

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

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

ТОЙЧИЕВ АБДУРАҲИМ ХОДЖИАКБАРОВИЧ

**ЯРАЛИ КОЛИТ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ИММУНОЛОГИК
ВА ИНФЕКЦИОН ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.10 – Юқумли касалликлар**

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

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Тойчиев Абдурахим Ходжиакбарович Ярали колит патогенезининг иммунологик ва инфекцион жихатлари.....	3
Тойчиев Абдурахим Ходжиакбарович Иммунологические и инфекционные аспекты патогенеза язвенного колита.....	23
Toychiev Abdurakhim Hodjiakbarovich Immunological and infectious aspects of ulcerative colitis pathogenesis.....	41
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	45

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

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

ТОЙЧИЕВ АБДУРАҲИМ ХОДЖИАКБАРОВИЧ

**ЯРАЛИ КОЛИТ ПАТОГЕНЕЗИНИНГ ИММУНОЛОГИК
ВА ИНФЕКЦИОН ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.10 – Юқумли касалликлар**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧАФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2020

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2018.2.PhD/Tib714 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.immunology.uz) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим тармоғида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Аҳмедова Холида Юлдашевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Осипова Светлана Олеговна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Набиева Умида Пулатджановна
тиббиёт фанлари доктори

Ибадова Гульнора Алиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарканд давлат тиббиёт институти

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

Диссертация иши билан Иммунология ва инсон геномикаси институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru

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

Т.У.Арипова

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

З.С.Камалов

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

У.П.Набиева

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ярали колит (ЯК) касаллигининг учраш даражаси кун сайин ортиб бормоқда, айниқса, иқтисодий ривожланаётган мамлакатларда хасталикнинг жадал ўсиши кузатилмоқда. ЯК йўғон ичакнинг сурункали яллиғланиши билан кечувчи, иш қобилятини қисман/тўлиқ йўқотилишига олиб келувчи, асосан 30-40 ёшдаги шахсларда учрайдиган касалликдир. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «...ярали колит асорати бўлган колоректал рактан йилига 1,8 миллиондан ортиқ инсонлар вафот этиши қайт қилинмоқда»¹. Маълумки «... турли мамлакатларда касалликнинг тарқалиши ўртача ҳар 100000 кишига 24,3 дан 214 та ҳолатгача учрамоқда. Жарроҳлик амалиёти беморларнинг 15%дан ортиқ қисмида амалга оширилмоқда, аммо консерватив даво олаётган беморлардан кўра кўпроқ иш қобиляти йўқотилишига сабаб бўлмоқда»². Бугунги кунда ЯК кечишига таъсир этувчи омилларни аниқлаш, даволаш ва профилактик чораларини ишлаб чиқиш соҳа ходимлари олдида ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда ЯК патогенезининг иммунологик ва инфекциян жиҳатларини самарадорлигини такомиллаштиришга йўналтирилган қатор илмий–тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада турли даволаш босқичида бўлган ЯК ва турли ўсма босқичда бўлган колоректал рак (КР) беморлардаги ва аҳоли орасида ичак макро- ва микробиотасининг ҳолатини, ўзгаришлар даражаси ва кечиш фаоллигини асослашдан иборат. ЯК билан касалланганларни ва қиёслаш гуруҳидаги беморларда яллиғланишга қарши цитокинларни ва бошқа яллиғланиш маркерларини баҳолаш орқали иммун ҳамда цитокин ҳолатини асослашдан иборат. ЯК беморларда антипротозой терапиянинг клиник ва цитокин ҳолати ҳамда бластоцист инфекциясининг жадаллигига таъсирини ҳамда иммун ҳолатида аниқланган силжишларни, ичак протистофаунасида аниқланган ўзгаришларни бартараф этиш йўли билан, коррекциялаш усулларини ишлаб чиқиш ва уларнинг ЯК касалигининг кечишига таъсирини самарадорлигини баҳолашни такомиллаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли соматик касалликларни ташхислаш, олдини олиш ва даволашга қаратилган қатор вазифалар юклатилган «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва

¹World Health Organization web site, 2018, <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

²NgSC et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778.

самарали ташхислаш»³ каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида ЯК патогенезининг юқумли ва иммунологик жиҳатларини тиклашга қаратилган профилактик чора–тадбирларни ишлаб чиқишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш натижасидаги ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

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

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатлари олимлари томонидан ичак яллиғланиши билан кечувчи касалликлар этиопатогенезида ичак эукариотларининг аҳамиятини аниқлаш бўйича тадқиқотлар олиб борилмоқда. Гигиеник гипотезага кўра, гельминтлар ёки уларнинг ҳаёт фаолияти маҳсули иммун жавобни модуллаштиради ва яллиғланишни камайтиради (Maizels RM, McSorley HJ., 2016). Гельминтларнинг инсонларда ва тажриба моделларида ЯКнинг кечишига ижобий таъсири тўғрисида маълумотлар кўп эмас ва бир-бирига зид (Broadhurst M.J. et al., 2010; Summers R.W. et al., 2005; Varyani F et al., 2017). Жумладан, *Enterobius vermicularis* ичак яллиғланиш касалликлари ривожланиш хавфини камайтиради (Bager P. et al., 2012); ичак яллиғланиш касалликларини даволашда гельминтларнинг қўлланилиш хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича етарлича далиллар мавжуд эмас (Garg S.K. et al., 2014); *Trichuris suis* тухумларининг ичак яллиғланиши билан кечувчи касалликларда қўлланилиши касаллик кечишига таъсир этмаган (Huang X et al., 2018). ЯК беморларда *Entamoeba coli*, *Entamoeba dispar*, *Endolimax nana*, *Chilomastix mesnili*, *Jodamoeba butschlii* тарқалганлик даражасини ўрганиш бўйича тадқиқотлар жуда оз (Lukes J et al., 2015). *Blastocystis sp.* патогенлик хусусиятлари ва унинг ЯК патогенезидаги аҳамияти тўғрисидаги маълумотлар бир-бирига зид. Айрим муаллифларнинг фикрига кўра, *Blastocystis sp.* ЯК беморларда популяцияга нисбатан кам учрайди ва яллиғланишга таъсир

³Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

этмайди. Бошқа тадқиқотларда эса, аксинча, ЖК беморларда ушбу инфекциянинг учраш даражаси юқори. *Blastocystis sp.* канцерогенездаги аҳамияти тахмин қилинмоқда: тажрибада ўсма хужайраларини фаоллаштирадиган *Blastocystis sp.* антигени аниқланган. *Blastocystis sp.* патогенлик хусусиятлари тўғрисида ва унинг ичак яллиғланиш касалликларига таъсири бўйича ягона фикр мавжуд эмас.

Ўзбекистонда ичак инфекцияларнинг эпидемиология ва уларни ташхислаш ва даволаш борасида қатор илмий ишлар олиб борилмоқда (Т.О. Даминов, М.Д. Ахмедова, Л.Н. Туйчиев) бироқ, ЖК патогенезининг иммунологик ва инфекцион жиҳатлари ёритишга қаратилган илмий тадқиқотлар бажарилмаган.

Шу муносабат билан ЖК касалигига олиб келувчи омилларни эрта аниқлаш, ташхислашни такомиллаштириш, асоратлари келиб чиқишининг олдини олиш ва иммунологик маркёрлар ёрдамида яллиғланиш жараёнига ичак макро- ва микробиотасининг таъсирини аниқлаш илмий ва амалий жиҳатдан долзарб ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлари илмий–текшириш институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АДСС 15.21.2 «Ярали колит ва колоректал саратонли беморларда янги прогностик маркерлар ва даволаниш самарасини кўрсатувчи маркерларни ишлаб чиқиш» (2015-2018 йй.) давлат амалий гранти доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ЖК патогенезининг иммунологик ва инфекцион жиҳатлари аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

турли даво босқичида бўлган ЖК ва турли ўсма босқичда бўлган КР беморлардаги ва аҳоли орасида ичак макро- ва микробиотасининг ҳолати, ўзгаришлар даражаси ва жадаллигини баҳолаш;

ЖК ва солиштирув гуруҳига кирувчи беморларда яллиғланишга қарши цитокинларни ва бошқа яллиғланиш маркерлари ҳолатини баҳолаш;

ЖК беморларда антипротозой терапиянинг клиник ва цитокин ҳолати ҳамда бластоцист инфекциясининг жадаллигига таъсирини баҳолаш;

ичак протистофаунасида аниқланган ўзгаришларни даволаш ҳамда иммун ҳолатида аниқланган силжишларни коррекциялаш усуллари ишлаб чиқиш ва баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика биринчи клиник шифохонасида даволанаётган 100 нафар жаррохлик амалиётидан олдин ва кейинги кўзиш давридаги ЖК беморлар ва Республика ихтисослаштирилган онкология ва радиология илмий–амалий тиббиёт маркази назоратидаги 200 нафар КР беморлар, улардан 20 нафари кимётерапия билан ҳамда Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлари илмий–текшириш институти назоратида бўлган 200 нафар шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида периферик қон ва зардоби иммунологик тадқиқотлар учун, ахлат намуналари культурал тадқиқотлар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумклиник, иммунологик, паразитологик, культурал ва статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

ёндош гельминтоз ва лямблиози бўлган ЯК беморларда ҳужайравий (CD3+,CD4+,CD25+) ва гуморал иммунитет (IgG, IgE) кўрсаткичларнинг ортиши фонида апоптозга хос (CD95+) лимфоцитлар миқдорининг камайиши билан кечиши аниқланган;

илк бор ЯК беморларда яллиғланишга хос (ИЛ-1 β , ЎНО- α , ИЛ-6) цитокинлари ҳамда СРО миқдорининг ортиши ва яллиғланишга қарши (ИЛ-4) ҳамда ИФН- γ цитокинлари миқдорининг камайиши билан боғлиқ жараён юзага клиши аниқланган.

илк бор ЯК ва КР беморларнинг ичак микробиотаси таркибига кирувчи эукариотлар (содда жониворлар, гельминтлар, замбруғлар ва бошқалар) таркибига ва ичак протистофаунаси (*Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii* ва *E. nana*) алоҳида компонентларининг учрашига боғлиқлиги асосланган;

илк КР беморларда ичак протистофаунасига тааллуқли *Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii* ва *E. nana* компонентлари ЯК ва назорат гуруҳига нисбатан кўп учраши, ЯК беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида патоген паразитлар (*A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* ва *G. lamblia*) билан касалланганлик даражаси ишончли даражада фарқ қилмаганлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ЯК билан хастланган беморларда бластоциста инфекциясининг аҳамияти ва *Blastocystis sp.* элиминация қилиш муҳимлиги баҳоланган;

*Blastocystis sp.*нинг антипротоза дори воситаларига нисбатан сезувчанлиги аниқланган ва республика шароитида бластоцистозни даволаш такомиллаштирилган;

ёндош бластоцистозга эга ЯК билан хасталанган беморларни антипротоза дори воситаларини қўллаган ҳолда моно-ва аралаш даволаш усуллари ишлаб чиқилган;

ёндош бластоцистоз бўлган ЯК билан хасталанган беморларда қўлланилган моно- ва комбинирланган терапия самарадорлигини баҳолашда зарур цитокин маркерлари аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, паразитологик, иммунологик, культурал ва статистик усуллар асосида ЯК патогенезининг иммунологик ва инфекцион жиҳатларини баҳолашнинг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ичак макро- ва микробиотасининг тузилиши, жарроҳлик амалиёти ҳамда патогенетик даволанишдан олдинги ва кейинги зарарланишнинг даражаси ва жадаллигини, уларнинг ЯКнинг кечишига, ЯК беморларнинг ҳужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичларига таъсирини аниқлаб бериш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ЯК беморларда эукариотларнинг эрта ташхислаш, ЯК кечишига ҳамда клиник ва иммунологик кўрсаткичларга салбий таъсир кўрсатувчи *Blastocystis sp.* инфекцияси аниқланганда антипротозой терапиясини ўтказиш орқали асосий касалликни даволашни такомиллаштириш ҳамда ярли колит беморларида мунтазам паразитологик текширувни ўтказиш заруратини исботлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. ЯК патогенезининг иммунологик ва инфекцион жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Бластоциста инфекциясининг ташхисоти ва ярли колитни даволашда антипротозой дори воситаларининг қўлланилиши» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 22 майдаги 8н-д/121-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома ЯК билан хасталанган беморларда касаллик кечишига салбий таъсир кўрсатаётган бластоциста инфекциясини эрта аниқлаш ва ўз вақтида антипротозой дори воситаларини қўллашга хизмат қилган;

ЯК патогенезининг иммунологик ва инфекцион жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент шаҳридаги 4-сон клиник шифохонаси ва Бухоро кўп тармоқли тиббиёт маркази клиник амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 октябрдаги 8н-з/131-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар ЯК билан хасталанган беморларда яллиғланишни кучайтирувчи инфекцион омилларни эрта аниқлаш ва бартараф этиш натижасида клиник ва лаборатор кўрсаткичларнинг меъёрлаштириш, оғир асоратлар ривожланиш эҳтимолини камайтириш ҳамда уларни шифоханада даволаниш муддатини қисқартириш орқали иқтисодий самарадорликка эришишга имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш,

тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 114 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар ҳамда тадқиқотнинг объект ва предмети шакллантирилган, тадқиқот ишини Ўзбекистон Республикасининг фан ва технология ривожланишининг устун йўналишларига мувофиқлиги келтирилган, тадқиқотнинг амалий натижалари ва илмий янгилиги ёритилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалий тиббиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг **«Ярали колитнинг иммунологик ва инфекциян омилларининг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида ЯКнинг энг оғир асорати – КР билан бирга ЯК эпидемиологияси, клиникаси, этиопатогенези ва даволаш усуллари кўриб чиқилган. ЯК ҳолатида беморларда яллиғланишнинг бошланиши ва авж олишида ҳамда малигнизация юзага келишида ичак микробиотасининг аҳамияти таҳлил қилинган. Таъкидланадики, микробиотанинг бактериял қисмини ўрганиш натижалари ЯК ҳолатида яллиғланиш жараёнининг триггери бўлиб хизмат қилиши мумкин бўлган микроорганизмларнинг идентификациясига олиб келмаган. ЯК кечишига гельминтларнинг таъсири тўғрисидаги маълумотлар жуда оз ва бир-бирига зид, ЯК беморларида протистофаунанинг тузилмаси тўғрисида умуман йўқ. ЯК патогенезининг иммунологик омиллари бўйича мавжуд маълумотлар муҳокама қилиниб, унинг асосида, умумий фикрга кўра, ёритилган микрофлора келтириб чиқарган шиллиқ йўғон ичакнинг иммун тизими ортиқча фаоллашуви ётади.

Диссертациянинг **«Текширилган беморларнинг умумий тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқ қилинган беморлар ва назорат гуруҳидаги шахслар ҳамда тадқиқот усуллариининг таърифи келтирилган. Тадқиқотда 1-сон Республика клиник шифохонаси колопроктология бўлимига мурожаат қилган ва даволаш учун ётқизилган 500 нафар бемор, шулардан жарроҳлик амалиётига ва консерватив даволанишгача бўлган 100 нафар ЯК бемор; эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-текшириш институтига диспансеризация учун режали тиббий кўрикдан ўтиш учун мурожаат этган, ошқозон-ичак тизими ва сурункали касалликлар (вирусли гепатитлар, ОИВ-инфекция, туберкулёз, ўпканинг сурункали обструктив касалликлари) бўйича шикоятлари бўлмаган 200 нафар шахс текширилган. Таққослаш ва назорат гуруҳларининг жинс ва ёш бўйича таркиби бир хил бўлган.

Паразитологик усуллар. Паразитологик текширув копроскопия усули ёрдамида бажарилди. Ҳар бир бемордан 2-4 кун интервал билан Турдиев консервантига 3 та нажас намунаси йиғилган. Паразитлар аниқланмаганда,

текширув самарадорлигини 2 баробарга оширадиган модификацияланган формалин-этилацетатли I.S.Ritchii концентрацион усули қўлланилган.

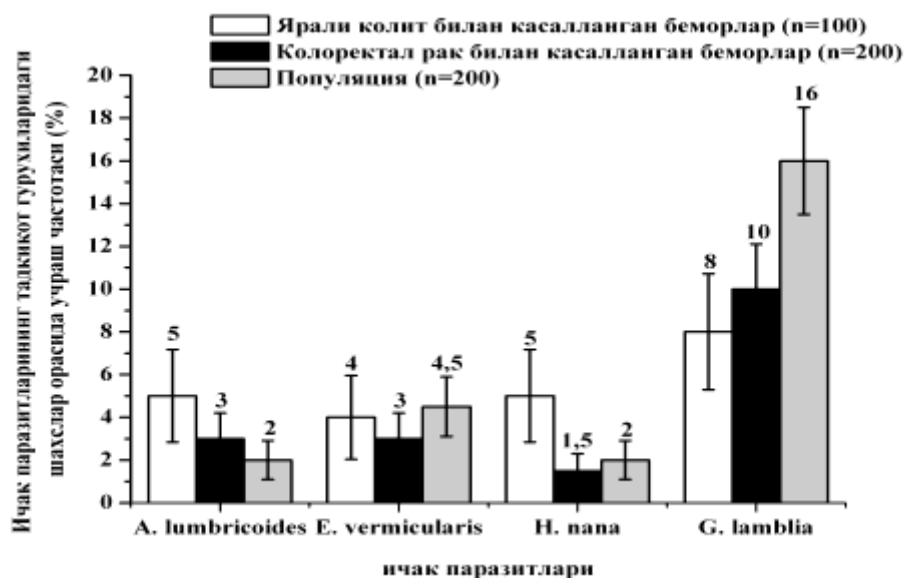
Иммунологик усуллар. Периферик қондаги лимфоцитлар популяцияси ва субпопуляцияси Медбиоспектр МЧЖ, Москва ишлаб чиқарган CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, СВ16⁺, CD20⁺, CD25⁺ ва CD95⁺ моноклонал антитаналар ёрдамида билвосита розетка ҳосил қилиш усули ёрдамида аниқланган. Зардобдаги М, G ва А иммуноглобулинларнинг миқдори G. Mancini et al. (1965) бўйича, СРО, IgE, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13, ИФН-γ, ЎНО-α "Вектор-Бест" МЧЖ, Новосибирск реагентлар тўплами билан биргақаттиқ фазали иммунофермент анализнинг "sandwich"-варианти ёрдамида аниқланган.

Культурал усуллар. Содда жонворларни (*Blastocystis sp.*) сунъий шароитда ўстириш учун Жонсон озуқа муҳити ишлатилган. Уларнинг антибластоцист дориларга сезувчанлигини аниқлаш мақсадида метронидазол ва нитазоксанид қўлланилган. Намуналардаги содда жонворларнинг (бир мл) миқдорини аниқлаш учун 4 кун давомида Горяев камерасида микроскопия қилинган. Препаратлар трипан кўк бўёқ ёрдамида бўялган. Тоза модданинг содда жонворларга таъсирини аниқлаш мақсадида минимал ингибирловчи концентрация (МИК) ва минимал летал концентрация (МЛК) аниқланган.

Статистик усуллар. Натижаларга статистик ишлов бериш мақсадида Microsoft Office Excel-2003 дастуридан, шу жумладан, киритилган статистик қайта ишлаш функцияларидан фойдаланган ҳолда Pentium-IV компьютерида бажарилди. Вариацион статистика усуллари ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметик кўрсаткичи (М), ўртача квадратик оғиш (σ), стандарт хато (m), нисбий ўлчамлар (частота, %)ни ҳисоблаган ҳолда қўлланилган. Олинган кўрсаткичларнинг статистик аҳамияти ўртача катталикларни солиштиришда Стьюдентнинг (t) мезони бўйича хатолар эҳтимоли (P) айириб ташлаган ҳолда аниқланган. Статистик аҳамиятли ўзгаришлар учун P<0,05 ишончлилик даражаси қабул қилинган.

Диссертациянинг «**Ярали колит билан касалланган беморларда ичак эукариотларининг тузилиши**» деб номланган учинчи бобида ЯК қўзиш даврида, жаррохлик амалиёти ва консерватив даводан олдинги ва сўнгги беморларда ичак эукариотларининг тузилиши келтирилган. Биринчи бўлимда ЯК беморларда гельминтлар ва патоген содда жонворлар (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* ва *Entamoeba histolytica*); иккинчи бўлимда патогенлиги ноаниқ бўлган содда жонворлар (*Blastocystis sp.*) ва *E. coli*, *E. nana*, *E. dispar*, *Ch. mesnili*, *J. butschlii* комменсаллар гуруҳига кирувчи содда жонворлар кўриб чиқилган.

ЯК ва КР беморларда *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* ва *G. lamblia* тарқалганлик даражаси мос равишда 5±2,17%, 4±1,96%, 5±2,17%, 8±2,71% ва 3,0±1,2%, 3,0±1,2%, 1,5±0,8%, 10,0±2,1% ни ташкил қилган (1-расмга қаранг).



1-расм. ЯК беморлар ва солиштириш гуруҳлари орасида ичак паразитлари билан юктирганлик даражаси (%)

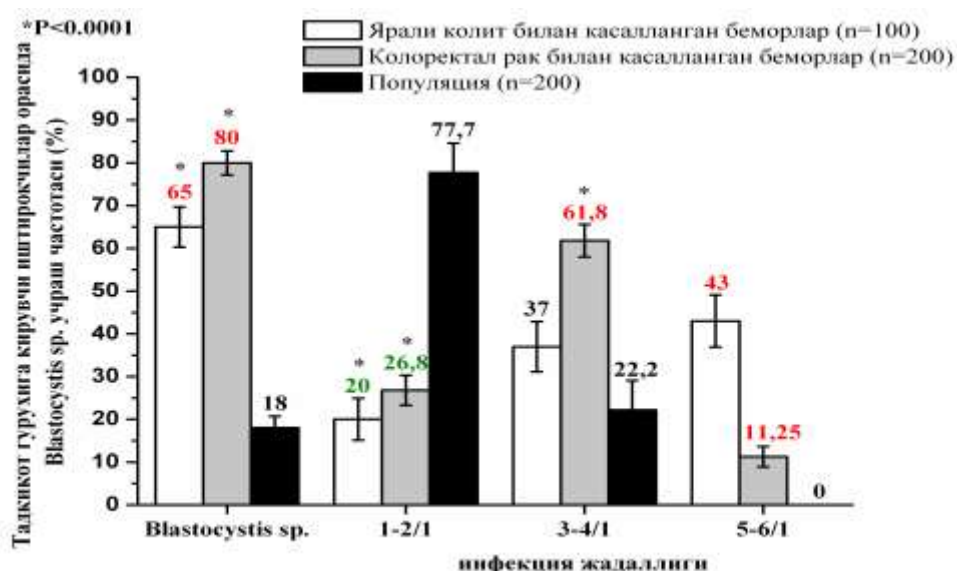
ЯК ва КР беморлар орасида патоген паразитлар билан касалланганлик даражаси ишончли даражада фарқ қилмаган. ЯК беморлар ва аҳоли (назорат гуруҳи) ўртасида *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* ва *G. lamblia* тарқалганлик даражаси ишончли даражада фарқ қилмаган, мос равишда: $4,5 \pm 1,4\%$, $2 \pm 0,9\%$ ва $16 \pm 2,5\%$ ташкил қилган.

ЯК, КР ва аҳоли орасида гельминтлар тарқалганлик даражаси ишонарли даражада фарқ қилмаган, мос равишда: $14 \pm 3,4\%$, $7,5 \pm 1,8\%$ ва $8,5 \pm 1,9\%$ ($P=0.1$) ташкил қилган.

Mayo Clinic шкаласи ёрдамида ўтказилган ичак паразитларининг элиминациясидан олдинги ва сўнгги ЯК фаоллигининг клиник баҳоси паразитларга қарши даволаш натижасида ишончли даражада бирон-бир фарқни аниқламади.

Blastocystis sp. тарқалганлик даражаси ЯК ($65,0 \pm 4,7\%$) ва КР ($80 \pm 2,8\%$) беморларда аҳолига ($18,0 \pm 2,7\%$) нисбатан ишончли даражада юқори бўлган ($P < 0,0001$). Бундан ташқари, инфекциянинг юқори жадаллиги фақат ЯК ($43 \pm 6,1\%$) ва КР ($11,25 \pm 2,4\%$) беморларда аниқланган. Назорат гуруҳида инфекциянинг юқори жадаллиги аниқланмаган. Инфекциянинг ўртача жадаллиги ЯК ($37 \pm 5,9\%$) ва КР ($61,8 \pm 3,8\%$) билан касалланган беморларда аҳолига ($22,2 \pm 6,9\%$) нисбатан ишончли даражада кўп учраши кузатилган ($P=0,12$ ва $P < 0,0001$) (2-расмга қаранг).

ЯК ($3 \pm 1,7\%$), КР ($1 \pm 0,7\%$) ҳамда назорат ($0,5 \pm 0,4\%$) гуруҳларида *E. dispar* учраш даражаси бир хил паст кўрсаткичда бўлган ($P > 0,05$). Фақат КР беморларда ($50 \pm 35\%$) инфекциянинг ўртача жадаллиги аниқланган бўлиб, ЯК ва назорат гуруҳларида инфекциянинг паст жадаллиги аниқланган.



2-расм. Ярали колит ва колоректал рак билан касалланган беморларда *Blastocystis sp.* билан захарланганлик ва интенсивлиги (%).

E. coli ни юқтирган ЖК беморлар ($11 \pm 3,1\%$) сони назорат гуруҳига ($19 \pm 2,7\%$) нисбатан кам бўлган, ammo олинган натижалар ишончли даражада фарқ қилмаган. Инфекция жадаллиги иккала гуруҳда ҳам паст бўлган. КР беморларда *E. coli* назорат гуруҳига нисбатан 2 баробар кам учраган, мос равишда: $7 \pm 1,8\%$ ва $19,0 \pm 2,7\%$ ($P=0,0003$) бўлган. Фақат КР беморларда инфекциянинг ўртача жадаллиги аниқланган ($14,2 \pm 9,3\%$), инфекциянинг паст жадаллиги беморларнинг асосий қисмида кузатилган ($85,7\%$).

S. mesnili ЖК ($14 \pm 3,4\%$) ва КР ($20 \pm 2,8\%$) беморларда назорат гуруҳига ($3,0 \pm 1,2\%$) нисбатан ишончли даражада юқори ($P=0,0003$; $P < 0,0001$) бўлган. ЖК ва КР беморларда аниқланган инфекциянинг ўртача интенсивлиги назорат гуруҳида кузатилмаган.

J. butschlii ЖК ($22 \pm 4,1\%$) ва КР ($22,5 \pm 2,9\%$) беморларда назорат гуруҳига ($6 \pm 1,6\%$) нисбатан 3,5 баробар кўп учраган. Инфекциянинг паст жадаллиги ЖК, КР беморларда ҳам, назорат гуруҳида ҳам аксариятни ташкил этиб, мос равишда $72,7 \pm 9,4\%$, $96 \pm 3\%$ ва 100% ташкил қилган. Инфекциянинг ўртача жадаллиги ЖК ($18,2 \pm 8,2\%$) ва КР ($4 \pm 3,0\%$) беморларда, инфекциянинг юқори жадаллиги фақат ЖК беморларда ($9,1 \pm 6,1\%$) аниқланган.

ЖК ($7 \pm 2,5\%$) ва КР ($11,5 \pm 2,25\%$) беморларда *E. nana* нинг тарқалганлик даражаси назорат гуруҳига ($3,0 \pm 1,2\%$) ($P=0,1$; $P=0,001$) нисбатан юқори бўлган. Барча гуруҳларда инфекция жадаллиги паст бўлган.

ЖК беморларда ва солиштириш гуруҳларида ичак протистофаунасининг тузилишини текшириш натижасида *Blastocystis sp.*, *S. mesnili*, *J. butschlii* ва *E. nana* назорат гуруҳига нисбатан кўп учраши аниқланди. Натижаларнинг таҳлилида ЖК ва КР беморларда ичак протистофаунасидаги ўзгаришлар бир хил эканлиги аниқланди. Протистофаунадаги бирхилликларга қарамасдан, айрим таффовутлар кузатилди: КР беморларда *Blastocystis sp.*, *S. mesnili* ва *E. nana* учраш даражаси ЖК беморларга нисбатан мос равишда 1,2, 1,4 ва 1,6 баробар юқори бўлди.

Шундай қилиб, ЯК ва КР беморларда учрайдиган протистофауна вакиллари учта: а) учраш даражаси ишончли юқори бўлган (*Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii*) ёки учраш даражаси ортишга яққол тенденцияси бўлган *E. nana* (ЯК беморларда); б) барча текширув гуруҳларида учраш даражаси паст бўлган (*E. dispar*); в) назорат гуруҳига (*E. coli*) нисбатан олганда КР беморларда учраш даражаси ишончли даражада паст бўлган ва ЯК беморларда эса учраш даражаси пасайишга яққол тенденцияси бўлган гуруҳларга бўлиш мумкин.

ЯК ва КР беморлар протистофаунаси тузилишидаги ўзгаришларнинг бир хил йўналишга эга эканлиги содда жонворларнинг яллиғланиш жараёни ва канцерогенездаги аҳамияти мавжудлигига ишора беради. Ушбу тахмин КР метастазли ($T_{1-4}N_{1-2}M_{0-1}$) ва метастазсиз ($T_{1-4}N_0M_0$) беморларда содда жонворлар учраши ва гуруҳлар ўртасидаги фарқни аниқлаш учун асос бўлган. $T_{1-4}N_0M_0$ ва $T_{1-4}N_{1-2}M_{0-1}$ гуруҳларда *Blastocystis sp.* га эга ва эга бўлмаган КР беморлар нисбати мос равишда 3,3 ва 7,0 ни ташкил қилган. Ушбу нисбат *J. butschlii* учун 0,3 ва 0,16, *E. nana* учун 0,18 ва 0,01, *C. mesnili* учун иккала ҳолатда ҳам 0,2 ташкил этган ва *Blastocystis sp.* нинг шундай кўрсаткичларидан ишончли равишда фарқ қилган ($P < 0,0001$). *Blastocystis sp.* мавжуд бўлган ва мавжуд бўлмаган $T_{1-4}N_0M_0$ ва $T_{1-4}N_{1-2}M_{0-1}$ КР беморлар гуруҳи орасида ишончли фарқ мавжудлиги ушбу содда жонворнинг канцерогенезда аҳамияти мавжудлигини тасдиқлайди. *Blastocystis sp.* учраш даражасининг юқорилиги эса унинг оппортунистик характерга эга эканлигидан далолат беради.

ЯК ва КР беморларда *E. coli* учраш даражасининг назорат гуруҳига нисбатан паст бўлиши ушбу тур патологик ўзгарган ичак эмас, балки соғлом ичак билан боғлиқ бўлишини кўрсатади.

Диссертациянинг «**Ичак гельминтлари ва содда жониворлар билан зарарланган ярали колитли беморларнинг иммун ҳолати**» деб номланган тўртинчи бобида ичак паразитлари бўлган ва ичак паразитларисиз ЯК беморларнинг иммунологик текшируви маълумотлари келтирилган. Иммунологик текширув жараёнида хужайравий иммунитет, М, G, A, E синфига кирувчи иммуноглобулинлар, ИЛ-4, ИЛ-6, ЎНО- α , ИФН- γ ва ИЛ-1 β цитокинлар аниқланган. Яллиғланиш маркерларидан бири бўлган СРО ҳам аниқланган.

Ёндош гельминтоз ва лямблиоз бўлган ЯК беморларда Т-лимфоцитлар субпопуляциясининг таҳлили ўзгаришларнинг турлича эканлигини кўрсатган, аммо натижалар, одатга кўра, ишончли даражада бўлмаган. Бластициста инфекциясини ҳисобга олмаганда, ёндош паразитозлари бўлган ЯК беморларнинг сони камлигига қарамасдан, энг яққол ўзгаришлар ЯК+гименолепидозли беморларда кузатилган. Улар CD3+ ва CD4+ - лимфоцитларининг миқдори камайишини ўз ичига олиб, бу эса А.Г. Шакаров (2002, 2003) келтирган гименолепидозли беморлардаги иммунологик силжишлар характери тўғрисидаги маълумотлар билан мос келади.

G. lamblia келтириб чиқарган моноинфекцияли беморларда CD3⁺ - лимфоцитларнинг миқдори назорат кўрсаткичларидан паст. Биз томондан ёндош лямблиозли ЯК беморлар текширилганда CD3⁺ лимфоцитларнинг миқдори камайиши тенденциясининг аниқлангани ушбу маълумотларга мос келади. Биз томондан аниқланган CD8⁺лимфоцитларнинг миқдорининг ортиши лямблиозли беморларда периферик қонда ҳам, *lamina propria* да ҳам ушбу ҳужайра субпопуляциясининг ортишини кузатган хорижий олимлар натижалари билан мос келмоқда. Лямблиоз учун хос бўлган ичак дисахаридазаси фаоллигини камайиши CD8⁺- ҳужайраларига боғлиқ бўлган феномен бўлиб ҳисобланади. Ёндош энтеробиозли ЯК беморларда CD3⁺, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитлардаги ўзгаришлар ишончли даражада бўлмади.

CD16⁺ - лимфоцитлар ўсмага, вирусга қарши ва трансплантацион иммунитетга жавоб беради. CD16⁺лимфоцитлар миқдорининг камайиши онкологик касалликларнинг ривожланишига ҳамда вирусли ва аутоиммун касалликларни оғир кечишига олиб келади. CD16⁺ лимфоцитлар юқори цитотоксиклик ва бир қатор цитокинларни, асосан, ЎНО- α , ИЛ-1 ва ИЛ-12 ни ишлаб чиқариш хусусиятига эга. Олинган натижаларда ЯК фаол шакли билан касалланган беморларда CD16⁺лимфоцитларнинг периферик қондаги миқдори ортиши уларнинг яллиғланишдаги аҳамиятини кўрсатади. Ёндош паразитозлар CD16⁺ лимфоцитлар миқдorigа катта таъсир этмади, улар ё (ЯК+бластоцистоз беморларида) назорат катталигини ишончли даражада аниқ оширган, ёки ушбу популяциянинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан бироз ортиши кузатилган.

ЯК беморларда CD20⁺ лимфоцитларнинг миқдори ортиши кузатилди. Худди шундай ҳолат ёндош паразитозларга эга ЯК беморларда ҳам сақланиб қолди, бироқ у фақат ЯК+бластоцистоз бўлган беморларда ишончли характерга эга бўлди.

CD25⁺антитана ҳосил бўлишини ва цитотоксикликни рағбатлантирувчи, ИЛ-2 га нисбатан рецепторларга эга бўлган фаоллаштирилган Т-лимфоцитлардир. Ушбу кўрсаткич лимфоцитларни пролиферация ва дифференцировка қила олиш хусусиятини кўрсатади ва фаоллашган Т-лимфоцитларнинг функционал ҳолатини характерлайди. Периферик қондаги бошқарувчи CD4⁺, CD25⁺ ҳужайралар яллиғланиш, аутоиммун реакциялар ва неоплазия билан кечувчи бир қатор касалликлар иммунопатологиясида муҳим ўрин тутди. Иммунитет юқори фаоллигида ушбу ҳужайраларнинг миқдори ортиб боради.

Тадқиқот давомида ЯК беморларда кўзиш даврида CD25⁺ лимфоцитларнинг миқдори ишончли даражада ортиши кузатилган (P<0.05). Инфлаксиваб билан даволашнинг ижобий кўрсаткичлари CD25⁺, CD4⁺ ва CD8⁺ Т- ҳужайралар субпопуляциясининг экспрессиясининг сусайиши билан кечган. CD4⁺, CD25⁺ циркуляцияловчи бошқарувчи ҳужайраларнинг миқдори касаллик ремиссиясини аниқлашдаги қўшимча диагностика тести ва ёки даволаш самарадорлиги индикатори бўлиб хизмат қилиш мумкин.

Ичак яллиғланиш касалликларида апоптоз аҳамияти тўғрисида маълумотлар йиғилиб бормоқда. Апоптоз механизмидаги нуқсонлар ичак тўқимасида лейкоцитларнинг ортиқча тўпланишига, натижада турли яллиғланиш олди молекулаларнинг ишлаб чиқарилишини ортиши, жумладан, ЯК ва Крон касалликларида яллиғланиш юзага келишига сабаб бўлади.

Биз ЯК нинг кучайишига хос бўлган апоптозага суи тайёрликни акс эттирувчи CD95+ лимфоцитларнинг фоиз миқдорини камайиш тенденциясини аниқладик. CD95+ ичакда ривожланиши мумкин бўлган яллиғланишдан химоя қилишда аҳамиятга эга бўлиши мумкин бўлиб, бу ремиссия босқичида лимфоцитларнинг апоптотик фаоллиги нормаллашиши билан намоён бўлган. Умуман олганда, ЯК беморларда ҳамда ёндош ичак паразитлари бўлган беморларда хужайравий иммунитет кўрсаткичларида ўзгаришлар сезиларли бўлмаган.

Гуморал иммунитетни текшириш натижаларида бошқача тенденция кузатилган. Ичак паразитозлари бўлмаган ЯК беморларда умумий IgM кўрсаткичи назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан ишончли даражада фарқ қилмаган. (1-жадвалга қаранг).

1-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларида гуморал иммунитет кўрсаткичлари, (M±m)

Тадқиқот гуруҳлари	IgM, мг/%	IgG, мг/%	IgA, мг/%	IgE, МЕ/мл
Соғлом шахслар (n=20)	141,1±14,9	1225,8±14,0	153,5±10,1	55,7±9,9
Паразитларсиз ЯК беморлар (n=20)	155,9±11,1	1495,3±21,4*	189,9±7,5*	277,6±15,1*
ЯК + аскаридоз (n=5)	150,2±3,6	1595,8±58,7	185,1±6,0	391±60,2
ЯК + энтеробиоз (n=4)	159,7±4,5	1433,5±200,7	177,0±70,6	297,8±17,8
ЯК + гименолепидоз (n=5)	154,0±14,6	1518,4±124,3	192,2±44,6	450,1±65,2
ЯК+ лямблиоз (n=8)	156,0±5,8	1487,5±19,2	196,5±12,6	302,5±21,3
ЯК + бластоцистоз (n=20)	161,3±7,2	1517,5±42,9*	216,2±19,8*	410,5±34,7*

Изох: *-назорат гуруҳи (соғлом шахслар) билан статистик ишончли фарқлар, (P<0,05).

Ёндош паразитозлар ҳам IgM даражасига аҳамиятли даражада таъсир этмаган. Шу билан бирга, зардобли IgG миқдори ЯК беморларда назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада юқори бўлган. Ёндош паразитозлар ҳам

IgG даражасининг ЯК беморларда ортишига олиб келган. Паразитозлар мавжуд бўлмаган ЯК беморларда IgA миқдори ишончли даражада ортган, ёндош паразитозлар ҳам унинг даражасини оширган, максимал катталиклар лямблиоз ва бластоцистоз бўлган беморларда кузатилган. Энг яққол ўзгаришлар IgE даражасида кузатилиб, унинг концентрацияси паразитозлар бўлмаган ЯК беморларда назорат гуруҳидаги шахсларга нисбатан 5 баробар юқори бўлган. Ёндош паразитозлар ушбу ўзгаришни янада чуқурлаштирган, аммо паразитозларсиз ЯК беморлардан ишончли фарқлар фақат бластоцистозда кузатилган. IgE даражаси ортиши билан кечувчи аллергияциянинг механизмларидан бири бу, эҳтимолга кўра, яллиғланиш натижасида ичак деворининг ўтказувчанлигининг ортиши бўлиши мумкин.

Биз яллиғланишни кучайтирувчи ЎНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлган ИЛ-4 цитокинларининг паразитлари бўлган ва бўлмаган ЯК беморлар қонидаги миқдорини ва ЯК клиник фаоллигига баҳо бериш учун СРО миқдорини аниқладик.

ЯКга Th2-воситасида ривожланувчи касаллик сифатида қаралмоқда, бироқ ЯК ривожланиши ва авж олиши фақат ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 таъсирида эмас, балки яллиғланишни кучайтирувчи Th1-цитокинлар, яъни ЎНО- α ва ИФН- γ таъсирида бўлиши тўғрисида маълумотлар бор. ЎФН- α ЯК иммунопатогенезида иштирок этувчи асосий цитокинлардан бири, деб кўрилиши мумкин, чунки деярли барча ЯК биологик терапияси ЎФН- α га қарши дори воситаларини ўз ичига олади. Яллиғланишга қарши Th2-цитокин ИЛ-4 вазифаси яллиғланишни камайтиришга қаратилган. ИЛ-4 ичакда иммунитет ҳолатини бир меъёрда ушлаб турадиган ва мавжуд яллиғланишни камайтирувчи энг асосий цитокин ҳисобланади (2-жадвалга қаранг).

2-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳига кирувчи шахсларнинг СРО, ИЛ-4, ИЛ-6, ЎНО- α ва ИФН- γ кўрсаткичлари, (M \pm m)

Тадқиқот гуруҳлари	СРО МЕ/мл	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ЎНО- α пг/мл	ИФН- γ пг/мл
Соғлом шахслар (n=20)	6,0	12,9 \pm 1,7	24,1 \pm 2,6	2,8 \pm 1,6	128.5 \pm 25,9
Паразитларсиз ЯК беморлар (n=20)	28 \pm 2,0 *	5.7 \pm 0.5 *	38,7 \pm 1,8*	41,4 \pm 4,9*	56,2 \pm 10,2 *
ЯК+аскаридоз (n=5)	27 \pm 2,2	8,9 \pm 2,1	77.1 \pm 21,3	48,3 \pm 8,1	42,6 \pm 8,4
ЯК+энтеробиоз (n=4)	26 \pm 1,6	4,8 \pm 0,5	35,3 \pm 7,8	36,0 \pm 7,8	52,3 \pm 19,1
ЯК+гименолепидоз (n=5)	30 \pm 3,6	7.1 \pm 0,8	65,7 \pm 14,2	46,2 \pm 13,9 *	67.0 \pm 11,0
ЯК+лямблиоз (n=8)	29 \pm 1,1	7,9 \pm 2,12	40,6 \pm 4,5	42,9 \pm 7,7*	68,7 \pm 19,7 *

ЯК+бластиостоз (n=20)	30±1,8 *	4,7±0,9*	47,7±5,4 *	69,7±12,4 * **	78,9±6,3* **
--------------------------	-------------	----------	---------------	-------------------	-----------------

Изох: * -назорат гуруҳи (соғлом шахслар) билан статистик ишончли фарқлар, (P<0,05).

ЯК беморларда ИЛ-4, ИЛ-6, ЎНО-α ва ИЛ-1β миқдори ортган, ИФН-γ миқдори эса камайган. Тадқиқот давомида аниқланган ИЛ-4 миқдорининг ортиши адабиётларда келтирилган касаллиги оғир кечадиган ЯК беморларда кўрсаткичнинг юқори экспрессияси кузатилганлиги тўғрисида маълумотлар билан мос келмоқда. Яллиғланишни кучайишига олиб келувчи ИЛ-6, ЎНО-α ва ИЛ-1β даражасининг ортиши ЯК учун хос бўлиб, ИФН-γ миқдорининг пасайиши, афтидан, ИЛ-4 ва ИФН-γ ўзаро нисбати билан боғлиқ.

Ёндош гельминтозлар бўлган ЯК беморларда ИЛ-4 даражасида бўлиб, гельминтозли беморларда цитокин профилидаги ўзгаришлар бўйича қилинган тадқиқот натижаларига мос келади. Ёндош лямблиозли ЯК беморларда цитокинларнинг юқори кўрсаткичлари турғун сақланган ёки ЎНО-α, ИФН-γ, ИЛ-6 ва ИЛ-1β ортиши кузатилган, бу эса Serradell et al., (2018)нинг лямблиозли беморлардаги цитокинларнинг ўзгаришлари бўйича маълумотлари билан мос келади.

Диссертациянинг «**Ярали колит билан касалланган беморларда антипротозой терапиянинг клиник-иммунологик самарадорлигини баҳолаш натижалари**» деб номланган бешинчи бобида бластоциста инфекциясининг антипротозой воситаларига сезувчанлигини *in vivo* шароитида аниқлаш ҳамда ёндош бластоцистозли бўлган ЯК беморларда антипротозой воситаларни моно- ва аралаш даволаш кўринишида қўллаш ва даволаш самарадорлигини клинко-лаборатор усуллар билан баҳо бериш бўйича олинган натижалар келтирилган.

Blastocystis sp. метронидазол ва нитазоксанид воситаларига нисбатан сезувчанлигини *in vitro* шароитида аниқланганда ушбу воситага нисбатан 100% сезувчанлик мавжудлиги аниқланди. Ўзбекистонда текширилган воситаларга нисбатан сезувчанликни йўқотган изолятлар мавжудлиги истисно қилиб бўлмайди, аммо олинган натижалар резистентлик ҳолатлари учраса ҳам, кенг миқёсда эмас, деб тахмин қилиш имкониятини беради. Лаборатория шароитида сезувчанлик бўйича олинган натижалар тадқиқотнинг кейинги босқичида ЯК беморларда *in vivo* шароитида антипротозой воситаларини қўллаш, ушбу терапияни клиник самарадорлигини баҳолашга асос бўлиб хизмат қилди (3, 4-жадвалга қаранг).

3-жадвал

Blastocystis sp. нинг метронидазолга нисбатан сезувчанлиги

Изолятлар	тоза метронидазол таркибли модда концентрацияси (мкг/мл)										назо- рат
	1	2	4	8	16	32	64	125	250	500	
	1 мл изолятдаги тирик хужайралар миқдори										
Изолят №1	2900-3210 оралиғида					2450	1010	341	0	3120	

Изолят №2	3000-3051 оралиғида	2325	912	357	0	3115
Изолят №3	2910-3190 оралиғида	2105	983	437	0	3023
Изолят №4	3033-3100 оралиғида	2359	1100	578	0	3058
Изолят №5	2901-3001 оралиғида	2519	1060	398	0	3178
Изолят №6	3012-3070 оралиғида	2400	978	458	0	3012
Изолят №7	3010-3200 оралиғида	2600	1055	509	0	3121
Изолят №8	3120-3135 оралиғида	2523	1121	589	0	3033
Изолят №9	3000-3098 оралиғида	2458	901	412	0	3001
Изолят №10	3112-3145 оралиғида	2369	897	583	0	3039

4-жадвал

***Blastocystis sp.* нинг нитазоксанидга нисбатан сезувчанлиги**

Изолятлар	тоза нитазоксанид таркибли модда концентрацияси (мкг/мл)											назо- рат	
	1	2	4	8	16	32	64	125	250	500	1000		
	1 мл изолятдаги тирик хужайралар миқдори												
Изолят №1	3120-3010 оралиғида										1250	0	3100
Изолят №2	3005-3021 оралиғида										1350	0	3015
Изолят №3	2987-3112 оралиғида										1437	0	3051
Изолят №4	3000-3115 оралиғида										1248	0	3110
Изолят №5	2901-3001 оралиғида										1251	0	3012
Изолят №6	3100-3210 оралиғида										1389	0	3044
Изолят №7	3210-3235 оралиғида										1153	0	3101
Изолят №8	3000-3105 оралиғида										1078	0	3031
Изолят №9	3013-3018 оралиғида										1310	0	3026
Изолят №10	3111-3178 оралиғида										1447	0	3074

20 та ЯК ўрта оғирликда кечиш ташҳиси қўйилган беморларда метронидазол қабул қилишдан олдин *Blastocystis sp.* инфекциясининг паст, ўрта ва юқори жадаллиги мос равишда 25%, 55% ва 20% ташкил этган. Даволашдан сўнг *Blastocystis sp.* элиминацияси 75% беморларда кузатилган, 15% беморларда инфекциянинг паст жадаллиги аниқланган, ўрта ва юқори жадаллик аниқланмаган. Инфекция элиминациясидан сўнг 1 ой давомида клиник ремиссия 20% беморларда кузатилган, 10% ҳолатда эса яққол клиник яхшиланиш, жумладан, беморларда дефекация сони қисқарган (суткасига 8 мартадан 3-4 мартагача ва аҳлатда қон миқдорининг камида икки баробарига камайиши) кузатилган. Антибластоцист даволашдан олдин ва сўнг СРО ўртача кўрсаткичи мос равишда 30 ± 4.1 МЕ/мл ва 23 ± 6.3 МЕ/мл ташкил қилди. Антибластоцист даволаш яллиғланишни кучайтирувчи цитокинлар миқдорини камайтирган: даволашдан олдин ва сўнг мос равишда ИЛ-6 $20,0 \pm 10,6$ (1,0-125,9) ва $18,2 \pm 9,2$ (0,0-43,8) пг/мл; ЎНО- α $40,8 \pm 13,0$ (0,0-170,1) ва $21,1 \pm 8,2$ (0,0-51,3) пг/мл, IgE $295 \pm 34,1$ (14,1-800) ва $105 \pm 20,1$ (27-345) МЕ/мл. Юқорида келтирилган натижаларни умумлаштирганда монотерапиядан сўнг ижобий ўзгаришлар 30% беморларда кузатилган.

10 нафар ЯК ўрта оғирликда кечиши ташҳиси қўйилган месалазинни қабул қилган беморларда монотерапиядан олдин *Blastocystis sp.* инфекциясининг паст, ўрта ва юқори жадаллиги мос равишда 20%, 60% ва 20% ташкил этган. Даволашдан сўнг инфекциянинг паст, ўрта ва юқори жадаллиги мос равишда 40%, 50% ва 10% ташкил этган. Терапия ўтказилгандан кейин ЯК беморларда Mayo Clinic шкаласи бўйича касаллик фаоллигининг камида 30% камайиши (клиник жавоб) 40% беморларда, касаллик ремиссияси, яъни барча касаллик белгиларининг йўқолиши 30% беморларда кузатилган. Даволашдан олдин ва сўнг СРО ўртача кўрсаткичи $30 \pm 3,0$ МЕ/мл (меъёрда 6 мг/л) ва $19 \pm 2,7$ МЕ/мл ташкил этган. Цитокинларнинг антибластоцист даволашдан олдинги ва кейинги ўртача кўрсаткичлари мос равишда: ИЛ-6 $35,8 \pm 10,1$ (0,0-57,1) ва $17,3 \pm 7,5$ (0,0-21,9) пг/мл; ФНО- α $75,0 \pm 24,1$ (0,0-70,5) ва $40,1 \pm 17,0$ (0,0-59,0) пг/мл, IgE $310,0 \pm 25,0$ (100-420) ва $112 \pm 30,2$ (70-150) МЕ/мл.ни ташкил этган.

20 нафар ЯК ўрта оғирликда кечиши ташҳиси қўйилган беморларда метронидазолни месалазин билан биргаликда қабул қилишдан олдин *Blastocystis sp.* инфекциясининг паст, ўртача ва юқори жадалликда учраши мос равишда 30%, 55% ва 15% ни ташкил этган. Метронидазол ва месалазинни биргаликда қабул қилинганидан сўнг инфекция жадаллиги камайган, яъни паст ва ўртача жадаллик мос равишда 10% ва 5% ҳолатда кузатилган. Инфекция элиминациясидан сўнг инфекциянинг юқори жадаллиги аниқланмади. Терапия ўтказилгандан кейин Mayo Clinic шкаласи бўйича ЯК беморларда касаллик фаоллигининг камида 30% камайиши 60% беморларда, касаллик ремиссияси, яъни барча касаллик белгиларининг йўқолиши 40% беморларда кузатилган. Аралаш даволашдан олдин ва сўнг СРОнинг ўртача кўрсаткичи $28 \pm 3,2$ МЕ/мл (нормада 6 мг/л) ва $15 \pm 2,1$ МЕ/мл.ни ташкил этган. Антибластоцист терапиядан олдин ва сўнг цитокинларнинг ўртача

кўрсаткичлари мос равишда: ИЛ-6 $30,7 \pm 14,8$ (0,0-70,0) ва $10,2 \pm 4,2$ (0,0-23,2) пг/мл; ЎНО- α $69,0 \pm 10,1$ (0,0-98,5) ва $15,6 \pm 5,2$ (0,0-40,0) пг/мл, IgE $212 \pm 30,1$ (27,1-810) ва $87 \pm 19,2$ (20-310) МЕ/мл ташкил этди.

Олинган натижалар метронидазол билан ўтказилган терапия касаллик ремиссиясига олиб келиши мумкинлигини кўрсатди. Метронидазол билан ремиссияга эришиш имконияти бўлмаган ҳолатларда метронидазол ва месалазинни биргаликда қўллаш янада қисқароқ муддатларда ремиссияга эришиш имкониятини беради, яъни анъанавий терапиянинг муддатини 2 баробарга қисқартиради. Беморларда клиник яхшиланиш бластоциста инфекциясининг элиминацияси ёки унинг жадаллигининг камайиши ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар ва умумий зардобли IgE нинг ижобий динамикаси билан кечиши кузатилди.

ХУЛОСА

1. ЯК ва КР беморларда ичак гельминтлари (*A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana*) тарқалганлик даражаси назорат гуруҳидан ишончли даражада фарқ қилмади. ЯК беморларда *G. lamblia* тарқалганлик даражаси назорат гуруҳига нисбатан ишонарди даражасда паст бўлди. Гельминтлар элиминацияси ЯКнинг клиник-иммунологик кўрсаткичларига таъсир қилмади. *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* ва *G. lamblia* ЯК ва КР этиопатогенези билан боғланмайди.

2. ЯК ва КР беморлар ичак микробиотасининг протозой қисми тузилиши бир хил йўналишдаги ўзгаришлар билан характерланади: ЯК ва КР беморларда *Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii*, *E. nana* билан захарланганлик назорат кўрсаткичларидан мос равишда 3,6, 4,6, 3,7, 2,3 ва 4,4, 6,6, 3,7, 3,6 марта ошади. ЯК ва КР беморларда *E. coli* учраш даражаси аҳолига нисбатан мос равишда 1,7 ва 2,7 мартта кам бўлган, бу эса ушбу турнинг соғлом ичак билан боғлиқлигини кўрсатади.

3. ЯК ва КР беморларда *Blastocystis sp.* учраш даражасининг юқорилиги, бошқа содда жонворларга нисбатан мос равишда 2,8 ва 3,5 марта кўп учраши, юқори жалалликдаги бластоциста инфекциясининг факат ЯК ва КР беморларда учраши *Blastocystis sp.* нинг ушбу касалликлар этиопатогенезида аҳамияти мавжудлигини исботлайди.

4. ЯК беморларда иммун ҳолатдаги энг яққол ўзгаришлар зардобдаги IgG ва IgE, яллиғланиш олди цитокинлари – ЎНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β миқдорининг ортиши ва яллиғланишга қарши ИЛ-4 цитокиннинг миқдорини камайиши билан намоён бўлди. Ёндош паразитозлар иммунологик кўрсаткичлар динамикасига катта таъсир этмади, умумий IgE ва ЎНО- α даражасидан мос равишда 1.4 ва 1.6 мартта ишончли даражада юқори бўлган *Blastocystis sp.* бундан мустасно бўлиб, ушбу содда жонворларнинг ЯК патогенезидаги аҳамияти паразитологик маълумотлар асосида тасдиқланди.

5. *Blastocystis sp.* нинг барча ажратилган изолянтлари *in vitro* шароитида метронидазол ва нитазоксанидга нисбатан сезувчан эканлигини кўрсатди.

Нитазоксанид ва метронидазолнинг минимал летал концентрацияси мос равишда 1000 мкг/мл ва 500 мкг/мл ташкил этди.

6. Метронидазол билан ўтказилган монотерапия ҳамда метронидазол билан месалазин билан аралашмаси *Blastocystis sp.* элиминацияси/жадаллигининг камайиши ва цитокин профилида ижобий силжишлар билан кечган аралаш терапияда янаам ёрқин ифодаланган ижобий клиник самарани берди.

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

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

ТОЙЧИЕВ АБДУРАҲИМ ХОДЖИАКБАРОВИЧ

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ИНФЕКЦИОННЫЕ
АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ЯЗВЕННОГО КОЛИТА**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.10 – Инфекционные болезни**

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

ТАШКЕНТ – 2020

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2018.2.PhD/Tib714

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

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета (www.immunology.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Научные руководители: **Ахмедова Холида Юлдашевна**
доктор медицинских наук

Осипова Светлана Олеговна
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: **Набиева Умида Пулатджановна**
доктор медицинских наук

Ибадова Гулнара Алиевна
доктор медицинских наук

Ведущая организация: **Самаркандский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 года в «_____» час на заседании разового совета при Научном совете по присуждению ученых степеней DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес:100060, г. Ташкент, ул. Я Гулямов, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qip.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрировано №_____). Адрес: 100060. г. Ташкент, ул. Акад. Я.Гулямова, 74, Тел/факс: (+998 71) 233-08-55.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2020 г.
(протокол рассылки № _____ от «_____» _____ 2020 г.)

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии(PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Заболеваемость язвенным колитом (ЯК) непрерывно растет во всем мире, особенно в развивающихся странах. ЯК – хроническое воспалительное заболевание толстой кишки, приводит к частичной/полной потере трудоспособности, поражая преимущественно больных в возрасте 30-40 лет. По данным Всемирной Организации Здравоохранения «... ежегодно от осложнений ЯК колоректальным раком умирают более 1,8 миллионов человек»¹. Известно, что «... частота заболеваемости ЯК увеличивается во всем мире, особенно интенсивный рост наблюдается в экономически развивающихся странах. Распространенность заболевания в разных странах колеблется от 24,3 до 214 случаев на 100000 человек. Оперативное вмешательство проводится более чем 15% больным ЯК, однако эти больные подвержены к более частой потере трудоспособности, чем больные, получающие консервативную терапию»². На сегодняшний день определение факторов влияющих на течение ЯК, разработка терапии и профилактических мероприятий являются актуальными проблемами поставленные перед сотрудниками этой сферы.

Во всем мире проводится ряд научных исследований, направленных на изучения иммунологических и инфекционных аспектов патогенеза ЯК с усовершенствованием их эффективности. В связи с этим было необходимо обосновать состояние и изменения макро- и микробиоты кишечника на разных этапах лечения больных ЯК и степени активности заболевания и на разных стадиях опухолевого процесса и среди населения. Влияние выявленных изменений подтверждается определением изменений в иммунном и цитокиновом статусах путем оценки противовоспалительных цитокинов и других воспалительных маркеров у больных ЯК и в группах сравнения. Особое значение имеет разработка методов коррекции выявленных изменений и усовершенствование эффективности оценки влияния противопротозойной терапии у больных ЯК на основе определения влияния противопротозойной терапии на течение болезни, цитокиновый статус и интенсивность бластоцистной инфекции, а также на структуру протистофауны кишечника.

Развитие медицинского сектора нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к мировым стандартам, диагностику, профилактику и лечение различных соматических заболеваний «... повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи в нашей стране, а также высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения посредством внедрения патронажных услуг, пропаганды здорового образа жизни и профилактики и эффективной диагностики заболеваний ... ».³ Эти задачи позволят снизить инвалидность и смертность в результате совершенствования использования современных технологий при разработке

¹ World Health Organization web site, 2018., <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

² Ng SC et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778.

³ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения».

профилактических мероприятий, направленных на устранения инфекционно-иммунологических аспектов патогенеза язвенного колита у населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач, поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», УП-4985 от 16 марта 2017 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания неотложной медицинской помощи», № ПП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» и других нормативных актах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Учёными разных стран проводятся исследования роли эукариотов кишечника в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Согласно гигиенической гипотезе гельминты или их продукты жизнедеятельности модулируют иммунный ответ и снижают интенсивность ВП (Maizels RM, McSorley HJ., 2016). Информация о положительном влиянии гельминтов на течение ЯК у людей и в экспериментальных моделях немногочисленны и противоречивы (Broadhurst MJ et al., 2010; Summers RW et al., 2005; Varyani F et al., 2017). Так, *Enterobius vermicularis* не снижает риск развития воспалительных заболеваний кишечника (Bager P et al., 2012); недостаточно доказательств эффективности и безопасности применение гельминтов в лечении воспалительных заболеваний кишечника (Garg SK et al., 2014); применение яиц *Trichuris suis* в терапии не повлияло на течение воспалительных заболеваний кишечника (Huang X et al., 2018). Исследований распространенности и роли комменсалов *Entamoeba coli*, *Entamoeba dispar*, *Endolimax nana*, *Chilomastix mesnili*, *Jodamoeba butschlii* у больных ЯК единичны (Lukes J et al., 2015).

Противоречивы данные о патогенности *Blastocystis sp.* и его роли в патогенезе ЯК. По данным некоторых авторов *Blastocystis sp.* встречается реже у больных ЯК, чем в популяции и не влияют на ВП. В других исследованиях установлена высокую зараженность больных ЯК. Предполагается роль *Blastocystis sp.* в канцерогенезе: в эксперименте был определен антиген *Blastocystis sp.*, стимулирующий рост опухолевых клеток. Единого мнения о патогенности и влияния *Blastocystis sp.* на воспалительные заболевания кишечника нет.

В связи с этим, ранее выявление факторов влияющих на развития ЯК, усовершенствование диагностики, предупреждение развития осложнений и с помощью иммунологических маркёров определение влияния макро- и

микробиоты кишечника на развитие воспалительного процесса являются актуальным как с научной, так и с практической точки зрения.

Связь темы диссертации с тематическими планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний МЗ РУз – государственного прикладного гранта АДСС 15.21.2 «Разработка новых прогностических маркеров и маркеров эффективности терапии у больных ЯК и КР» (2015-2017 гг.).

Цель исследования: определение иммунологических и инфекционных аспектов патогенеза ЯК.

Задачи исследования:

оценить состояние макро- и микробиоты кишечника у больных ЯК, КР и населения с дифференциацией больных ЯК и больных КР по стадиям заболевания и на различных этапах лечения.

оценить иммунный, включая цитокиновый, статус с оценкой состояния провоспалительных цитокинов и др. маркеров воспаления у больных ЯК и в группах сравнения.

оценить влияние антипротозойной терапии на клинический и цитокиновый статус, а также на интенсивность бластоцистной инфекции у больных ЯК.

разработать и оценить методы коррекции выявленных сдвигов в иммунном статусе за счет терапии изменений в кишечной протистофауне.

Объектом исследования были 100 больных ЯК в стадии обострения до и после операции и терапии, находившихся на стационарном лечении в 1-Республиканской клинической больнице и 200 больных КР до и после операции, из них 20 больных КР до и после операции и химиотерапии находившихся под наблюдением в РСНПМЦ Онкологии и Радиологии и 200 лиц, которые были обследованы в Научно-исследовательском институте эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний.

Предмет исследования. Для иммунологических исследований использовали кровь и сыворотку из периферической вены, пробы стула брали для культуральных методов исследования.

Методы исследования. В процессе исследования были использованы общеклинические, паразитологические, иммунологические, культуральные методы и широкий спектр статистических подходов к анализу полученных данных.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

определено снижение количества апоптотических (CD95+) лимфоцитов на фоне повышенного клеточного (CD3+, CD4+, CD25+) и гуморального иммунитета (IgG, IgE) у больных ЯК сопутствующим гельминтозом и лямблиозом;

впервые у больных ЯК наблюдалось развитие процессов связанные с увеличением количества воспалительных цитокинов (IL-1b, ФНО-а, IL-6) и

СРБ, а также снижением количества противовоспалительных (IL-4) и IFN-γ цитокинов;

впервые у больных ЯК и КР определена взаимосвязь с представителями микробиоты кишечника входящие в состав эукариотов (простейшие, гельминты, грибы и др.) и с встречаемостью отдельных компонентов протистофауны кишечника (*Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii* и *E. nana*);

впервые обоснована превалирование зараженности компонентов протистофауны - *Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii* и *E. nana* у больных КР по сравнению с ЯК и населением и отсутствие достоверных различий между группами по кишечным паразитам (*A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* и *G. lamblia*);

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые доказано роль бластоцистной инфекции и необходимость элиминации *Blastocystis sp.* у больных ЯК;

впервые определена чувствительность *Blastocystis sp.* к антипротозойным препаратам и усовершенствована терапия бластоцистоза в условиях республики;

разработаны методы моно- и комбинированной терапии больных ЯК с сопутствующим бластоцистозом с применением антипротозойных препаратов;

определены необходимые цитокиновые маркеры оценки эффективности моно- и комбинированной терапии больных ЯК с бластоцистозом;

Достоверность полученных результатов подтверждена применением в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, иммунологических, паразитологических и статистических методов, достаточным количеством обследованных больных и лиц входящих в группу сравнения. обоснованным набором методов статистического анализа и сравнением результатов исследования с материалами зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов заключается в определении структуры макро- и микробиоты кишечника, а также частоты и интенсивности зараженности простейшими до и после оперативного вмешательства и патогенетической терапии и их влияния на течение ЯК и на показатели клеточного и гуморального иммунитета больных ЯК.

Практическая значимость результатов заключается в обосновании роли ранней диагностики эукариотов у больных ЯК, в усовершенствовании лечения основного заболевания проведением антипротозойной терапии в случае выявления *Blastocystis sp.* негативно влияющих на течение ЯК и нормализацию клинических и иммунологических показателей, а также необходимостью регулярных паразитологических обследований больных ЯК.

Внедрение результатов исследования. На основании научны результатов по определению влияния иммунологических и инфекционных аспектов:

утверждены методические рекомендации «Диагностика бластоцистной инфекции и применение антипротозойных препаратов в лечении язвенного колита», внедренные в практическое здравоохранение (заключение Министерства здравоохранения от 22 мая .2019 года №8н-д/121). Данные методические рекомендации указали на необходимость ранней диагностики бластоцистной инфекции негативно влияющего на течение ЯК и послужили основой для своевременного применения антипротозойных препаратов.

научные результаты по изучению иммунологических и инфекционных аспектов патогенеза ЯК внедрены в практику городской клинической больницы №4 г. Ташкента и Бухарского многопрофильного медицинского центра (заключение Министерства здравоохранения от 30 октября 2020 года №8н-з/131).

Внедренные результаты послужили основой для улучшения качества жизни и более быстрому восстановлению трудоспособности за счет определения и устранения негативного влияния инфекционных факторов на течение ЯК, что привело к нормализации клинических и лабораторных показателей, снижению развития осложнений и сокращению срока пребывания в стационаре и к экономии средств.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 9 научно-практических конференциях, из них 3 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 15 научных работ, в том числе 5 статей, из них 4 в республиканских и 1 в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объём диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи, характеризуются объект и предмет изучения. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов. Приведены данные по внедрению результатов исследования в практику здравоохранения, представлены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Общая характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования**» диссертации рассматриваются эпидемиология, клиника, этиопатогенез и лечение ЯК с выделением самого грозного осложнения ЯК – колоректального рака (КР). Анализируется значение микробиоты кишечника в инициации и прогрессировании воспалительного процесса (ВП) при ЯК, а также малигнизации.

Подчеркивается, что исследования бактериальной части микробиоты не привели к идентификации микроорганизмов, которые могли бы служить триггером ВП при ЯК. Сведения о влиянии гельминтов на течение ЯК скудны и противоречивы, информация о структуре протистофауны у больных ЯК в целом практически отсутствует. Особое значение это имеет для Узбекистана, относящегося к регионам, эндемичного по кишечным паразитам. Обсуждаются данные по иммунологическим аспектам патогенеза ЯК, в основе которого лежит гиперактивация иммунной системы слизистой толстой кишки, по общепринятому мнению индуцированная просветной микрофлорой. По перечисленным вопросам анализируется отечественная и зарубежная литература.

Во второй главе «**Общая характеристика обследованных пациентов и использованные методы исследования**» диссертации приводится характеристика обследованных больных и контрольных групп и использованных методов. Было обследовано 500 больных, из них 100 больных ЯК до операции и консервативной терапии, обратившиеся и госпитализированные в отделение колопроктологии 1-РКБ; 200 больных КР, обратившиеся и госпитализированные в отделение колопроктологии; 200 лиц, не имеющих, каких либо жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта и хронических заболеваний (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронические обструктивные болезни легких), которые обращались в консультативно-диспансерный отдел клиники НИИ ЭМИЗ МЗ РУз для планового медицинского осмотра во время диспансеризации. Половая и возрастная структура групп сравнения и контрольной группы была однотипной.

Паразитологические методы. Паразитологическую диагностику осуществляли методом копроскопии. 3 пробы стула собирали в консервант Турдыева с интервалом в 2-4 дня. В тех случаях, когда паразиты не выявлялись, использовали модифицированный формалин-этилацетатный концентрационный метод I.S. Ritchii, повышающий эффективность выявления паразитов в 2 раза.

Иммунологические методы. Популяции и субпопуляции лимфоцитов в периферической крови определяли в реакции непрямого розеткообразования с помощью моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺ и CD95⁺ производства ООО Медбиоспектр, Москва. Уровень сывороточных иммуноглобулинов М, G и А определяли по G. Mancini et al. (1965), СРБ, IgE, ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-13, ИФН-γ, ФНО-α с помощью "sandwich"-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с соответствующими наборами реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск).

Культуральные методы. Для культивирования простейших (*Blastocystis* sp.) была использована среда Джонса. Для определения чувствительности простейших к антибластоцистным препаратам использовали метронидазол и нитазоксанид. Количество простейших (в одном мл) в исследуемых образцах определяли каждый день в течение четырех дней методом микроскопии с помощью камеры Горяева. Препараты окрашивали трипановым синим. Для

оценки влияния чистого вещества на простейших определяли минимальную ингибирующую концентрацию и минимальную летальную концентрацию.

Статистические методы. Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере Pentium-IV с помощью программного пакета Microsoft Office Excel-2003, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовали методы вариационной статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$.

В третьей главе «**Структура эукариотов кишечника у больных язвенным колитом**» диссертации представлена этиологическая структура кишечных эукариотов у больных ЯК во время обострения, до и после операции и консервативной терапии. В первом разделе рассматривались гельминты и патогенные простейшие (*Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* и *Entamoeba histolytica*); во втором анализировали простейшие с дискутабельной патогенностью—(*Blastocystis sp.*) и простейшие, относящиеся к комменсалам - *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Entamoeba. dispar*, *Chilomastix mesnili*, *Jodamoeba butschlii*.

Зараженность *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* и *G. lamblia* у больных ЯК и КР составляла соответственно $5 \pm 2,17\%$, $4 \pm 1,96\%$, $5 \pm 2,17\%$, $8 \pm 2,71\%$ и $3,0 \pm 1,2\%$, $3,0 \pm 1,2\%$, $1,5 \pm 0,8\%$, $10,0 \pm 2,1\%$ (смотрите рисунок 1).

Полученные показатели зараженности патогенными паразитами у больных ЯК и КР достоверно не отличались. Достоверных различий в зараженности *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* и *G. lamblia* больных ЯК и населения, составлявших соответственно $2 \pm 0,9\%$, $4,5 \pm 1,4\%$, $2 \pm 0,9\%$ и $16 \pm 2,5\%$ также не обнаружено.

Общая зараженность гельминтами больных ЯК, КР и населения достоверно не отличается: $14 \pm 3,4\%$, $7,5 \pm 1,8\%$ и $8,5 \pm 1,9\%$ ($P=0,1$), соответственно.

Клиническая оценка активности ЯК до и после элиминации кишечных паразитов по шкале Mayo Clinic в результате противопаразитарной терапии какие-либо достоверных отличий не выявила.

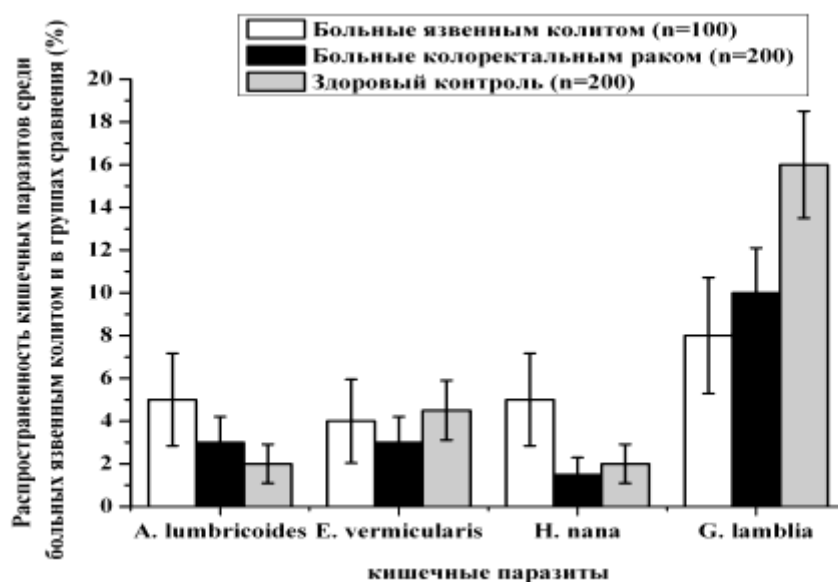


Рис. 1. Зараженность патогенными кишечными паразитами больных ЯК и групп сравнения (%)

Зараженность *Blastocystis sp.* у больных ЯК ($65,0 \pm 4,7\%$) и КР ($80 \pm 2,8\%$) была значительно выше, чем в контрольной группе ($18,0 \pm 2,7\%$) ($P < 0,0001$). Более того, высокая интенсивность инфекции была обнаружена только у больных ЯК ($43 \pm 6,1\%$) и КР ($11,25 \pm 2,4\%$). В контрольной группе высокая интенсивность инфекции не выявлялась. Частота средней интенсивности инфекции была выше у больных ЯК ($37 \pm 5,9\%$) и КР ($61,8 \pm 3,8\%$), чем в контрольной группой ($22,2 \pm 6,9\%$) ($P = 0,12$ и $P < 0,0001$) (смотрите рисунок 2).

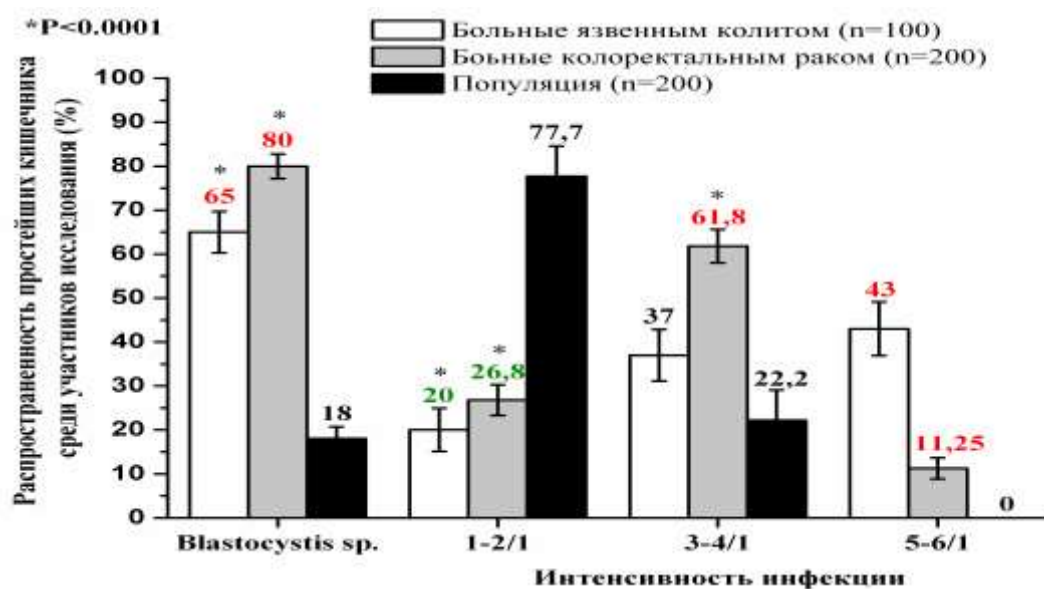


Рис 2. Зараженность и интенсивность *Blastocystis sp.* у больных язвенным колитом, колоректальным раком и в популяции (%).

Зараженность больных ЯК *E. dispar* ($3 \pm 1,7\%$), КР ($1 \pm 0,7\%$) и населения ($0,5 \pm 0,4\%$) была одинаково низкой ($P > 0,05$). Только у больных КР ($50 \pm 35\%$) определялась инфекция средней интенсивности, у больных ЯК и в контрольной группе выявляли инфекцию только низкой интенсивности.

Процент больных ЯК, инфицированных *E. coli*, ($11 \pm 3,1\%$) был ниже, чем в контрольной группе ($19,0 \pm 2,7\%$), но полученные величины достоверно не отличались. Интенсивность инфекции была низкой в обеих группах. У больных КР *E. coli* выявлялась более чем в 2 раза реже, чем в контрольной группе: соответственно $7,0 \pm 1,8\%$ и $19,0 \pm 2,7\%$ ($P=0,0003$). Только у больных КР ($14,2 \pm 9,3\%$) определялась средняя интенсивность инфекции, но низкая интенсивность превалировала ($85,7\%$).

Зараженность *S. mesnili* у больных ЯК ($14 \pm 3,4\%$) и КР ($20 \pm 2,8\%$) была достоверно выше, чем в контрольной группе ($3,0 \pm 1,2\%$) ($P=0,0003$) и $P < 0,0001$). Инфекция средней интенсивности, выявляемая у больных ЯК и КР, в контрольной группе не определялась.

J. butschlii встречается 3.5 раза чаще у больных ЯК ($22 \pm 4,1\%$) и КР ($22,5 \pm 2,9\%$), чем в контрольной группы ($6,0 \pm 1,6\%$). Низкая интенсивность инфекции превалировала как у больных ЯК и КР, так и в контрольной группе: $72,7 \pm 9,4\%$, $96 \pm 3,0\%$ и 100% соответственно. Средняя интенсивность инфекции определялась у больных ЯК ($18,2 \pm 8,2\%$) и КР ($4,0 \pm 3,0\%$), высокая интенсивность инфекции выявлена только у больных ЯК ($9,1 \pm 6,1\%$).

Распространенность *E. nana* у больных ЯК ($7 \pm 2,5\%$) и КР ($11,5 \pm 2,25\%$) также была выше, чем в контрольной группе ($3,0 \pm 1,2\%$) ($P=0,1$; $P=0,001$). Во всех трех группах интенсивность инфекции была низкой.

Изучение структуры протистофауны кишечника у больных ЯК и в группах сравнения показало высокую распространенность *Blastocystis sp.*, *S. mesnili*, *J. butschlii* и *E. nana* у больных ЯК в отличие от контрольной группы. Была установлена одинаковая направленность изменений в структуре протистофауны у больных ЯК и КР. Несмотря на однотипность изменений, имелись некоторые различия в их выраженности: зараженность *Blastocystis sp.*, *S. mesnili* и *E. nana* были в 1,2, 1,4 и 1,6 раза выше у больных КР, чем у больных ЯК.

Таким образом, представителей протистофауны у больных ЯК и КР можно разделить на три группы: а) с достоверно повышенной зараженностью (*Blastocystis sp.*, *S. mesnili*, *J. butschlii*) или выраженной тенденцией к повышению *E. nana* (у больных ЯК); б) с низким уровнем, одинаковым во всех обследованных группах (*E. dispar*); в) с достоверно сниженной зараженностью больных КР и выраженной тенденцией к снижению у больных ЯК по сравнению с контрольной группой (*E. coli*).

Однонаправленность изменений в структуре протистофауны у больных ЯК и КР указывает на возможную роль простейших в ВП и канцерогенезе. Это предположение легло в основу сравнительной характеристики распространенности простейших у больных КР с метастазами ($T_{1-4}N_{1-2}M_{0-1}$) и без метастазов ($T_{1-4}N_0M_0$). Соотношение числа больных КР с *Blastocystis sp.* и свободных от них в группах $T_{1-4}N_0M_0$ и $T_{1-4}N_{1-2}M_{0-1}$, соответственно составляли 3,3 и 7,0. Аналогичные показатели для *J. butschlii* соответственно составлял 0,3 и 0,16, *E. nana*- 0,18 и 0,01, для *S. mesnili* этот показатель составлял в обеих группах 0,2 достоверно отличаясь от аналогичного показателей для *Blastocystis sp.* ($P < 0,0001$). Высокая достоверность отличий соотношения

больных с простейшими и без них, у $T_{1-4}N_0M_0$ и $T_{1-4}N_{1-2}M_0$ больных указывает на роль *Blastocystis sp.* в канцерогенезе в отличие от других видов простейших, более высокая зараженность, которыми по всей вероятности носит оппортунистический характер, обусловленный изменениями в гомеостазе больных КР.

Низкий уровень зараженности *E. coli* больных ЯК и КР по сравнению с контрольной группой указывает, что этот вид ассоциируется со здоровым кишечником, а не с патологически измененным.

В четвертой главе «**Иммунный статус больных язвенным колитом зараженных кишечными гельминтами и простейшими**» диссертации представлены данные иммунологического обследования больных ЯК с сопутствующими кишечными паразитами и без них. Иммунологическое исследование включало определение показателей клеточного иммунитета, иммуноглобулинов классов М, G, А, Е, цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-1 β . Определяли также маркер воспаления СРБ.

Анализ субпопуляций Т-лимфоцитов у больных ЯК с сопутствующими гельминтозами и лямблиозом показал разнонаправленные тенденции изменений, но они, как правило, носили недостоверный характер. Несмотря на небольшое количество больных ЯК с сопутствующими паразитозами, за исключением бластоцистоза, наиболее выраженные изменения отмечались у больных ЯК +гименолепидоз. Они включали снижение содержания CD3+ и CD4+ - лимфоцитов, что согласуется с данными А.Г. Шакарова (2002, 2003) о характере иммунологических- сдвигов у больных гименолепидозом.

Содержание CD3+ лимфоцитов у больных с моноинфекцией, вызванной *G. lamblia*, ниже контрольных величин. Выявленная нами тенденция к снижению содержания CD3+ лимфоцитов у больных ЯК с сопутствующим лямблиозом согласуется с этими данными. Отмеченное нами повышение CD8+ -лимфоцитов соответствует данным зарубежными учеными, установивших повышение этой субпопуляции как в периферической крови, так и в *lamina propria* у больных лямблиозом. Снижение активности дисахаридаз кишечника, характерное для лямблиоза является CD8+ -зависимым феноменом. Изменения CD3+, CD4+ - и CD8+ - лимфоцитов у больных ЯК с сопутствующим энтеробиозом были незначительны.

CD16+ лимфоциты отвечают за противоопухолевой, противовирусный и трансплантационный иммунитет. Снижение количества CD16+ лимфоцитов приводит к развитию онкологических заболеваний и более тяжелому течению вирусных и аутоиммунных заболеваний. CD16+ лимфоциты обладают высокой цитотоксичностью и способностью продуцировать ряд цитокинов, главным образом, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-12. В нашей работе обнаружено повышение количества CD16+ лимфоцитов в периферической крови у больных активным ЯК, указывая на их роль в воспалении. Сопутствующие паразитозы существенно не влияли на содержание CD16+ лимфоцитов, они или достоверно превышали контрольную величину (у больных ЯК + бластоцистоз) или прослеживалась тенденция к повышению содержания этой популяции по сравнению с контролем.

У больных ЯК было повышено содержание CD20+ лимфоцитов. Такая же направленность сохранялась у больных ЯК с сопутствующими паразитозами, однако она носила достоверный характер только у больных ЯК+ бластоцистоз.

CD25+ - активированные Т-лимфоциты с рецепторами к ИЛ-2, стимулирующие антителообразование и цитотоксичность. Этот показатель отражает способность лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке и характеризует функциональное состояние активированных Т-лимфоцитов. Регуляторные CD4+ CD25+ клетки периферической крови играют центральную роль в иммунопатологии ряда заболеваний, опосредованных воспалением, аутоиммунными реакциями и неоплазией. При гиперактивности иммунитета количество этих клеток возрастает.

Мы отмечаем достоверное повышение содержания CD25+ лимфоцитов у больных ЯК в периоде обострения ($P < 0.05$). Положительные результаты лечения инфликсимабом сопровождаются снижением экспрессии CD25 в CD4 и CD8+ Т-клеточных субпопуляциях. Количество циркулирующих CD4+CD25+ регуляторных клеток может служить дополнительным диагностическим тестом для определения ремиссии и/или индикатором эффективности терапии.

Накапливаются данные о роли апоптоза в патогенезе ВЗК. Дефект в механизмах апоптоза может быть одним из основных факторов избыточной аккумуляции лейкоцитов в ткани кишечника, усиленной продукции ими различных провоспалительных молекул и, как результат, персистенцией воспалительного процесса при ЯК и болезни Крона.

Мы выявили тенденцию к снижению процентного содержания CD95+ лимфоцитов, что отражает низкую готовность к апоптозу, типичную для обострения ЯК. CD95+ могут играть роль в защите кишечника от воспалительных процессов, что продемонстрировано нормализацией апоптотической активности лимфоцитов на стадии ремиссии.

В целом сдвиги в параметрах клеточного иммунитета у больных ЯК, а также у больных с сопутствующими паразитозами, были незначительны.

Иная картина наблюдалась при исследовании гуморального иммунитета. Из таблицы 1 видно, что уровень сывороточного IgM у больных ЯК, свободных от паразитозов, достоверно не отличался от контрольной величины (смотрите таблицу 1).

Таблица 1.

Показатели гуморального иммунитета в основных и контрольной группах, (M±m)

Группа обследуемых	IgM, мг/%	IgG, мг/%	IgA, мг/%	IgE, МЕ/мл
Здоровые лица (n=20)	141,1±14,9	1225,8±14,0	153,5±10,1	55,7±9,9
Больные ЯК без паразитозов (n=20)	155,9±11,1	1495,3±21,4,*	189,9±7,5*	277,6±15,1*

ЯК + аскаридоз (n=5)	150,2±3,6	1595,8±58,7	185,1±6,0	391±60,2
ЯК + энтеробиоз (n=4)	159,7±4,5	1433,5±200,7	177,0±70,6	297,8±17,8
ЯК + гименолепидоз (n=5)	154,0±14,6	1518,4±124,3	192,2±44,6	450,1±65,2
ЯК+ лямблиоз (n=8)	156,0±5,8	1487,5±19,2	196,5±12,6	302,5±21,3
ЯК + бластоцистооз (n=20)	161,3±7,2	1517,5±42,9*	216,2±19,8*	410,5±34,7*

Примечание: * - статистически достоверные различия с контрольной группой (здоровые лица), (P<0,05).

Сопутствующие паразитозы также не оказывали существенного влияния на уровень IgM. В то время как уровень сывороточных IgG у больных ЯК был достоверно выше, чем в контроле. Сопутствующие паразитозы также повышали уровень IgG, достоверно был повышен уровень IgA у больных ЯК без паразитозов, сопутствующие паразитозы также повышали его уровень, максимальные величины определялись при лямблиозе и бластоцистозе. Наиболее выраженные сдвиги отмечались в уровне IgE, концентрация которого у больных ЯК без паразитозов превышала контрольную величину в 5 раз. Сопутствующие паразитозы усугубляли этот сдвиг, но достоверные отличия от больных ЯК без паразитозов отмечались только при бластоцистозе. Одним из вероятных механизмов аллергизации, обуславливающих повышение уровня IgE, по всей вероятности, является повышение проницаемости кишечного барьера, вызванное ВП.

Мы определяли уровень провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови больных ЯК, свободных от паразитов, и зараженных ими. Параллельно определяли уровень СРБ для оценки клинической активности ЯК.

ЯК рассматривается как Th2-опосредованное заболевание, однако с инициацией и прогрессированием ЯК связывают не только ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, но и провоспалительные Th1-цитокины ФНО- α и ИФН- γ . Причем, по видимому, ФНО- α относится к цитокинам, играющим основную роль в иммунопатогенезе ЯК, т.к. практически вся биологическая терапия ЯК включает анти-ФНО- α препараты. Противовоспалительный Th2- цитокин ИЛ-4 снижает интенсивность ВП. ИЛ-4 является ключевым цитокином в поддержании иммунитета в кишечнике и подавлении/элиминации ВП (смотрите таблицу 2).

У больных ЯК были повышены уровень ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β и снижена концентрация ИФН- γ . Повышение уровня ИЛ-4, выявленное нами, совпадает с данными литературы о его наиболее высокой экспрессии у больных ЯК с тяжелым течением. Повышение уровня провоспалительных ИЛ-

6, ФНО- α и ИЛ-1 β характерно для ЯК, а снижение концентрации ИФН- γ по-видимому связано с соотношениями ИЛ4, ИФН- γ .

Таблица 2

Показатели СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ в основных и контрольных группах, (M \pm m)

Группа обследуемых	СРБ МЕ/мл	ИЛ-4 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл	ФНО- α пг/мл	ИФН- γ пг/мл	ИЛ-1 β
Здоровые лица (n=20)	6,0	12,9 \pm 1,7	24,1 \pm 2,6	2,8 \pm 1,6	128.5 \pm 25,9	1.8 \pm 0,7
Больные ЯК без КП (n=20)	28 \pm 2,0*	5.7 \pm 0.5 *	38,7 \pm 1,8*	41,4 \pm 4,9*	56,2 \pm 10,2*	5.9 \pm 0,6*
ЯК + аскаридоз (n=5)	27 \pm 2,2	8,9 \pm 2,1	77.1 \pm 21,3	48,3 \pm 8,1	42,6 \pm 8,4	5.2 \pm 0,6
ЯК + энтеро-биоз (n=4)	26 \pm 1,6	4,8 \pm 0,5	35,3 \pm 7,8	36,0 \pm 7,8	52,3 \pm 19,1	2.4 \pm 0,2
ЯК + гимено- лепидоз (n=5)	30 \pm 3,6	7.1 \pm 0,8	65,7 \pm 14,2	46,2 \pm 13,9*	67.0 \pm 11,0	3.1 \pm 0,9
ЯК+ лямблиоз (n=8)	29 \pm 1,1	7,9 \pm 2,12	40,6 \pm 4,5	42,9 \pm 7,7*	68,7 \pm 19,7*	2.9 \pm 2,0
ЯК + бластоцисто (n=20)	30 \pm 1,8*	4,7 \pm 0,9*	47,7 \pm 5,4 *	69,7 \pm 12,4* **	78,9 \pm 6,3* **	5,9 \pm 0,7*

Примечание: * - статистически достоверные различия с контрольной группой (здоровые лица); ** - статистически достоверные различия с больными ЯК без паразитозов; (P<0,05)

У больных ЯК с сопутствующими гельминтозами уровень ИЛ-4, соответствует известным данным о характере сдвигов в цитокиновом профиле у больных гельминтозами. У больных ЯК с сопутствующим лямблиозом повышенный уровень цитокинов оставался стабильным или отмечалась тенденция к повышению уровня цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , что соответствует данным Serradell et al., (2018) об изменениях цитокинов у больных лямблиозом.

В пятой главе «Клинико-иммунологические и инфекционные критерии эффективности антипротозойной терапии у больных язвенным колитом» диссертации представлены данные по определению чувствительности *Blastocystis sp.* к антипротозойным препаратам *in vivo*, а так же результаты по применению антипротозойных препаратов у больных ЯК с сопутствующим бластоцистозом в виде моно- и комбинированной терапии и клинико-лабораторная оценка эффективности терапии.

Результаты по определению чувствительности *Blastocystis sp.* к метронидазолу и нитазоксаниду в условиях *in vitro* показали 100% чувствительность к обоим препаратам. Нельзя исключить циркуляцию в Узбекистане изолятов, резистентных к апробированным препаратам, но полученные результаты позволяют предположить, что резистентность если и встречается, то не в широких масштабах. Полученные легли в основу для

клинических исследований по определению эффективности антипротозойных препаратов на течение ЯК (смотрите таблицы 3, 4).

У 20 больных ЯК среднетяжелого течения до начала терапии метронидазолом низкая, средняя и высокая интенсивность *Blastocystis sp.* составила 25%, 55% и 20%, соответственно. После терапии элиминация *Blastocystis sp.* отмечалась у 75% больных, у 15% определялась низкая интенсивность инфекции, средняя и высокая интенсивность не определялась. Клинически у 20% больных с элиминацией простейших наступила полная ремиссия, продолжавшаяся в течение 1 месяца, у 10% отмечали выраженное клиническое улучшение, выразившееся в сокращении числа дефекаций (с 8 в сутки до 3-4 и исчезновении примеси крови не менее, чем в половине дефекаций). До начала и после полного курса антибластоцистной терапии средний показатель СРБ составил $30 \pm 4,1$ МЕ/мл и $23 \pm 6,3$ МЕ/мл. Антибластоцистная терапия снижала уровень провоспалительных цитокинов: соответственно до и после курса лечения ИЛ-6 $20,0 \pm 10,6$ (1,0-125,9) и $18,2 \pm 9,2$ (0,0-43,8) пг/мл; ФНО- α $40,8 \pm 13,0$ (0,0-170,1) и $21,1 \pm 8,2$ (0,0-51,3) пг/мл, IgE $295 \pm 34,1$ (14,1-800) и $105 \pm 20,1$ (27-345) МЕ/мл, соответственно. В целом, после монотерапии положительная динамика наблюдалась у 30% больных.

Таблица 3.

Чувствительность *Blastocystis sp.* к метронидазолу

Изоляты	концентрация чистого вещества метронидазола (мкг/мл)										кон- троль
	1	2	4	8	16	32	64	125	250	500	
	количество жизнеспособных клеток в 1 мл изолята										
Изолят №1	в диапазоне 2900-3210					2450	1010	341	0	3120	
Изолят №2	в диапазоне 3000-3051					2325	912	357	0	3115	
Изолят №3	в диапазоне 2910-3190					2105	983	437	0	3023	
Изолят №4	в диапазоне 3033-3100					2359	1100	578	0	3058	
Изолят №5	в диапазоне 2901-3001					2519	1060	398	0	3178	
Изолят №6	в диапазоне 3012-3070					2400	978	458	0	3012	
Изолят №7	в диапазоне 3010-3200					2600	1055	509	0	3121	
Изолят №8	в диапазоне 3120-3135					2523	1121	589	0	3033	
Изолят №9	в диапазоне 3000-3098					2458	901	412	0	3001	
Изолят №10	в диапазоне 3112-3145					2369	897	583	0	3039	

У 10 больных ЯК среднетяжелого течения, получивших месалазин до начала монотерапии, низкая, средняя и высокая интенсивность *Blastocystis sp.* составила 20%, 60% и 20%, соответственно. После терапии у 40%, 50% и 10% определялась низкая, средняя и высокая интенсивность инфекции. После

окончания терапии снижение активности как минимум на 30% (клинический ответ) по шкале Mayo Clinic наблюдалось у 40% больных, ремиссия заболевания, т.е. исчезновение всех симптомов, наблюдалось у 30% больных ЯК. До начала и после терапии средний показатель СРБ составил $30 \pm 3,0$ МЕ/мл (в норме 6 мг/л) и $19 \pm 2,7$ МЕ/мл. Средний показатель цитокинов до начала и после антибластоцистной терапии: ИЛ-6 $35,8 \pm 10,1$ (0,0-57,1) и $17,3 \pm 7,5$ (0,0-21,9) пг/мл; ФНО- α $75,0 \pm 24,1$ (0,0-70,5) и $40,1 \pm 17,0$ (0,0-59,0) пг/мл, IgE $310,0 \pm 25,0$ (100-420) и $112 \pm 30,2$ (70-150) МЕ/мл, соответственно.

Таблица 4.

Чувствительность *Blastocystis sp.* к нитазоксаниду

Изоляты	концентрация чистого вещества метронидазола (мкг/мл)											контроль	
	1	2	4	8	16	32	64	125	250	500	1000		
	количество жизнеспособных клеток в 1 мл изолята												
Изолят №1	в диапазоне 3120-3010										1250	0	3100
Изолят №2	в диапазоне 3005-3021										1350	0	3015
Изолят №3	в диапазоне 2987-3112										1437	0	3051
Изолят №4	в диапазоне 3000-3115										1248	0	3110
Изолят №5	в диапазоне 2901-3001										1251	0	3012
Изолят №6	в диапазоне 3100-3210										1389	0	3044
Изолят №7	в диапазоне 3210-3235										1153	0	3101
Изолят №8	в диапазоне 3000-3105										1078	0	3031
Изолят №9	в диапазоне 3013-3018										1310	0	3026
Изолят №10	в диапазоне 3111-3178										1447	0	3074

У 20 больных ЯК среднетяжелого течения, получивших метронидазол в комбинации с месалазином низкая, средняя и высокая интенсивность *Blastocystis sp.* до начала терапии составила 30%, 55% и 15%, соответственно. После приема метронидазола в комбинации с месалазином интенсивность *Blastocystis sp.* снижалась, т.е. низкая и средняя интенсивность определялась только у 10% и 5%, соответственно. Высокая интенсивность инфекции после элиминации инфекции не определялась. После окончания терапии снижение активности как минимум на 30% по шкале Mayo Clinic наблюдалось у 60% больных, ремиссия заболевания, т.е. исчезновение всех симптомов, наблюдалось у 40% больных ЯК. До начала и после комбинированной терапии средний показатель СРБ составил $28 \pm 3,2$ МЕ/мл (в норме 6 мг/л) и $15 \pm 2,1$ МЕ/мл. Средний показатель цитокинов до начало и после антибластоцистной терапии: ИЛ-6 $30,7 \pm 14,8$ (0,0-70,0) и $10,2 \pm 4,2$ (0,0-23,2) пг/мл; ФНО- α

69,0±10,1 (0,0-98,5) и 15,6±5,2 (0,0-40,0) пг/мл, IgE 212±30,1 (27,1-810) и 87±19,2 (20-310) МЕ/мл, соответственно.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что терапия метронидазолом вызывает ремиссию заболевания. При недостаточном эффекте монотерапии комбинация метронидазола с месалазином позволяла добиться ремиссии в более короткий срок, что позволяет сократить традиционный курс лечения в 2 раза. Клинический эффект сопровождался элиминацией бластоцистной инфекции или снижением ее интенсивности, а также положительной динамикой провоспалительных цитокинов и общего сывороточного IgE.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Зараженность кишечными гельминтами (*A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana*) у больных ЯК и КР достоверно не отличается от контрольной группы. Зараженность *G. lamblia* больных ЯК достоверно ниже контроля. Элиминация гельминтов не влияет на клинические и иммунологические (показатели клеточного иммунитета и цитокинового статуса) показатели ЯК. *A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H. nana* и *G. lamblia* не ассоциируются с этиопатогенезом ЯК и КР.

2. Структура протозойной части микробиоты кишечника больных ЯК и КР характеризуется однонаправленностью изменений: зараженность *Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii*, *E. nana* больных ЯК и КР превышает контрольные величины соответственно в 3,6; 4,6; 3,7; 2,3 и 4,4; 6,6; 3,7; 3,6 раз. Зараженность *E. coli* больных ЯК и КР была ниже, чем у населения в 1,7 и 2,7 раза соответственно, что указывает на ассоциацию этого вида со здоровым кишечником.

3. Зараженность *Blastocystis sp.* больных ЯК и КР, превышающая показатели других простейших соответственно в 2,8 и 3,5 раз, встречаемость бластоцистной инфекции высокой интенсивности только у больных ЯК и КР указывают на роль *Blastocystis sp.* в этиопатогенезе ЯК и КР.

4. Наиболее выраженными изменениями иммунного статуса у больных ЯК были повышение уровня сывороточных IgG и IgE, провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β и снижение противовоспалительного цитокина ИЛ-4. Из сопутствующих паразитозов только *Blastocystis sp.* достоверно повышали уровень общего сывороточного IgE и ФНО-α соответственно в 1,4 и 1,6 раз, что подтверждает вывод о роли этих простейших в патогенезе ЯК, сделанный на основе паразитологических данных

5. Все выделенные изоляты *Blastocystis sp.* были чувствительны к метронидазолу и нитазоксаниду в условиях *in vitro*. Минимальная летальная концентрация нитазоксанида и метронидазола была соответственно в пределах 1000 мкг/мл и 500 мкг/мл.

6. Монотерапия метронидазолом и комбинация метронидазола с месалазином оказывала положительный клинический эффект, более выраженный при комбинированной терапии, сопровождающийся

элиминацией/снижением зараженности *Blastocystis sp.* и позитивными сдвигами в цитокиновом профиле и снижением уровня общего сывороточного IgE.

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

**RESEARCH INSTITUTE OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY AND
INFECTIOUS DISEASES**

TOYCHIEV ABDURAKHIM XODJIAKBAROVICH

**IMMUNOLOGICAL AND INFECTIOUS ASPECTS OF ULCERATIVE
COLITIS PATHOGENESIS**

**14.00.36- Allergy and immunology
14.00.10 – Infectious diseases**

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

TASHKENT – 2020

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2018.2.PhD/Tib714

The dissertation has been prepared at the Research institute of epidemiology, microbiology and infectious diseases.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume) languages on the website of the Scientific Council at (www.immunology.uz) and on the website of "ZiyoNet" information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultants: **Akhmedova Khalida Yuldashevna**
Doctor of Medical Science

Osipova Svetlana Olegovna
Doctor of Medical Science

Official opponents: **Nabieva Umida Pulatdjanovna**
Doctor of Medical Science

Ibadova Gulnara Alievna
Doctor of Medical Science

Leading organization: **Samarkand state medical institute**

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

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

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

T.U. Aripova

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

Z.S. Kamalov

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

U.A. Nabieva

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: to determine the immunological and infectious aspects of the pathogenesis of ulcerative colitis (UC).

Object of the research were 100 patients with UC in the stage of exacerbation before and after surgery and therapy, who were inpatient treatment at the 1st Republican Clinical Hospital and 200 patients with colorectal cancer (CRC) before and after surgery, of which 20 patients with CRC before and after surgery and chemotherapy were under observation in the Republican specialized scientific and practical medical center of Oncology and Radiology and 200 individuals who were examined at the Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Infectious Diseases.

Scientific novelty of the study is follow:

a decrease in the number of apoptotic (CD95+) lymphocytes was determined against of increased cellular (CD3+, CD4+, CD25+) and humoral immunity (IgG, IgE) in UC patients with concomitant helminthiasis and giardiasis;

for the first time in UC patients, the development of processes associated with an increase in the amount of inflammatory cytokines (IL-1b, TNF-a, IL-6) and CRP, as well as a decrease in the amount of anti-inflammatory (IL-4) and IFN- γ cytokines was observed;

for the first time, in patients with UC and CRC, a relationship was determined with representatives of the intestinal microbiota included in eukaryotes (protozoa, helminths, fungi, etc.) and with the occurrence of certain components of the intestinal protist fauna (*Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii* and *E. nana*);

for the first time, the prevalence of infection of protist fauna components - *Blastocystis sp.*, *C. mesnili*, *J. butschlii* and *E. nana* in patients with CRC compared to UC and the population and the absence of significant differences between groups in intestinal parasites (*A. lumbricoides*, *E. vermicularis*, *H nana* and *G. lamblia*);

Implementation of the research results. Based on scientific results to determine the impact of immunological and infectious aspects:

approved methodological recommendations "Diagnosis of blastocyst infection and the use of antiprotozoal drugs in the treatment of ulcerative colitis", introduced into practical health care (conclusion of the Ministry of Health dated May 22, 2019, No. 8n-d/121). These guidelines indicated the need for early diagnosis of blastocyst infection, which negatively affects the course of UC and served as the basis for the timely use of antiprotozoal drugs.

scientific results on the study of immunological and infectious aspects of the pathogenesis of UC were introduced into the practice of the clinical hospital No. 4 in Tashkent and the Bukhara multidisciplinary medical center (conclusion of the Ministry of Health dated October 30, 2020 No. 8n-z / 131).

The implemented results served as the basis for improving the quality of life and faster recovery of working capacity by identifying and eliminating the negative influence of infectious factors on the course of UC, which led to the normalization of clinical and laboratory parameters, a decrease in the development of complications and a reduction in the length of hospital stay and savings.

The structure and volume of the dissertations. The dissertation consists of the introduction, five chapters, conclusion and list of used literature. The dissertation presented on 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Тойчиев А.Х., Наврузов Б.С., Абдужаппаров С.Б., Осипова С.О. Зараженность кишечными паразитами больных язвенным колитом и колоректальным раком //Инфекция, иммунитет и фармакология, Ташкент, 2016, №7/2016 Часть 2. -С. 196-200 (14.00.00; №15)
2. Тойчиев А.Х., Наврузов Б.С., Пазылова Д.У., Осипова С.О. Blastocystis hominis: эффективность этиотропной терапии //Инфекция, иммунитет и фармакология. Часть 1, Ташкент, 2017.- С.206-212 (14.00.00; №15)
3. Тойчиев А.Х., Наврузов Б.С., Пазылова Д.У., Ибрагимов А.Ю., Бадалова Н.С., Осипова С.О. Влияние антибластоцистной терапии на клинико-иммунологические показатели больных язвенным колитом // Журнал теор и клин медицины, Ташкент, 2018.- №3, -С. 112-114 (14.00.00; №3)
4. Тойчиев А.Х., Осипова С.О. Влияние гельминтов и простейших на иммунный статус больных язвенным колитом // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2019, -№5, -С. 238-254(14.00.00; №15)
5. Toychiev A., Abdujapparov S., Imamov A., Navruzov B., Davis N., Osipova S. Intestinal helminthes and protozoan infections in patients with colorectal cancer: prevalence and possible association with cancer pathogenesis // Parasitology Research. Volume 117, issue 12, pp 3715-3723 ((3) Scopus, (11) Springer; impact factor 2.0)

II бўлим (II часть; II part)

6. Тойчиев А.Х., Абдужаппаров С.Б., Наврузов Б.С., Бадалова Н.С., Осипова С.О. Протистофауна кишечника у больных колоректальным раком // Инфекции, иммунитет и фармакология с позиции интеллектуальной собственности. Научно – практическая конференция с конкурсом молодых ученых. Сборник тезисов. Ташкент, 2015. С. 4-5
7. Тойчиев А.Х., Бадалова Н.С., Абдужаппаров С.Б. Осипова С.О. Структура протистофауны кишечника у больных колоректальным раком // Материалы IV Конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням. Журнал инфектологии. Санкт – Петербург, 2016. Том 8, -№2, -С.95-96.
8. Тойчиев А.Х., Абдужаппаров С.Б., Наврузов С.Н., Кораходжаев Б.Ш., Осипова С.О. Изменение протистофауны кишечника у пациентов с колоректальным раком // Сборник тезисов IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии. Евроазиатский онкологический журнал. Минск, 2016. Том 4, №2, 2016 г. -С. 252.
9. Тойчиев А.Х., Осипова С.О. Эрадикационная терапия бластоцистной инфекции у больных хронической крапивницей // Сборник научно-

практической конференции «Инфекция и лекарственная резистентность», Ташкент, 2017. С. 218

10. Тойчиев А.Х., Наврузов Б.С., Абдужаппаров С.Б., Наврузов С.Н., Бадалова Н.С. Осипова С.О. Зараженность кишечными паразитами больных язвенным колитом и колоректальным раком // Республиканская научно – практическая конференция с международным участием. «Современная инфектология: новые подходы к лечению кишечных, вирусных и паразитарных болезней», Ургенч. 2016. -С. 94-95

11. А.Х. Тойчиев, С.Б. Абдужаппаров, А. Имамов, Б.С. Наврузов , Н.С. Бадалова, С.О. Осипова. Роль протистофауны в канцерогенезе у больных колоректальным раком // Сборник Научно-практической конференции «Инфекция и лекарственная резистентность», Ташкент, 2017. -С. 215

12. А.Х. Тойчиев, Д.У. Пазылова, С.О. Осипова. Новый подход к лечению язвенного колита // Сборник Научно-практической конференции «Инфекция и лекарственная резистентность», Ташкент, 2017. -С. 216-217

13. Тойчиев А.Х., Наврузов Б.С., Пазылова Д.У., Ибрагимов А.Ю., Бадалова Н.С., Осипова С.О. Влияние антибластоцистной терапии на клинико – иммунологические показатели больных язвенным колитом //Материалы Научно-практической конференции с международным участием «паразитарные и инфекционные болезни в краевой патологии Центрально-Азиатского региона». Биология ва тиббиёт муаммолари, Самарканд, 2018, 3,1 (103). -С. 83.

14. Тойчиев А.Х., Абдужаппаров С., Имамов А., Наврузов Б., Пазылова Д., Осипова С. Воздействие химиотерапии на протистофауну больных колоректальным раком // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней», Бухара-2019. -С. 247-248.

15. Toychiev A., Navruzov B., Pazylova D., Osipova S. Intestinal protozoa and helminths in patients with ulcerative colitis // Abstracts from the 11th European Congress on Tropical Medicine and International Health. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Liverpool, Sep 2019; Vol. 113, Issue Supp. 1, P. S275-276.