

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

---

Хизматда фойдаланиш учун  
\_\_\_ сонли нусха

**ШАДМАНОВА НАРГИЗА АБИТОВНА**

**КАСАЛХОНА ИЧКИ ИНФЕКЦИЯСИ МУАММОЛИ БАКТЕРИАЛ  
ПАТОГЕНЛАРИ: УЛАРНИНГ БИОЛОГИЯСИ ВА АНТИМИКРОБ  
ДОРИ ВОСИТАЛАРИГА ТУРҒУНЛИГИ**

**03.00.04 – Микробиология ва вирусология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата диссертации доктора медицинских наук (DSc)**  
**Contents of dissertation abstract of doctor of Medical Sciences (DSc)**

**Шадманова Наргиза Абитовна**

Касалхона ички инфекциялари муаммоли бактериал  
патогенлари: уларнинг биологияси ва антимикроб дори  
воситаларига турғунлиги ..... 3

**Шадманова Наргиза Абитовна**

Наиболее проблемные бактериальные патогены госпитального  
происхождения: их биология и резистентность к антимикробным  
препаратам ..... 25

**Shadmanova Nargiza Abitovna**

The most of problematic bacterial pathogens from hospital: their biology  
and resistance to antibiotics..... 49

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 54

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ  
ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ**

Хизматда фойдаланиш учун  
\_\_\_ сонли нусха

**ШАДМАНОВА НАРГИЗА АБИТОВНА**

**КАСАЛХОНА ИЧКИ ИНФЕКЦИЯСИ МУАММОЛИ БАКТЕРИАЛ  
ПАТОГЕНЛАРИ: УЛАРНИНГ БИОЛОГИЯСИ ВА АНТИМИКРОБ  
ДОРИ ВОСИТАЛАРИГА ТУРҒУНЛИГИ**

**03.00.04 – Микробиология ва вирусология**

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

**ТОШКЕНТ – 2020**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1.DSc/Tib21 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот - таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчи:**

**Исхақова Халида Ильхамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Нурузова Зухра Абдукадировна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Эшбоев Эгамберди Хусанович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Нуриддинова Нозима Рамизовна**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Бухоро давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосида бир марталик илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри., Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№\_\_ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс +99871-150-78-25.

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ кунни тарқатилди.  
(2020 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Л.Н. Туйчиев**

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н.У. Таджиева**

Илмий даражалар берувчи бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б.М. Таджиев**

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

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бугунги кунда бутун дунёда касалхона ички инфекцияси (КИИ) сонининг ўсиши тенденцияси ва бу муаммо юзасидан беморлар сонининг ривожланган, ҳамда ривожланаётган давлатларда ортиши кузатилмоқда. Жаҳон миқёсида, инфекция касалликлар, жумладан «...касалхона ички инфекциясининг йил сайин ортиши, оғир даражада учраши ва беморлар ҳаёт сифатини пасайиши тиббий ва социал муаммолардан бирига айланди»<sup>1</sup>. Ҳозирги замон тиббиёти маълумотларига кўра КИИ патогенлик ва турғунлик аломатлари генлар ёрдамида яқин авлодларига узатиш қобилиятига эга. Шунингдек, тиббиёт муассасаларида антибиотикларнинг доимий селектив таъсири натижасида, айниқса реанимация ва интенсив терапия бўлимларида, турғунлик механизмларини янги турларини кенгроқ тарқалиш ҳолатлари юзага келишига олиб келади. Шу жиҳатдан, КИИ ўз вақтида ва эрта ташхислашнинг замонавий усулларини қўллаш, даволаш ва профилактика жараёнларини такомиллаштириш, ўлим ҳолатларини олдини олиш илмий тадқиқотларнинг устивор йўналишлари бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериал патогенларининг антимиқроб дори воситаларига турғунлигини асослаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, шифохоналарда касалхона ички инфекцияси этиологиясини ретроспектив таҳлили асосида аҳамиятли нозокомиал патогенларни, патоген стафилококклар MRSA вариантларини тиббиёт ходимлари бурун-ҳалқум ташувчилиги ҳамда, MRSA ва MSSA штаммлари биокимёвий хусусиятлари, патогенлик омиллари ва антибактериал дори воситаларига турғунлигини солиштиришни баҳолашдан иборат. КИИда учрайдиган *K. pneumoniae*нинг маҳаллий шароитда биокимёвий профилини аниқлаш ва касалхонадан ташқари изолятлари билан солиштириш, замонавий антибиотикларга турғунлигининг динамикасини таҳлиллаш, госпитал штаммларининг бир қатор беталактамаза ферментларини ишлаб чиқишини баҳолаш кабилар катта аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда ҳозирги кунда аҳолини ижтимоий ҳимоя қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш, жумладан турли КИИ кўзғатувчилари биологиясини ва антибактериал воситаларга турғунлигини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилмоқда. 2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегиясига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...ихтисослаштирилган тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, тез ва шошилиш тиббий ёрдам тизимини ислоҳ қилиш»<sup>2</sup> вазифалар белгиланди. Бундан келиб чиққан ҳолда юқумли касалликларни микробиологик ташхислаш, даволаш ва олдини олиш

---

<sup>1</sup> Ортенберг Э.А., Ю.Э. с соавт. Карбапенемы в многопрофильном стационаре: некоторые клинические и экономические аспекты. // КМАХ. 2014.- 16(1). -С.33-38.

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон Фармони.

самарадорлигини ошириш, жумладан, касалхона ички инфекциясини камайтириш ва антибактериал даволаш тизимини оптималлаштириш алоҳида аҳамият касб қилмоқда.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947 сон Фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантиришни чора тадбирлари тўғрисида» ги ПҚ-3071 сон Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда 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.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>3</sup>.** Касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериал патогенларининг антимиқроб дори воситаларига турғунлигини баҳолашга йўналтирилган қатор илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: American Society for Microbiology (АҚШ), Newcastle University; British Society for Antimicrobial Chemotherapy (Буюкбритания), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Швейцария), University of Sydney (Австралия); Yonsei University (Жанубий Корея); Wayne State University (АҚШ); European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Швеция), Смоленск давлат тиббиёт академияси қошидаги Соғлиқни сақлаш ва ижтимоий ривожлантириш федерал агентлигининг антибиотикларга турғунликни мониторинги илмий–методик маркази (Россия), Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон) да олиб борилмоқда.

Касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериал патогенларининг антимиқроб дори воситаларига турғунлигини асослаш ва бу касалликларни олдини олишга йўналтирилган илмий тадқиқотлар ўтказилиб жаҳонда қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: антибиотикларга чидамли *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli* шифохоналар ичида муаммолар туғдиришида мобил генетик хусусиятлари таъсири исботланган (University of Sydney (Австралия); Ҳиндистон шаҳарларидаги шифохоналарнинг чиқинди сувлари таркибидаги қатор патоген микроорганизмлар ва генлари баҳоланганда карбапенемга нисбатан чидамлилиги юқори бўлгани исботланган (Newcastle University (Буюк Британия); назокомал инфекцияларда антимиқроб дори воситаларига қаршилиги бўйича *Acinetobacter spp.* алоҳида ўрни ва бир қатор чидамлилиқ хусусиятлари баҳоланган (Yonsei

---

<sup>3</sup> Диссертация бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи [www.who.int](http://www.who.int); [www.asm.org](http://www.asm.org); [www.bsac.org.uk](http://www.bsac.org.uk); [www.esamid.org](http://www.esamid.org); [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov); [www.bu.edu](http://www.bu.edu); [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu); [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru); [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de); [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov); [www.fda.gov](http://www.fda.gov) ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

University (Жанубий Корея); касалхона ички инфекцияси патогенлари орасида гидролизлайдиган б-лактамазаларнинг кенгайтирилган спектри нисбатан кенг тарқалганлиги аниқланган (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Clinical and Laboratory Standards Institute (АҚШ); касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериал патогенларининг антимикроб дори воситаларига кенг турдаги турғунлиги асосланган (Врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон).

Бугунги кунда касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериал патогенларининг антимикроб дори воситаларига турғунлиги механизмларини замонавий жиҳатлари ва профилактикаси самарадорлигини ошириш бўйича қатор, жумладан, қуйидаги устувор йўналишларда илмий-тадқиқот ишлари амалга оширилмоқда: микроорганизмларнинг турғунликка хос фенотипик ва генотипик турларини аниқлаш; кимё воситаларига турғунликнинг микробиологик мониторингини олиб бориш; микробларда антибиотикларга қарши резистентликни комплекс ва мақсадли дастурлар асосида назорати ва камайтиришни замонавий самарали ёндашувларини; бу қўзғатувчиларнинг тезкор ташхиси усулларини ишлаб чиқишни такомиллаштириш. Шу қаторда, КИИСини олдини олиш ва камайтиришга қаратилган микробиологик хавфсизликни таъминлашда янгича эпидемиологик ёндашишлар ишлаб чиқилди. Амалиётда даволаш негизи бўлмиш б-лактама антибиотикларини парчалаш хусусиятига эга махсус ферментларининг ген-молекуляр усуллар билан ўрганиш борасида илмий ишлар олиб борилди.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ҳозирги кунда ШПЭ ва кўк-йиринг таёқчасининг бета-лактама антибиотикларига нисбатан турғунлиги аксарият ҳолларда, қўзғатувчилар томонидан бу воситаларни гидролизловчи ферментларнинг ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ (Мудрак Д.Е., 2010; Сухорукова М.В. ва ҳаммуал., 2014). ШПЭ 500 дан ортиқ кенгайтирилган сректрдаги беталактамазалар (КСБЛ) ишлаб чиқариш билан бир қаторда, бу ферментлар карбапенемлардан (меропенем, имипенем, эртапенем) ташқари барча беталактамазларни парчалаш (пенициллинлар, 1-4 авлод цефалоспоринлар) хусусиятига эга бўлиб, уларни аниқлашнинг генетик ва фенотипик усуллари таклиф этилган (Кузнецова М.В., 2013; Ортенберг Э.А. ва ҳаммуал., 2014; Сухорукова М.В. ва ҳаммуал., 2014; Шевченко С.Ю. ва ҳаммуал., 2015; Эйдельштейн М.В. ва ҳаммуал., 2012). Жаҳон адабиётида касалхона ички инфекциясининг муаммоли ва полирезистент патогенлари бўлмиш—стафилококк, шартли-патоген энтеробактериялар—(клебсиелла, эшерихия ва бошқалар), кўк-йиринг таёқчаси, энтерококкларга кўп илмий тадқиқотлар бағишланган (Sievert D.M., et al., 2013; Nabet C. et al., 2014; Toval F. et al., 2014; Kumar M., et al., 2016). «Муаммоли» деб номланишининг асосий сабаби, бу микроорганизмларнинг аксарияти замонавий антибактериал дори воситаларига кун сайин кенгайиб бораётган турғунлиги ва улар орасидан бета-лактама синфига мансуб, ҳамда бир вақтнинг ўзида бошқа гуруҳдаги антибиотикларга ҳам ассоциациялашган резистентликка эгалигидир (Doctors Find, 2014; Drougka E., 2014; Magilorakos A.P. et al., 2012; Nathwani D. et al.,

2014; Tong S.Y. et al., 2015; Tzouvelekisa L. S. et al., 2012). Бу каби инфекцияларнинг шаклланишида тиббиёт ходимлари орасида *S. aureus*нинг бурун-ҳалқум ташувчанлиги, баъзи бир патологияларда (ангиоген ва бошқа) энтерококкларнинг аҳамияти каби муаммоларга адабиётларда алоҳида эътибор берилган. (Hernandez Diana, R., 2016; Mermel L.A. et al., 2011; Smyth D.S. et al., 2012; Weira S. et al., 2012).

Ўзбекистонда КИИСининг баъзи аҳамиятли жиҳатлари худудимизда деярли ўрганилмаган. Ўтган йиллар мобайнида давлатимизда КИИСи борасида эпидемиологик изланишлар фақат туғуруқхоналар доирасида олиб борилган бўлиб (Маматкулов И.Х., ва ҳаммуал., 1997; Бахрамова Р.А. ва ҳаммуал., 2000), алоҳида тадқиқотлар MRSA-стафилококкларга (Баженов Л.Г. ва ҳаммуал., 2005; Нуралиев Н.А. ва ҳаммуал., 2008) ва касалхона ички клебсиеллаларига (Баженов Л.Г. ва ҳаммуал., 2009) тегишли бўлиб, маълум бир вақтдан сўнг тўхтаб қолган.

Ўзбекистон шароитида КИИ кўзғатувчиларининг мукамал ва тезкор ташхиси бактериологлар кундалик амалиётининг асосини ташкил этади. Бактерияларнинг биохимиявий хусусиятларини аниқлаш учун мўлжалланган тайёр озика муҳитлар ва экспресс-тест тизимлар (лункада, пластинада, қоғозли стриплар ва ҳоказо) фақат чет элларда ишлаб чиқарилади, таннархи эса жуда қимматдир. Шу жиҳатдан, клиник аҳамиятга эга грамманфий бактерияларнинг ферментатив хусусиятларини маҳаллий тезкор дифференциалаш тест-тизимларида аниқланмаганлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент врачлар малакасини ошириш институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №02090010 «Инфекцион, гигиеник, техноген, экологик омилларнинг аҳоли саломатлигига таъсири» (2010–2015 йй.) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** касалхона ички инфекцияси муаммоли бактерияларнинг патогенларининг биологияси ва антимикроб дори воситаларига турғунлигини баҳолаш, уларни идентификация қилиш усуллари оптимизациялашдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Тошкент шаҳридаги кўп тармоқли шифохоналар касалхона ички инфекцияси этиологиясини ретроспектив таҳлили асосида аҳамиятли нозокомиал патогенларини аниқлаш;

патоген стафилококклар MRSA вариантларини тиббиёт ходимлари бурун-ҳалқум ташувчилиги учраш ҳолатини аниқлаш, ҳамда, MRSA ва MSSA штамлари биокимёвий хусусиятлари, патогенлик омиллари ва антибактериял дори воситаларига турғунлигини солиштириш;

касалхона ички инфекциясида энг кўп учрайдиган грамманфий кўзғатувчиси *K. pneumoniae*нинг маҳаллий шароитда биокимёвий профилини баҳолаш ва унинг касалхонадан ташқари изолятлар билан солиштириш;

грамманфий бактерияларнинг госпитал штамлари замонавий



антибиотикларга турғунлигининг кўп йиллик динамикасини таҳлиллаш;

скрининг ва тасдиқловчи фенотипик усуллар ёрдамида энтеробактериялар ва *P. aeruginosa*нинг госпитал штамлари кенг спектрдаги бета-лактамаза, карбапенемаза ва металл-бета-лактамаза ферментлари ишлаб чиқариши, ҳамда полирезистент грамманфий бактерияларда ушбу турғунлик механизмига жавобгар генларини аниқлаш;

асосий грамманфий бактериялар ҳамда касалхона ички инфекцияси кўзгатувчиларини ферментатив активлигини идентификациялаш ва дифференциал ташхислаш учун тест-тизимлари ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида касалхона ички инфекцияси беморлар биоматериалидан ажратилган микроорганизмлар архив материаллари қўлланилган. *K. pneumoniae*нинг полирезистент 170 госпитал ва 50 ногоспитал штамлари, ҳамда стафилококкларнинг MRSA (49 штамми) ва MSSA (145 штамми) вариантлари биологик, патогенлик хусусиятлари солиштирма ўрганилган. *P. aeruginosa* касалхона 160 штамлари турли хил антибиотикларга турғулиги баҳолаш материаллари олинган, *E. coli* 144 штамми.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида касалхона ички инфекцияси беморлари қони, пешоб, балғам, нажас, бурун-ҳалқум суртмаси, йирингли жароҳат, плевра ва қорин бўшлиғи суюқлиги олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун ишда микробиологик, микроскопик, тинкториал, бактериал, биокимёвий, ген-молекуляр ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

метициллинрезистент *S. aureus* штамлари метициллинсезгир штамларига нисбатан плазмакоагулаза, гиалуригиназа, гемолиз жиҳатидан устунлиги асосланган;

касалхона ички инфекциялари этиологиясида грамманфий микроорганизмлар орасида *K. pneumoniae* етакчи ўрин эгаллаши асосланган;

касалхона ички инфекцияларига кирувчи грамманфий бактерияларнинг (энтеробактериялар ва *P. aeruginosa*) замонавий антибиотикларга сезувчанлиги пасайиши исботланган;

полирезистент *K. pneumoniae* кенг спектрдаги бета-лактамаза ишлаб чиқарувчи штамлари А 2bc гурухи, *P. aeruginosa* металл-бета-лактамаза ишлаб чиқарувчилари эса В гурухига тегишлилиги исботланган;

илк бор маҳаллий грамманфий полирезистент касалхона штамлари металл-бета-лактамаза (VIM, IMP-1, NDM-1) ва карбапенемаза ферментлари ишлаб чиқишига жавобгар турғунлик генлари комбинацияларига эгаллиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** куйидагилардан иборат:

*S. aureus* нинг MRSA вариантларига тегишлилигини белгилашда диск-диффузион скрининг усули орқали қисқа вақт (6 соат) ичида нисбатан арзон ва қулай амалиётда кенг қўлланиладиган ҳамда эффектив 8 антибиотикларга турғунлигини аниқлаш усули таклиф этилган;

касалхона тиббиёт ходимлари *S.aureus* ҳавфли метициллинрезистент вариантларининг ташувчилиги ва асосий хавф омили деб асосланган;

бета-лактама антибиотикларни гидролизловчи ферментларни аниқлашда ингибиторли дискларни қўллаш, грамманфий госпитал бактериялар ишлаб чиқарувчи кенг спектрдаги бета-лактамаза, карбапенемаза ва металл-бета-лактамаза ферментларини тезкор ва содда аниқлаш усуллари яратилган;

бир қатор маҳаллий дезинфектантларининг касалхона ички штаммларига нисбатан юқори бактерицид таъсири, бу воситаларнинг кўп тармоқли даволаш-профилактик муассасалари санитар-эпидемиологик тадбирларида самара бериши исботланган ва амалий фаолиятига тавсия этилган;

клиник аҳамиятга эга грамманфий бактериялар учун ишлаб чиқилган 3 та қиёсий-ташхислаш тизим асосида қулай, камҳаражат, ҳамда 6-8 соат (18-24 соат ўрнига) ичида жавоб олиш имкониятини берувчи қоғозли индикатор тестлар яратилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** ишда қўлланилган назарий ёндошув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, микробиологик микроскопик, тинкториал, бактериал, биокимёвий, ген-молекуляр статистик тадқиқот усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериал патогенлари: уларнинг биологияси ва антимиқроб дори воситаларига турғунлиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланган, хулоса ва олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан белгиланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти касалхона ички инфекцияси қўзғатувчилари микробиологик ташхисини оптималлаштиришнинг замонавий жиҳатлари ҳақидаги назарий маълумотларни кенгайтириб, илк бор худуд доирасида бу қўзғатувчиларнинг беталактама антибиотикларига турғунлик механизмлари ва янги турларининг тарқалиш эҳтимоли изоҳланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти минтақамиздаги касалхона ички штаммлари асосий гуруҳ турғунлик ферментларини фенотипик усулларда аниқлаш ва оптималлаштириш, касалхона ички инфекцияси профилактикасида ҳамда шифокорларга тегишли антибактериал даволашда асос бўлиб, кўп йиллик кузатуви натижалари микробиологик таҳлили эпидемиологларнинг бу инфекцияларга қарши курашиш тактикасини яратишда ишончли омил бўлиб ҳизмат қилади. Даволашга шу асосда ёндашиш даволаш-профилактика муассаси ички муҳитида панрезистент қўзғатувчилар тарқалишини секинлаштиради, ҳамда касалхона ички инфекцияси асосий қўзғатувчилари кенг спектрдаги биологик хусусиятларини аниқлаш натижалари амалиётда бу каби микроорганизмлар билан ишлашни енгиллаштиради, микробиологик тадқиқотларда ҳатоликлардан ҳалос қилади. Ишлаб чиқилган тест-тизим келажакда касалхона ички инфекцияси қўзғатувчиларини тезкор ташхислашга ёрдам беради ва бактериологик амалиёт тизимини янада ривожланишига имконият яратади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериял патогенлари: уларнинг биологияси ва антибиотикларга турғунлиги бўйича олинган натижалар асосида:

«Энтеробактериялар классификацияси, экологияси ва дифференциал ташхиси» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 октябрдаги 8Н-з/23 маълумотномаси). Услубий тавсияноманинг яратилиши борасида жорий этилган натижалар касалхона ички инфекцияси эпидемиологик назоратини тўғри йўналтиришга, ҳамда микробиологик текширувнинг турли босқичларида тезкор натижалар олишга ёрдам беради;

«Замонавий касалхона ички инфекцияларининг микробиологик ва эпидемиологик жиҳатлари» услубий тавсиянома (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 октябрдаги 8Н-з/23 маълумотномаси). Мазкур тавсиянома касалхона ички инфекцияси эпидемиологик назоратини замонавий талаблар доирасида ташкил этиш, ҳамда микробиологик лаборатория текшируви соҳасида тиббий аҳамиятга эга патогенларнинг тезкор ташхисини ташкил қилишга кўмаклашади;

«Антибиотикларга кенг тарқалган турғунлик механизмларини стафилакоккларда фенотипик аниқлаш учун скрининг-усул» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 октябрдаги 8Н-з/23 маълумотномаси). Ишлаб чиқилган тавсиянома стафилококкларнинг антибиотикларга кенг тарқалган туруғунлик механизмларини фенотипик аниқлаш ва антимиқроб даволаш воситаларини тўғри танлаш имконини беради;

«Энтерококкларнинг классификацияси, экологияси ва дифференциал ташхиси» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 октябрдаги 8Н-з/23 маълумотномаси). Мазкур услубий тавсия граммусбат ва талабчан бўлмаган патогенлар текшируви тезкор усулларини қўллаш имконини берган;

«Диско-диффузион усул ёрдамида талабчан бўлмаган микроорганизмларнинг антимиқроб дори восталарига сезгирлигини аниқлаш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 октябрдаги 8Н-з/23 маълумотномаси). Ушбу тавсиянома микробиологик лаборатория амалий иш жараёнида касалхона ички инфекциялари кўзғатувчиларга қарши даволаш стратегияси ва тактикаси ишлаб чиқиш, ҳамда шу борада ўзгартиришлар киритишга имкон берган;

«Балиқда, балиқсиз маҳсулот объектларида, балиқдан ишлаб чиқариладиган маҳсулотларда, очик сув хавзалари таркибида ва бошқа объектларда паразитологик вибрионларни топиш ва аниқлаш усуллари» услубий кўрсатма тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 октябрдаги 8Н-з/23 маълумотномаси). Мазкур услубий кўрсатма *Vibrio* авлодига мансуб бўлган *Plesiomonas shigelloides* нинг ўткир ичак инфекцияси ва бир қатор инсон организми инфекция патологиялари кўзғатувчиси ҳамда тиббиётда ўрни ортиб бораётганини аниқлаш имкониятини яратади;

касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериял патогенлари: уларнинг

биологияси ва антимикроб дори воситаларига турғунлигини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш тизимига, жумладан эпидемиология, микробиология, юқумли касалликлар илмий тадқиқот институти ва Республика Давлат санитария эпидемиология нazorати маркази бактериологик хизмати ҳамда барча вилоятлардаги бактериологик лабораториялари ва даволаш-профилактика муассасаларига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 10 октябрдаги 8Н-з/23 маълумотномаси). Индикатор тестларни бактериологлар амалиётида қўллаш лаборатория таҳлилларида (18,8 маротабагача) юқори иқтисодий самара беради, жавобни 18-24 соат ўрнига 6-8 соатга сезиларли тезлаштиради, ходимлар иш вақтини тежайди, транспортировка ва сақлаш учун қулайлик яратиш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари, жумладан 3 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 51 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрлар 15 мақола, жумладан 13 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркибига кириш, олти боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 183 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Касалхона ички инфекцияси қўзғатувчилари ва уларда турғунлик механизмларининг шаклланишининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи таҳлил қилиниб, касалхона ички инфекцияси муаммосининг тиббий-ижтимоий аҳамияти акс эттирилган, антибиотикларга турғунлик механизмлари ва уни ўрганишга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш учун иловаларнинг асосий ҳолатлари ҳақидаги манбалар таҳлил қилинган, шунингдек, беталактам антибактериал дори воситаларига қарши турғунлик механизмлари дунё миқёсида тарқалиш ҳолати, ҳамда фенотипик ва генотипик текшириш усуллари аҳамияти ҳақидаги адабиётлар таҳлили тақдим этилган.

Диссертациянинг «**Касалхона ички инфекцияси асосий кўзгатувчилари микробиологик текшириш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти тавсифи, қўйилган муаммоларни ҳал қилишни таъминловчи усул ва методологик ёндашувлар келтирилган. КИИ кўзгатувчиларини ажратиш олиш ва бирламчи идентификацияси Шошинч тиббий ёрдам кўрсатиш Республика илмий маркази бактериологик лабораторияси (ШТЁКРИМ) ходимлари, ажратиш олинган микроорганизмларнинг тўлиқ таҳлили, уларнинг антибиотикларга чидамлилиги, биологик синовлар, бу кўзгатувчиларнинг ташҳиси ва таҳлилининг замонавий (Халқаро талаб ва Стандартлар) усуллари ТВМОИ микробиология кафедраси қошида ўтказилди. Изланишлар 2004-2013 йиллар оралигида олиб борилди. Стафилококкнинг бурун-ҳалқум ташувчилиги Ургенч вилоят ДСЭНМ бактериологик лабораторияси 2002-2006 йилларида архив материаллари, ҳамда танланган ҳолда ҳосилалари ўрганилди. Ажратиш олинган ҳосилалар морфологик, тинкториал, ҳосилавий ва биохимиявий хусусиятларига асосан таҳлил қилинди. Антибиотикларга туғунлик хусусиятлари диск-диффузион усулларнинг маълум бўлган ва изланиш натижасида яратилган модификациялари қўлланилди. Касалхона ички грамманфий карбапенемга турғун штаммлари таркибида бета-лактам антибиотикларни парчаловчи нисбатан кенг тарқалган генлари текширилди. Бир кунлик ҳосилалар ДНКси Россиянинг «ИзоГен лаборатория» тайёр тўплами кўрсатмалари асосида ажратиш олинди. Олинган намуналар  $-20^{\circ}\text{C}$  ҳароратда фойдаланилганга қадар сақланди. Генларни ПЦР (Real-Time PCR) усулида, qPCRmix-HS SYBRнинг (evrogen, Россия) bla VIM, bla IMP-1 и bla NDM -1 праймерлари ёрдамида ўрганилди. Карбапенемаза ишлаб чиқаришни таъминловчи генларини (IMP, NDM, VIM) аниқлаш «АмплиСенс® MDR MBL-FL» тўпламлари орқали гибридизационн-флуоресцент детекциялаш йўли билан олиб борилди.

Диссертациянинг «**Касалхона ички инфекцияси кўзгатувчилари турлари спектри, Тошкент шаҳри кўп тармоқли даволаш профилактика муассасаларида уларнинг солиштирма оғирлиги ва асосий кўзгатувчилари бўйича ўн йиллик кузатув**» деб номланган учинчи бобида кўп тармоқли ДПМ КИИси этиологик тузулмаси ретроспектив таҳлили, ҳамда текшириш жараёнида (2004-2013 йй) динамик ўзгаришлари келтирилган. КИИ этиологик тузулмаси ШТЁКРИМ микробиологик текширувлари натижалари асосида олиб борилди. Изланиш жараёнида касалхона ички инфекцияси турли шакли билан оғриган беморлар қони, қорин бўшлиғи ажралмаси, пешоб, жарроҳат ажралмаси, балғам ва шу каби бошқа биологик материаллар ўрганилди.

Мазкур йиллар давомида ШТЁКРИМ турли бўлимлари миқёсида олинган госпитал инфекцияси микробиологик текшируви қўйидаги натижаларни кўрсатди. Беморлардан олинган ҳосилалар шартли равишда 3 гуруҳга – грамманфий таёқчалар (шартли-патоген энтеробактериялар ва кўк-йиринг таёқчаси), граммусбат кокклар (стафилококк, стрептококк ва энтерококклар) ва «бошқалар»га бўлинди (1- расм).



**1-расм. Госпитал инфекция билан оғриган беморлар биоматериалида турли гурух микроорганизмларнинг 2004-2013 йй. оралиғидаги солиштирма оғирлиги**

Бу 3-гурух микроорганизмлар турли йиллар мобайнида ўзаро ўзгариши сезиларли бўлиб, аммо улар орасидан, бирининг иккинчисига нисбатан доимий равишда устун келиши кузатилгани йўқ. Грамманфий микроорганизм турлари кўп йиллик кузатуви таҳлили, улар орасида клебсиеллалар *E.coli* га нисбатан 1,7-2,5 мартаба кўпроқ ажратиб олинганлигини кўрсатди.

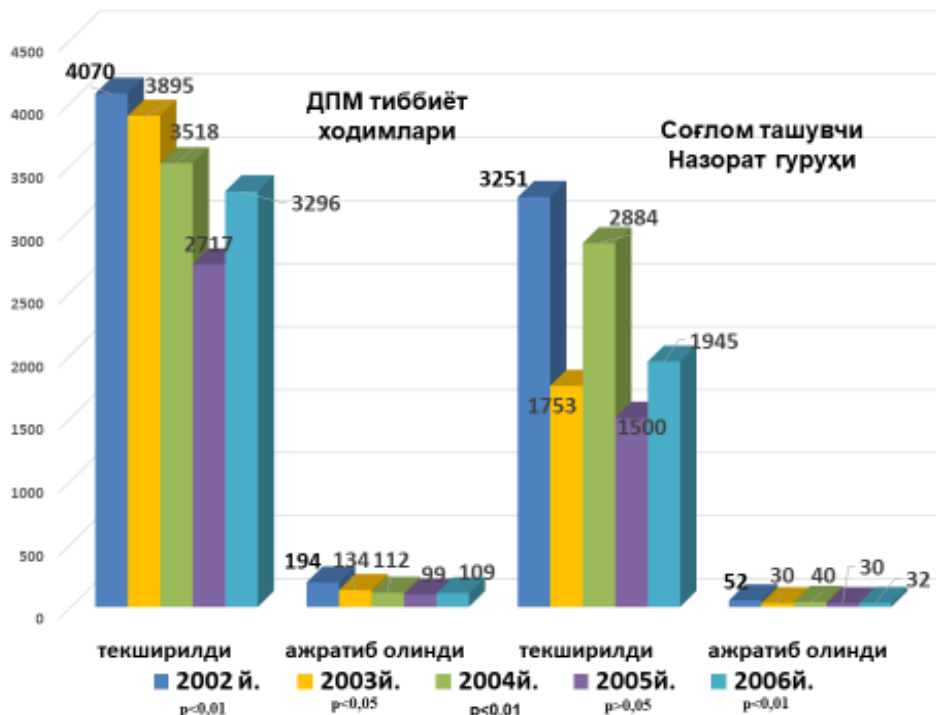
Клебсиеллар орасида *K. pneumoniae* (98,6%) юқори кўрсаткичларга эга бўлиб, *K. oxytoca* эса 1,4% ни ташкил этди. Энтеробактерлар авлоди орасида 80,0%–*E. cloacae* ва 20,0%–*E. aerogenes*лиги аниқланди. Касалхонага ётқизилган беморлар биоматериаларидан олинган *E. coli* 10 йил давомида *P. aeruginosa* каби деярлик бир хил натижаларни берди. Граммусбат кокклар гуруҳи куйидаги микроорганизмларни ўз ичига олиб: стафилококклар авлоди - *S. aureus* ва коагулазаманфий стафилококклар (аксарят юқори титрларда *S. epidermidis* ташкил этди); *Streptococcus* авлоди (*S. pyogenes*) ва *Enterococcus*лардан (*E. faecalis* ва *E. faecium*) иборатлигини кўрсатди. Стафилококклар бу гуруҳ ичида етакчилик қилиб–6565 хосиладан 5906тасини (90%) ташкил этди, шу жиҳатдан , *S. aureus* ва *S. epidermidis*нинг ўзаро нисбати деярлик бир даражада (43,7% ва 46,3%) бўлганлиги аниқланди.

Шу каби изланишлар Тошкент шаҳри 1–кўп тармоқли касалхонасида ҳам ўтказилди. 2015–2016 йй орасида 1029 синама текширилиб, 869 хосила ажратиб олинган. Касалхона бўлимлари орасида солиштирма таҳлили натижалари, жарроҳлик, пульмонология ва куйган беморларни даволаш бўлимларида граммусбат бактериялар биринчи ўринда бўлса, кантида каби кўзғатувчи аксарият ҳолларда пульмонологик беморлар балғамидан ажратиб олинганлиги кўрсатди. Изланишларимиз асосий объектларидан бири бўлган грамманфий бактериялар, юқори концентрацияда пешобдан–урология бўлими беморларидан 72,8%,

ревматология бўлимида 62,5% ҳолатларда ажратиб олинган. Грамманфий гуруҳ бактериялар 233 штаммдан ташкил топди. Бу гуруҳнинг энг катта қисмини *E. coli* қўзғатувчилари (58,8%) ташкил этган бўлса, иккинчи ўринда клебсиелла-энтеробактерлар (29,2%) ва 12% ини шартли-патоген энтеробактериялар (*P. mirabilis*, *Citrobacter* spp. ва бошқалар) ва кўк-йиринг таёқчасидан иборат тўплам ташкил этди.

Диссертациянинг «Бурун-ҳалқум стафилококкларининг госпитал ва ногоспитал штаммлари хусусияти» деб номланган тўртинчи бобида Хоразм вилояти бактериологик лабораторияси 2002-2006 йиллари архив маълумотлари ва шу жиҳатдан, *S. aureus* бурун-ҳалқум изолятларининг тарқалиш ҳолати, ҳамда унинг MRSA вариантлари касалхона ички ва назорат гуруҳи сифатида касалхонадан ташқари соғлом шахслари орасида учраши бўйича маълумотлари келтирилган. Назорат гуруҳини аёллар маслаҳатхонасига биринчи бор мурожат этган хомиладор аёллар ташкил этиб, мажбурий текширувлар қаторида, бир вақтнинг ўзида тилла ранг стафилококк бурун-ҳалқум ташувчилигига ҳам текшируви (ЎзРССВ норматив ҳужжатлари бўйича белгиланган) олиб борилди. Қуйидаги расм олинган натижаларни яққол кўрсатиб турибди (2-расм).

Ишнинг энг аҳамиятли жиҳатларидан бири, бу касалхона ички муҳитида стафилококкнинг MRSA (метициллинрезистент *S. aureus*) вариантларини учраш ҳолатларини аниқлашдан иборат эди. MRSA изолятларининг ДПМ тиббиёт ходимлари бурун-ҳалқумида учраши нисбатан юқори натижаларни берди. Уч йиллик кузатув натижалари (2004-2006 йй.) – ДПМ жарроҳлик бўлими 321 тиббиёт ходимлари бурун-ҳалқумидан олинган тилла ранг стафилококк изолятлари орасидан 44 шахс (13,7%) стафилококкнинг MRSA варианты ташувчиси бўлгани аниқланди.



**2-расм. *S.aureus* MRSA вариантларининг касалхона тиббиёт ходимлари ва соғлом аёллар бурун-ҳалқум ташувчилиги**

Назорат гуруҳи (касалхонадан ташқари) 102 ташувчилари орасида фақат 4 штамм (3,9%) *S. aureus*нинг оксациллинрезистент хилига тегишлилигини кўрсатди. Олинга натижалар, касалхона ичида, касалхонадан ташқари ҳолатларидан фарқли равишда, стафилококкнинг бурун-ҳалқум ташувчилиги нисбатан кўпроқ юзага келиши, шу қаторда, стафилококклар келтириб чиқарувчи касалликларни олдини олиш борасида бу каби кўзғатувчиларни доимий назорат қилиш, ҳамда керакли чора-тадбирларни қўллаш лозимлигини белгилайди.

Стафилококкларнинг 49 ташувчилик MRSA ва 145 MSSA (метициллин сезгир *S.aureus*) штаммлари солиштирма таҳлили, оксациллинга турғунлари сезгирларига нисбатан ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) хосилавий-биохимиявий хусусиятлари жиҳатидан кўпроқ атипиклик намоён қилган. Патогенлик факторлари *in vitro* натижалари MRSA штаммлари MSSA штаммларига нисбатан гемолитик, фибринолизин, лецитиназа ва актив (++++) гиалуронидазани кўпроқ ҳосил қилиши маълум бўлди.

Нобеталактам антибиотикларнинг стафилококкларга таъсирини ўрганиш жараёнида MRSA ва MSSAларнинг линкомицин, клиндамицин ва фузидинга турғунлиги деярли бир хил даражадалиги кузатилди. Изланиш жараёнида бошқа антибиотикларга (рифампицин, левомецетин, ко-тримоксазолу) турғунлиги MSSAга нисбатан MRSAларда 1,5-2 баробар юқори бўлиб, бу натижалар илмий адабиётларда кўрсатиб ўтилган бета-лактам синфидан ташқари бошқа антибактериал дори воситаларига юқори даражада ассоциациялашган турғунлиги тўғрисидаги маълумотларни яъна бир исботидир. MRSAнинг маҳаллий штаммларига нисбатан энг яхши сезувчанлик ванкомицин, фузидин, клиндамицин ва левофлоксацин каби воситаларда кузатилди.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, ДПМ тиббиёт ходимлари бурун-ҳалқум MRSA ташувчилик даражаси юқори бўлиши билан бир вақтда, бу штаммлар полирезистент бўлиб, касалхона ички муҳити учун сезиларли негатив омил ҳисобланади.

Минтақамизда *S. aureus* оксациллинрезистент вариантларининг дезинфектантларга турғунлиги ҳақида маълумотлар деярли учрамайди. MRSA ва MSSAларга дезинфектантларнинг таъсири бўйича изланишлар, маҳаллий дезинфекцияловчи (таркибида  $C_{22}H_{48}ClN$  ва бошқалар бор) маҳсулотлари стафилококкларнинг касалхона ички штаммларига сезиларли бактерицид таъсирини кўрсатиб, микроорганизмларнинг ўлими минимал концентрацияда (0,5%) икки баробар (15 дақиқадан сўнг) тезроқ намоён бўлишини аниқлади. Бундан фарқли равишда, маҳаллий норматив ҳужжатларда кўрсатилган талаблар миқёсида хлораминнинг таъсир даражаси сезиларли сустиги маълум бўлиб, госпитал стафилококкларга унинг бактерицид ва бактериостатик таъсири жуда юқори концентрацияли эритмаларда (3,0% ва 5,0%) 10 дақиқа ичида намоён бўлишини кўрсатди. Шу қаторда, мазкур концентрациядаги хлорамин MRSA ва MSSAларга таъсири турли бўлиб, MRSAнинг турғунлиги нисбатан юқорилиги ( $p < 0,01$ ) хлораминнинг 3,0%ли эритмасида 15 дақиқа экспозиция давомида аниқланди.

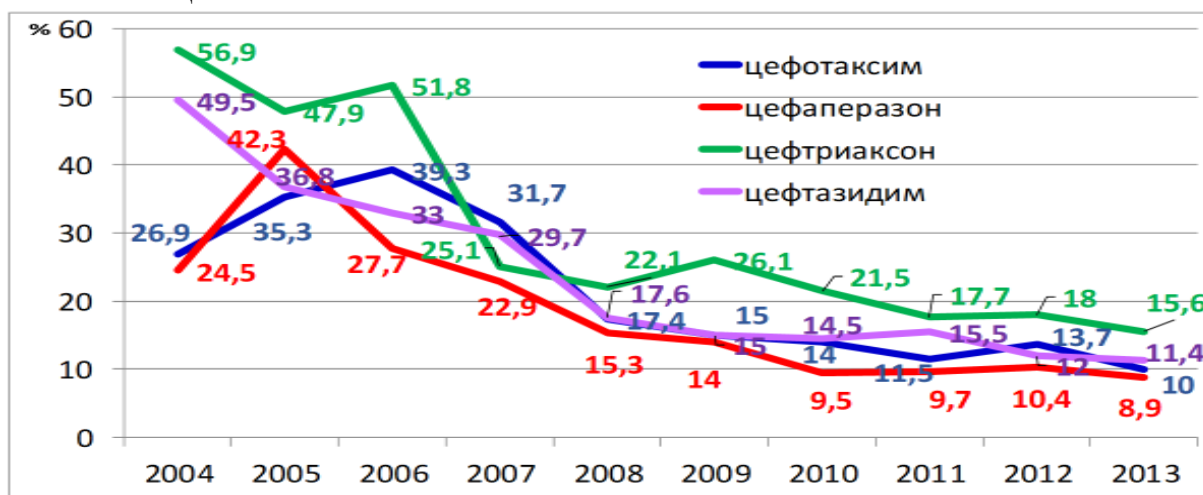


Диссертациянинг «Касалхона ички инфекцияси нисбатан кенг тарқалган грамманфий кўзгатувчилари биологик хусусияти ва уларнинг антибиотикларга турғунлиги» деб номланган бешинчи бобида касалхона ичи инфекцияларини асосий кўзгатувчиларидан бири ҳисобланган *K. pneumoniae*нинг физиологик-биокимёвий хусусиятлари алоҳида ўрганилди. Клебсиелланинг ниҳоятда турғун 170 штамми ажратиб олиниб, Бергининг кенгайтирилган тахлилий тизими бўйича оммабоп ва кам қўлланиладиги тест ва субстратлари асосида изланиш олиб борилди. Назорат сифатида клебсиелланинг 50 ногоспитал штамми (соғлом шахслар нажаси ва бурун-ҳалқум суртмаси) олинди. Олинган натижалар КИИ билан оғриган беморлардан ажратилган клебсиелланинг полирезистент штаммлари ногоспитал штаммларига нисбатан суст ферментлаш хусусиятига эга бўлиб, уларнинг бир қатор асосий дифференциацияловчи хусусиятлари бўйича нотипиклиги, микробиологик диагностика жараёнида хатоликларга олиб келиши мумкинлигини кўрсатди.

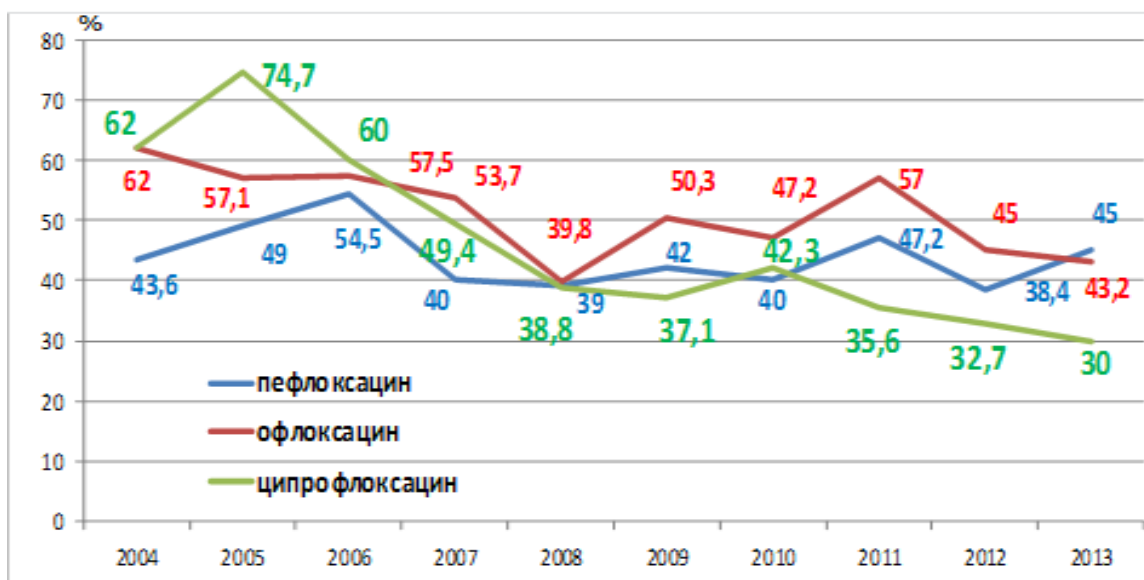
*P. aeruginosa* эса аксарият ҳолларда биологик хусусиятлари бўйича типиклигини кўрсатиб, микробиологик текширув жараёнида қийинчиликлар келтириб чиқармади.

Граманфий кўзгатувчилар орасидан антибиотикларга турғунлик масаласи бўйича асосий аҳамият клебсиеллаларга ажратилган бўлиб, бизнинг натижаларимиз (3 боб) бўйича КИИ келтириб чиқариши жиҳатидан биринчи ўринни эгаллагани белгиланган.

Клебсиеллаларнинг оммабоп антибиотиклар бўйича антибиотикограммаси қуйидаги 4,5 -расмларда келтирилган. Кўриниб турибдики, охириги 10 йил давомида *K. pneumoniae* госпитал штаммлари турғунлиги ўрганилган турли антибиотиклар бўлимиш – беталактам (3-авлод 4 цефалоспоринни қўшган ҳолда), фторхинолонларга йиллар давомида ортиб борган. Бу билан бир вақтнинг ўзида, клебсиеллаларнинг аминогликозидларга ҳам турғунлигининг ортиши, назаримизда, антибиотикларнинг кенг ва нораціонал қўлланилиши, ҳамда госпитал штаммлари орасида мобил генетик элементларнинг жадал алмашинуви билан боғлиқ.

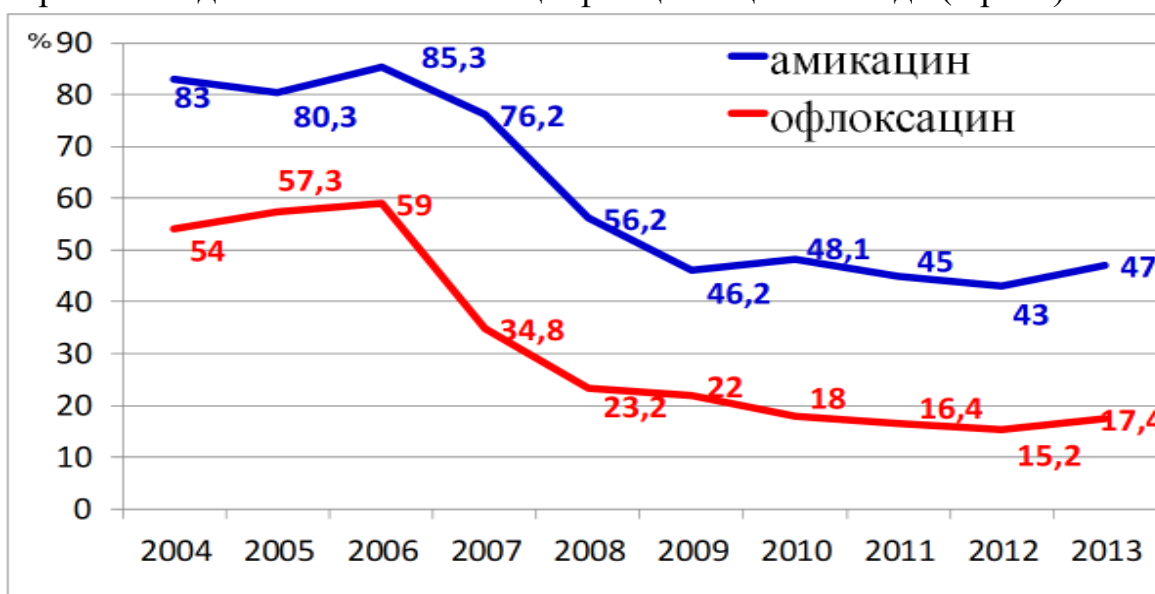


4-расм. *K. pneumoniae* госпитал штаммларининг цефалоспоринларга турғунлиги



**5-расм. K.pneumoniae госпитал штамларининг фторхинолонларга турғунлиги**

E. coli нинг касалхона ички штамлари клебсиелларга нисбатан кўпроқ сезгирлиги маълум бўлди. 3- авлод цефалоспоринларга E.coli сезгирлигини динамик тарзда сусайиши кузатилмаган бўлсада, аммо улар орасидан цефеперазонга қисман пасайганлиги аниқланди. Шу билан бир қаторда, E. coli га қарши энг фаол антибактериал воситалардан ҳисобланган амикацинга жадал, ҳамда офлоксацинга биринчисига нисбатан камроқ сезгирлигининг йиллар мобайнида пасайиши албатта ҳавфли ҳолат ҳисобланади (6-расм).



**6-расм. E. coli госпитал штамларининг амикацин ва офлоксацинга сезгирлиги**

Кўп йиллик грамманфий госпитал энтеробактериялар (клебсиелла, эшерихия, энтеробактер, цитробактер, протей) ретроспектив таҳлил натижаларига хулоса қилиб айтиш мумкинки, антибиотиклар ичида энг фаол деб амикацин, ципрофлорксацин, ҳамда, нисбатан камроқ ҳолларда цефтриаксон

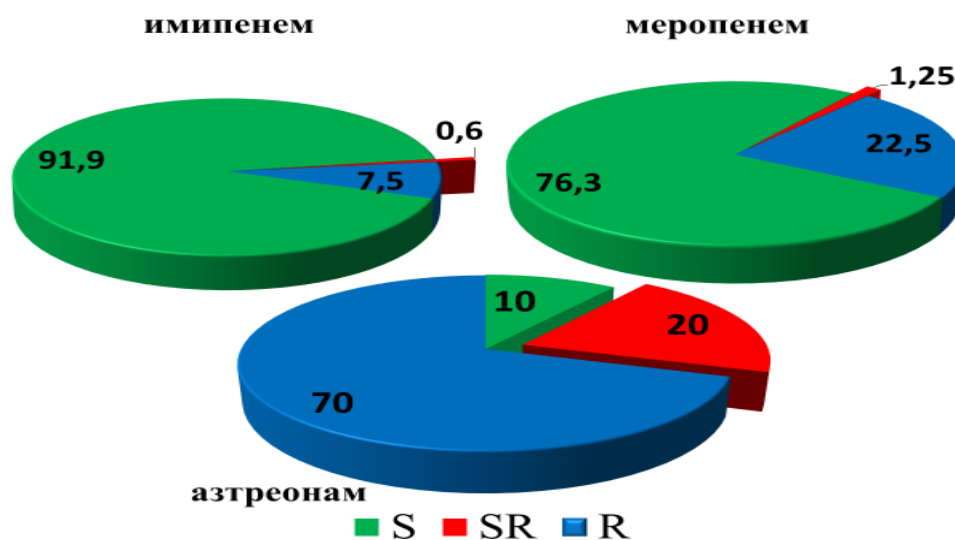
таъсир этган.

*P. aeruginosa* КИИ кўзгатувчилари қаторида катта аҳамиятга эга ҳисобланади. Кўп тармоқли касалхона ички инфекцияси этиологиясини кузатиш давомида *P. aeruginosa* асосий кўзгатувчилари каби етакчи бўлмаган бўлсада, шу клиниканинг алоҳида бўлимлари – абдоминал, куйган беморлар бўлими ва жарроҳлик реанимацияси миқёсида баъзи йилларда юқори 30,5% дан 52,8% гача, *K. pneumoniae* каби кўрсаткичларни эгаллаб, етакчи ўринлардан бирида бўлди.

*P. aeruginosa*нинг ШТЁКРИМ 2004-2008 йиллари орасидаги антибиотикограмма бўйича архив маълумотлари ўрганилиб, 2010-2011 йиллар орасида 160 штамм алоҳида текширув учун олинди. Бу хосилалар аввали текширилмаган бир қатор – колистин, полимиксин, карбапенем (имипенем, меропенем), азтреонам, 4 - авлод цефалоспорини бўлмиш цефепим ва ингибитор ҳимояланган беталактам антибиотик воситаларига текширилди.

*P. aeruginosa*нинг антибиотик турғунлиги динамикаси кузатув натижалари, уларнинг кузатувнинг бошида кучли таъсир қилганлиги, ҳамда кўк-йиринг таёқчаси воситаларидан бири ҳисобланган амикациндан фарқли равишда гентамицинга нисбатан кам (71,7%, 77,4%, 85,4% сезгир) ўзгариб, кейинги йилларда сезиларли даражада пасайиб, 2013 йили 34%ни ташкил этди. Текширилган уч фторхинолонлар орасидан ин витро энг яхши натижа бергани ципрофлоксацин бўлиб, офлоксацинга нисбатан эса 2007 (44,2%) ва 2013 (18,3%) йилларда яққол пасайиши кузатилди.

Карбапенемлар орасида имипенем (91,9%) энг самарали бўлиб, меропенемга нисбатан (76,3%) пастроқ натижаларни берди. Кўк йиринг таёқчасининг азтреонамга турғунлиги -70% штаммлар сезгир, 20% ўрта турғун ва фақат 10% хосилалар сезгир бўлиши ноодатий ҳолдир (7-расм).



**7-расм. *P. aeruginosa*нинг карбапенемлар ва азтреонамга сезгирлиги**

Текширув жараёнида 4-авлод цефалоспоринлардан бўлмиш цефепим кам фаол бўлиб, *P. aeruginosa*нинг 75,6% турғунлиги аниқланди. Маълумки, 3-авлод цефалоспоринлар ичидан фақат цефтазидим кўк-йиринг таёқчасига нисбатан

фаол ҳисобланади. Изланиш натижалари бу воситага нисбатан йиллар давомида 28,5% дан 2008 йилда 0,6% гача 2011 йилда, ҳатарли даражада пасайиши кузатилганлигини кўрсатди. Барча текширилган ингибитор-ҳимояланган беталактамларга (амоксциллин-клавуланат, тикарциллин-клавуланат, цефтазидим-клавуланат ва цефаперазон-сульбактам) кўк йиринг таёқчаси турғун бўлиб, 96,9%-88,7% ни ташкил этди. Шу билан бир қаторда, *P. aeruginosa* касалхона штаммлари колистин 93,8% ва полимиксин Вга 91,9% нисбатан юқори сезгир деб топилди.

Шу билан бирга, мазкур бобда Биринчи Тошкент шаҳар касалхонаси юзасидан изланишнинг охириги йилларида (2015-2016йй.) грамманфий патогенларнинг бета-лактам антибиотикларини гидролизловчи ва бу билан боғлиқ турғунлик бўйича олинган натижалар келтирилган. КСБЛ ва карбапенемаза ишлаб чиқатувчи ҳосилалар ажратишнинг EUCAST(2014 й.) тавсиялари доирасида скрининг усуллари модификацияланди. Клиник беморларда 2015-2016 йй. давомида жами 144 *E.coli*, ҳамда *Klebsiella-Enterobacter* авлодларидан ташкил топган, нисбатан камроқ миқдорда-81 штаммлари гуруҳи ажратиб олинди. *E. coli* 40 (27,8%) ҳосилалари скрининг натижаларини мусбат бериб, бу уларни КСБЛ ёки карбапенемаза ишлаб чиқариши мумкинлигидан далолат беради. *Klebsiella-Enterobacter* гуруҳи кўрсаткичлари нисбатан паст бўлиб –9 штаммни (11.1%) ташкил этди.

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, энтеробактерияларнинг 225 штаммларидан 21,7%и (49 ҳосила) турли беталактамазалар ишлаб чиқиши тахмин қилинди. Скрининг юзасидан илмий изланишлар давомида энтеробактерияларнинг аксарияти ЦП 3-авлоди ва эртапенемга турғун бўлиб, бу каби дори воситаларнинг маҳаллий патогенларга таъсир кучининг ниҳоятда пастлигини кўрсатди.

*E.coli* госпитал штаммларининг антибиотикларга турғунлиги хусусиятларини кенгроқ ўрганиш натижасида, ЦП 3-авлоди ва карбапенемларга турғунлик қаторида, изолятларнинг 94,8% азтреонамга, фторхинолон (75,5% дан 82,5%гача), 33,0% ҳолатда хлорамфениколга ҳам сезгирлиги жуда пастлиги белгиланди.

Барча дори воситалари ичида ичак таёқчасига фосфомицин, тикарциллин ва нетилмицин каби антибиотиклар 91,5%, 85,9% ва 77,2% кўрсаткич билан энг самарадор деб аниқланди. Илмий иш доирасида, касалхона беморларидан ташқари 42 нафар соғлом кўнгиллилар *E. coli*нинг резистент штаммлари ичак ташувчилигига текширилди. Асосий хусусиятлари бўйича *E. coli* турғун штаммларига ўхшаш бўлган микроорганизмлар, модификацияланган 6 антибиотикли усул билан юқоридаги каби текширилди. Улар ичидан 95,2% штаммлар КСБЛ ишлаб чиқариши, ҳамда карбапенемаза ажратиши бўйича эса, соғлом ташувчиларда юқори кўрсаткични кўрсатиб - 42,9% ни ташкил қилди. Бу каби натижалар ажратиб олинган ҳосилаларнинг худудимизга хос хусусиятларга эга эканлигини кўрсатади.

*P. aeruginosa*нинг 160 госпитал штаммлари орасидан 20 (12,5%) ва энтеробактерияларнинг 5 штамми металлбеталактамаза ферментлари ишлаб

чиқаради деб тахмин қилинган, ҳамда фенотипик усул билан тасдиқланган ҳосилалари бу каби хусусиятни белгиловчи генларини (МБЛ-генлари VIM, IMP-1, NDM-1) ўрганиш мақсадида ажратиб олинди. Мазкур штаммлар ПЦР-типлаш ёрдамида турғунлик генлари қуйидаги праймерлар ёрдамида ўрганилди: VIM, IMP-1, NDM-1. Генларни аниқлашда махсус дастурлардан фойдаланилди [www.bio.bsu.bu/molbiol/oligocol.html](http://www.bio.bsu.bu/molbiol/oligocol.html). Иш жараёнида праймер ва зондлар учун тегишли ҳароратлар танланиб, изланиш давомида оптималлаштирилди. [www.inSilico.ehu.es/PCR/](http://www.inSilico.ehu.es/PCR/) дастури ёрдамида ПЦР амплификацияси ўтказилди. ПЦР-типлаш натижалари юзасидан, жами олинган грамманфий бактериялар (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) VIM, IMP-1, NDM-1 генларининг турли хил комбинациясига эга бўлгани аниқланди. Нисбатан кўпроқ VIM+IMP-1 генлари комбинацияси аниқланган. Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, ПЦР-типлаш натижалари танланган барча штаммлар МБЛ гени ташувчилигини кўрсатди ва бу эса грамманфий госпитал штаммларининг меропенем ва имипенем билан бирга барча β-лактама антибиотикларга турғунлигини тушуниш учун асос бўлади.

Диссертациянинг «**Энтеробактерия, НФГБ, шартли-патоген вибрионлар учун жадал ва содалаштирилган тест-тизимлари ишлаб чиқиш**» деб номланган олтинчи бобида бактерияларнинг биохимиявий хусусиятларига (Берги, 2004) асосланган турли токсонамик гуруҳдаги тиббий аҳамиятга эга ичак гуруҳи вакиллари, НФГБ ва шартли-патоген вибрионларга мўлжалланган уч тўплам тест-тизимлари бўйича маълумотлар келтирилган. Бу учун асос бўлиб бир жиҳатдан юқорида келтирилган микроорганизмларнинг классификациядаги ўрнини ўзгариши бўлса, башқа жиҳатдан шартли-патоген бактерияларнинг баъзиларини инсон инфекцияларида аҳамиятининг ортиб боришидир.

Энтеробактерияларнинг кўп авлод ва турлари ичида дифференциаллаш тизимига киритилган 24 токсонамик бўлиб, улар орасидан клиник аҳамиятга эга-1 авлод, 1 авлод ости, 20 тур ва 2 серовар мавжуд. Салмонеллалар орасида – асосий авлодоти серовари *Salmonella enterica*, инсон ва ҳайвонларда касаллик келтириб чиқариб (*S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* ва бошқалар)-биохимиявий хусусиятлари жиҳатидан жуда ўхшаш. Аммо *S. Typhi* ва *S. Paratyphi A* бир биридан сезиларли фарқ қилиб, шу авлодоти вакиллари кескин ажралиб туради. *Shigella* авлоди турлари деярли бир биридан фарқ қилмаганлиги сабабли, таклиф этилган тизимда бир авлод вакили сифатида кўрсатилган. Тизимга 20 тур киритилган бўлиб, бу шартли-патоген энтеробактериялар инсон инфекцияларида аҳамиятлидир (эшерихия, клебсиелла, протей ва бошқалар).

Аввал *Vibrio* авлодига мансуб бўлган *Plesiomonas shigelloides* бу оиланинг янги тури бўлиб киритилди. Плезиомонадаларнинг *Enterobacteriaceae* оиласига киритилиши нафақат генетик ўхшаш бўлгани, балки инсон патологияларида (ўткир ичак инфекцияси (ЎИИ), менингит, панкреатик абсцесслар, кўз инфекциялари ва бошқалар) ўрни ортиб бораётгани ҳам сабаб. Барча энтеробактериялардан уларни оксидаза бериши ва инозитни ферментлаши каби ажратиб турадиган бу тестлар ҳам тизимга киритилган.

НФГБ лар тизимига кўк йиринг таёқчаси, *Acinetobacter*нинг икки тури - А.

calcoeticus ва *A. baumannii*, ҳамда кам таниш бўлган *Burkholderia cepacia* ва *Stenotrophomonas maltophilia* (иккиси ҳам аввал *Pseudomonas* авлодига тегишли) киритилган. ЖССТ ва СДС охириги хабарларида бу каби микроорганизмлар замонавий инфектология нуқтаи назаридан “муаммоли” бактериялар қаторига киритилган. *Vibrio* авлоди бошқа ўхшаш грамманфий таёқчалардан 5 тест ёрдамида фарқланади; бу ишнинг давоми сифатида ЎИИ (*V. parahaemolyticus*), юмшоқ тўқима инфекцияси, бактеремия, септицемия (*V. vulnerris*, *V. alginolyticus*) кўзгатувчилари ҳисобланган шартли-патоген вибрион турлари дифференциацияси таклиф қилинади. Сигнал тест-тизимлари барча босқичлари баён этилиб, ҳар хил тестлар учун турли қоғоз ташувчилари, стерилизация ва сақлаш, турли хил ингредиентлар билан дискларни шимдириш каби маълумотлар кўрсатилган. Барча тестлар сезувчанлик ва спецификлиги юқори бўлиб, индикатор АТСС коллекцияси махсус эталон штаммлари ёрдамида (*E. coli* 25922; *P. Aeruginosa* 27853), ҳамда ЎзРЭМЮКИТИ қошидаги Миллий музей коллекцияси, лозим бўлганда ёввойи штаммлар ёрдамида назорат қилинган. Мазкур дискли усул, ингредиентларнинг оптимал танланиши ва микроорганизмлар сонининг юқорилиги ҳисобига бир неча соатлардан сўнг натижалар олинишига сабаб бўлади. Суюқ ва ярим суюқ синамали классик усулларни дискли усул билан солиштириш, таклиф этилган синаш усули сифати жиҳатидан қолишмай, баъзи тестларда ҳатто устунлиги статистик маълумотлар билан тасдиқланди. Тайёрланган тест-тизимлари икки йирик бактериологик лаборатория қошида (ЎзРЭМЮКИТИ ва Тошкент шаҳри Давлат Санитария Эпидемиология Назорати Маркази) текширувдан ўтказилди ва ижобий натижалар олинди.

Индикатор дисклар устунлиги: Юқори иқтисодий самарадорлиги – классик усуллари ва чет эл индикатор тизимлари ёрдамида текшириш бир неча бор қиммат (1,6 дан то 18, 7 маротаба); энтеробактериялар индикацияси бўйича тезкор ижобий натижалар 6 соат, кўпи билан 8 соат ичида олинади;

лаборатория шароитида озиқа муҳитлари тайёрлаш, кўп ингредиентларни ушлаш, стерелизация каби ходимлар кўп вақтни олувчи ишлардан озод этади; ишлашда ва ташишда қулай; махсус сақлаш шароитларини талаб этмайди; алоҳида тестлар шаклида чиқарилиши, анализ жараёнида манёвр қилиш имконини беради.

Мазкур энтеробактериялар учун мўлжалланган тест-тизими Технологик регламенти ишлаб чиқилган. Бу тезкор қоғозли тест-тизими технологик регламенти махсус лицензияси бор фирма ёки корхоналар ишлаб чиқиши учун имкон бериб, келажакда республикамиз бактериологик лабораториялари (СЭХ, ДПМ, хусусий, ветеринар ва бошқалар) кундалик амалиётида ишлатилиши мумкин.

## ХУЛОСА

«Касалхона ички инфекцияси муаммоли бактериал патогенлари: уларнинг биологияси ва антимикроб дори воситаларига турғунлиги» мавзусидаги докторлик диссертация бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Кўп тармоқли Шошилиш тиббий ёрдам кўрсатиш Республика илмий маркази касалхона ички инфекцияси ретроспектив таҳлили (2004-2013), 51,3% ҳолатларда кўзгатувчи сифатида граммусбат кокклар (аксарият ҳолларда *S.aureus* 43,7% ва 46,3% *S.epidermidis*), 44,8% грамманфий бактериялар, улар орасидан барча йилларда *K.pneumoniae* юқори кўрсаткичда (57,7%) бўлгани аниқланди. Тошкент шаҳри 1-чи кўптармоқли касалхонаси натижалари 54,8% граммусбат, 29,4% грамманфий микроорганизмлар ва 15,8% замбуруғлар ташкил қилганлигини кўрсатди.

2. Кенгайтирилган диагностик тизимлар ёрдамида *K.pneumoniae* нинг полирезистент госпитал 170 ва 50 ногоспитал штамлари биологик хусусиятларини текшириш, госпитал штамлари бир қатор биохимиявий жиҳатларида– лизиндекарбоксилаза, маннитни ферментлаш ва цитратни қайта тиклаши сустиги аниқланди ( $p < 0,05$ ).

3. *S. aureus* даволаш-профилактика муассаси тиббиёт ходимлари бурун-ҳалқум ташувчилиги, назорат учун олинган гуруҳга (ДПМдан ташқари соғлом аёллар) нисбатан юқори 3,7% ва 1,6%ни ( $p < 0,01$ ) ташкил этиб, тиббиёт ходимлари изолятлари нисбатан кўпроқ оксациллинга турғун MRSA вариантларига тегишли бўлиб, 13,7% ва 2,6% га эга бўлди ( $p < 0,01$ ).

4. Стафилококкларнинг MRSA (49 штамм) ва MSSA (145 штамм) вариантлари ўртасида сезиларли фарқ аниқланиб, MRSA лар MSSAга нисбатан кўпроқ ( $p < 0,05$  ва  $p < 0,01$ ) қуйидаги патогенлик ферментларини ишлаб чиқарди – фибринолизин, гемолизин, гиалуронидаза, лецитиназа. Бир қатор ҳосилавий ва биокимёвий хусусиятлари бўйича атипик бўлиб, бир вақтнинг ўзида бета-лактама антибиотикларидан ташқари, бу гуруҳга тегишли бўлмаган бошқа антибиотикларга (эритромицин, ципрофлоксацин, доксициклин ва левофлоксацин,  $p < 0,05$  ва  $p < 0,01$ ) ҳам турғунлиги билан ажралиб турди. Регионимиз корхонаси маҳаллий дезинфектантлари MRSA ва MSSA вариантларига бир хил минимал концентрация ва экспозицияда (0,5%, 15 минут), хлораминдан фарқли равишда (фақат юқори 3% ва 5% концентрацияда) бактерицид таъсири кузатилди.

5. Энтеробактерияларнинг ўн йиллик ретроспектив таҳлили *K. pneumoniae* нинг турли синф ва гуруҳ антибактериал дори воситаларига нисбатан сезгирлиги йиллар сайин тушиб бораётгани, айниқса бу 3- авлод цефалоспоринлари орасида кўзга ташланиб, цефтриаксонга 56,7% дан 21,5% гача, цефтазидимга 49,5%дан 14,5%гача, цефеперазонга 24,5% дан 9,5%гача, цефотаксимга 26,9 дан 14%гача тушганлиги аниқланди. Фторхинолонлар орасидан самарадолиги сезиларли камайган ципрофлоксацинга сезувчанлик – 62,0% дан 35,4%гача, аминогликозидлар орасидан амикацин эса – 78,1% дан 43,0%гача тушганлиги маълум бўлди. *E.coli* сезгирлиги амикацинга 83,0% дан

48,1%гача ва офлоксацинга 54,4% дан 18,0%гача тушганлиги кузатилди.

6. *P. aeruginosa* нинг антибиотикограммаси ўн йиллик ретроспектив таҳлили бу кўзгатувчининг сезгирлиги йиллар мобайнида паст бўлиб, сўнги йилларда амикацин (71,9% дан 39,0%гача), офлоксацин (56,3% дан 23,3%гача) каби антибиотикларга сезиларли пасайгани белгиланди.

*P. aeruginosa* 160 госпитал штаммлари (2011й.) аввал ишлатилмаган антибиотикларга сезгирлигини аниқлаш натижалари колистин (93,8%), имипенем (91,9%) ва меропенем (76,3%) каби воситалар эффективлигини кўрсатди. Цефепимга нисбатан 21,3%, азтреонамга 10,0% штаммлар сезгирлиги аниқланди. *P. aeruginosa* деярли барча ингибиторхимояланган беталактамазларга турғун бўлгани кузатилган.

7. Комбинацияланган ингибиторли дискларни қўллаш 21,7% энтеробактериялар турли хил беталактамазалар ишлаб чиқаришини кўрсатди. Улар ичидан металл-бета-лактамазалар 28,0%, металл-бета-лактамаза карбапенемаза билан бирга 8,0% ва 4,0% штамм клебсиеллалар фақат карбапенемаза хосил қилиши аниқланди.

8. Диск-диффузион, ҳамда ингибиторли комбинацияланган дисклар усули ёрдамида грамманфий госпитал штаммларининг (2015-2016 йй.) эртапенем ва азтреонамга юқори турғунлиги аниқланиб, уларни (EUCAST, 2014 й.) «алоҳида» фенотипларга мансублилиги ва келажақда чуқур ўрганишни таълаб этиши белгиланди.

9. ПЦР-типлаш натижалари юзасидан, жами фенотипик усул билан бета-лактамаза ишлаб чиқаришда шубҳаланган 25 грамманфий бактерияларида (*E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) VIM, IMP-1, NDM-1 генларининг турли хил комбинациясига эга бўлгани тасдиқланди. Нисбатан кўпроқ VIM+IMP-1 генлари комбинацияси аниқланган.

10. Клиник аҳамият касб этган ичак гурухи вакиллари (24 таксон ва 14 тест), нофермент грамманфий бактериялар (4 тури ва 5 тест) ва шартли-патоген вибрионлар (3 тур ва 9 тест) индикацияси учун тест тизимлари ишлаб чиқилди. Ҳар бир тизим учун турли субстратлар (углевод, аминокислота ва бошқалар) билан қоғозли тест-ташувчилари тайёрланди. Барча тестлар сезгирлиги, спецификлиги жиҳатидан юқори бўлиб, индикация вақтини 18–24 соатдан 6–8 соатгача тезлаштириб, классик усуллардан устун, ҳамда сезиларли иктисодий самарга эга-моддий ҳаражатни 14 ва ундан ортиқ даражада камайтиради.



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ  
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

Для служебного пользования  
количество копий \_\_\_\_\_

**ШАДМАНОВА НАРГИЗА АБИТОВНА**

**НАИБОЛЕЕ ПРОБЛЕМНЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЫ  
ГОСПИТАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: ИХ БИОЛОГИЯ И  
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

**03.00.04 - Микробиология и вирусология**

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

**ТАШКЕНТ– 2020**

**Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2017.1.DSc/Tib21**

Диссертация выполнена в Тошкентском институте усовершенствования врачей.

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

**Научный  
консультант:**

**Исхакова Халида Ильхамовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные  
оппоненты:**

**Нурузова Зухра Абдукадировна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Эшбоев Эгамберди Хусанович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Нуриддинова Нозима Рамизовна**  
доктор медицинских наук

**Ведущая организация:**

**Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_\_ часов на заседании разового Научного совета DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, город Ташкент, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Республиканском научном центре иммунологии (зарегистрирована за №\_\_\_\_\_) (Адрес: 100109, Ташкент, ул. Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25)

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

**Л.Н.Туйчиев**

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

**Н.У.Таджиева**

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

**Б.М. Таджиев**

Председатель разового научного семинара при разовом научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Во всем мире наблюдается неуклонная тенденция к росту числа заболеваний с госпитальной инфекцией (ГИ) и увеличение количества больных, как в развитых, так и в развивающихся странах. В глобальном масштабе инфекционные заболевания, в том числе «... рост числа внутрибольничных инфекций, их тяжесть и снижение качества жизни пациентов стали одной из медицинских и социальных проблем»<sup>1</sup>. Согласно данным современной медицине, ГИ обладает способностью очень быстро передавать гены патогенности и резистентности близкородственным микроорганизмам. Кроме этого, постоянный селективный прессинг антибиотиков в внутрибольничной среде, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, приводит к более широкому распространению и быстрой эволюции новейших механизмов резистентности в медицинских учреждениях. В связи с этим, применение современных методов своевременной и ранней диагностики ГИ, улучшение процессов лечения и профилактики, предотвращение случаев летального исхода остаются приоритетными направлениями в научных исследованиях.

Во всем мире проводятся ряд исследований по достижению эффективного лечения с изучением устойчивости проблемных бактериальных патогенов внутрибольничных инфекций к противомикробным препаратам. В связи с этим, на основе ретроспективного анализа этиологии внутрибольничных инфекций в стационарах проведена оценка значимых внутрибольничных возбудителей, носоглоточных изолятов MRSA вариантов патогенных стафилококков среди медперсонала клиники, биохимических свойств MRSA и MSSA штаммов, факторов патогенности и резистентности к антибактериальным препаратам. Определение биохимического профиля *K. pneumoniae* как основного возбудителя ГИ, а также, сравнительное изучение с внебольничными изолятами, анализ динамики устойчивости к современным антибиотикам, выявление ряда ферментов, разрушающих бета-лактамы антимикробные препараты у госпитальных штаммов клебсиелл имеет большое практическое значение.

На сегодняшний день в республике особое внимание уделяется совершенствованию систем социальной защиты и здравоохранения, включая изучение биологии различных патогенов и их устойчивости к антибактериальным препаратам. Стратегии развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах по пяти приоритетным направлениям охватывает вопросы по «... повышение удобства и качества специализированных медицинских услуг, реформирование системы экстренной помощи»<sup>2</sup> для поднятия уровня

---

<sup>1</sup> Ортенберг Э.А., Ю.Э. с соавт. Карбапенемы в многопрофильном стационаре: некоторые клинические и экономические аспекты. // КМАХ. 2014.- 16(1). -С.33-38.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № ПФ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

оказания медицинских услуг на новый уровень. В связи с этим, повышение эффективности лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в частности, снижение случаев госпитальных инфекций и оптимизация антибиотикотерапии требует отдельного внимания.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан: № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.**

Научные исследования по изучению биологии и резистентности к антимикробным препаратам наиболее проблемных бактериальных патогенов госпитального происхождения проводятся на базе ведущих мировых центров и высших учебных заведений, в том числе: American Society for Microbiology (США), Newcastle University; British Society for Antimicrobial Chemotherapy (Великобритания), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Швейцария), University of Sydney (Австралия); Yonsei University (Южная Корея); Wayne State University (США); European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (Швейцария), Научно-методический центр по мониторингу антибиотикорезистентности Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию создан на базе Смоленской государственной медицинской академии (Россия), Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Республики Узбекистан (Узбекистан).

В мире проводятся ряд научных исследований по изучению устойчивости к антибиотикам проблемных бактериальных патогенов, предупреждению развития госпитальных инфекций и получены научные результаты, включая следующие: обосновано влияние мобильных генетических элементов *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli* при развитии госпитальных патологий в больничной среде (University of Sydney (Австралия); доказано наличие генов резистентности к карбапенемам ряда патогенных микроорганизмов в сточных водах городских клиник Индии (Newcastle University (Великобритания); оценена особая роль

---

<sup>3</sup> Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации произведен по следующим источникам: [www.who.int](http://www.who.int); [www.asm.org](http://www.asm.org); [www.bsac.org.uk](http://www.bsac.org.uk); [www.escmid.org](http://www.escmid.org); [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov); [www.bu.edu](http://www.bu.edu); [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu); [www.antibiotic.ru](http://www.antibiotic.ru); [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de); [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov); [www.fda.gov](http://www.fda.gov) и другие.

*Acinetobacter* spp. устойчивости к противомикробным препаратам приназокомиальных инфекциях и ряд характеристик устойчивости (Yonsei University (Южная Корея); было обнаружено, что широкий спектр гидролизуемых  $\beta$ -лактамаз относительно часто встречается среди внутрибольничных патогенов (National Committee for Clinical Laboratory Standards, Clinical and Laboratory Standards Institute (США); обоснован широкий спектр антимикробной устойчивости проблемных бактериальных патогенов как возбудителей внутрибольничных инфекций (Институт повышения квалификации врачей (Узбекистан))).

В настоящее время проводятся ряд исследований, направленных на повышение эффективности современных аспектов и предотвращения механизмов устойчивости проблемных бактериальных патогенов к противомикробным препаратам, в том числе по следующим приоритетным направлениям: определение фенотипических и генотипических видов резистентности микроорганизмов; микробиологический мониторинг устойчивости к химическим веществам; разработка комплексных и эффективных подходов контроля по снижению микробной резистентности на основе комплексных и целевых программ; совершенствование разработок по экспресс методам диагностики данных патогенов. Кроме того, были разработаны новые эпидемиологические подходы для обеспечения микробиологической безопасности, направленные на предотвращение и сокращение ГИ. Проводятся научные работы на основе гено-молекулярных методов по изучению специфических ферментов, расщепляющих  $\beta$ -лактамы антибиотики, являющихся основой лечения в практической сфере.

**Степень изученности проблемы.** На сегодняшний день резистентность УПЭ и синегнойной палочки в основном связано за счет производства ферментов гидролиза ими к бета-лактамам антибиотикам (Мудрак Д.Е., 2010; Сухорукова М.В. в соавторстве, 2014). УПЭ способны к продукции более 500 вариантов беталактамаз расширенного спектра (БЛРС), разрушающих все беталактамы (пенициллины, цефалоспорины 1-4-го поколений), кроме карбапенемов (меропенема, имипенема, эртапенема), для определения которых предложены генотипические и фенотипические методы. (Кузнецова М.В., 2013; Ортенберг Э.А. в соавторстве, 2014; Сухорукова М.В., в соавторстве.,2014; Шевченко О.В., в соавторстве, 2015; Эйдельштейн М.В. в соавторстве, 2012). В мировой литературе много работ посвящено наиболее проблемным или полирезистентным возбудителям госпитальных инфекций - стафилококкам, условно-патогенным энтеробактериям (УПЭ) – клебсиеллам, эшерихиям и др.), синегнойной палочке, энтерококкам (Sievert D.M., et al., 2013; Nabet C. et al., 2014; Toval F. et al., 2014; Kumar M., et al., 2016). «Проблемными» их называют из-за все более широко распространяющейся резистентности ко многим современным антибактериальным препаратам и среди них, относящихся к классу беталактаманых антибиотиков и частой ассоциированной устойчивости к другим группам препаратов. (Doctors Find, 2014; Drougka E., 2014;

Magilorakos A.P. et al, 2012; Nathwani D. et al., 2014; Tong S.Y. et al., 2015; Tzouvelekisa L. S. et al., 2012). Отдельно рассматриваются вопросы носоглоточного носительства *S.aureus* среди медперсонала, значению энтерококков при некоторых инфекциях (ангиогенных и др.). (Hernandez Diana, R., 2016; Mermel L.A. et al., 2011; Smyth D.S. et al., 2012; Weira S.et al., 2012).

Указанные выше важные аспекты проблемы ГИ у нас в Узбекистане практически не исследовались. В предыдущие годы в стране проводились эпидемиологические исследования ГИ только в родовспомогательных учреждениях (Маматкулов И.Х., в соавторстве, 1997; Бахрамова Р.А. в соавторстве, 2000), отдельные работы были посвящены MRSA – стафилококкам (Баженов Л.Г. в соавторстве, 2005; Нуралиев Н.А. в соавторстве, 2008) и внутрибольничным клебсиеллам (Баженов Л.Г. в соавторстве, 2009), однако дальнейшего развития эти исследования не получили.

Совершенная и быстрая диагностика возбудителей ГИ в Узбекистане является важной частью повседневной практики бактериологов. Подготовленные питательные среды и системы экспресс-тестирования (лак, пластмассы, бумажные полоски и т.д.), предназначенные для идентификации биохимических свойств бактерий, производятся только за рубежом, а себестоимость - очень дорого. В этой связи экспресс метод определения ферментативных свойств клинически важных грамотрицательных бактерий на тест-системах местного производства не проводился.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей № 02090010 «Влияние инфекционных, гигиенических, техногенных, экологических факторов на здоровье населения» (2010-2015гг).

**Цель исследования** является оценка биологических особенностей и антибиотикорезистентности наиболее распространенных нозокомиальных патогенов и пути оптимизации их идентификации.

**Задачи исследования:**

определить наиболее значимые нозокомиальные патогены на основе ретроспективного анализа этиологии ВБИ в многопрофильной больнице г. Ташкента;

выявить носоглоточное носительство MRSA вариантов патогенных стафилококков у медицинского персонала, а также провести сравнительную идентификацию биохимических, патогенных свойств и резистентности к антибактериальным препаратам MRSA и MSSA штаммов;

выявить биохимический профиль *K. pneumoniae* как самого частого грамотрицательного возбудителя госпитальных инфекций в местных условиях и сопоставить эти результаты с внебольничными изолятами клебсиелл;

провести анализ многолетней динамики с оценкой устойчивости госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий к современным антибактериальным средствам;

выявить продукцию бета-лактамаз, карбапенемаз и металл-бета-лактамаза у госпитальных штаммов энтеробактерий и *P. aeruginosa* методом скрининга и подтверждающими фенотипическими методами, а также у полирезистентных грамотрицательных бактерий подтвердить наличие генов, ответственных за эти механизмы резистентности;

разработать тест-системы определения ферментативной активности для идентификации и дифференциальной диагностики основных грамотрицательных бактерий, включая возбудителей госпитальных инфекций.

**Объектом исследования** являлись архивный материал микроорганизмов, выделенных из биоматериалов от больных с госпитальной инфекцией. Изучены 170 полирезистентные госпитальные и 50 негоспитальные штаммы *K. pneumoniae*, а также сопоставлены результаты исследования биологических и патогенных свойств у MRSA (49 штамм) и MSSA (145 штамма) вариантов стафилококка. У 160 госпитальных штаммов *P. aeruginosa* и 144 штаммов *E. coli* была изучена резистентность к различным группам антибиотиков.

**Предметом исследования** составляет биоматериал от больных с госпитальной инфекцией: кровь больных, моча, мокрота, фекалии, отделяемое носоглотки, гнойных ран, плевральной и брюшной полостей.

**Методы исследования.** Для достижения поставленных целей и решения задач в рамках диссертационной работы применены такие исследовательские методы, как микробиологические, микроскопические, тинкториальные, бактериологические, биохимические, ген-молекулярные и статистические.

**Научная новизна исследования** состоит в следующем:

обосновано, что метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* достоверно чаще продуцируют плазмакоагулазу, гиалуринидазу и обладают гемолитическими свойствами чем метициллинчувствительные изоляты;

установлено, что в видовой структуре нозокомиальных инфекций за десятилетний период наблюдения среди грамотрицательных микроорганизмов лидирующее место занимает *K. pneumoniae*;

обнаружено у всех грамотрицательных бактерий госпитального происхождения (энтеробактерии и *P. aeruginosa*) постепенное и существенное снижение чувствительности к большинству современных антибиотиков;

доказано, что полирезистентные *K. pneumoniae* продуцируют бета-лактамаза расширенного спектра относящиеся к группе A 2bc, *P. aeruginosa* металл-бета-лактамазы группы B;

впервые в республике доказано, что местные полирезистентные грамотрицательные госпитальные штаммы содержат гены резистентности

ферментов металл-бета-лактамаз (VIM, IMP-1, NDM-1) и карбапенемаз в разных комбинациях;

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

разработан экономный и доступный диско-диффузионный скрининг метод для определения устойчивости госпитальных штаммов *S. aureus* к антибиотикам, позволяющий в течение короткого времени (6 часов) выявлять и одновременно определять чувствительность MRSA к рекомендуемым наиболее эффективным 8-ми антимикробным препаратам;

установлено, что основным фактором риска распространения опасных метициллинрезистентных вариантов *S. aureus* в госпитальной среде считаются носоглоточные носители среди медперсонала клиник;

разработаны ускоренные и простые методы обнаружения ферментов, продуцируемых грамотрицательными микроорганизмами, бета-лактамаз широкого спектра, карбапенемаз и металл-бета-лактамаз с использованием дисков с ингибиторами, гидролизующих бета-лактамы антибиотики;

обоснован выраженный бактерицидный эффект ряда местных дезинфицирующих средств, что дает основание для рекомендации их использования при проведении санитарно-эпидемиологических мероприятий в лечебно-профилактических учреждениях различного профиля;

на основе 3-х разработанных дифференциально-диагностических схем для клинически значимых грамотрицательных бактерий приготовлены бумажные индикаторные тесты, которые значительно ускорят выдачи ответов через 6-8 часов (вместо 18-24-х часов) и экономичны.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, микробиологическими, микроскопическими, тинкториальными, бактериальными, биохимическими, гено-молекулярными и статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования расширяет теоретические знания о современных аспектах оптимизации микробиологической диагностики нозокомиальных инфекций, объясняет механизмы устойчивости к бета-лактамам антибиотикам и возможность распространения новых видов этих патогенов впервые в регионе.

Практическая значимость заключается в том, что в регионе определение фенотипическими методами основных групп ферментов резистентности у госпитальных штаммов и их оптимизация, послужат основой профилактики и лечения госпитальных инфекций для практических врачей, полученные результаты по многолетней динамике об особенностях формирования устойчивости к беталактамам и другим классам антибиотиков местных



возбудителей инфекций даст возможность госпитальным эпидемиологам в разработке или изменении стратегии и тактики антимикробной терапии при госпитальных инфекциях. Такой подход к лечению замедлит распространение панрезистентных возбудителей во внутренней среде лечебно-профилактических учреждений, а также полученные результаты по исследованиям широкого спектра физиолого- биохимических свойств основных патогенов госпитальных инфекций могут быть применены в практике с целью облегчения идентификации возбудителей и исключению микробиологических диагностических ошибок. Разработанные тест-системы в будущем даст возможность ускоренной диагностике возбудителей госпитальных инфекций и развитию бактериологической практики.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по наиболее проблемным бактериальным патогенам госпитального происхождения: их биологии и резистентности антимикробным препаратам:

утверждены методические рекомендации «Классификация, экология и дифференциальная диагностика энтеробактерий» (Справка Министерства здравоохранения №8Н-з/23 от 10 октября 2017 года). Результаты, введенные при разработке методической рекомендации, помогут направить эпидемиологический контроль внутрибольничных инфекций, а также получить быстрые результаты на разных этапах микробиологического исследования;

утверждены методические рекомендации «Микробиологические и эпидемиологические аспекты современных внутрибольничных (ВБИ) инфекций» (Справка Министерства здравоохранения №8Н-з/23 от 10 октября 2017 года). Данная рекомендация поможет организовать эпидемиологический контроль госпитальных инфекций в соответствии с современными требованиями, а также наладить экспресс-диагностику медицински значимых патогенов в микробиологической диагностике;

утверждены методические рекомендации «Скрининг-метод для фенотипического выявления у стафилококков наиболее распространенных механизмов устойчивости к антибиотикам» (Справка Министерства здравоохранения №8Н-з/23 от 10 октября 2017 года). Разработанная рекомендация позволяет фенотипически выявить основные механизмы антибиотикорезистентности стафилококков и правильно выбрать антимикробную терапию;

утверждены методические рекомендации «Классификация, экология и дифференциальная диагностика энтерококков» (Справка Министерства здравоохранения №8Н-з/23 от 10 октября 2017 года). Данная методическая рекомендация позволила использовать экспресс-методы тестирования по грамположительным и неприхотливым возбудителям;

утверждены методические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов с обычными питательными потребностями к антимикробным препаратам диско-диффузионным

методом» (Справка Министерства здравоохранения №8Н-з/23 от 10 октября 2017 года). Данная методическая рекомендация позволила разработать стратегию в практической деятельности микробиологических лабораторий, а также внести изменения в тактику лечения возбудителей внутрибольничных инфекций;

утверждены методические указания «Методы выявления и определения парагемолитических вибрионов в рыбе, нерыбных объектах промысла, продуктах, вырабатываемых из них, воде поверхностных водоемах и других объектах» (Справка Министерства здравоохранения №8Н-з/23 от 10 октября 2017 года). Данные указания дают возможность определить возрастающую роль *Plesiomonas shigelloides*, представителя рода *Vibrio*, в острых кишечных инфекциях и ряде инфекционных патологий организма человека, а также в медицинской практике;

Полученные научные результаты по изучению проблемных бактериальных патогенов госпитальных инфекций: их биологии и устойчивости к противомикробным препаратам внедрены в систему здравоохранения, в том числе в НИИ эпидемиологических, микробиологических, инфекционных болезней и бактериологическую службу Республиканского центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора, а также в региональные бактериологические лаборатории лечебно-профилактических учреждений (Справка Министерства здравоохранения №8Н-з/23 от 10 октября 2017 года). Применение индикаторных тестов в практике бактериологов обеспечит высокую экономическую эффективность при выполнении анализов (до 18,8 раз), значительное ускорение выдачи ответов - через 6-8 часов вместо 18-24 – х часов, снижение затрат рабочего времени персонала, удобство при хранении, транспортировке и работе.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе, на 3 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 51 научных работ, в том числе 15 журналах статей, из них 13 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключений, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 183 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан,

изложены научная новизна и практические результаты исследований, полученные результаты обоснованы, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, опубликованные работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Возбудители внутрибольничных инфекций и современное представление формирования механизмов резистентности»** представлен обзор данных литературы по затронутым в исследовании вопросам, в котором отражена медико-социальная значимость проблемы, проанализированы литературные источники о механизмах резистентности к антибиотикам и подходы к методам исследований, а также распространение механизмов резистентности к бета-лактамам антибиотикам в мире, значимости фенотипических и генотипических методов исследования.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы микробиологического исследования основных возбудителей внутрибольничных инфекций»** представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Выделение культур микроорганизмов от больных с ГИ и их первичная идентификация выполнялись сотрудниками бактериологической лаборатории многопрофильной больницы (РНЦЭМП), дальнейшее развернутое исследование выделенных патогенов, изучение их биологии и антибиотикорезистентности проводилось на кафедре микробиологии ТашИУВ с использованием рекомендаций Международных Руководств и Стандартов. Работа проводилась в течение 2004-2013 гг. Для изучения назального носительства стафилококков использовался архивный материал и выборочно культуры стафилококков бактериологической лаборатории Ургенчской областной СЭС (2004-2006гг). Выделенные культуры идентифицировали по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам. Для определения антибиотикорезистентности использовали диско-диффузионный метод и его известные, и собственные модификации. У карбапенемрезистентных грамотрицательных госпитальных штаммов определяли широко распространенных генов ответственных для производства ферментов, разрушающих бета-лактамы антибиотики. Из суточной исследуемой культуры бактериальную ДНК выделяли с помощью Российских коммерческих наборов производства «ИзоГен лаборатория» согласно инструкции производителя. Полученные образцы хранили до использования при температуре - 20°C. Для выявления генов использовали метод ПЦР (Real-Time PCR) используя праймеры qPCRMix-HS SYBR (evrogen, Россия) к генам bla VIM, bla IMP-1 и bla NDM -1. Выявление генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, проводили с использованием наборов с гибридационно- флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (IMP, NDM, VIM) .

В третьей главе диссертации «Видовой спектр возбудителей внутрибольничных инфекций, их удельный вес в многопрофильных лечебно-профилактических учреждениях г. Ташкента и десятилетнее наблюдение за соотношением основных возбудителей» представлены данные ретроспективного анализа этиологической структуры ГИ многопрофильной ЛПУ и характер ее изменения в динамике наблюдения (2004-2013 гг.). Анализ этиологической структуры госпитальных инфекций проводили по результатам микробиологических исследований в РНЦЭМП МЗ РУз. Материалом для исследования служили кровь, отделяемое брюшной полости, моча, раневое отделяемое, мокрота и другие биоматериалы, взятые от больных с различными формами госпитальной инфекции.

Анализ результатов изучения микробного пейзажа госпитальных инфекций по отделениям РНЦЭМП за указанный период показал следующее. Изоляты от больных были условно разделены на 3 группы – грамотрицательные палочки (условно-патогенные энтеробактерии и синегнойная палочка), грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки и энтерококки) и «Прочие» (рис.1.).



**Рис.1. Удельный вес различных видов микроорганизмов из биоматериалов от больных госпитальной инфекцией за 2004-2013 гг**

Изменения соотношения этих 3-х групп микроорганизмов в разные годы были достаточно выраженными, однако стойкой и постоянной тенденции к доминированию той или другой группы не было. Анализ видовой структуры грамотрицательных микроорганизмов показал, что во все годы наблюдения

первостепенное значение имели клебсиеллы, выделяясь чаще, чем *E. coli* в 1,7 -2,5 раз.

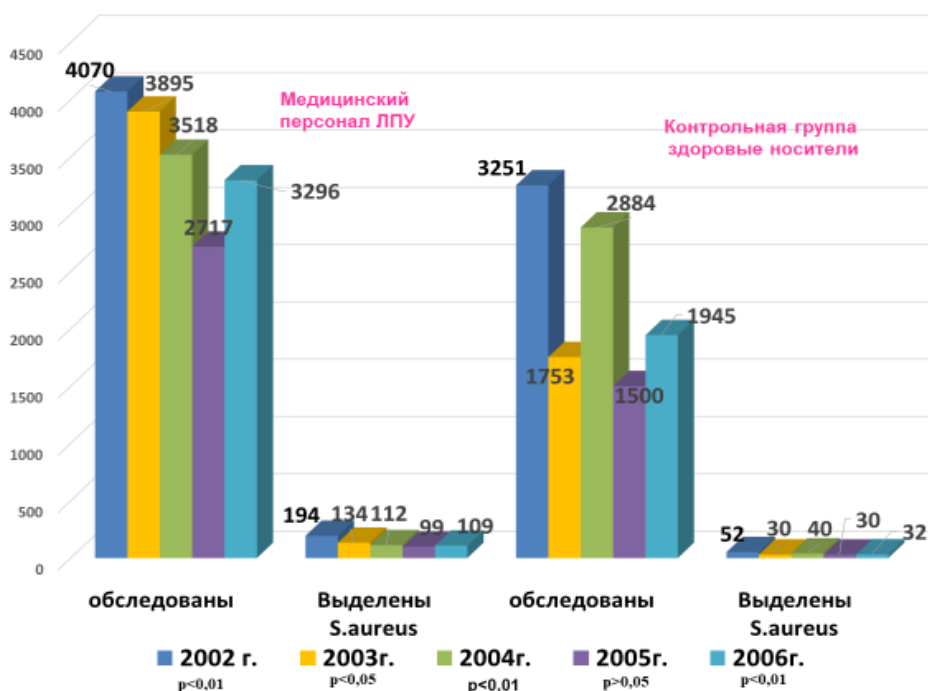
Среди рода клебсиелл лидировали *K. pneumoniae* (98,6%), всего в 1,4% случаев обнаруживались *K. oxytoca*. В роде энтеробактеров 80,0% представляли собой *E. cloacae*, 20,0% - *E. aerogenes*. Выделение *E. coli* из биоматериалов госпитализированных больных было примерно на одном уровне в течение 10-ти лет, также, как и *P. aeruginosa*. Группа грамположительных кокков включала в себя: представителей рода стафилококков - *S. aureus* и коагулазаотрицательных стафилококков КОС (выделяемые в высоких титрах, преимущественно *S. epidermidis*); родов *Streptococcus* (*S. pyogenes*) и *Enterococcus* (*E. faecalis* и *E. faecium*). Ведущими в этой группе были стафилококки – из 6565 культур к ним принадлежало 5906 (90%), при этом частота выявления *S. aureus* и *S. epidermidis* была приблизительно на одном уровне (43,7% и 46,3%).

Аналогичное исследование было проведено в 1-й многопрофильной больнице г. Ташкента. В период с 2015 по 2016 год было протестировано 1029 проб и выделено 869 культур. Результаты сравнительного анализа отделений больниц показали, что в то время, как грамотрицательные бактерии преобладали в хирургических, пульмонологических и ожоговых отделениях, такие патогены как канды, в большинстве случаев выделялись из мокроты легочных больных. Грамотрицательные бактерии, являясь одним из основных объектов нашего исследования, выделялись в высоких концентрациях у 72,8% пациентов урологического отделения и 62,5% - ревматологического отделения. В группу грамотрицательных бактерий входили 233 штамма. Наибольшую долю в этой группе составляла *E. coli* (58,8%), на втором месте выделялись объединенная группа патогенов клебсиелла-энтеробактер (29,2%) и 12% из них были представителями условно-патогенных энтеробактерий (*P. mirabilis*, *Citrobacter* spp. и др.) и синегнойной палочки.

В четвертой главе диссертации **«Характеристика носоглоточных штаммов стафилококков госпитального и не госпитального происхождения»** приводятся результаты анализа архивных данных бактериологической лабораторий Хорезмской области за 2002-2006г и собственные исследования носоглоточных изолятов *S. aureus* с определением MRSA и MSSA вариантов. Для сравнения, в качестве контроля был проведен ретроспективный анализ обследования носоглотки на *S. aureus* здоровых лиц (беременные женщины, впервые встающие на учет в поликлиники). Результаты исследования наглядно показаны в следующем рисунке (рис.2.).

Наиболее важным было определить частоту циркуляции в госпитальных условиях стафилококков, относящихся к MRSA (метициллинрезистентным *S. aureus*). Результаты исследований по изучению изолятов MRSA в носоглотке медицинского персонала ЛПУ дали относительно высокие результаты. За три года наблюдения (2004-2006гг) из 321 выявленных носоглоточных носителей золотистого стафилококка среди медицинских работников ЛПУ

хирургического профиля у 44-х лиц (13,7%) стафилококки относились к MRSA.



**Рис.2. Носоглоточное носительство MRSA вариантов S.aureus медицинским персоналом ЛПУ и здоровых женщин**

В контрольной группе (лица вне больничной среды) из 102 носителей S. aureus к оксациллинрезистентным принадлежали лишь 4 штамма (3,9%). Полученные данные свидетельствуют о том, что в госпитальной среде формирование носоглоточного носительства золотистого стафилококка происходит значительно чаще, чем во вне госпитальных условий, что подтверждает необходимость постоянного слежения в ЛПУ за уровнем носительства с целью принятия необходимых мер по предупреждению распространения стафилококковых инфекций.

Сопоставление 49-ти носительских штаммов стафилококков MRSA и 145-ти MSSA (метициллинчувствительные S. aureus) показало, что устойчивые к оксациллину штаммы достоверно чаще ( $p<0,05$  и  $p<0,01$ ), чем чувствительные дают поздние реакции или проявляют себя атипично. Факторы патогенности, определяемые *in vitro*, намного чаще обнаруживались у MRSA, чем у MSSA – это относится к гемолизу, фибринолизу, лецитиназе и выраженной (++++) гиалуронидазной активности.

При изучении действия на стафилококки небеталактамных антибиотиков почти одинаковый уровень устойчивости MRSA и MSSA наблюдался в отношении линкомицина, клиндамицина и фузидина. К другим антибиотикам (рифампицин, левомецетин, ко-тримоксазол) MRSA были устойчивее MSSA в 1,5-2 раза, при этом полученные результаты соответствует данным литературы о высокой степени ассоциированной

устойчивости MRSA к различным антибактериальным препаратам, не относящихся к классу бета-лактамов. В отношении местных штаммов MRSA самыми эффективными были ванкомицин, фузидин, клиндамицин и левофлоксацин.

Таким образом, наряду с достаточно высоким уровнем назального носительства MRSA у медперсонала ЛПУ, эти штаммы проявляют множественную лекарственную устойчивость и являются существенным негативным фактором во внутригоспитальной среде.

В нашем регионе практически отсутствуют сведения о резистентности оксациллинрезистентных вариантов *S. aureus* к дезинфектантам. Результаты исследований воздействия дезинфектантов на MRSA и MSSA показали, что отечественные дезинфектанты (содержащие  $C_{22}H_{48}ClN$  и другие компоненты) обладают выраженным бактерицидным эффектом на внутрибольничные штаммы стафилококков, при этом гибель микроорганизмов наступает в два раза быстрее (через 15 мин.), чем указывают производители и в минимальных (0,5%) концентрациях. В отличие от этого, хлорамин был совершенно неэффективен в тех режимах, которые рекомендуются отечественными нормативными документами. Бактерицидное и бактериостатическое действие хлорамина на госпитальные стафилококки было получено лишь при очень высоких концентрациях растворов (3,0% и 5,0%) и времени воздействия более 10-ти минут. При этом, была установлена довольно значительная разница в действии этих концентраций хлорамина на MRSA и MSSA-штаммы и достоверно более высокая резистентность MRSA к 3,0% раствору хлорамина ( $p < 0,01$ ) при 15 минутной экспозиции.

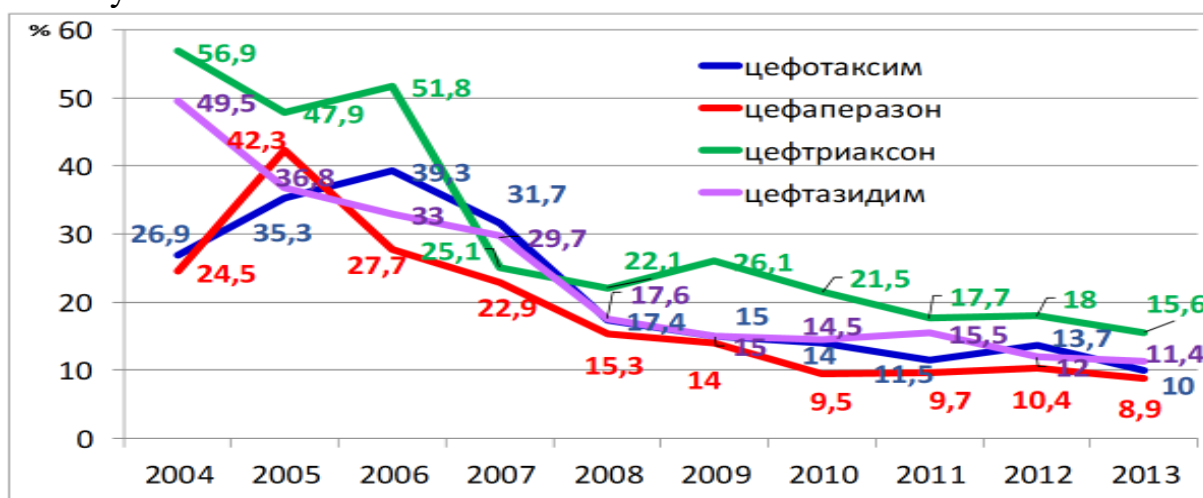
В пятой главе диссертации **«Биологические свойства основных грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций и их антибиотикорезистентность»** основное внимание было уделено физиолого-биохимическим свойствам клебсиелл, которые по нашим данным были наиболее частым возбудителям госпитальных инфекций.

Согласно дифференцирующим таблицам Определителя бактерий Берги с использованием традиционных и редко используемых тестов были исследованы высокорезистентные 170 штаммов клебсиелл. В качестве контроля были взяты 50 негоспитальных штаммов клебсиелл (фекалии и мазки из носоглотки здоровых лиц). Результаты исследований показали, что полирезистентные штаммы клебсиелл, выделенные от пациентов с ГИ, обладают более медленными ферментационными свойствами, а также атипичны по ряду ключевым дифференцирующим свойств в сравнении с негоспитальными изолятами, которые могут привести к ошибкам в микробиологической диагностике.

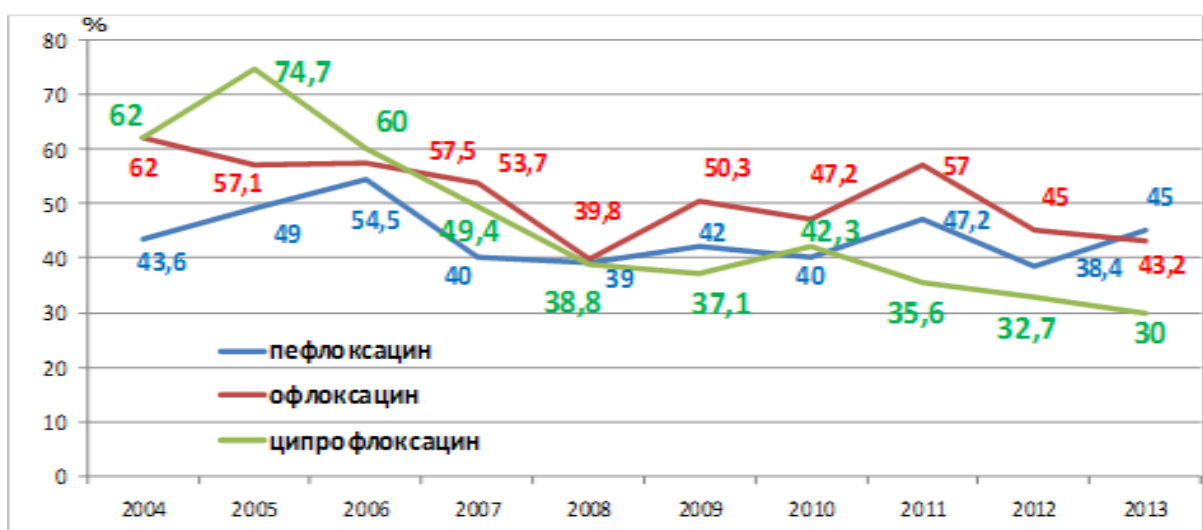
В отличие от этого, *P. aeruginosa* в большинстве случаев проявляла типичность по биологическим свойствам и не вызывала затруднений в процессе микробиологического исследования.

Среди граммотрицательных возбудителей основной упор в вопросе устойчивости к антибиотикам был сделан клебсиелле, которая, согласно нашим результатам (глава 3), доминировала как возбудитель при ГИ.

Антибиотикограммы клебсиелл по наиболее востребованным препаратам в настоящее время представлены на рис 4,5. Как видно, за десятилетний период наблюдения был зафиксирован значительный рост резистентности госпитальных штаммов *K. pneumoniae* к большинству исследованных антибиотиков разных групп – к беталактам (включая 4 цефалоспорины 3-го поколения), фторхинолонам. По-видимому, одновременное тотальное повышение резистентности клебсиелл к широкому кругу антибиотиков, включая аминогликозиды, обусловлено широким и нерациональным использованием антибиотиков и интенсивным обменом между госпитальными штаммами мобильными генетическими элементами с генами устойчивости.



**Рис.4. Устойчивость госпитальных штаммов *K. pneumoniae* цефалоспорином**



**Рис.5. Устойчивость госпитальных штаммов *K. pneumoniae* фторхинолонам**



Госпитальные штаммы *E. coli* в сравнении с клебсиеллами обладали значительно более выраженной чувствительностью к большинству изученных антибиотиков. Динамического снижения чувствительности *E. coli* к цефалоспорином 3-го поколения (как это было показано в отношении *K. pneumoniae*) не регистрировалось, лишь в ряде случаев отмечался небольшой спад чувствительности к цефалоперазону. Однако тревожным фактом является резкое снижение чувствительности *E. coli* в динамике наблюдения к одному из самых активных препаратов – к амикацину, и менее выраженный спад чувствительности к офлоксацину (рис.6.).



**Рис.6. Чувствительность госпитальных штаммов *E. coli* к амикацину и офлоксацину**

Если резюмировать результаты ретроспективного анализа многолетнего изучения антибиотикорезистентности всей группы грамотрицательных госпитальных энтеробактерий (клебсиеллы, эшерихии, энтеробактеры, цитробактеры, протеи) необходимо отметить следующее: наиболее эффективным антибиотиком в отношении всех энтеробактерий являлся амикацин, в меньшей степени – ципрофлоксацин и цефтриаксон.

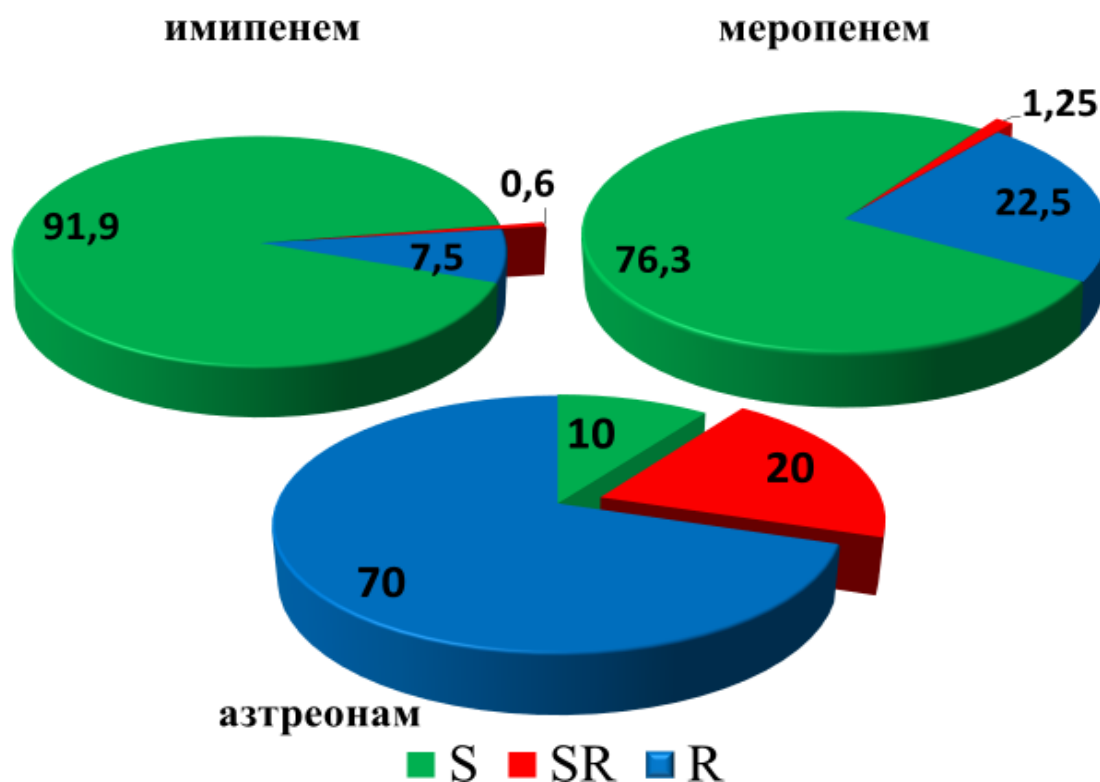
*P. aeruginosa* играет значительную роль как один из основных возбудителей госпитальных инфекций. И, хотя за наблюдаемый период в общей этиологической структуре многопрофильного стационара *P. aeruginosa* не являлась ведущим возбудителем, в некоторых подразделениях - абдоминальном, ожоговом отделениях и в хирургической реанимации синегнойная палочка составляла в отдельные годы от 30,5% до 52,8% внутрибольничных инфекций, занимая таким образом лидирующую позицию наравне с *K. pneumoniae*.

Анализ архивных данных РНЦЭМП по антибиотикограммам *P. aeruginosa* проводился за 2004-2008гг, кроме того, в специальных

исследованиях было изучено 160 штаммов, выделенных в 2010-2011г с дополнительным включением не исследованных ранее антибиотиков - колистина, полимиксина, карбапенемов (имипенем, меропенем), азтреонама, цефалоспорины 4-го поколения цефепима и ингибиторзащищенных беталактамов.

Колебания антибиотикорезистентности в динамике наблюдения *P. aeruginosa* к гентамицину были незначительны, в отличие от этого, амикацин в первые годы наблюдения был одним из самых активных антисинегнойных препаратов (71,7%, 77,4%, 85,4% чувствительных), но затем чувствительность синегнойной палочки к нему стала резко падать – до 34% в 2013г. Среди трех исследованных фторхинолонов наибольшее действие *in vitro* оказывал цiproфлоксацин; существенное снижение чувствительности отмечено в отношении офлоксацина - в 2007 – 44,2%, в 2013 – 18,3%.

В группе карбапенемов самым эффективным был имипенем (91,9% чувствительных штаммов), в меньшей степени – меропенем (76,3%). Необычно низкой была чувствительность синегнойной палочки к азтреонаму – так, 70% штаммов были полностью резистентны, 20% были умеренно резистентными и только 10% были чувствительными (рис.7.).



**Рис. 7. Чувствительность *P. aeruginosa* к карбапенемам и азтреонам**

Мало активен был цефалоспорин 4-го поколения цефепим, к нему 75,6% *P. aeruginosa* были резистентны. Известно, что среди цефалоспоринов 3-го поколения только цефтазидим относится к антисинегнойным препаратам -

результаты наших исследований свидетельствуют о катастрофическом снижении активности этого препарата с 28,5% в 2008г до 0,6% в 2011г. Ко всем 4-м протестированным ингибиторзащищенным беталактамам (амоксциллин-клавуланат, тикарциллин-клавуланат, цефтазидим-клавуланат и цефаперазон-сульбактам). синегнойная палочка была резистентна в 96,9% - 88,7% случаев. Вместе с тем, госпитальные штаммы *P. aeruginosa* показали высокую чувствительность к колистину 93,8% и полимиксину в – 91,9%.

Наряду с этим в данной главе представлены результаты, полученные за последние годы исследований в Первой Ташкентской городской больницы (2015-2016) по гидролизу бета-лактамов среди грамотрицательных патогенов. Определение у выделенных штаммов продукции БЛРС и карбапенемаз модифицированными скрининг методами в соответствии с рекомендациями EUCAST (2014). Всего за 2015 и 6 месяцев 2016 от больных клиники было выделено 144 штамма *E. coli*, и группа, состоящая из родов *Klebsiella-Enterobacter* таких штаммов, было существенно меньше – 81 изолят. Скрининг *E. coli* был положителен у 40 (27,8%), штаммов, т.е эти штаммы были подозрительны на наличие БЛРС или карбапенемаз; среди группы *Klebsiella-Enterobacter* этот показатель был намного ниже - лишь у 9-ти штаммов (11,1%).

Т.о. из 225 штаммов энтеробактерий 21, 7% (49) были подозрительны на продукцию различных беталактамаз. Дальнейший анализ результатов предварительного скринирования показал, что большинство местных энтеробактерий резистентны к ЦП 3-го поколения и к эртапенему.

В результате более широкого изучения свойств антибиотикорезистентности госпитальных штаммов *E. coli*, наряду с устойчивостью к ЦП 3-го поколения и карбапенемам, 94,8% изолятов были чувствительны к азтреонам, фторхинолону (от 75,5% до 82,5%), хлорамфениколу до 33,0%.

Так, среди всех антибиотиков фосфомицин, тикарциллин и нетилмицин, оказались наиболее эффективными - 91,5%, 85,9% и 77,2% соответственно. Далее, помимо пациентов больницы ходе исследования были изучены носительство устойчивых кишечных штаммов *E. coli* у 42 здоровых лиц. Микроорганизмы, сходные по основным свойствам с устойчивыми штаммами *E.coli* были исследовали, как ранее описано, с помощью модифицированного метода с 6-тью антибиотиками. Как показывают результаты, среди них 95,2% штаммов продуцировали БЛРС, а с точки зрения продукции карбапенемаз только 42,9% показали высокий уровень у здоровых носителей. Данные результаты показывают, что такого рода устойчивость также характерна для нашего региона.

Для проведения генотипирования из 160 госпитальных штаммов *P. aeruginosa* 20 (12,5%), а также 5 штаммов энтеробактерий были отобраны,

у которых при первичном фенотипическом исследовании была подтверждена продукция металлбета락тамаз (МБЛ-гены VIM, IMP-1, NDM-1). Данные штаммы были исследованы ПЦР-типированием на наличие генов резистентности с учетом следующих праймеров: VIM, IMP-1, NDM-1. При выборе генов были использованы специальные программы [www.bio.bsu.bu/molbiol/oligocol.html](http://www.bio.bsu.bu/molbiol/oligocol.html). В процессе работы были подобраны соответствующие температуры для праймеров и зондов, которые по ходу исследования оптимизированы. С помощью программы [www.inSilico.ehu.es/PCR/](http://www.inSilico.ehu.es/PCR/) проведена амплификация ПЦР. Результаты ПЦР-типирования показали, что все отобранные штаммы *P.aeruginosa* являлись носителями генов VIM, IMP-1, NDM-1 в разных комбинациях. Наиболее часто обнаруживались комбинация генов VIM+IMP-1. Таким образом результаты ПЦР-типирования показали, что все отобранные штаммы являются носителями генов МБЛ. Этим объясняется низкая активность  $\beta$ -лактамов, включая меропенем и имипенем у исследованных госпитальных штаммов *P.aeruginosa*.

В шестой главе диссертации «**Разработка ускоренных и упрощенных тест-систем для идентификации энтеробактерий, НГОБ и условно-патогенных вибрионов**» представляется материал по разработке и созданию трех наборов и тест-систем на основе биохимических реакций бактерий (Берги, 2004) разных таксономических групп - тест-системы на клинически значимые представители семейства кишечных, НГОБ и условно-патогенные вибрионы. Обоснованием выбора микроорганизмов для дифференциации с помощью индикаторных дисков явились как изменения в их классификационном положении, так и повышение роли отдельных представителей УПБ в развитии инфекций у человека.

Среди множества родов и видов энтеробактерий в дифференциальную схему включено 24 таксона, имеющих клиническое значение – 1 род, 1 подрод, 20 видов и 2 серовара. Из салмонелл – основные серовары подрода *Salmonella enterica*, вызывающие заболевания человека и животных (*S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* и др.) - по биохимическому профилю достаточно однородны. Но серовары *S. Typhi* и *S. Paratyphi A* существенно отличаются от других представителей этого подвида по ключевым признакам, поэтому они выделены отдельно. Виды рода *Shigella* почти не различаются по тем свойствам, которые предлагает схема, поэтому они представлены одним родом. 20 видов, включенных в схему – это наиболее значимые при инфекциях человека условно-патогенные энтеробактерии (эшерихии, клебсиеллы, протеи и др.).

В семейство вошел новый вид *Plesiomonas shigelloides*, который ранее относился к роду *Vibrio*. Включение плезиомонад в *Enterobacteriaceae* обосновано не только генетической схожестью микроорганизма с семейством, но и возрастанием его роли при различных инфекциях у людей

(ОКИ, менингиты, панкреатические абсцессы, глазные инфекции и др.). От всех энтеробактерий их отличает наличие оксидазы и ферментация инозита – оба теста включены в схему, что отличает её от других ранних индикаторных систем.

В схему для НГОБ включены синегнойная палочка, два вида *Acinetobacter* - *A. calcoaceticus* и *A. baumannii*, и малоизвестные *Burkholderia ceracia* и *Stenotrophomonas maltophilia* (оба ранее относились к роду *Pseudomonas*); в последних докладах ВОЗ и СДС их относят к немногочисленной группе «проблемных» бактерий в современной инфектологии. Род *Vibrio* отделяется от других схожих грамотрицательных палочек по 5- тестам; далее предлагается дифференциация наиболее распространенных условно-патогенных видов вибрионов, которые все чаще фигурируют как возбудители ОКИ (*V. parahaemolyticus*), инфекций мягких тканей, бактериемий, септицемий (*V. vulnerris*, *V. alginolyticus*). Изложены все этапы работы над сигнальными тест-системами от отбора вида бумажного носителя, правил стерилизации и хранения, пропитки дисков и сочетания ингредиентов для каждого теста. Все разработанные тесты были чувствительны и специфичны, что контролировалось индикаторными эталонными штаммами американской коллекции АТСС (*E. coli* 25922; *P. aeruginosa* 27853), штаммами Национальной музейной коллекции УзНИИЭМИЗи, при необходимости, - дикими штаммами. Дисковый метод, благодаря найденному оптимальному сочетанию ингредиентов и высокой концентрации микробной взвеси, дает результат через несколько часов. Сопоставление классического пробирочного метода с применением жидких и полужидких сред соответствующего состава с дисковым методом показало, что дисковый метод не уступает классическому, а в некоторых тестах даже превосходит его, что подтверждено статистически.

Качество приготовленных опытных образцов было проверено в двух крупных лабораториях: в бактериологической лаборатории при УзНИИЭМИЗ и в бактериологической лаборатории ЦГСЭН г. Ташкента. Оба учреждения дали положительные отзывы.

**ПРЕИМУЩЕСТВА** индикаторных дисков: высокая экономическая эффективность – стоимость анализа при использовании как классического пробирочного метода, так и зарубежных индикаторных систем во много раз выше (в 1,6 и более 18,7 раз); быстрота идентификации энтеробактерий – положительный результат проявляется в течение 6, максимум 8-ми час инкубации; отсутствие необходимости приготовления питательных сред в лаборатории, что требует наличия многих ингредиентов, стерилизации сред, больших затрат рабочего времени персонала; удобство в работе и транспортировке; отсутствие специальных требований к условиям хранения; выпуск в виде отдельных тестов, что позволяет свободно маневрировать тестами в ходе анализа.

На индикаторную тест-систему для энтеробактерий разработан Технологический регламент. Разработанный технологический регламент на ускоренные бумажные тест-системы дает возможность рекомендовать освоение технологии их изготовления предприятием или фирмой, имеющими соответствующую лицензию с последующим выпуском продукции для нужд бактериологических лабораторий республики (государственные службы СЭС и ЛПУ, частный, ветеринарные и др.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации на тему: **«Наиболее проблемные бактериальные патогены госпитального происхождения: их биология и резистентность антимикробным препаратам»** сделаны следующие выводы:

1. При ретроспективном анализе ВБИ (2004-2013) в многопрофильном стационаре установлено, что в 51,3 % случаев возбудителями выступают грамположительные кокки (преимущественно *S. aureus* 43,7% и 46,3% *S. epidermidis*), в 44,8% грамотрицательные бактерии, среди которых во все годы наблюдения лидируют *K. pneumoniae* (57,7%). Результаты 1-й многопрофильной больницы г. Ташкента показали, что 54,8% относились к грамположительным, 29,4% грамотрицательным микроорганизмами и 15,8% к грибам.

2. Показано, что при применении расширенной диагностической схемы для изучения 170-х госпитальных полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* и 50 негоспитальных, у первых достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) регистрируется сниженная биохимическая активность по ключевым дифференцирующим признакам – по продукции лизиндекарбоксилаз, ферментации маннита и утилизации цитрата.

3. Выявлено, что частота носоглоточного носительства *S. aureus* медицинским персоналом ЛПУ значительно выше, чем у лиц контрольной группы (здоровые женщины вне ЛПУ) – 3,7% и 1,6% ( $p < 0,01$ ), а изоляты от медперсонала достоверно более часто принадлежат к оксациллинрезистентным вариантам MRSA - 13,7% и 2,6% ( $p < 0,01$ ).

4. Установлены существенные различия между MRSA (49 штаммов) и MSSA (145 штаммов) вариантами стафилококков. MRSA чаще чем MSSA ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) обладали факторами патогенности - фибринолизином, гемолизином, гиалуронидазой, лецитиназой. Были атипичны по ряду культуральных и биохимических признаков и, помимо устойчивости к беталактамным антибиотикам, были более резистентными к препаратам, не относящихся к классу беталактамов (эритромицину, ципрофлоксацину, доксициклину и левофлоксацину,  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ). Отечественные дезинфектанты бактерицидно действовали на оба варианта MRSA и MSSA

при минимальной концентрации и экспозиции (0,5%, 15 минут), в отличие от хлорамина, действующего только при высоких (3% и 5%) концентрациях.

5. Ретроспективный анализ антибиотикограмм энтеробактерий за 10-летний период показал, что чувствительность *K. pneumoniae* к антибиотикам разных классов и групп с годами неуклонно снижается, что особенно характерно для всех ЦП 3-го поколения - к цефтриаксону с 56,7% до 21,5%, к цефтазидиму от 49,5% до 14,5%, к цефеперазону от 24,5% до 9,5%, к цефотаксиму от 26,9 до 14%. Среди фторхинолонов значительное снижение эффективности установлено для цiproфлоксацина - с 62,0% до 35,4%, среди аминогликозидов для амикацина - с 78,1% до 43,0%. Для *E. coli* наиболее значимым было падение чувствительности к амикацину с 83,0% до 48,1% и к офлоксацину с 54,4% до 18,0%.

6. Ретроспективный анализ антибиотикограмм *P. aeruginosa* за 10-летний период показал низкую исходную чувствительность возбудителя к большинству антибиотиков и дальнейшее динамичное снижение этих показателей, наиболее выраженное в отношении цефотаксима (с 22,2% до 14,4%), амикацина (с 71,9% до 39,0%), офлоксацина (с 56,3% до 23,3%). Определение чувствительности 160-ти госпитальных штаммов *P. aeruginosa* к не применявшимся ранее (до 2011г) антибиотикам показало эффективность колистина (93,8%), имипенема (91,9%) и меропенема (76,3%). К цефепиму было чувствительно лишь 21,3% штаммов, к азтреонаму - 10,0%; практически ко всем ингибиторзащищенным беталактам *P. aeruginosa* была устойчива.

7. При использовании различных комбинированных дисков с ингибиторами установлено, что 21,7% случаев энтеробактерии продуцировали различные беталактамазы. В их числе МБЛ определялись в 28,0%, МБЛ в комбинации с КРС в 68,0% и в 4,0% клебсиеллы были подтверждены как продуценты КРС.

8. В ДДМ и в подтверждающем тесте МКД с ингибиторами установлен очень высокий уровень резистентности грамотрицательных госпитальных штаммов (2015-2016 гг.) к эртапенему и азтреонаму, что относит их к «исключительным» фенотипам (EUCAST, 2014г) и требует дальнейшего углубленного изучения.

9. При ПЦР-типировании установлено, что у 25 фенотипически подозрительных на продукцию бета-лактамаз грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) имеются гены группы МБЛ - VIM, IMP-1, NDM-1 и КРС в разных комбинациях. Наиболее часто обнаруживались комбинация генов VIM + IMP-1.

10. Разработаны схемы идентификации на клинически значимые представители семейства кишечных (24 таксона и 14 тестов), НГОБ (4 вида, 5 тестов) и условно-патогенные вибрионы (3 вида и 9 тестов). Для каждой схемы изготовлены бумажные тесты-носители с определенными субстратами

(углеводы, аминокислоты и др.). Все тесты были чувствительны, специфичны, ускоряли результаты идентификации с 18-24-х час инкубации до 6-8-ми часов и, в сравнении с классическим пробирочным методом; имели выраженный экономический эффект – расход материалов на один анализ снижался в 14 и более раз.



**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ON  
AWARD OF SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE AT  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT INSTITUTE OF POSTGRADUATE MEDICAL EDUCATION**

**SHADMANOVA NARGIZA ABITOVNA**

**THE MOST OF PROBLEMATIC BACTERIAL PATHOGENS FROM  
HOSPITAL: THEIR BIOLOGY AND RESISTANCE TO ANTIBIOTICS**

**03.00.04 – Microbiology and virology**

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

**Tashkent – 2020**

**The subject of dissertation (DSc) was registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.1.Dsc/Tib.21**

The dissertation has been prepared at the Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education. An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, and English) is available on the web page of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and the Information-education Portal «Ziyonet» ([www.ziyonet/uz](http://www.ziyonet/uz)).

**Scientific consultant:** **Iskhakova Khalida Ihamovna**  
Doctor of Medical Science, professor

**Official opponents:** **Nuruzova Zukhra Abdukadyrovna**  
Doctor of Medical Science, professor

**Eshboev Egamberdy Khusanovich**  
Doctor of Medical Science, professor

**Nuriddinova Nozima Ramizovna**  
Doctor of Medical Science

**Leading organization:** **Bukhara State Medical Institute**

The dissertation will be defended on "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2020 at \_\_\_\_ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04 / 30.12.2019. Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy (Address 100109 Tashkent, Farobi Street, house 2. Meeting room of the first educational building of the Tashkent Medical Academy. Tel/fax: (+99878) 150-78-25, e-mail [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

A dissertation (DSc) is available at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered for No. \_\_\_\_). (Address: 100109, Tashkent, Farobi Street, house 2. Tashkent Medical Academy, 1 building, 4th floor, 7 room. Tel/fax: (+99878) 150-78- 14).

Abstract of dissertation « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020y.  
(Mailing protocol № « \_\_\_\_ » from « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020y)

**L.N. Tuychiev**

Chairman of the one-time Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Sciences, professor

**N.U. Tadzhiyeva**

Secretary of the one-time Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Sciences, associate professor

**B.M. Tadjiev**

Chairman of the one-time academic seminar under the one-time Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of Sciences, associate professor

## INTRODUCTION

### (abstract of the dissertation of the Doctor of Science (DSc))

**The aim of the research** is a comprehensive evaluation of the biological characteristics and antimicrobial resistance of the most common nosocomial pathogens and ways to optimize their identification.

**The tasks of the research** are:

determine the most significant nosocomial pathogens on the basis of a retrospective analysis of the etiology of nosocomial infections in a multidisciplinary hospital in Tashkent;

to reveal the nasal carriage of MRSA in health care workers, as well as to carry out a comparative identification of biochemical, pathogenic properties and resistance to antibiotics of MRSA and MSSA;

to identify the biochemical profile of *K. pneumoniae* as the most common gram-negative causative agent of HI in local conditions and compare these results with community-acquired isolates of *klebsiella*;

to analyze long-term dynamics with an assessment of the resistance of hospital strains of gram-negative bacteria to modern antibacterial agents;

to reveal the production of beta-lactamases, carbapenemases and metal-beta-lactamase of hospital strains *Enterobacteriaceae* and *P. aeruginosa* by screening and confirmatory phenotypic methods, as well as to confirm the presence of genes responsible for these resistance mechanisms in multi-resistant gram-negative bacteria;

to develop test systems for the determination of enzymatic activity for identification and differential diagnosis of the main gram-negative bacteria, including causative agents of nosocomial infections.

**The object of the research:** archival material of microorganisms (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp.) isolated from biological materials from patients with nosocomial infection. Studied 170 multiresistant of hospital and 50 community-acquired strains of *K. pneumoniae*, and also compared the results of the study of biological and pathogenic properties of MRSA (n=49 strain) and MSSA staphylococci (n=145). 160 of hospital strains of *P. aeruginosa* and 5 strains of *E. coli* were studied resistance to different groups of antibiotics.

**Scientific novelty of the research work** is as follows:

based on the superiority of methicillin-resistant strains of *S. aureus* over methicillin-sensitive strains in terms of plasminogen activator enzyme, hyaluronidase enzyme, hemolysis;

based on the leading role of *K. pneumoniae* among gram-negative microorganisms in the etiology of nosocomial infections;

decreased susceptibility of gram-negative bacteria (*enterobacteria* and *P. aeruginosa*) to modern antibiotics, which are included in nosocomial infections;

polyresistant *K. pneumoniae* broad-spectrum beta-lactamase-producing strains have been proven to belong to group A 2bc, while *P. aeruginosa* metal-beta-lactamase-producing strains belong to group B;

for the first time, local gram-negative polyresistant hospital strains were proven to possess combinations of stagnant genes responsible for the production of metal-beta-lactamase (VIM, IMP-1, NDM-1) and carbapenemases enzymes.

**Implementation of the research results.** Based on the results obtained for the most problematic bacterial pathogens of hospital origin: their biology and resistance to antimicrobial drugs:

approved methodological recommendations "Classification, ecology and differential diagnosis of enterobacteria" (Certificate of the Ministry of Health No. 8N-z / 23 dated October 10, 2017). The results introduced in the development of the guidelines will help direct the epidemiological control of nosocomial infections, as well as get quick results at different stages of microbiological research;

approved methodological recommendations "Microbiological and epidemiological aspects of modern nosocomial (HI) infections" (Certificate of the Ministry of Health No. 8N-z / 23 dated October 10, 2017). This recommendation will help to organize epidemiological control of hospital infections in accordance with modern requirements, as well as to establish express diagnostics of medically significant pathogens in microbiological diagnostics;

approved methodological recommendations "Screening method for phenotypic detection of the most common antibiotic resistance mechanisms in staphylococci" (Certificate of the Ministry of Health No. 8N-z / 23 dated October 10, 2017). The developed recommendation makes it possible to phenotypically identify the main mechanisms of antibiotic resistance of staphylococci and choose the right antimicrobial therapy;

approved methodological recommendations "Classification, ecology and differential diagnosis of enterococci" This methodological recommendation allowed the use of express testing methods for gram-positive and unpretentious pathogens;

approved methodological recommendations "Determination of the sensitivity of microorganisms with normal nutritional needs to antimicrobial drugs by the disk-diffusion method" (Certificate of the Ministry of Health No. 8N-z / 23 dated October 10, 2017). This methodological recommendation made it possible to develop a strategy in the practical activities of microbiological laboratories, as well as to make changes in the tactics of treating pathogens of nosocomial infections;

approved methodological guidelines "Methods for the identification and determination of parahemolytic virions in fish, non-fish stocks, products produced from them, surface water and other objects" (Certificate of the Ministry of Health No. 8N-z / 23 dated October 10, 2017). These instructions make it possible to determine the increasing role of *Plesiomonas shigelloides*, a representative of the genus *Vibrio*, in acute intestinal infections and a number of infectious pathologies of the human body, as well as in medical practice;

The obtained scientific results on the study of problematic bacterial pathogens of nosocomial infections: their biology and resistance to antimicrobial drugs have been introduced into the healthcare system, including the Research Institute of

Epidemiological, Microbiological, Infectious Diseases and the bacteriological service of the Republican Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance, as well as regional bacteriological laboratories of medical and preventive institutions (Certificate of the Ministry of Health No. 8N-z / 23 dated October 10, 2017). The use of indicator tests in the practice of bacteriologists will provide high economic efficiency when performing analyzes (up to 18.8 times), a significant acceleration in the issuance of answers - after 6-8 hours instead of 18-24 hours, a decrease in the cost of personnel working time, ease of storage, transportation and work.

**The structure and scope of work.** The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion and list of references. The volume of text material is 183 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PULISHED WORKS**

**I Бўлим (I Часть; Part I)**

1. Исхакова Х.И., Мухамеджанова Н.Н., Юлдашева Х.А., Шадманова Н.А. Различия в этиологической структуре госпитальных инфекций, развивающихся в хирургических и терапевтических отделениях многопрофильного стационара// Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2009. - №2. -С.52-54. (14.00.00, №17)

2. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Юлдашева Х.А., Мухамеджанова Н.А. Грамположительные эскулинредуцирующие микроорганизмы в различных биоптатах госпитализированных больных. //Журнал Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2009. -№3. - С.183-188. (14.00.00, №19).

3. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Эшчанова Ф.Р. Биологические особенности метициллин\оксациллинрезистентных *S. aureus* (MRSA), выявляемых из объектов госпитальной среды и носоглотки медперсонала. // Журнал Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2009. - №3. -С.180-183. (14.00.00, №19)

4. Шадманова Н.А. Биологические свойства полирезистентных нозокомиальных штаммов клебсиелл. // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2011. - № 4-5. -С.194-197. (14.00.00, №15)

5. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Арипов А. Н., Мухамеджанова Н. Н., Юлдашева Х.А. Сравнение двух фенотипических методов выявления продукции бета락тамаз расширенного спектра госпитальными штаммами *Klebsiellapneumonia*. // Клиническая лабораторная диагностика. - Москва, 2011. -№4. - С.51-53. (14.00.00, №66)

6. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Мухамеджанова Н.Н. *Pseudomonas aeruginosa* принозокомиальных инфекциях: частота обнаружения и устойчивость к антибиотикам. // Журнал «Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана». - Ташкент, 2012. - №4. - С. 73-75. (14.00.00, №17)

7. Исхакова Х.А., Шадманова Н.А Основные механизмы резистентности госпитальных штаммов условно-патогенных энтеробактерий к бета락тамам и методы их изучения. // Журнал Теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2012. - №3. - С. 40-42. (14.00.00, №3)

8. Шадманова Н.А., Атаниязова Р.А., Сапаева Ф.Р., Кондратова Ш.Ю. Различия между MRSA и MSSA госпитального происхождения по воздействию на них дезинфектантов и антисептиков. // Журнал Теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2012. - №5. - С. 41-43. (14.00.00, №3)

9. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Юлдашева Х.А., Асадова Н.Б. Определение в биоматериалах и в воде отдельных представителей семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб)

с полным видовым соответствием фенотипическим свойствам. // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2013. - №5-6. - С.60-63. (14.00.00, №15)

10. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А. Предварительные данные к разработке сигнальных бумажных систем идентификации энтеробактерий. // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2013. - №5. - С.63-67. (14.00.00, №15)

11. Шадманова Н. А., Исхакова Х. И., Асатова Н. Б., Юлдашева Х. А. Разработка и оценка диагностических бумажных тестов для идентификации энтеробактерий. // Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2014. - №5. - С.42-45. (14.00.00, №3)

12. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Сапаева Ф. Р., Кондратова Ш. Ю. Распространенность *S. aureus* и *Enterococcus* spp. в условиях внутрибольничной среды и их антибиотикорезистентность. // Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». - Ташкент, 2014. - №3. - Т.1. - С.206-211. (14.00.00, №15)

13. Шадманова Н.А., Исхакова Х.И., Асатова Н.Б., Мухамеджанова Н.А., Кондратова Ш.Ю. Беталактамазы у госпитальных штаммов *P. aeruginosa*. // Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». - Ташкент, 2014. - №3. - Т.2. - С.223-227. (14.00.00, №15)

14. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А. Металлбеталактамазы (МБЛ), продуцируемые грамотрицательными бактериями. // Журнал «Инфекция, иммунитет и фармакология». - Ташкент, 2015. - №5. - С.118-124. (14.00.00, №15)

15. Iskhakova Kh. I., Shadmanova N. A., Rasulmuhamedova M. Antibiotic resistance of hospital strains of Enterobacteriaceae and phenotypic methods for detecting beta-lactamases. // J. «European science review». - Austria, 2016. - N11-12. - P.58-60. (14.00.00, №19)

## **II бўлим (II часть; II part)**

16. Iskhakova K. I., Shadmanova N. A., K. A., Uldasheva., D. M. Sigalov. Enterobacilly by Infections with Surgical Patients and Dynamics of Their Antibiotic Resistance. // Abstracts ISE., 13<sup>th</sup> International Congress on Infectious Diseases. - KL., Malaysia., 2008.- P.19-22.

17. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Мухамеджанова Н. Н., Юлдашева Х. А. *E. coli* как возбудитель внутрибольничных инфекций: частота выделения и антибиотикорезистентность. // Мат. IV съезда микробиологов Узбекистана. - Ташкент, 2008. - С.204-205.

18. Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Мухамеджанова Н. Н. Антибиотикорезистентность клинических штаммов энтерококков. // Мат. IV съезда микробиологов Узбекистана. - Ташкент, 2008. - С.217-218.

19. Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Мухамеджанова Н. А. Сравнительные данные по использованию скрининга и метода «двойных дисков» для выявления беталактамаз расширенного спектра у клебсиелл. //

Сборник тезисов V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний». Ташкент, 2009. -С. 34.

20. Эшчанова Ф. Р. Шадманова Н. А. Искусственное заражение кожи рук медперсонала стафилококками для оценки воздействия на них 0,5% гипосульфита натрия. // Материалы Республиканской научной конференции «Проблемы современной микробиологии и биотехнологии». – Ташкент, 2009. -С. 122.

21. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Эшчанова Ф. Р. Влияние дезинфицирующих средств (ДС) на стафилококки госпитального происхождения. // Материалы Республиканской научной конференции «Проблемы современной микробиологии и биотехнологии». - Ташкент, 2009. - С.125.

22. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А. О возможности комбинированного применения аминогликозидов с ампициллином или ванкомицином при энтерококковых инфекциях. // Материалы Республиканской научной конференции «Проблемы современной микробиологии и биотехнологии». – Ташкент, 2009. - С. 113.

23. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Эшчанова Ф. Р., Вахидова Х.М. Оксациллинрезистентность коагулазаотрицательных стафилококков (КОС), выделенных из носоглотки медперсонала. // Сборник тезисов V Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных паразитарных заболеваний». - Ташкент, 2009. - С.132.

24. Эшчанова Ф. Р., Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Худойберганов Р. Т. Про частоту виявлення *S. Aureus* і його метицилінрезистентних варіантів у носоглотці медперсоналу, в об'єктах довілля і в повітрі лікувально-профілактичних установ. // Вісник наукових досліджень. - Тернопіль., 2009. - 2 (55). -С.34-36.

25. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Мухаммеджанова Н. Н., Сигалов Д. О., Юлдашева Х. А. Чувствительность к антибиотикам госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* в динамике наблюдения. // Материалы XII Международного конгресса МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. Журнал «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия». - Россия, Москва, 2010. -Т. 12. - №2. - Приложение 1. -С.30.

26. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Сигалов Д. О., Юлдашева Х. А. Родовой и видовой спектр грамположительных кокков госпитального происхождения и динамика их выделения в разные годы. // Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2010. - С. 21.

27. Шадманова Н. А., Эшчанова Ф. Р., Кондратова Ш. Ю. Адаптация для практики метода определения фенотипа резистентности *S. aureus* к бета-лактамам антибиотикам. // Научно-практическая конференция



«Актуальные проблемы инфекционных заболеваний». – Ташкент, 2010. - С.22.

28. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Сигалов Д. О. Частота обнаружения энтеробактеров при нозокомиальных инфекциях и их антибиотикорезистентность. // Журнал Инфектологии. Сб. тез. «Первый конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням». –Россия, СПб, 2010. - С.70.

29. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Борисова Е. М., Мухамеджанова Н. Н. Высеваемость *P. aeruginosa* из биоматериалов с нозокомиальной инфекцией. // Научно-практическая конференция «Инфекционные болезни: проблемы и пути их решения» посвященной 50-летию УзНИИЭМИЗ. Ташкент, 2011. - С. 52-53.

30. Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Вахидова Х. В., Сигалов Д. О., Жураев Ш. Ж. Спектр грамположительных микроорганизмов, выявляемый у госпитализированных больных многопрофильного стационара. // Сб. тезисов НИИСанитарии – гигиены. - Ташкент, 2011. -С.181.

31. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А. Использование синергидного метода «двойных дисков» (СДД) для определения продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у госпитальных штаммов клебсиелл. // Материалы Научно-практической Конференции «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2011. -С.27.

32. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х.А. Воздействие антибиотиков на энтерококки госпитального происхождения. // Материалы Научно-практической Конференции «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2011. -С.78.

33. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Мухамеджанова Н.Н. Возрастание устойчивости к антибиотикам госпитальных штаммов *K. pneumoniae*, *E. coli* и *spp. Enterobacter*. // Материалы Научно-практической Конференции «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2011. -С.117.

34. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Асатова Н. Б. Биологические свойства полирезистентных клебсиелл госпитального происхождения. // Материалы Научно-практической Конференции «Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний». - Ташкент, 2011. -С.118.

35. Шадманова Н. А., Асатова Н. Б., Юлдашева Х. А. Модификация питательных основ для проведения диско-диффузионного теста на токсигенность коринебактерий дифтерии. // В сб. материалов конференции, посвященной 80-летию института «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра». - Ташкент, 2012. - С. 522.

36. Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Мухамеджанова Н. Н. Дифференциация синегнойной палочки от других неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОб). // В сб. материалов конференции,

посвященной 80-летию института «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра». - Ташкент, 2012. - С.521.

37. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А. К вопросу о методах современной микробиологической диагностики возбудителей инфекционных заболеваний человека и возможности использования упрощенных и доступных методов для рутинной практики. // В сб. «Непрерывное образование в медицине: вчера, сегодня, завтра». Материалы конференции, посвященной 80-летию института, Ташкент, 2012 С.267-272.

38. Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Асатова Н. Б. Разработка сигнальных тестов для определения у энтеробактерий фенилаланиндезаминазы и сахаролитических ферментов. //Сб. тез.: Новое в эпидемиологии, диагностике и лечении инфекционных заболеваний. - Ташкент, 2012. - С.43-44.

39. Iskhakova Kh. I., Ataniyazova R. A., Shadmanova N. A., Sapaeva F. R. Comparative evaluation of antibiotic resistance of nasopharyngeal isolates *S. aureus* that refer to MRSA (Meticillin-Resistant) and MSSA (Methicillin-Vulnerable). // European Journal of Natural History. - Europe, 2012.- N3.-P.13-14.

40. Асатова Н. Б., Шадманова Н. А., Исхакова Х. И., Мухамеджанова Н. Н. Резистентность внутрибольничных штаммов *P. aeruginosa* к беталактамным антибиотикам. //Сб. тез.: Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней. – Ташкент, 2013. - С.18-19.

41. Асатова Н. Б., Шадманова Н. А., Кондратова Ш. Ю. Дифференцирующие тесты при разработке сигнальных экспресс методик для грамотрицательных бактерий. //Сб. тез.: Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней. -Ташкент, 2013. - С. 17-18.

42. Юлдашева Х. А., Асатова Н. Б., Шадманова Н. А. Обоснование включения различных таксонов в схему экспресс диагностики энтеробактерий. // Сб. тез.: Инновационные и интеграционные процессы при изучении инфекционных и паразитарных болезней. –Ташкент,2013. - С.140-141.

43. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Асатова Н. Б., Мухамеджанова Н. А., Кондратова Ш. Ю. Грамотрицательные возбудители госпитальных инфекций и их устойчивость к антибиотикам (на примере многопрофильного стационара). // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Гигиенические аспекты охраны окружающей среды, укрепление здоровья и благополучие населения-приоритетные направления здравоохранения Узбекистана». - Ташкент, 2014. -С. 277-279.

44. Шадманова Н. А., Абдухалилова Г. К., Исхакова Х. И. Устойчивость к цефалоспорином и карбапенемам госпитальных штаммов *P. aeruginosa* первое обнаружение в Узбекистане генов металлбекталактамаз (NDM-1). // Материалы научно-практической конференции «Инфекция, иммунитет и

фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». - Ташкент, 2015. - С.116-117.

45. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Асадова Н. Б. Разработка индикаторных дисков для индикации условно-патогенных вибрионов. // Материалы научно-практической конференции «Инфекция, иммунитет и фармакотерапия с позиции интеллектуальной собственности». - Ташкент, 2015. - С.36-37.

46. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Асатова Н. Б. Фенотипические методы подтверждения продукции грамтрицательными бактериями ферментов, гидролизующих беталактамы антибиотики. // Материалы Международного Симпозиума «Микроорганизмы и Биосфера» MICROBIOS-2015. -Ташкент, 2015. - С.186.

47. Исхакова Х. И., Шадманова Н. А., Юлдашева Х. А., Асатова Н. Б. Упрощенная методика дифференциации основных групп неферментирующих грамтрицательных бактерий (НГОб). //Материалы Международного Симпозиума «Микроорганизмы и Биосфера» MICROBIOS-2015. - Ташкент, 2015. -С.221-222.

48. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Асатова Н.Б., Сапаева Ф.Р., Абдуллаев А.О. Микробиологическая характеристика возбудителей инфекций мочевыводящих путей в амбулаторной практике г. Ташкент. // Сборник тезисов научно практическая конференция «Инфекция и лекарственная резистентность». - Ташкент, 2017. - С.90-91.

49. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Асатова Н.Б. Региональные особенности кишечного носительства резистентных штаммов энтеробактерий. //Научно-практическая конференция с международным участием «Инфекционные болезни современности: этиология, эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика, биологическая безопасность». - Украина, 2018. - С.72-73.

50. Исхакова Х.И., Шадманова Н.А., Сапаева Ф.Р. Проблема новых клонов метициллинрезистентных стафилококков (MRSA), передающихся человеку от животных. // Материалы конференции детских анестезиологов и реаниматологов Узбекистан. – Ташкент, 2018. - С.66-70.

51. Shadmanova N.A. Antibiotic Resistance of Hospital strains of Enterobacteriaceae. // Regional Workshop: Alternative Approaches to Combatting Anti-Microbial Resistance.- Kazakhstan, 2019.- P.15-16.

Автореферат «\_\_\_\_\_» журнали тахририятида тахрирдан  
ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Бичими: 84x60 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. «Times New Roman» гарнитураси.  
Рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи: 3,75. Адади 100. Буюртма № 238.

Гувоҳнома № 10-3719  
“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.