской помощи населению, внедрены эффективные модели здравоохранения и достигнуты весомые успехи. В результате проводимых мероприятий вместе с практическим здравоохранением на высокий уровень поднялось развитие экспериментальной микробиологии. Наряду с этим имелись проблемы в системе здравоохранения. Среди них важными явились транслокация микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта во внутренние органы и связанные с этим возникновением эндогенных хирургических инфекций, осуществление микробиологической диагностики и профилактики. В стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годы определены «дальнейшие реализации комплексных мер по укреплению здоровья семьи, охране материнства и детства, расширению доступа матерей и детей к качественным медицинским услугам, оказанию им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, снижению младенческой и детской смертности». Исходя из этого, особое внимание уделяется укреплению здоровья населения и профилактике эндогенных хирургических инфекций, особенно снижению осложнений встречающихся у больных.

На мировом уровне место бактериальной транслокации в формировании хирургических заболеваний и инфекций остается важной медико-биологической проблемой. В возникновении большинства госпитальных инфекций причинами явились способные к транслокации микроорганизмы из кишечника, но определить механизм и степень влияния данного феномена на больных сложно. В настоящее время считается, что возбудители хирургических инфекций попадают на рану в основном из внешней среды. На другой путь распространения инфекции (эндогенная инфекция) не обращается должное внимание. Проведенный анализ показал, что большинство исследований посвящены клинико-патогенетическим и диагностическим аспектам проблемы, но работ посвященных микробиологическим особенностям формирования бактериальной транслокации (БТ) и их связи с развитием эндогенных инфекций мало и не взаимосвязаны между собой. Микробиологические аспекты прохождения представителей постоянной

микрофлоры толстого кишечника через слизистую оболочку кишечника до конца не раскрыты. В связи с этим проведение микробиологических и экспериментальных исследований по этой проблеме остается актуальной и приоритетным направлением.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению в рамках исполнения задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-1652 от 28 ноября 2011 года «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан №91 от 29 марта 2012 года «О мерах по дальнейшему укреплению материально-технической базы и совершенствованию организации деятельности медицинских учреждений» и Указа Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики V «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации. Изучением проблемы формирования и развития БТ занимались и продолжают исследования, ведущие научные центры и высшие учебные заведения, такие как Institute of Medical Microbiology and Hospital Epidemiology, Hannover Medical School (Германия); Institute of Microbiology Czech Academy of Sciences (Чешская Республика); Tokyo University Institute of Medical Mycology (Япония); MRC Centre for Molecular Bacteriology and Infection, Imperial College London (Великобритания); Instituto de Salud Carlos III (Испания); Microbiology Section, Department of Experimental Medicine, University of Perugia (Италия); Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University (Китай); Discipline of Microbiology, National University of Ireland (Ирландия); Department of Microbiology and Immunology, University of California (США); Department of Gastroenterology, Skane University Hospital, University of Lund (Швеция); Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова (Российская Федерация); НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний (Республика Узбекистан).

Получены научные результаты с помощью проведения исследований по клинико-экспериментальным особенностям транслокации бактерий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во внутренние органы организма, в частности выявлены развитие эндогенных хирургических заболеваний и их своеобразное течение из-за БТ (Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Китай); показано влияние иммунной системы организма на формирование БТ (Department of Microbiology and Immunology, University of California, США); оценено место количественных и качественных изменений нормальной микрофлоры

кишечника в формировании и развитии БТ (Discipline of Microbiology, National University of Ireland, Ирландия), доказано влияние слизистой оболочки кишечника на интенсивность БТ в эксперименте (Microbiology Section, Department of Experimental Medicine, University of Perugia, Италия; Instituto de Salud Carlos III, Испания), проведены исследования по созданию экспериментальных моделей острой кишечной непроходимости и изучены особенности БТ в эксперименте (Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Российская Федерация).

В настоящее время на мировом уровне по изучению клинко-патогенетических, иммуно-микробиологических аспектов развития БТ, диагностики и путям лечения хирургических заболеваний, причиной которых является БТ ведутся научно-исследовательские работы по следующим приоритетным направлениям, в том числе: клинические, экспериментальные исследования по изучению острой непроходимости кишечника, установлению механизма развития эндогенных инфекций, причиной которых является БТ, определению места нормальной микрофлоры кишечника и иммунной системы при формировании и развитии БТ, факторов, приводящих к повышению интенсивности БТ, разработке нового подхода к диагностике и лечению хирургических заболеваний с учетом новых данных о феномене БТ.

Степень изученности проблемы. Симбиоз, сформировавшийся в филогенезе и онтогенезе является обоюдно полезной взаимной связью в каждом организме между прокариотами и эукариотами (Титов В.Н. и соавт., 2005; Мухамедов И.М. и соавт., 2016).

Нормальная микрофлора участвует в формировании функциональной активности иммунной системы, поддержании ее в таком активном состоянии, но в свою очередь, и иммунная система участвует в количественной и качественной регуляции нормальной микрофлоры (Нуралиев Н.А., 2001; Гариб Ф.Ю., 2012).

При нарушении равновесия индигенных и факультативных микроорганизмов - представителей нормальной микрофлоры толстого кишечника, повышении проницаемости слизистой оболочки кишечника усиливается прохождение жизнеспособных микроорганизмов через кровь и лимфу в различные внутренние органы. Это состояние Berg R.D. (1979) впервые назвал «бактериальной транслокацией».

Проведенными исследованиями установлено, что БТ является одним из ведущих факторов эндогенной инфекции в следующих нозологических единицах: перитонит и раневые инфекции (Ерехин И.А. и соавт., 2003), непроходимость кишечника (Пеев Б.И., Довженко А.Н., 2009; Баймаков С.Р., 2016; Каримов Ш.И. и соавт., 2016), травма органов брюшной и грудной полости (Кобиашвили М.Г. и соавт., 2003) и опорно-двигательного аппарата (Ерехин И.А., 2001), ожоговая травма (Fu W.L. et al., 2000), сепсис (Naaber P. et al., 2000), патология печени и желчных путей (Федосьева Е.А. и соавт., 2009), спленэктомия (Marques R.G. et al., 2004), ишемия и реперфузия

кишечника (Кувшинов А.Г., 2004; Joao S.A., 2004), шок (Ljungdahl M. et al., 2000).

Феномен БТ связывают с развитием синдрома системной воспалительной реакции, сепсиса и полиорганной недостаточности (Титов В.Н., Дугин С.Ф., 2010). Некоторые авторы считают, что способные к транслокации кишечные микроорганизмы являются причиной госпитальных инфекций (Нурмухамедов Х.К., 2004).

Из научных изысканий исследователей (Гостищев В.К. и соавт., 2006) известно, что транслокация живых бактерий из ЖКТ часто встречается в хирургии.

Кроме феномена БТ известно состояние «транзиторной бактериемии», которое встречается у практически здоровых людей, не приводит развитию сепсиса и местных гнойных очагов. Не вызывает сомнений, что при этом важным является место иммунной системы организма и адекватного иммунного ответа (Нуралиев Н.А. и соавт., 2013).

Оценивая различные методы изучения БТ разными исследователями эти методы можно разделить на несколько основных групп (Hofer U. et al., 2010): выбор тест-микроорганизмов, для формирования модели БТ, посев биологического материала на питательные среды и идентификация (бактериологические), применение флуоресцентных моноклональных антител, разные радиоизотопные методы (иммунологические), определение плазмидных признаков, ДНК микроорганизма в крови (генетические), моделирование на клетках карциномы человека, сканирующая электронная микроскопия (морфологические).

Проведенный анализ показывает, что среди выполненных до сегодняшнего дня исследований редки и разрозненны работы связанные с механизмом развития БТ, изменчивостью, адаптацией микроорганизмов при переходе из одной среды в другую. Остаются не до конца изученными механизмы перехода «транзиторной бактериемии», которая возникает при переходе бактерий из кишечника во внутреннюю среду в сепсис и полиорганную недостаточность. В связи с этим остается актуальной продолжение микробиологических и экспериментальных исследований по этой проблеме.

Связь темы диссертации с тематическими планами научно-исследовательских работ научно-исследовательских учреждений, где выполняется диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии планом научно-исследовательских работ НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний в рамках гранта АДСС-15.17.4 «Разработка системы биомаркеров определения загрязнения внутренней среды организма контаминантами различной природы для оценки безопасности продуктов питания».

Цель исследования. Изучение механизмов развития бактериальной транслокации на моделях экспериментальной острой кишечной

непроходимости оценка места иммунной системы при возникновении данного феномена.

Задачи исследования:

совершенствование моделей экспериментальной острой тонкокишечной и толстокишечной непроходимости и разработка алгоритма проведения микробиологических исследований в эксперименте;

определение высеваемости транслоцирующихся из желудочно-кишечного тракта микроорганизмов в разрезе некоторых внутренних органов и биологических жидкостей организма лабораторных животных в экспериментальных моделях;

определение и оценка места монокультуры и ассоциации микроорганизмов при формировании, развития и интенсивности бактериальной транслокации в эксперименте;

разработка микробиологических критериев, оценивающих бактериальную транслокацию в эксперименте;

определение в экстраинтестинальной части организма имеющих значение при формировании бактериальной транслокации основных представителей нормальной микрофлоры кишечного тракта, способных к транслокации;

изучение степени высеваемости транслоцировавшихся микроорганизмов в зависимости от сроков обтурации в моделях экспериментальной тонкокишечной и толстокишечной непроходимости и определение их основных свойств;

определение и оценка места иммунной системы при формировании и развитии феномена бактериальной транслокации с помощью модели тотального вторичного иммунодефицита.

Объектом исследования явились 272 белые, беспородные мыши, привлеченных в экспериментальные исследования.

Предмет исследования - мезентериальные лимфатические узлы, печень, селезенка, легкие, периферическая кровь, перитонеальная жидкость организма лабораторных животных.

Методы исследования. Использованы экспериментальные, микробиологические, статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определены основные микроорганизмы, способные к транслокации, обеспечивающие формирование БТ в моделях экспериментальной тонкокишечной и толстокишечной непроходимости и высеваемость их из различных органов лабораторных животных;

впервые определено, что способность к транслокации грамотрицательных бактерий выше, чем грамположительные кокки и анаэробные микроорганизмы;

на экспериментальных моделях тонкокишечной и толстокишечной непроходимости выявлено, что развитие и интенсивность БТ обеспечивают ассоциация микроорганизмов, кроме того, их место достоверно выше, чем монокультура микроорганизмов;

доказана тесная связь между процентом высеваемости транслоцирующихся микроорганизмов и сроков обтурации на экспериментальных моделях тонкокишечной и толстокишечной непроходимости, а также прямая пропорциональность зависимости интенсивности БТ от увеличения сроков обтурации;

впервые оценена деятельность иммунной системы в формировании и развитии феномена БТ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

совершенствованы модели экспериментальной тонкокишечной и толстокишечной непроходимости в соответствии с экспериментальной микробиологией и показана их эффективность при экспериментальных исследованиях;

рекомендовано в научную и практическую деятельность алгоритм экспериментальных микробиологических исследований;

рекомендован микробиологический критерий, оценивающий интенсивность БТ - показатель всхожести микроорганизмов;

показано, что иммунная система не только регулирует интенсивность БТ, но и является причиной усиления способности микроорганизмов к транслокации.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода и методов, точностью проведенных проверок, достаточностью экспериментального материала, обработкой статистическими методами материалов исследования, сопоставлением полученных результатов с данными зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования позволила комплексно оценить механизмы формирования и развития экспериментальной БТ и ее интенсивности. Показано место представителей нормальной микрофлоры ЖКТ в возникновении БТ, место иммунной системы в степени способности микроорганизмов к транслокации и интенсивности БТ в моделях тонкокишечной и толстокишечной непроходимости.

Практическая значимость исследования позволила рекомендовать в практику алгоритм микробиологических исследований для изучения механизма БТ в эксперименте и микробиологического критерия для оценки ее интенсивности, в связи с этим позволило эффективно, малыми затратами провести микробиологические исследования и обеспечило чистоту проведения экспериментов, повысило достоверность результатов. Уменьшило риски и экономические затраты от хирургических заболеваний, инфекций, связанных с БТ.

Внедрение результатов исследования. На основании комплексной оценки механизмов транслокации бактерий из ЖКТ в эксперименте:

для определения способных к транслокации бактерий и степени их высеваемости от внутренних органов разработаны методические рекомендации «Критерии оценки бактериальной транслокации при экспериментальной тонкокишечной и толстокишечной непроходимости» (заключение Министерства здравоохранения №8Н-д/19 от 11 сентября 2017 года). Эти методические рекомендации способствовали конкретной оценке интенсивности бактериальной транслокации в эксперименте;

научные результаты, полученные по критериям оценки интенсивности БТ, способности микроорганизмов к транслокации, пейзажу основных микроорганизмов, обеспечивающих формирование и развитие БТ, внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практику Республиканского центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Ташкентского государственного стоматологического института (заключение Министерства здравоохранения №8Н-д/19 от 11 сентября 2017 года). Внедренные результаты позволили повысить эффективность экспериментальных микробиологических исследований, чистоту проведения экспериментов, за счет экономии питательных сред и лабораторных животных при проведении микробиологических исследований позволило сэкономить 696175 сум государственных бюджетных средств на каждую серию эксперимента.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации представлены и доложены на 5 международных и 7 республиканских научно-практических конференциях, симпозиумах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 28 научных работ, из них 13 журнальных статей, в том числе 11 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 160 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели 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, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Анализ современных исследований по микробиологическим, иммунологическим и патогенетическим аспектам**

бактериальной транслокации» диссертации изложен обзор литературы, в котором отражены данные опубликованные в научных источниках последних лет о феномене БТ, факторах ее формирования, закономерности развития, микробиологические, иммунологические и морфологические аспекты, а также результаты клинических и экспериментальных исследований. Кроме того, приведен анализ научных работ отечественных и зарубежных исследователей о методах изучения механизма прохождения бактерий ЖКТ во внутренние органы организма, отличительные особенности транзиторной бактериемии и БТ.

Во второй главе **«Объем исследований по изучению микробиологических аспектов бактериальной транслокации, материалы и методы»** диссертации представлены методологические подходы и методы, обеспечивающие решение поставленной проблемы.

При выборе лабораторных животных для проведения экспериментальных исследований основой явились приведенные в разработанной нами методическом пособии (утвержден МЗ РУз №8н-п/89 от 25.05.2016 г.) и информационном письме (регистрирован МЗ РУз №0438 6.06.2016 г.) основные требования и этические принципы работы с лабораторными животными.

Для выполнения поставленной цели были использованы 272 белые, беспородные мыши, в возрасте 2-3 месяцев, весом не менее 25 грамм.

Они были распределены на 4 группы: 1 группа - экспериментальная острая непроходимость тонкого кишечника (ЭОНТонК), n=72; 2 группа - экспериментальная острая непроходимость толстого кишечника (ЭОНТолК), n=72; 3 группа - группа сравнения (вскрыта брюшная полость, но не вызвана непроходимость кишечника), n=72; 4 группа - контрольная группа (интактные), n=24.

Кроме того, 1, 2 и 3 группы в свою очередь распределены на подгруппы: 1а, 2а и 3а - через 24 часа после операции в группах ЭОНТонК, ЭОНТолК и группе сравнения(по n=8); 1б, 2б и 3б - через 48 часов после операции в группах ЭОНТонК, ЭОНТолК и группе сравнения(по n=8); 1в, 2в и 3в - через 72 часа после операции в группах ЭОНТонК, ЭОНТолК и группе сравнения(по n=8).

Эти сроки были выбраны по наибольшим патологическим, морфологическим и клиническим изменениям в стенке кишечника после обтурации. Интактные лабораторные животные умерщвлялись только после 72 часового срока и проводили микробиологические исследования.

Транслоцирующиеся микроорганизмы в экстраинтестинальные органы в основном явились представителями нормальной микрофлоры толстого кишечника, количественный и качественный состав которых подвержен сезонным изменениям (Мухамедов И.М. и соавт., 2016). В связи с этим проводили 3 серии экспериментальных исследований.

Для изучения влияния иммунной системы на процесс БТ использовали лучевую болезнь, которая является одним из экспериментальных моделей вторичного иммунодефицита (Шахмурова Г.А., 2016).

Все тотально облученные мыши распределяли на 4 группы: 1 группа - вызванные ЭОНТонК, через 24 часа (n=8); 2 группа - вызванные ЭОНТолК, через 24 часа (n=8); 3 группа - группа сравнения (вскрыта брюшная полость, но не вызвана непроходимость кишечника) n=8; 4 группа - контрольная группа (интактные), n=8.

Углубленные бактериологические исследования проводили по отношению к высеянным микроорганизмам ($>10^5$ КОЕ/мл) из биологического материала, полученного из экстраинтестинальных органов (МЛУ, печень, селезенка, легкие) и биологических жидкостей (периферическая кровь, перитонеальная жидкость) лабораторных животных. Все органы посеяны на питательные среды по методу «мазка-отпечатка», а периферическая кровь и перитонеальная жидкость по Гольду. Идентификация микроорганизмов проводили по Bergy's Manual Systematic Bacteriology (1997).

При идентификации,обеспечивающих формирование БТ *Escherichia spp*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Staphylococcus spp* использовали рекомендации Сасовой В.А., Залесских Н.В (2009); Исхаковой Х.И. и соавт. (2010); при идентификации *Enterococcus spp* рекомендации Исхаковой Х.И. и соавт. (2010). При идентификации *Bacteroides spp* рекомендации Баженова Л.Г. и соавт. (2005) и Мухамедова И.М. и соавт. (2016).

При идентификации представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia spp*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*) кроме морфологических, тинкториальных и культуральных свойств использовали и биохимические свойства. Применяли 9 тестов, обеспечивающих идентификацию этих микроорганизмов до рода: наличие лизиндекарбоксилазы, уреазы, образование сероводорода, индола, ферментация глюкозы, лактозы, утилизация цитрата натрия, малоната натрия, наличие подвижности.

При идентификации *Staphylococcus spp* изучали морфологические, культуральные и биохимические свойства.

Enterococcus spp идентифицировали по следующим дифференцирующим признакам: грамположительные, расположение в поле зрения в виде цепочек, образование черного цвета, S формы, слившихся колоний на желчно-эскулиновом агаре, ферментация лактозы, глюкозы и маннита до кислоты (без газа), рост на 6,5% среде NaCl.

Bacteroides spp идентифицировали по следующим дифференцирующим признакам: грамотрицательная палочка, неподвижные, в кровяном агаре не прозрачные, мелкие, S формы колоний, отсутствие гемолиза, образование сероводорода, ферментация глюкозы, лактозы, сахарозы, рост на строгих анаэробных условиях.

Для бактериологических исследований использовали питательные среды фирмы «HiMedia» (Индия).

При выполнении диссертационной работы использовали 2 модели экспериментальной острой обтурационной кишечной непроходимости (Круглянский Ю.М., 2007). При первом случае использовали экспериментальную острую непроходимость тонкого кишечника, во втором случае экспериментальную острую непроходимость толстого кишечника в нашей модификации.

Интенсивность перехода способных к транслокации во внутренние органы микроорганизмов изучали в динамике через 24, 48 и 72 часа. Учитывая предположение о том, что оперативное вмешательство может повлиять на формирование БТ, у белых беспородных мышей группы сравнения вскрыли брюшную полость, не проводя обтурацию кишечника, зашили. У интактных мышей оперативные вмешательства не проводили. При всех экспериментальных исследованиях строго соблюдали правила работы, этические принципы и биологическую безопасность работы с лабораторными животными. МЛУ, печень, селезенка, легкие, периферическая кровь, перитонеальная жидкость животных для микробиологических исследований брали, строго соблюдая правила асептики.

Для создания модели тотального вторичного иммунодефицита (лучевая болезнь) выбрали самцов белых беспородных мышей, вес которых составлял не менее 25 г. Однократное облучение проводили с помощью γ -облучающего медицинского аппарата РУТ-250-15-2. Доза облучения составила 5 Грей, продолжалась 11 минут 37 секунд на каждый Грей (всего 58 минут 8 секунд). Расстояние между трубкой облучения и поверхности мышей составило 65 см, источником облучения явилась медь (Cu). Животные после облучения держали в течение 5 суток, на 6-ые сутки проводили операции ЭОНТонК, ЭОНТолК и на мышах группы сравнения. БТ исследовали через 24 часа.

Для проведения статистической обработки полученных результатов использовали общепринятые методы вариационной статистики. Для организации и проведения исследований использовали принципы доказательной медицины.

В третьей главе **«Сравнительный анализ показателей интенсивности бактериальной транслокации на моделях экспериментальной острой непроходимости кишечника»** диссертации приводятся данные по определению интенсивности БТ, изучению структуры транслоцировавшихся микроорганизмов из кишечника в МЛУ, печень, селезенку, легкие, периферическую кровь и перитонеальную жидкость в зависимости от сроков эксперимента.

Для того, чтобы вызвать ЭОНТонК согнули подвздошную кишку, связали с шовным материалом (обтурация), при этом обратили внимание на то, чтобы не вовлечь брижейку в патологический процесс. ЭОНТолК вызвали согнув, затем связав (обтурация) дистальный отдел толстого кишечника.

Учитывая то, что в норме все изученные органы и биологические жидкости должны быть стерильными, высеянные на питательные среды любые микроорганизмы считали БТ.

В процессе выполнения научной работы был разработан алгоритм экспериментальных микробиологических исследований. При организации и проведении экспериментальных микробиологических исследований, пошаговом их выполнении, унификации всех исследований этот алгоритм является полезным, кроме того он позволяет получить качественный и своевременный результат. Этот алгоритм рекомендуется впервые и удобен для организации проведения экспериментальных микробиологических исследований.

Для описания микробиологических аспектов БТ при ЭОНТонК и ЭОНТолК использовали предложенный нами процент всхожести микроорганизмов (ПВМ).

Установлено, что ПВМ из МЛУ через 24 часа составил $45,8 \pm 10,1\%$, если этот показатель через 48 часов достоверно увеличился до $91,7 \pm 5,6\%$, то через 72 часа достиг 100%-ного результата, что доказывает о полной колонизации МЛУ лабораторных животных. Степень контаминации микроорганизмами МЛУ в третьем сроке эксперимента в 2,0 и 2,2 раза больше соответственно первого и второго сроков эксперимента. Обнаружение достоверной разницы ($P < 0,05$) между данными параметрами указывает на связь ПВМ со сроками эксперимента.

ПВМ из печени лабораторных животных несколько отличался от результатов полученных из МЛУ, так если через 24 часа ПВМ из печени составил $29,2 \pm 9,3\%$, то через 48 и 72 часа они повысились соответственно до $58,3 \pm 10,1\%$ и $83,3 \pm 7,6\%$. Если сравнить с 24 часовым показателем печени, то степень достоверности составить соответственно $P < 0,02$ и $P < 0,001$.

Показатели ПВМ из селезенки лабораторных животных отличались от данных МЛУ и печени достоверно сниженными параметрами всхожести. Если в 1а подгруппе не отмечали рост микроорганизмов, то в 1б подгруппе ПВМ составил $29,2 \pm 9,3\%$, в 1в подгруппе получены близкие результаты - $33,3 \pm 9,6\%$. Оба параметра между собой достоверно не отличались ($P > 0,05$).

ПВМ из паренхимы легких резко отличался неоднократно сниженным показателем по отношению к данным МЛУ и печени лабораторных животных. Через 24 часа при ЭОНТонК в легких роста микроорганизмов не наблюдали, но через 48 и 72 часа ПВМ составил соответственно $8,3 \pm 5,5\%$ и $16,7 \pm 7,6\%$. Привлекает внимание то, что ПВМ из легких является самым низким показателем по отношению со сравниваемыми органами, кроме того не обнаружена связь между ПВМ со сроками эксперимента.

Из внутренних органов лабораторных животных группы сравнения и контрольной группы положительный бактериологический результат не обнаружен. Это указывает на большое влияние обтурации кишечника на степень и интенсивность БТ.

На следующем этапе наших исследований проводили исследования по изучению транслокации бактерий во внутренние органы лабораторных животных при ЭОНТолК.

В результате эксперимента установлено, что во 2а подгруппе параметр ПВМ из МЛУ был на уровне показателя 1а подгруппы - $41,7 \pm 10,1\%$ против $45,8 \pm 10,1\%$, но через 48 часов эти параметры достоверно отличались между собой ($58,3 \pm 10,1\%$ против $91,7 \pm 5,6\%$), а через 72 часа это достоверное отличие опять исчезло - соответственно по подгруппам по 100,0%.

При ЭОНТолК показатели по печени несколько отличались: через 24 часа ПВМ составил $16,7 \pm 7,6\%$, через 48 часов $50,0 \pm 10,2\%$ и через 72 часа $79,2 \pm 8,3\%$. При сравнении этих показателей с параметрами ЭОНТонК выявлено, что после 24 часового срока наблюдения ПВМ при ЭОНТолК на 1,8 раза достоверно меньше, чем при ЭОНТонК ($P < 0,05$), но через 48 и 72 часа сниженные показатели (соответственно в 1,2 и 1,05 раза) были не достоверными ($P > 0,05$). Это состояние указывает на то, что независимо от срока эксперимента интенсивность БТ в обеих моделях одинакова.

Если через 24 часа после начала эксперимента из селезенки во всех образцах наблюдали «отрицательный бактериологический результат», то через 48 часов из этого органа микроорганизмы высевались в $20,8 \pm 8,3\%$ случаях, а после 72 часового срока ПВМ в 2,0 раза достоверно увеличился ($41,6 \pm 10,1\%$) по отношению к 48 часовому сроку ($P < 0,001$). Хотя и отмечали заметные отличия показателей ЭОНТолК от данных ЭОНТонК, но результаты были не достоверными. Значит, в обеих моделях тенденция изменений ПВМ одинаковые.

Из паренхимы легких через 24 часа идентифицировать микроорганизмы не удалось, но через 48 часов рост отмечали в $16,7 \pm 7,6\%$ случаях, а через 72 часа этот показатель увеличился достоверно в 2,2 раза ($P < 0,001$). При сравнении с параметрами ЭОНТонК достоверные отличия наблюдали только в 72 часовом сроке - в 2,3 раза ($P < 0,001$).

Как и при ЭОНТонК при ЭОНТолК у лабораторных животных группы сравнения и контрольной группы не наблюдали роста микроорганизмов («отрицательный бактериологический результат»).

Тенденция изменений ПВМ были близки между собой, что указывает на практическую идентичность интенсивности БТ в обеих моделях. Для полноты восприятия и облегчения сравнительной характеристики мы сочли целесообразным привести показатели интенсивности БТ при ЭОНТонК и ЭОНТолК в сравнительном аспекте (рис. 1).

Учитывая вышеизложенное в качестве экспериментального микробиологического критерия для оценки интенсивности БТ нами предложен показатель ПВМ из МЛУ и печени лабораторных животных (заявка на изобретение № IAP 20160298 от 13.10.2016 года).

Следующий этап исследований был посвящен изучению ПВМ из периферической крови и перитонеальной жидкости привлеченных в эксперименты лабораторных животных при моделях ЭОНТонК и ЭОНТолК.

При ЭОНТонК и ЭОНТолК во всех образцах крови через 24 часа получили отрицательные бактериологические результаты.

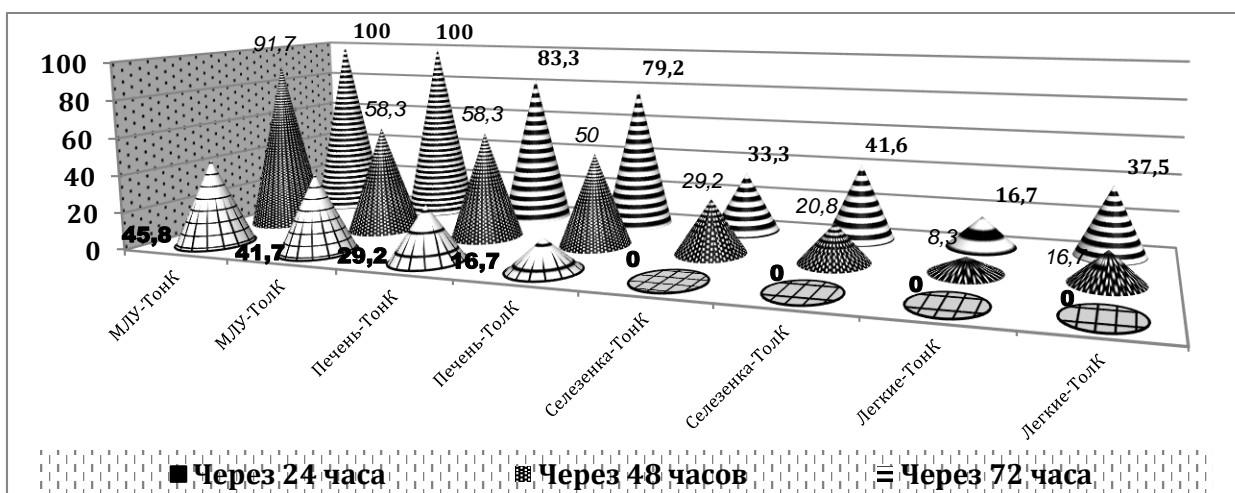


Рис. 1. Показатели ПВМ из органов животных при ЭОНТонК и ЭОНТолК, % (примечание: ТонК -тонкий кишечник; ТолК-толстый кишечник)

Но с увеличением срока наблюдения появились положительные бактериологические результаты. Процент высеваемости через 48 и 72 часа составил соответственно $20,8 \pm 8,3\%$ и $25,0 \pm 8,8\%$. Если через 72 часа на модели ЭОНТонК не наблюдали достоверного отличия ($P > 0,05$) от предыдущего срока (48 часов) - $25,0 \pm 8,8\%$ против $20,8 \pm 8,3\%$, то при ЭОНТолК наблюдали иную картину, то есть процент положительных бактериологических результатов через 72 часа в 2,0 раза достоверно отличался от данных 48 часового срока - $50,0 \pm 10,2\%$ против $25,0 \pm 8,8\%$ ($P < 0,001$).

Изучение микробиологических результатов перитонеальной жидкости лабораторных животных резко отличался от показателей периферической крови. Полученные результаты в зависимости от сроков после обтурации выглядели следующим образом: при ЭОНТонК соответственно $50,0 \pm 10,2\%$, $66,7 \pm 9,6\%$ и $95,8 \pm 4,1\%$ ($P < 0,001$); при ЭОНТолК $37,5 \pm 9,9\%$, $58,3 \pm 10,1\%$ и $95,8 \pm 4,1\%$ ($P < 0,001$). Привлекает внимание достоверные отличия результатов между собой. Нужно подчеркнуть, что при моделях ЭОНТонК и ЭОНТолК во всех сроках после обтурации выявлены достоверные отличия ($P < 0,001$). Это указывает на то, что в перитонеальной жидкости интенсивность транслокации бактерий является высоким.

В отличие от изученных органов и периферической крови у животных группы сравнения получены положительные бактериологические результаты через 48 и 72 часа (соответственно в $4,2 \pm 4,0\%$ и $8,3 \pm 5,6\%$ случаев). Из периферической крови и перитонеальной жидкости животных контрольной группы идентифицировать микроорганизмы не удалось.

По интенсивности БТ показатели перитонеальной жидкости были близки к параметрам МЛУ и печени, в связи с этим установленный параметр ПВМ из перитонеальной жидкости в процессе экспериментальных исследований рекомендуется как экспериментальный микробиологический критерий для оценки интенсивности БТ.

В четвертой главе «Степень высеваемости монокультур и ассоциаций микроорганизмов в моделях экспериментальной острой непроходимости тонкого и толстого кишечника» диссертации приводятся данные об определении показателей высеваемости микроорганизмов в виде монокультур и ассоциаций микроорганизмов при положительных бактериологических результатах в моделях ЭОНТонК и ЭОНТолК. Это дало возможность оценки количественных и качественных изменений высеваемости микроорганизмов в зависимости от сроков обтурации.

При ЭОНТонК из МЛУ лабораторных животных через 24 часа после обтурации рост транслоцирующихся микроорганизмов в качестве монокультуры наблюдали в 2,7 раза достоверно меньше, чем в виде ассоциаций микроорганизмов - соответственно $27,3 \pm 13,4\%$ против $72,7 \pm 13,4\%$ ($P < 0,001$). С увеличением срока обтурации эта разница увеличивалась, если через 48 часов она достигла до 10,0 раз ($9,1 \pm 6,1\%$ против $90,9 \pm 6,1\%$), то через 72 часа рост штаммов в виде монокультур вообще не наблюдали. Сроки обтурации и высеваемость микроорганизмов в виде ассоциаций было прямо пропорциональным. Это указывает, что степень интенсивности в МЛУ характеризуется не только зависимостью от высеваемых микроорганизмов, но и от встречаемости их в виде ассоциаций. Этот факт имеет важное значение при механизме развития БТ.

Результаты, полученные по печени были близки показателям МЛУ, тенденция изменений сохранилась, только разница заключалась в сниженных параметрах интенсивности БТ. Привлекает внимание то, что после 24, 48 и 72 часовых сроках обтурации показатели монокультуры соответственно в 1,3 ($P < 0,05$); 2,5 ($P < 0,002$) и 5,7 ($P < 0,001$) раза были меньше, чем параметры ассоциации микроорганизмов. Полученные результаты по печени лабораторных животных указывает, что данный орган как и МЛУ является одним из основных звеньев механизма развития БТ, кроме того интенсивность БТ в основном обеспечивают ассоциации микроорганизмов.

Результаты высеваемости из селезенки лабораторных животных при ЭОНТонК характеризуются резким отличием от параметров МЛУ и печени. Если из селезенки через 24 часа не удалось идентифицировать культуры, то через 48 и 72 часа процент высеваемости микроорганизмов в виде монокультур и ассоциаций были очень близкими (соответственно $42,9 \pm 18,7\%$ против $57,1 \pm 18,7\%$; $50,0 \pm 17,7\%$ против $50,0 \pm 17,7\%$). Отсутствие повышения ПВМ в зависимости от сроков обтурации и малое количество роста транслоцирующихся бактерий не дало нам оценить интенсивность БТ. Этот факт указывает, что место селезенки в механизме развития БТ низкая.

Результаты по легким животных оказались обратно пропорциональными показателям МЛУ и печени, то есть высеваемость монокультур из этого органа через 48 и 72 часа было больше, чем ассоциаций микроорганизмов, но из-за того, что количество высеянных культур было в малом количестве считали не целесообразным придти к определенным выводам.

Считаем, что при БТ основными органами «мишенями» выступают МЛУ и печень, а в селезенку и легкие микроорганизмы попадают через кровь. В связи с этим показатели этих двух органов (селезенка и легкие) не рекомендуется использовать как микробиологический критерий оценки интенсивности экспериментальной БТ.

Для определения места монокультур и ассоциаций микроорганизмов в формировании БТ, оценки интенсивности и механизма развития БТ, а также изучения сравнительной характеристики степени высеваемости транслоцирующихся микроорганизмов использование «перекреста» результатов вышеуказанных органов можно использовать в качестве микробиологического признака формирования модели ЭОНТонК.

На следующем этапе исследований изучали и анализировали результаты высеваемости монокультур и ассоциаций микроорганизмов из органов лабораторных животных при ЭОНТолК. При использовании данной модели сохранилась та же тенденция, как и при ЭОНТонК. Сравнительная характеристика, проведенная с ЭОНТонК, показывает, что тенденция изменений практически идентичны, а между процентами всхожести отсутствуют достоверные отличия. Значит, интенсивность БТ по МЛУ и печени в обеих моделях протекает одинаково. Сравнительная характеристика показала, что показатели селезенки и легких при ЭОНТолК были на границе параметров ЭОНТонК, кроме того сохранилась и тенденция изменений.

Таким образом, установлено, что основное место в развитии БТ занимают ассоциации микроорганизмов. Хотя переход транслоцирующихся микроорганизмов в качестве монокультур имеет определенное значение при формировании БТ, но их место в развитии БТ незначительная, кроме того интенсивность БТ также обеспечивается ассоциациями микроорганизмов.

На следующем этапе созрела необходимость характеризовать высеянные ассоциации микроорганизмов.

Нужно подчеркнуть, что монокультура, высеянная из МЛУ состояло только из E.coli: через 24 часа после обтурации в 3 случаях; через 48 часов в 2 случаях; через 72 часа монокультура не идентифицирована, во всех случаях высеяны ассоциации микроорганизмов.

Из МЛУ через 24 часа после обтурации во всех случаях (n=8) высеяны ассоциации, состоящие из 2 микроорганизмов, но через 48 часов изменилась структура и степень встречаемости ассоциаций. В посевах (n=20) высевались ассоциации из 2 и 3 микроорганизмов. Через 72 часа всего были высеяны 24 ассоциаций, из них в 15 случаях они состояли из 2, в 9 случаях из 3 микроорганизмов (рис. 2). Значит, с увеличением срока обтурации повышаются количества микроорганизмов и показатели высеваемости ассоциаций из МЛУ. Данный параметр также может рассматриваться как показатель оценки интенсивности БТ.

Параметры по печени сохранили такую же тенденцию как и по МЛУ. Отличительные особенности заключались в следующем: во-первых, количественное снижение выявляемости ассоциаций микроорганизмов; во-

вторых, отсутствие ассоциаций, состоящих из 3 микроорганизмов. Значит, ассоциации, в отличие от МЛУ состояли только из 2 микроорганизмов, кроме того сохранился количественный рост связанный со сроками обтурации и интенсивность БТ был сниженным по отношению к данным МЛУ.

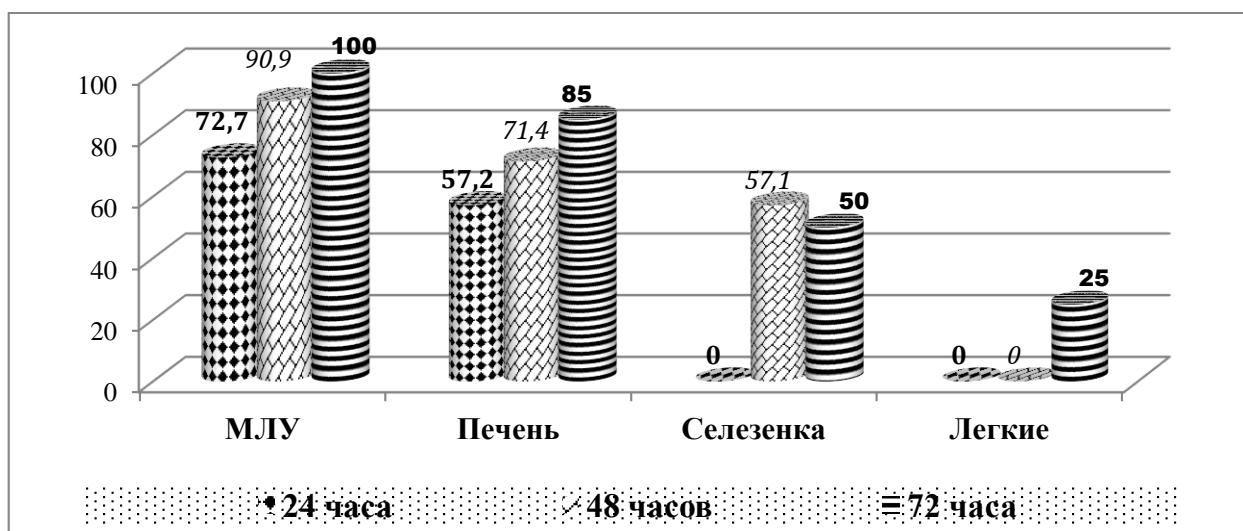


Рис. 2. Сравнительные параметры высеваемости ассоциаций микроорганизмов из органов животных при ЭОНТонК, %

На следующем этапе такой же анализ проводили и при ЭОНТолК. Хотя и по полученным результатам отмечались некоторые отличительные стороны, но тенденция определения монокультур микроорганизмов и их ассоциаций были близки к параметрам ЭОНТонК. Основные отличия между двумя моделями были в количественных показателях МЛУ и печени, а также некоторых видов микроорганизмов. Из МЛУ и печени ассоциации высевались достоверно чаще, чем монокультура микроорганизмов, кроме того встречались ассоциации, состоящие из 2, 3 и 4 микроорганизмов. Увеличение срока обтурации было прямо пропорционально повышению количества микробов. Высеваемость ассоциаций в большом количестве указывает на высокую интенсивность БТ, кроме того считаем, что ассоциации микроорганизмов являются основными факторами, обеспечивающими развитие БТ. Результаты по селезенке и легким резко отличались от данных МЛУ и печени с меньшим определением ассоциаций. Вместе с тем, независимо от сроков обтурации ассоциации, состоящие из 3 и 4 микроорганизмов из этих органов не выявлены.

Исследования проведенные с экстраинтестинальными органами лабораторных животных были проведены и с биологическими жидкостями - периферической кровью и перитонеальной жидкостью. Полученные результаты показывают, что по высеваемости монокультур и ассоциаций микроорганизмов из крови и перитонеального экссудата в зависимости от сроков обтурации были получены достоверно отличающиеся показатели.

При моделях ЭОНТонК и ЭОНТолК микроорганизмы в виде монокультур и ассоциаций высевались сравнительно мало. Кроме того,

количество монокультур было больше, чем ассоциаций, а показатели перитонеальной жидкости были наоборот. Одним из отличительных особенностей явились высеваемость ассоциаций микроорганизмов из перитонеальной жидкости, состоящие из 3 микроорганизмов. Значит, интенсивность БТ в перитонеальной жидкости на порядок достоверно выше, чем в периферической крови. Этот факт подтверждает о важном месте перитонеальной жидкости в развитие БТ и практическом отсутствие места периферической крови в механизме развития БТ.

В пятой главе «Характеристика пейзажа микроорганизмов, переходивших во внутренние органы в процессе бактериальной транслокации» диссертации приводятся результаты исследований по оценке микробного пейзажа при БТ.

При ЭОНТонК пейзаж микроорганизмов, высеванных из МЛУ, в зависимости от сроков эксперимента были разными (рис. 3).

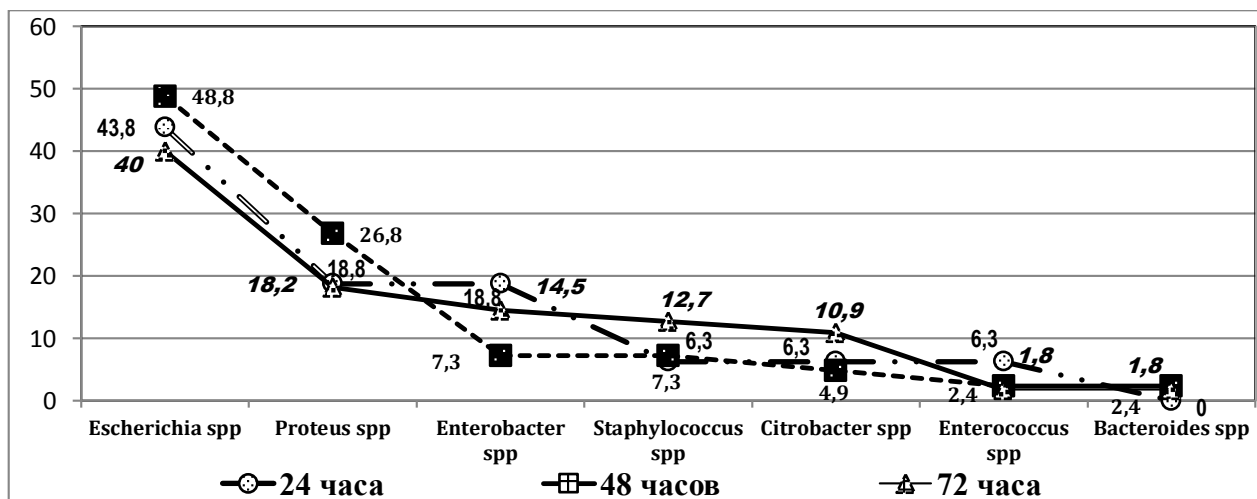


Рис. 3. Результаты сравнительного изучения высеванных микроорганизмов при ЭОНТонК и ЭОНТолК в зависимости от сроков обтурации, %

На модели ЭОНТонК идентифицированы различные микроорганизмы (грамтрицательные палочки, грамположительные кокки и анаэробы). Установлено, что все они явились представителями микрофлоры ЖКТ. Во всех сроках эксперимента *Escherichia spp* высевалась в половине случаев. Если анализировать в масштабе всех штаммов, $\frac{3}{4}$ часть их относились энтеробактериям (*Escherichia spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*).

Доказано, что способность грамотрицательных бактерий к транслокации из ЖКТ в экстраинтестинальные органы в 4 раза выше, чем грамположительные кокки. Установлено, что способность к транслокации анаэробных микроорганизмов очень низка и не меняется в количественном отношении в зависимости от сроков обтурации. Кроме того, выявлено, что транслоцирующиеся микроорганизмы во все органы распространяются неравномерно с увеличением срока обтурации, основные показатели явно видны на МЛУ и печени, а в селезенке, особенно в легких хотя и

микроорганизмы высевались в виде монокультуры и ассоциаций, но интенсивность БТ ярко не проявлялась. Значит, транслоцирующиеся микроорганизмы кумулируются в МЛУ и печени и привлекают эти органы в патологический процесс.

На следующем этапе аналогичные исследования проведены при ЭОНТолК. Результаты сравнительного изучения высеянного микробного пейзажа через 72 часа после обтурации при ЭОНТонК и ЭОНТолК приведены на рис. 4.

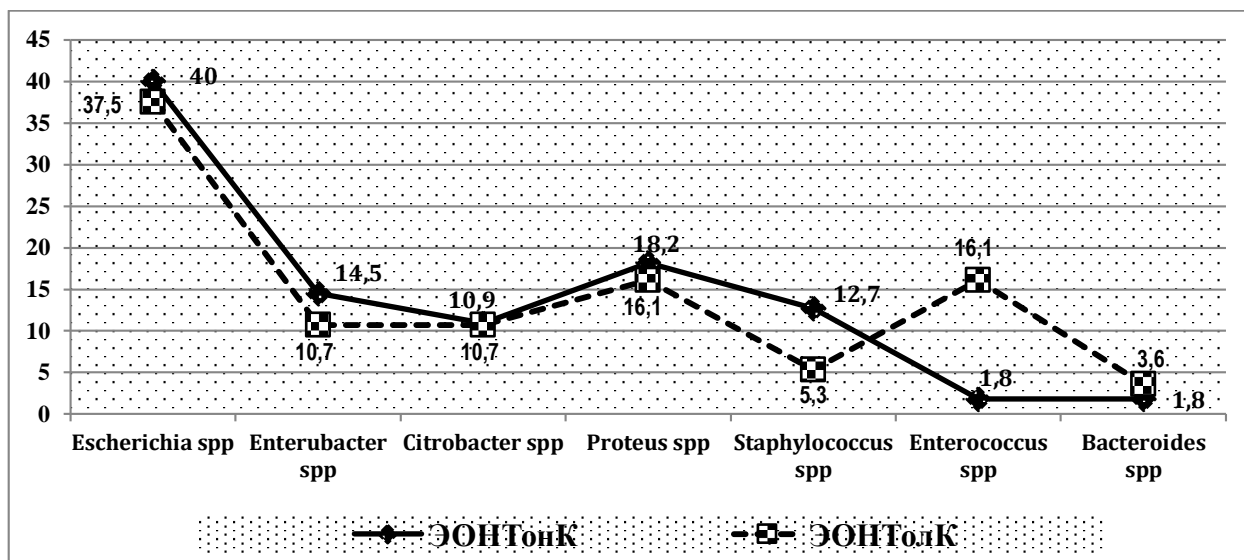


Рис. 4. Сравнительные показатели микробного пейзажа, высеянного из МЛУ через 72 часа после обтурации при ЭОНТонК и ЭОНТолК, %

Видны отчетливые отличия по степени встречаемости пейзажа микроорганизмов в качестве идентифицированных ассоциаций при обеих моделях. Нетрудно отличить ведущие микроорганизмы, обеспечивающие формирование и развитие БТ, а также ее интенсивность в обеих моделях. Установлено, что при ЭОНТонК это были *Escherichia spp*, *Proteus spp* и *Staphylococcus spp*, то при ЭОНТолК *Escherichia spp*, *Proteus spp* и *Enterococcus spp*.

Пейзаж микроорганизмов из печени при ЭОНТолК несколько отличались от идентифицированных микроорганизмов из МЛУ. Эти отличия характеризовались, во-первых, 1,8 кратным повышенным количеством высеянных штаммов; во-вторых, расположением *Enterococcus spp* после *Escherichia spp* по высеваемости через 48 и 72 часа. Достоверные отличия между высеваемости *Staphylococcus spp* и *Enterococcus spp* при ЭОНТолК по отношению к ЭОНТонК предлагается как одним из основных микробиологических критериев оценки формирования и интенсивности БТ.

При ЭОНТолК через 48 и 72 часа после обтурации на ведущей позиции по высеваемости штаммов из селезенки находился *Escherichia spp*, кроме того при этих сроках рост *Proteus spp* и *Enterococcus spp* наблюдали чаще, чем

штаммы других видов. Можно рассматривать привлекающим внимание факт повышенного содержания *Enterococcus spp* при ЭОНТолК в отличие от модели ЭОНТонК. Полученные результаты по легким не позволяли оценить интенсивность БТ.

В отличие от результатов периферической крови микробный пейзаж перитонеальной жидкости отличался разнообразием. В этом случае также отмечали сниженные параметры монокультур микроорганизмов по отношению к их ассоциациям в заметной степени как и при ЭОНТонК.

Шестая глава «Влияние состояния вторичного иммунодефицита на транслокацию микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта» диссертации описаны место иммунной системы в механизме формирования и развития БТ на модели тотального вторичного иммунодефицита в эксперименте.

Установлено, что при ЭОНТонК у не облученных лабораторных животных через 24 часа после обтурации из МЛУ микроорганизмы высеяны в 45,8±10,1% случаях и процент их выявляемости повышался с увеличением срока обтурации, но у облученных мышей наблюдали совершенно иную картину (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные показатели всхожести микроорганизмов при ЭОНТонК у не облученных и облученных животных, %

Процент всхожести микроорганизмов	Органы			
	МЛУ	Печень	Селезенка	Легкие
Через 24 часа, n=24	45,8±10,1	29,2±9,3	0	0
Через 48 часов, n=24	91,7±5,6*	58,3±10,1*	29,2±9,3	8,3±5,5
Через 72 часа, n=24	100,0*	83,3±7,6*	33,3±9,6	16,7±7,6
Группа сравнения, n=24	0	0	0	0
Контроль, n=24	0	0	0	0
Облученные - ЭОНТонК через 24 часа, n=6	100,0*	100,0*	100,0*	100,0*
Облученные - группа сравнения, n=6	100,0*	100,0*	83,3±15,2*	66,7±19,2*
Облученные - контрольная группа, n=6	100,0*	100,0*	50,0±20,4*	50,0±20,4*

Примечание: * - степень достоверности между показателями.

У них ПВМ через 24 часа составил 100,0%. Если в группе сравнения и контрольной группе не облученных мышей роста культур не обнаружено, то у облученных мышей и в этих группах ПВМ из МЛУ составил 100,0% (P<0,001). Такие же результаты получены и по печени (P<0,001). У селезенки и легких через 24 часа после начала эксперимента роста микроорганизмов не наблюдали, но у мышей, вызванных тотальный вторичный иммунодефицит

рост культур показал 100,0%-ный результат ($P<0,001$). Из этих органов даже в группе сравнения и контрольной группе рост микроорганизмов обнаружили минимум в 50,0% случаях ($P<0,001$).

При ЭОНТолК получены аналогичные с ЭОНТонК результаты (табл. 2). Хотя и между полученными цифрами наблюдали некоторые различия, но они были не достоверными, кроме того по тенденции изменений также достоверных отличий практически не обнаружены. Наблюдалось практически одинаковое распределение по органам транслоцирующихся микроорганизмов.

Таблица 2

Сравнительные показатели всхожести микроорганизмов при ЭОНТолК у не облученных и облученных животных, %

Процент всхожести микроорганизмов	Органы			
	МЛУ	Печень	Селезенка	Легкие
Через 24 часа, n=24	41,7±10,1	16,7±7,6	0	0
Через 48 часов, n=24	58,3±10,1	50,0±10,2*	20,8±8,3*	16,7±7,6*
Через 72 часа, n=24	100*	79,2±8,3*	41,7±10,1*	37,5±9,9*
Группа сравнения, n=24	0	0	0	0
Контроль, n=24	0	0	0	0
Облученные - ЭОНТолК через 24 часа, n=6	100,0*	100,0*	100,0*	100,0*
Облученные - группа сравнения, n=6	100,0*	100,0*	66,7±19,2*	66,7±19,2*
Облученные - контрольная группа, n=6	100,0*	100,0*	50,0±20,4*	50,0±20,4*

Примечание: * - степень достоверности между показателями.

Обнаруженные микроорганизмы в органах облученных мышей, относящихся к группе сравнения и контрольной группе связали с развитием в их организме тотального вторичного иммунодефицита. В экспериментах доказано, что при формировании и развитии БТ, а также при ее интенсивности наряду со степенью способности к транслокации представителей нормальной микрофлоры ЖКТ, немаловажное значение имеет и иммунная система.

Выявлено, что в периферической крови через 24 часа после обтурации в обеих моделях роста микроорганизмов не обнаружены, а в последующих сроках (48, 72 часа) ПВМ составил 25,0-50,0%. У мышей с тотальным вторичным иммунодефицитом уже через 24 часа ПВМ составил 66,7±19,2%. Из перитонеальной жидкости облученных мышей через 24 часа после обтурации рост штаммов микроорганизмов на модели ЭОНТонК в 2,0 раза и модели ЭОНТолК в 2,7 раза было достоверно больше, чем у не облученных мышей ($P<0,001$). Даже в группе сравнения и контрольной группе ПВМ составил соответственно по 50,0±20,4% ($P<0,001$). Сравнительный анализ

полученных результатов показывает, что место иммунной системы при формировании и развитии БТ и степени ее интенсивности бесспорным.

Было установлено, что на модели ЭОНТонК, где в эксперименты были вовлечены белые беспородные мыши с нормально функционирующей иммунной системой через 24 часа после обтурации высеянных из органов ассоциаций микроорганизмов было в 3,6 раза больше, чем их монокультура ($P < 0,001$) и с увеличением срока эксперимента эта разница сохранилась. Такую же тенденцию мы наблюдали и у мышей с тотальным вторичным иммунодефицитом, но интенсивность БТ заметно повысилась и через 24 часа ассоциации микроорганизмов выявляли в 100,0% случаях.

Такая же тенденция сохранилась и при ЭОНТолК. У не облученных мышей с увеличением срока обтурации ассоциации микроорганизмов, высеянные из органов увеличивались по отношению к монокультуре штаммов - соответственно по срокам на 2,0, 3,1 и 4,6 раза ($P < 0,001$). В группе облученных мышей эта особенность сохранилась и уже через 24 часа во всех случаях из органов животных высевались ассоциации микроорганизмов.

Таким образом, выявлено, что у белых беспородных мышей с тотальным вторичным иммунодефицитом (облученные) при ЭОНТонК и ЭОНТолК во всех случаях высеяны ассоциации микроорганизмов, как признак повышения интенсивности БТ, из посевов высевались по 3-5 микроорганизмов. Значит, установлено, что состояние тотального вторичного иммунодефицита не только повышает интенсивность БТ, но и достоверно усиливает способность микроорганизмов к транслокации из ЖКТ.

Если из периферической крови лабораторных животных через 24 часа после обтурации получены отрицательные бактериологические результаты, то у облученных лабораторных животных определяли рост ассоциаций с 3-4 микроорганизмами. Состав грамотрицательных бактерий и грамположительных кокков было на уровне вышеописанных органов животных. По степени встречаемости ассоциаций микроорганизмов, высеянных из крови облученных мышей в группе сравнения и контрольной группе практически не отличался от данных при ЭОНТонК и ЭОНТолК. Значит, степень транслокации бактерий в периферическую кровь животных в эксперименте тесно взаимосвязан с деятельностью иммунной системы. Место внешнего фактора в виде обтурации для облученных мышей практически никакой роли не играло.

Частота высеваемости ассоциаций микроорганизмов из перитонеальной жидкости мышей с тотальным вторичным иммунодефицитом была очень близка к тем же параметрам МЛУ и печени этих животных. Кроме того, нужно подчеркнуть, что в отличие от показателей периферической крови из перитонеальной жидкости высевались ассоциации состоящие из 4-5 микроорганизмов, кроме того параметры группы сравнения и контрольной

группы были несколько повышенными по отношению к данным ЭОНТонК и ЭОНТолК, но результаты не отличались достоверностью.

Проведенными нами исследованиями было доказано, что способность к транслокации во внутренние органы из ЖКТ грамотрицательных бактерий достоверно больше, чем у грамположительных кокков, но на модели тотального вторичного иммунодефицита эта разница исчезла. Кроме того, установлено, что низкая способность к транслокации анаэробных микроорганизмов связано с деятельностью иммунной системы, так как при развитии тотального вторичного иммунодефицита из МЛУ и печени лабораторных животных в больших процентах высеяны *Bacteroides* spp в обеих моделях - ЭОНТонК и ЭОНТолК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Критерий оценки интенсивности БТ - показатель ПВМ из МЛУ и печени было достоверно больше по отношению к другим органам лабораторных животных в обеих моделях (ЭОНТонК и ЭОНТолК), определена тесная связь интенсивности БТ со сроками обтурации (24, 48, 72 часа) в этих органах, установлено, что МЛУ и печень являются основными «мишенями» при БТ.

2. При ЭОНТонК и ЭОНТолК интенсивность БТ в перитонеальной жидкости животных в несколько раз достоверно выше, чем параметры периферической крови, кроме того были близки к данным МЛУ и печени. В связи с этим ее показатели наряду с параметрами МЛУ и печени предлагаются в качестве микробиологического критерия оценки степени интенсивности БТ.

3. Установлено, что в механизме формирования и развития БТ МЛУ, печень и перитонеальная жидкость относятся к основным звеньям, кроме того при формировании БТ основным моментом является внешнее воздействие на кишечник (обтурация).

4. При ЭОНТонК и ЭОНТолК степень высеваемости ассоциаций микроорганизмов прямо пропорционально увеличению срока обтурации. Место транслоцирующихся микроорганизмов в качестве монокультуры мало значимо при развитии БТ, доказано, что ассоциация микроорганизмов развивает БТ и обеспечивает ее интенсивность.

5. При ЭОНТонК $\frac{3}{4}$ часть всех штаммов относились к энтеробактериям (*Escherichia* spp, *Proteus* spp, *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp). Выявлено, что у грамотрицательных бактерий способность к транслокации из ЖКТ в экстраинтестинальные органы в 4 раза выше, чем у грамположительных кокков (*Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp). При этом установлено, что способность к транслокации анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides* spp)

при ЭОНТонК низкая и не связана со сроками после обтурации, но при тотальном вторичном иммунодефиците у животных эта разница исчезла.

6. Определено, что с увеличением сроков обтурации транслоцирующиеся микроорганизмы распределяются неравномерно по всем органам лабораторных животных, основные показатели ярко выразились в МЛУ и печени, в селезенке и легких интенсивность БТ было не заметным.

7. В обеих экспериментальных моделях определены ведущие микроорганизмы обеспечивающие формирование, развитие и интенсивность БТ. При ЭОНТонК это были *Escherichia spp*, *Proteus spp* и *Staphylococcus spp*, а при ЭОНТолК - *Escherichia spp*, *Proteus spp* и *Enterococcus spp*.

8. При ЭОНТонК отличительными особенностями показателей перитонеальной жидкости от параметров периферической крови были: микроорганизмы высевались в десятки раз больше; в виде монокультуры идентифицированы 4 рода микроорганизмов, из крови только 1 род; ассоциации микроорганизмов высевались достоверно чаще, чем монокультура, из крови было наоборот; с увеличением сроков обтурации *Staphylococcus spp* в качестве монокультуры и в ассоциации с другими культурами постепенно увеличивался; *Escherichia spp* через 72 часа после обтурации высевался меньше, чем из периферической крови; *Bacteroides spp* в качестве ассоциаций с другими микроорганизмами высевался достоверно больше.

9. Анализ микробного пейзажа перитонеальной жидкости через 72 часа после обтурации показывает, что основные отличия между ЭОНТонК и ЭОНТолК в процентах высеваемости *Proteus spp*, *Staphylococcus spp* и *Enterococcus spp*. При ЭОНТонК по отношению к ЭОНТолК процент высеваемости *Proteus spp* повышается не достоверно, а *Staphylococcus spp* и *Enterococcus spp* достоверно.

10. У белых беспородных мышей в модели тотального вторичного иммунодефицита при ЭОНТонК и ЭОНТолК интенсивность БТ было высоким и достоверно отличался от показателей не облученных мышей. Транслоцирующиеся штаммы практически одинаково распространились во все внутренние органы и биологические жидкости животных. Кроме того, у облученных мышей положительный бактериологический рост наблюдали и в группе сывнения и контрольной группе.

11. При тотальном вторичном иммунодефиците при обеих моделях за счет высеваемости только ассоциаций микроорганизмов резко усиливается интенсивность БТ. Вызванный тотальный вторичный иммунодефицит не только повышает интенсивность БТ, но и усиливает способность микроорганизмов к транслокации. Таким образом, в механизме формирования БТ место микроорганизмов первично, иммунной системы вторично а при

развитии БТ место иммунной системы первично, микроорганизмов вторично.

**SCIENTIFIC COUNCIL AWARDING OF THE SCIENTIFIC DEGREE
DSc.27.06.2017. Tib.50.01 AT REPUBLICAN SCIENTIFIC CENTER OF
IMMUNOLOGY AND THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**SCIENTIFIC-RESEARCH INSTITUTE OF
SANITATION, HYGIENE AND PROFESSIONAL DISEASES**

SUVONOV KAYIM JAKHONOVICH

**INTEGRATED ASSESSMENT OF MECHANISMS OF BACTERIAL
TRANSCLOCATION FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT
BASED ON EXPERIMENTAL STUDY**

03.00.04 - Microbiology and virology

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSc)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT- 2017

The subject of the doctoral Dissertation(DSc) is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.2.Dsc/Tib141.

The doctoral dissertation carried out at the Scientific-research institute of Sanitary, Hygiene and Professional diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Abstract of the thesis in three languages (Uzbek, Russian and English) is available on the web page of the Scientific Council (www.immunology.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:	Nuraliev Nekkadam Abdullaevich Doctor of Medical Science, professor
Official opponents:	Nuruzova Zuchra Abdukadirovna Doctor of Medical Science, professor Djumaniyazova Gulnara Ismailovna Doctor of Biological Science, professor Eshboev Egamberdi Husanovich Doctor of Medical Science, professor
Leading organization:	Tashkent pediatric medical institute

Protection will be held " ____ " _____ 2017 year at ____ o'clock at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.50.01 at the Republican Scientific Center of Immunology and the Tashkent Medical Academy (Address: 100060, Tashkent, Y. Gulyamov street, 74. Tel. Fax: (99871) 233-08-55, e-mail immunologiya @ qip.ru).

With the doctoral dissertation is available at the Information Resource center at the Republican Scientific Center of Immunology (registered under №.) (Address: 100060, Tashkent, Y. Gulyamov street, 74.Tel. Fax: (99871) 233- 08-55).

Abstract of dissertation thesis sent out on " ____ " _____ 2017y.
(mailing report number№. ____ on _____ 2017y.).

T.U.Aripova
Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

Z.S. Kamalov
Scientific secretary of the scientific council awarding the scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

D.A.Musaxodjaeva.
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degrees, doctor of biological sciences

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The urgency and relevance of the dissertation topic. The place of bacterial translocation (BT) in the formation of surgical diseases and infections remains an important medical and biological problem. Most of the studies are devoted to the clinico-pathogenetic and diagnostic aspects of the problem, but there are a few works devoted to microbiological peculiarities of BT formation.

The aim of the research work is comprehensive study of mechanism of formation and development of BT in experimental model of the acute intestinal obstruction, microorganisms that translocate into extra-intestinal parts of the body and studied the place of the immune system in the occurrence of BT in the experiment.

The tasks of research work were improving the models of experimental acute intestine (EAIO) and colonic obstruction (EACO) and developing an algorithm for conducting microbiological studies in the experiment; definition of the germination of microorganisms translocation from the gastrointestinal tract (GIT) in the context of certain internal organs (mesenteric lymph nodes, liver, spleen, lungs) and biological fluids (peripheral blood, peritoneal fluid) in laboratory animals at EAIO and EACO; determination and evaluation of the place of monoculture and associations of microorganisms in the formation, development and intensity of BT in the experiment; development of microbiological criteria for assessing BT in the experiment and recommendations to apply in experimental microbiology; determination in the extra-intestinal part of the body that are important in the formation of BT of the main representatives of the normal microflora of the intestinal tract, capable of translocation and give a comparative description of microbial landscape; studying degree of inoculation of translocated microorganisms depending on the terms of obturation in the models of EAIO and EACO and evaluation of their basic properties; definition and assessment of the place of the immune system in the formation and development of phenomenon of BT with help of the model total secondary immunodeficiency.

The object of the study was Experimental studies were performed on 272 white mongrel mice.

The scientific novelty of the study are follows: for the first time, the main microorganisms capable of translocations that ensure the formation of BT in the models of EAIO and EACO, the differences in the seeding of them from MLN, liver, spleen, peripheral blood and peritoneal fluid of laboratory animals are quantified and it is proved that MLN and liver are the main links in the formation of BT; for the first time it has been proved that the ability to translocate Gram-negative bacteria is 4 times higher than that of Gram-positive cocci and anaerobic microorganisms; on the models of EAIO and EACO it is proved that the development and intensity of BT provide the association of microorganisms, in addition, their place is significantly higher than monoculture of microorganisms; the place of the immune system in the formation and development of the BT phenomenon from the

microbiological point of view has been estimated for the first time, it is proved that the immune system regulates the intensity of BT and provides transient bacteremia.

The outline of the thesis. It has been established that the criteria for estimating the intensity of BT - the germinating factor of microorganisms (MPA) from MLN and liver was significantly greater in relation to other organs of animals in both models (EAIO and EACO), a close relationship between the intensity of BT and the duration of obturation (24, 48, 72 hour) in these organs, it established that MLN and liver are the main "targets" for BT. At EAIO and EACO intensity of BT in a peritoneal liquid of animals in several times authentically above, than parametres of peripheric blood. In this regard, the indicators, along with the parameters of MLN and liver are proposed as a microbiological criterion for assessing the degree of intensity of BT. At the EAIO and EACO degree of germination of associations of microorganisms was directly proportional to increase in the term of obturation. It was proved that the association of microorganisms develops BT and ensures its intensity. It was revealed that in Gram-negative bacteria the ability to translocate from the gastrointestinal tract to extra-intestinal organs is 4 times higher than that of gram-positive cocci. The ability to translocate anaerobic microorganisms was low and was not associated with the time after obturation, but with total secondary immunodeficiency in animals, this difference has disappeared. In both experimental models, the leading microorganisms that determine the formation, development, and intensity of BT were determined. On EAIO they were *Escherichia* spp, *Proteus* spp and *Staphylococcus* spp, and for EACO - *Escherichia* spp, *Proteus* spp and *Enterococcus* spp. With the total secondary immunodeficiency in both models, due to the sowing of only associations of microorganisms, the intensity of BT increases. The resulting of the total secondary immunodeficiency was not only increased the intensity of BT, but also enhanced ability of microorganisms to translocate. In the mechanism of BT formation, the place of microorganisms was primary, the immune system had a secondary position, and in the development of BT, the place of the immune system was primary, microorganisms had the secondary position.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть; I part)

1. Нуралиев Н.А., Сувонов К.Ж., Бектимиров А.М-Т. Экспериментал бактериал транслокациянинг микробиологик жихатлари: шарх//Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. - Ташкент, 2015.-№1.-56-58 б. (14.00.00. №3)
2. Нуралиев Н.А., Сувонов К.Ж. Йўғон ичак микрофлораси вакилларининг организм ичак мухитига ўтишининг микробиологик хусусиятлари // Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени. - Тошкент, 2015. - №2. - 26-28 б.(14.00.00. №17)
3. Сувонов К.Ж., Бектимиров А.М-Т. Тажрибавий ўткир ичак тутилишида бактериал транслокация даражасининг тавсифи // Nazariy va klinik tibbiyotjurnali. - Тошкент, 2016. - №4. - 20-22 б.(14.00.00. №3)
4. Nuraliyev N.A., Suvonov K.J. Intensity indicators of bacterial translocation in experimental acute obstruction of small and large intestine // European science review. -Austria, Vienna, 2016. - N5-6. - P.118-120.(14.00.00. №19)
5. Нуралиев Н.А., Сувонов К.Ж., Бектимиров А.М-Т. Тажрибавий ўткир ингичка ва йўғон ичак тутилишида бактериал транслокациянинг ўзига хос хусусиятлари // O'zbekiston tibbiyot jurnali. - Тошкент, 2016. - №5. - 136-139 б.(14.00.00. №8)
- 6.Suvonov K.J. Landscape of transition of microorganisms to internal organs during the experimental bacterial translocation //European science review. -Austria, Vienna, 2016. - N7-8. - P.137-141.(14.00.00. №19)
7. Сувонов К.Ж. Оценка высеваемости микроорганизмов при экспериментальной бактериальной транслокации // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарканд, 2016. -№3. -С.158-162.(14.00.00. №19)
8. Сувонов К.Ж. Тажрибавий ичак тутилишларида периферик қон ва перитонеал суюқликдан унган микроблар манзараси // Ўзбекистон врачлар ассоциацияси бюллетени. - Тошкент, 2016. - №3. - 91-93 б.(14.00.00. №17)
9. Сувонов К.Ж. Место индигенных микроорганизмов кишечника в формировании бактериальной транслокации: обзор //Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. - Тошкент, 2016. - №3. - 14-16 б.(14.00.00. №13)
10. Нуралиев Н.А., Сувонов К.Ж. Бактериал транслокация феноменини микробиологик ва иммунологик ўрганиш усуллари тавсифи // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2016. - №6. - С.172-176.(14.00.00. №15)
11. Сувонов К.Ж. Тажрибавий бактериал транслокация жараёнини таъминлашда микроорганизмларнинг тутган ўрни // Биология ва тиббиёт муаммолари. - Самарканд, 2016. - №4. -149-153 б.(14.00.00. №19)
12. Сувонов К.Ж., Нуралиев Н.А. Микроорганизмларнинг ошқозон ичак трактидан транслокация бўлиш даражасига тотал иккиламчи иммунодефицит ҳолатининг таъсири // Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. - Тошкент, 2017. - №1. - 27-31 б.(14.00.00. №3)

13. Сувонов К.Ж. Тотал иккиламчи иммунодефицит ҳолатининг бактериал транслокация шаклланишига таъсирининг тавсифи // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Тошкент, 2017. - №2. - 222-226 б. (14.00.00. №15)

Шқисм (Шчасть; Шpart)

14. Нуралиев Н.А., Сувонов К.Ж. Бактериал транслокация шаклланишининг микробиологик жихатлари // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы опухолей опорно-двигательного аппарата и головы-шеи». - Нукус, 2014. - С.69.

15. Сувонов К.Ж., Нуралиев Н.А. Тажрибавий бактериал транслокация: микробиологик жихатлари ва аниқлаш усуллари // Хоразм Маъмун академияси ахборотномаси. - Хива, 2014. - №3. - С.7-10.

16. Нуралиев Н.А., Сувонов К.Ж. Феномен бактериальной транслокации: микробиологические аспекты: обзор // Вісник проблем біології і медицини. - Украина, Полтава, 2015. - №2. - С.41-46.

17. Suvonov K.J., Nuraliev F.N. The results of immunological and microbiological aspects of bacterial translocation // Yong scientist day topical issues in medicine. Materials of The 4th scientific-practical conference. - Tashkent, 2015. - P.335-336.

18. Сувонов К.Ж. Характеристика иммунологических и микробиологических аспектов бактериальной транслокации // Материалы научно-практической конференции «Профилактик тиббиёт: гигиена фани ва амалиёт». - Ташкент, 2015. - С.100.

19. Сувонов К.Ж., Нуралиева Х.О. Бактериал транслокациянинг тажриба моделини яратишда шартли-патоген микроорганизмларнинг ўрни // Ўзбекистон инфекционистларининг II съезди материаллари. - Тошкент, 2015. - 147-148 б.

20. Suvonov K.J., Nuraliev N.A. Significance of immune mechanisms in bacterial translocation in surgical infection // V ежегодная Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицины». - Баку, 2016. - С.87-88.

21. Сувонов К.Ж. Турли микроорганизмларнинг организм ички муҳитига ўтиш қобилиятининг қиёсий тавсифи // Республика илмий-амалий анжумани “Замонавий инфектология: ичак, вирус ва паразитар касалликларнинг даволанишига замонавий ёндашув”. - Ургенч, 2016. - С.183-185.

22. Сувонов К.Ж. Основы проведения микробиологических и иммунологических исследований по изучению бактериальной транслокации // Республика илмий-амалий анжумани “Ўзбекистон Республикасидаги сув омборларининг сувларини тозалик даражасини аниқлашнинг долзарб муаммолари”. - Хива, 2016. - С.131-132.

23. Suvonov K.J. Cause-effect relations of the translocation of bacteria in small and large intestine obstruction in experiment // The Eleventh European Conference on Biology and Medical Sciences. - Austria, Vienna, 2016. - P.55-57.

24. Сувонов К.Ж. Разработка способа определения интенсивности транслокации бактерий из желудочно-кишечного тракта в эксперименте // 2016 йил “Соғлом она ва бола йили” га бағишланган илмий-амалий конференция. - Фарғона, 2016. - С.158.

25. Сувонов К.Ж. Тажрибавий ингичка ва йўғон ичак тутилиши моделларида лаборатория хайвонлари ички аъзоларидан унган микроорганизмлар манзараси //Tibbiyotda yangi kun илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал.- Бухоро, 2016.-№3-4.-380-381 б.

26. Сувонов К.Ж. Оценка высеваемости микроорганизмов из органов лабораторных животных при транслокации бактерий в динамике эксперимента //Сборник статей по материалам LIX-LX международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы». - Новосибирск, 2016. - №9-10. - С.67-72.

27.Сувонов К.Ж. Оценка всхожести микроорганизмов из органов животных при экспериментальной острой непроходимости кишечника // Материалы международной научно-практической конференции «Безопасность здоровья человека». - Ярославль, 2016. - С.125-128.

28. Сувонов К.Ж. Тажрибада бактериал транслокация интенсивлигига иммун тизимининг таъсирини ўрганиш натижалари // Материалы научно-практической конференции «Инфекция и лекарственная резистентность». - Ташкент, 2017. - 202 б.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журналі тахририятида
тахрирдан ўтказилди