

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА  
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**САЙФУТДИНОВ ЗАЙНИДДИН АСАМУТДИНОВИЧ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ИЗОНИАЗИД ДОРИСИГА  
МОНОРЕЗИСТЕНТ БЎЛГАН MYSOVASTERIUM  
TUBERCULOSISНИНГ ГЕНЕТИК МУТАЦИЯЛАРИ ТАВСИФИ ВА  
ТАРҚАЛИШИ**

**14.00.26 – Фтизиатрия**

**03.00.04-Микробиология ва вирусология**

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

**ТОШКЕНТ -2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of the abstract of the dissertation of the doctor of philosophy (PhD)**

**Сайфутдинов Зайниддин Асамутдинович**

Ўзбекистон Республикасида изониазид дорисига

монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis*нинг

генетик мутациялари тавсифи ва тарқалиши..... 3

**Сайфутдинов Зайниддин Асамутдинович**

Распространенность и характеристика генетических

мутаций *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью

к изониазиду в Республику Узбекистан..... 21

**Sayfutdinov Zayniddin Asamutdinovich**

Theme: «The prevalence and characterization of genetic

mutations of *Mycobacterium tuberculosis* with isoniazid

monoresistance in the Republic of Uzbekistan»..... 39

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works..... 43

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,  
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР  
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**  

---

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА  
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**САЙФУТДИНОВ ЗАЙНИДДИН АСАМУТДИНОВИЧ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ИЗОНИАЗИД ДОРИСИГА  
МОНОРЕЗИСТЕНТ БЎЛГАН МҮСОВАСТЕРИУМ  
TUBERCULOSISНИНГ ГЕНЕТИК МУТАЦИЯЛАРИ ТАВСИФИ ВА  
ТАРҚАЛИШИ**

**14.00.26 – Фтизиатрия  
03.00.04-Микробиология ва вирусология**

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

**ТОШКЕНТ -2022**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2019.4.DSc/Tib1102 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт марказида 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.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

- |                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Илмий раҳбарлар:</b>    | <b>Парниева Наргиза Нусратовна</b><br>тиббиёт фанлари доктори, профессор  |
|                            | <b>Шадманова Наргиза Абидовна</b><br>тиббиёт фанлари доктори, доцент      |
| <b>Расмий оппонентлар:</b> | <b>Аденов Малик Молдабекович</b><br>тиббиёт фанлари номзоди, доцент       |
|                            | <b>Нурузова Зухра Абдукадировна</b><br>тиббиёт фанлари доктори, профессор |
| <b>Етакчи ташкилот:</b>    | <b>Бухоро давлат тиббиёт институти</b>                                    |

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2022 йил «  » \_\_\_\_\_ куни соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтди. Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмасор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

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

Диссертация автореферати 2022 йил «2» март \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2022 йил «2» март \_\_\_\_\_ даги 14 рақамли реестр баённомаси).



**Л. Н. Туйчиев**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Н. У. Таджиева**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Б. М. Таджиев**  
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

## КИРИШ (фан номзоди (PhD) диссертация аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Туберкулез асрлар давомида инсоният соғлиғига жиддий хавф солиб келаётган глобал ва чегара билмас юқумли касаллик бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра «2019 йилда 10,4 миллион киши туберкулезга чалинган ва 1,7 миллион инсон ушбу касалликдан вафот этган...».<sup>1</sup> Бу туберкулезни дунёдаги юқумли касалликлар орасида ўлимга олиб келувчи етакчи касалликлардан бири бўлиб қолаётганини кўрсатмоқда. Жаҳон ҳамжамияти ҳисобланган БМТ 2030 йилга қадар бутун дунёда туберкулез эпидемиясини тўхтатиш мажбуриятини илгари сурди. ЖССТ охириги маълумотлари бўйича, дунё аҳолисининг 500 миллиони мультирезистент туберкулезга (MDR TB) чалинганлиги қайд этилмоқда. Касалликнинг эрта даврларида, асоратлар пайдо бўлмасидан дори воситаларига резистентликни эрта аниқлаш, касаллик кўзғатувчиларини анъанавий функционал усуллари билан бир қаторда генетик хусусиятларини аниқлаш имконини берадиган сезгир усулларни қўллаш фтизиатрия амалиётининг долзарб вазифаларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда туберкулезнинг клиник-диагностик асослари ва уни даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилган ҳолда беморларда касаллик кечишининг клиник-функционал хусусиятларини баҳолаш, унинг турли шаклларида касалликни эрта ташхислаш маркерларини аниқлаш; беморларда молекуляр генетика усулларини қўллаш орқали касалликни эрта аниқлаш ва прогнозлаш жараёнларини баҳолаш тартибини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шулар билан бир қаторда туберкулезда дори воситаларига резистентликни баҳолаш усулларини такомиллаштириш, касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатларини очиб бериш, касаллик ривожланиши ва кечишини прогнозлаш, ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимни жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан юқумли касалликларни эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>2</sup> каби вазифалари белгиланган.

<sup>1</sup> Fact Sheet - WHO. WHO, Tuberculosis. Global Tuberculosis Report 2019 End TB Strategy. 2020

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони.

Ушбу вазифаларни амалга оширишда туберкулезда дори воситаларига резистентликни ташхислаш ва самарали даволаш тартибини такомиллаштириш ҳамда ногиронлик ва салбий оқибатларга олиб келувчи сабабларини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сон «Шошилиш тиббий ёрдамни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2019 йил 13 февралдан ПҚ-4191-сон «Ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология ёрдами кўрсатиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёнинг қатор мамлакатларида амалга оширилган кўп сонли тадқиқотлар туберкулезни даволашда *Mycobacterium tuberculosis* учун бактерицид таъсир этувчи икки препарат – рифампицин ва изониазидни юқори терапевтик самара берувчи асосий дори воситаси эканлигини кўрсатмоқда. «Рифампицин дори воситасига резистентлик яхши ўрганилган бўлиб, у 2018 йилда туберкулез касаллиги янги қайд этилган беморларнинг 3,4 фоизда (ИИ 95% 2,5-4,4%), илгари даволанган беморларнинг 18 фоизда (ИИ 95% 7,6-31%) кузатилган. Россияда эса сўнгги беш йилда бу кўрсаткич касаллик янги қайд этилган беморларнинг 24,5 фоизда кузатилган. Изониазид дори воситасига резистентликнинг учраши эса глобал ва минтақавий даражада кам ўрганилган (Anna S Dian 2020; Жданова С.Н. 2018). ЖССТ экспертлари рифампицинга резистент туберкулезни (MDR TB) даволашда юқори токсик ва молиявий жиҳатдан кўп харажатли узок муддатли даволаш схемаларини таклиф этаётган бир вақтда изониазидга нисбатан резистентлик MDR TB пайдо бўлишининг асосий омили эканини таъкидламоқда ([http://who.int/tb/publications/global\\_report/en/\\_2016](http://who.int/tb/publications/global_report/en/_2016); Phan Young K.T., 2018).

Рифампицинга резистентлик *Mycobacterium tuberculosis*нинг *groV* генининг кичик ҳудудида кодланади. Изониазидга резистентлик механизми эса мураккаброқ ҳисобланиб, у *katG*, *inhA*, *ahpC* ва *ndh* каби бир нечта геном локусларга резистентликни таъминловчи мутациялар билан аниқланади. *Mycobacterium tuberculosis* нинг *katG* генининг 315 кодонида (*katG* 315) ва *InhA* генининг промотор соҳасида мутациялар энг кўп тарқалган бўлади.

Аксарият ҳолда, KatG 315 мутацияси изониазидга резистент бўлган штаммларнинг 50-95 фоизини ташкил этиб, 20-42 фоизида мутация InhA гени промотор соҳасига тўғри келиб географик жиҳатидан минтақавий ўзига ҳослик кузатилади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, InhA гени микол кислотаси синтезида иштирок этувчи эноил-ацил радикали бўлмиш оксил ташувчи редуктазасини кодлайди, шунингдек katG 315 соҳасидаги мутациялар MDR ТВ ривожланишига бевосита боғлиқ бўлиб, мазкур мутация трансчегаравий тарқалиш хавфи юқори бўлган штаммларга хос. Аҳамиятли тарафи, бундай мутацияларнинг Шарқий ва Марказий Осиёда кенг тарқалганлиги кўрсатилган (Z.S.Hoffmann, G.Kalmambetova 2019). Изониазидга нисбатан резистент бўлган штаммлар орасидаги мутациялар фарқи даволашнинг ижобий натижаларига бевосита таъсир кўрсатади.

Ўзбекистонда туберкулез касаллигини турли аъзо ва тизимларда тарқалиши натижасида юзага келувчи патологик ўзгаришларни баҳолаш ва даволашга қаратилган бир қатор илмий изланишлар олиб борилган (Убайдуллаев А.М. 2016; Парпиева Н.Н. 2019) бўлса-да, изониазидга монорезистент *Mycobacterium tuberculosis*нинг генетик мутациялари тавсифи ва тарқалишини олдини олишни такомиллаштириш, шу жумладан, микобактерияларнинг моно - ва полирезистент штаммларининг диагностикаси, уларни даволаш самарадорлигини мониторинг қилиш бўйича ишлар олиб борилмаган. Юқоридагиларни эътиборга олиб, Ўзбекистон Республикасида тарқалган *Mycobacterium tuberculosis*нинг изониазидга нисбатан монорезистентлик муаммосини ўрганиш, уларнинг алоҳида ген турларининг тарқалганлигини аниқлаш, туберкулез инфекциясини ташхислашда ва прогнозлашда микробиологик ҳамда генетик таҳлил усуллариини такомиллаштириш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг у бажарилган илмий-тадқиқот муассасасида илмий-тадқиқот ишларининг режаси билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пулмонология илмий-амалий тиббиёт марказининг ПЗ 20170928236-сон «Касалликнинг генетик ва фенотипик детерминантларини аниқлаш асосида туберкулез инфекциясининг олдини олиш, унга ташхис қўйиш ва диагностикага персоналлаштирилган ёндашувлар ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** изониазид дорисига монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis*нинг генетик мутациялари тавсифи ва тарқалиши олдини олиш стратегиясини ишлаб чиқишдан иборат.

#### **Тадқиқотнинг вазифалари:**

Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази маълумотларининг ретроспектив тадқиқотлари натижалари асосида туберкулез касаллигининг клиник кечиш хусусиятларини ўрганиш, дастурий даволашни таҳлил қилиш ҳамда республикада изониазидга

монорезистент худудий *Mycobacterium tuberculosis* штамларининг тарқалишига баҳо бериш;

*Mycobacterium tuberculosis* штамларини in vitro шароитда биомайрин, рифампицин, изониазид ва этамбутол дори воситаларига сезувчанлигининг таққослама ўрганиш;

Изониазидга монорезистент *Mycobacterium tuberculosis* генетик мутацияларининг генетик характери ва уларнинг учраш частотасини ўрганиш;

Изониазидга монорезистент *Mycobacterium tuberculosis*нинг генетик мутациясининг характерига кўра, протеонамидга кросс-резистентлик даражасини баҳолаш;

Туберкулез инфекциясини жиловлаш стратегияси ҳамда изониазидга монорезистент туберкулез беморларнинг дастурий даволашга бўлган ёндашувларни такомиллаштириш.

**Тадқиқот объекти** туберкулезнинг турли шакллари билан оғриган 5 188 нафар беморнинг биологик ва патологик материаллари, шунингдек РИФваПИАТМ Миллий референс-лабораторияси, Фарғона, Бухоро, Сурхондарё, Тошкент вилоятлари ва Қорақалпоғистон Республикаси худудлараро бактериологик лабораторияларининг 2015-2019 йиллардаги микробиологик маълумотлар базасини ўз ичига олади.

**Тадқиқотнинг предмети.** Туберкулезнинг турли шакллари билан оғриган беморлардан ажратиб олинган *Mycobacterium tuberculosis* нинг 6 302 та изоляти.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда микроскопик, бактериологик, молекуляр-генетик ва статистик усулларида фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор туберкулезнинг изониазидга монорезистент штамлари тарқалишининг худудий таҳлили тақдим этилган;

*Mycobacterium tuberculosis*нинг изониазидга монорезистент мутацияларининг генетик тафсифи тақдим этилиб MDR ТВ да мутацияларнинг аҳамияти асосланган;

*Mycobacterium tuberculosis*нинг кросс-резистентлик табиати MDR ТВ ривожланиши ва даволашнинг самарасиз оқибатларини келтириб чиқариш хавфларини эрта прогнозлаш жиҳати исботланган;

изониазидга монорезистент туберкулезга чалинган беморларни дастурий даволашга янги дифференциацияланган ёндошуви оптималлаштирилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

*Mycobacterium tuberculosis* штаммининг генетик мутациялари асосида туберкулезни даволаш стандартларига ўзгартиришлар киритилган;

изониазидга монорезистент туберкулез билан оғриган беморларни дастурий даволаш ҳамда диагностикасига янги дифференциацияланган ёндашувлари ишлаб чиқилган ва тадбиқ этилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** илмий ишда замонавий услуб ва воситаларнинг қўлланилганлиги, клиник, молекуляр-генетик, статистик текширув усулларида фойдаланилганлиги ва олинган барча рақамли маълумотлар замонавий компьютер технологияларини қўллаган



ҳолда қайта ишланганлиги, назарий ва амалий тадқиқотларнинг ўзаро боғлиқлиги ҳамда амалиётга жорий қилинганлиги билан асосланади.

### **Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.**

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти изониазидга монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis* штамmlарининг тарқалганлиги ва унинг генетик мутацияларининг туберкулезнинг MDR TB тури ривожлашиш патогенезидаги роли аниқланганлиги ва даволаш самарадорлигини ҳамда даволанишнинг салбий оқибатлари хавфини эрта прогнозлаш такомиллаштирилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти MDR TB ривожланишида протеонамидга кросс-резистентликнинг прогноз индикаторлари аниқланган ва изониазидга монорезистент туберкулез билан оғриган беморларни эрта ташхислаш ва даволашга дифференциал ёндашув алгоритмлари ишлаб чиқилиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Ўзбекистон Республикасида изониазидга монорезистент *Mycobacterium tuberculosis* генетик мутацияси тавсифи ва тарқалганлиги бўйича олинган натижалар асосида:

*Mycobacterium tuberculosis* популяциясининг тузилиши бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «Марказий Осиёда дориларга чидамли *Mycobacterium tuberculosis* популяциясининг тузилиши» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 мартдаги 8н-р/195-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома туберкулезни ташхислаганда дориларга чидамли *Mycobacterium tuberculosis* турини эрта аниқлаш имконини берган;

Биомайрин препаратига *Mycobacterium tuberculosis* сезувчанлигини бўйича тадқиқотнинг илмий натижалари асосида ишлаб чиқилган «in vitro шароитида Биомайрин препаратига *Mycobacterium tuberculosis* сезувчанлигини қиёсий ўрганиш методикаси» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 11 мартдаги 8н-р/194-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома қаттиқ ва суюқ озуқа муҳитида дорига сезувчанлик тестлари (ДСТ) ёрдамида “Биомайрин” препаратининг *Mycobacterium tuberculosis*га ингибирловчи таъсирини кучайтириш имконини берган;

изониазид дорисига монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis*нинг генетик мутациялари тавсифи ва тарқалиши олинган натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт марказининг Самарқанд, Тошкент, Бухоро ва Фарғона вилояти марказлари клиник амалиётига татбиқ этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22 декабрдаги 08-09/20510-сон маълумотномаси). Натижада *Mycobacterium tuberculosis*нинг изониазидга сезувчанлигини эрта босқичларда аниқлаш ва туберкулезни даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисми ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва заруратини асослашга, текшириш мақсади ва вазифалари, объект ва предметларини тавсифлашга бағишланган, тадқиқотнинг Республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган. Тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Туберкулезга қарши дори воситаларига резистент бўлган ва генетик мутацияга учраган *Mycobacterium tuberculosis*нинг тарқалганлиги ва хусусиятларининг замонавий аспекти**» деб номланган биринчи бобида муаммонинг тиббий-ижтимоий аҳамияти акс эттирилган тадқиқот масалалари ҳақидаги адабиётлар шарҳи берилган, туберкулез касаллигини текшириш усулларига ёндашувлар ва туберкулезга қарши дори воситаларга резистентлик механизмлари ҳақидаги адабиёт манбалари таҳлил қилинди, шунингдек биринчи ва иккинчи қатор махсус дори воситаларга резистентлик механизмлари, мазкур штаммларнинг тарқалганлиги ҳамда тадқиқотда қўлланилган фенотипик ва генотипик усулларнинг аҳамияти ёритилди.

Диссертациянинг «**Тадқиқотнинг дизайни ва ҳажми, *Mycobacterium tuberculosis*ни махсус дори воситаларига резистентлигини аниқлаш бўйича материаллар ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот олдида қўйилган вазифаларни ҳал қилишни таъминловчи тадқиқот объектининг тавсифи, методлари ва методологик ёндашувлар тақдим этилган. Туберкулез билан касалланган беморлардан кўзғатувчининг соф культурасини ажратиш ва уларнинг бирламчи идентификацияси РИФваПИАТМ қошидаги Миллий референс-лабораторияси ходимлари томонидан бажарилди, ажратилган патогенларни кейинги босқичларда замонавий усуллар орқали текшириш, уларнинг биологияси ва антибиотик резистентлигини ўрганиш халқаро кўрсатма ва стандартлардан фойдаланиб, 2010-2021 йиллар

мобайнида амалга оширилди. Туберкулезга чалинган беморларни ретроспектив текшириш учун архив материаллари ва Фарғона, Бухоро, Сурхандарё, Тошкент вилоятлари ҳамда Қорақолпоғистон Республикасининг бактериологик лабораторияларида қўзғатувчининг соф культурасидан сараланиб фойдаланилди (2015-2019 йй).

Ажратилган культуралар морфологик, культурал ва биокимёвий белгилар бўйича идентификацияланди. *Mycobacterium tuberculosis*ни махсус дори воситаларига резистентлигини аниқлаш учун фено - ва генотипик усулларидан, мавжуд ҳамда замонавий модификацияларидан фойдаланилди (Genotype MBTDR Hain). Тиббий хужжатларнинг кабинет таҳлили (ТБ-01, ТБ-07, ТБ-08 ва бошқ.) туберкулез билан оғриган жами 5 188 нафар беморнинг клиник маълумотларига асосланиб олиб борилди.

Шунингдек, протеонамид (этионамид)га қўшма резистентликни (кросс-резистентлик) аниқлаш учун замонавий озуқа муҳити ҳисобланган ВАСТЕС MGIT 960 усулида *Mycobacterium tuberculosis*нинг 631 изоляти ўрганилди. 5 188 нафар бемордан ажратилган 6 302 та клиник изолятларда эса KatG, inhA генларидаги генетик мутациялари идентификацияси ўтказилди.

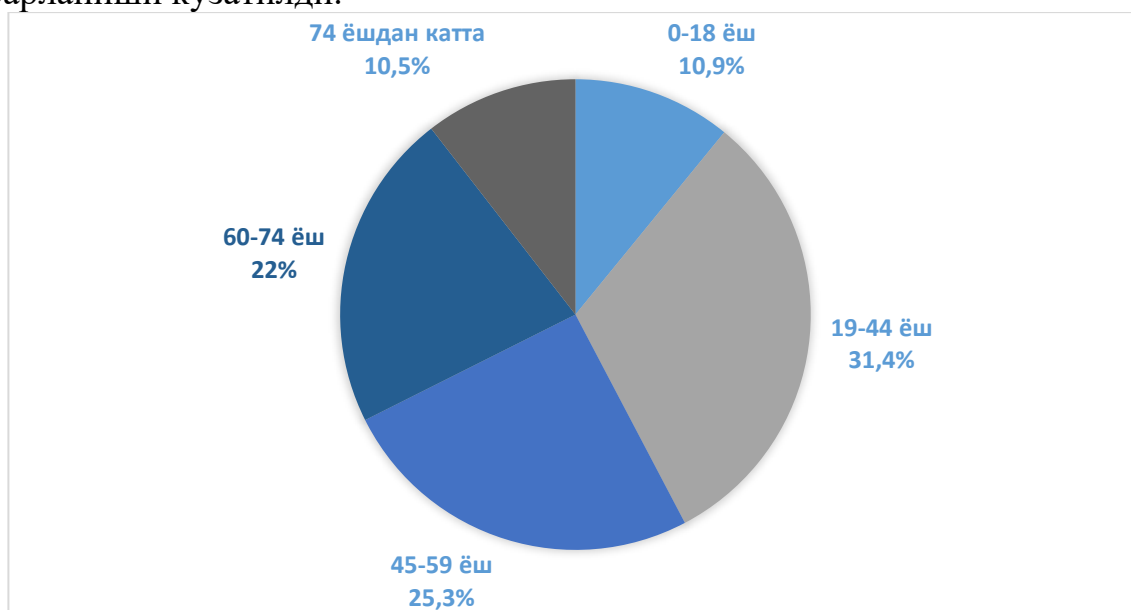
Диссертациянинг «**Вилоятлар кесимида *Mycobacterium tuberculosis* аниқланишининг кўп йиллик динамикаси**» деб номланган учинчи бобида Ўзбекистон Республикасида туберкулез касаллиги этиологик тузилишининг ретроспектив таҳлили ҳамда текшириш жараёнидаги (2015 - 2019 йй.) динамик ўзгаришлари келтирилган. Архив материалларининг таҳлили РИФваПИАТМ қошидаги Миллий референс-лабораторияда микробиологик тадқиқот натижалари бўйича олиб борилди. Тадқиқот материали сифатида беморлардан олинган биологик ва патологик намуналардан (сийдик, балғам ва бошқ.) фойдаланилди.

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги РИФваПИАТМ қошидаги Миллий референс-лабораториясининг микробиологик текширув натижаларига кўра, беш йил мобайнида туберкулез касаллигининг турли шакллари билан касалланган беморлардан олинган архив материаллари бўйича тадқиқотлар олиб борилди. Диссертация материалларига РИФваПИАТМ ва Бухоро, Тошкент, Фарғона вилояти ҳамда Тошкент шаҳри филиалларида даволанган жами 5 188 нафар туберкулезга чалинган бемор киритилди.

Демак, барча текширилган туберкулез билан касалланган беморлар орасида эркаклар 2 786 (53,7%) аёлларга нисбатан кўпчиликни (2 402, 46,3%) ташкил қилди. Текширилган туберкулез беморларининг ёш бўйича тақсимланиши 1-расмда берилган.

Мазкур касалликнинг клиник шакллари бўйича тақсимланишидаги ретроспектив таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, туберкулез ташхиси қўйилган беморларда асосан 11 та нозологик шакл аниқланган бўлиб, уларнинг умумий текширилганлар орасидаги улуши 1,6% дан 32,9% гачани ташкил этди. Хусусан, мазкур касаллик кузатилган беморларнинг аксариятида инфильтратив туберкулез (1 707 та бемор) борлиги маълум бўлди. Шунингдек, ушбу таҳлил

натижаларига кўра, текширилганларнинг 33,7% (n=1 746)да касаллик биринчи бор аниқланган, 66,3% (n=3 442)да эса мазкур касаллик билан қайта зарарланиши кузатилди.



**1-расм. 2015-2019 йилларда Ўзбекистон Республикасида туберкулез касаллиги аниқланган беморларнинг ёш бўйича тақсимланиши.**

Изданишларнинг кейинги босқичи, 2010-2020 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолиси орасида туберкулез билан касалланишни баҳолаш ва ўрганиш бўлиб, унинг натижаларига кўра, касалланишнинг интенсив кўрсаткичи йил сайин секин аста пасайиб боришини кўрсатди (2-расм).



**2-расм. Ўзбекистон Республикасида туберкулезни аниқлашнинг кўп йиллик динамикаси.**

Хусусан, 2010 йилда касалланиш кўрсаткичи ҳар 100 минг аҳолига нисбатан 61,3 га тенг бўлган бўлса, 2020 йилга келиб ушбу кўрсаткич 32,1 ни ташкил қилган (2-расмга қаранг). Аммо, касалланиш кўрсаткичи камайиб бораётган бўлса-да, Қорақалпоғистон Республикаси (57,6) Тошкент вилояти (35,4), Самарқанд (39,9), Сирдарё (35,2) вилоятлари ва Тошкент шаҳри (35,2)

бу борада республика кўрсаткичидан юқорилиги билан бошқа худудлардан ажралиб турибди.

Шу билан бир қаторда диссертациянинг мантиқий давоми сифатида ушбу босқичда молекуляр-генетик усулнинг диагностик аниқлигини баҳолаш мақсадида 2017 йил январидан бошлаб Қорақолпоғистон Республикасида туберкулезга қарши курашиш бўйича DOTS дастури асосида даволанган беморлардан янги ва такрор олинган 3 853 намуна таҳлил қилинди.

*Mycobacterium tuberculosis*нинг рифампицинга резистентлигини аниқлаш мақсадида ўтказилган изланишларда молекуляр-генетик усул юқори сезувчанлик ва спецификликни (97,9%) намоён этди.

Бироқ Хайн тест усули билан туберкулезга қарши препаратларга изониазидга - 86,4% [(95% ишончли интервал (ИИ) 82,0-90,1%)], фторхинолон - 86,2% [(95% ИИ 68,3-96,1%)], капреомицин 70,0% [(95% ИИ 45,7-88,1%)] ва канамицин 22,7% [(95% ИИ 13,3-34,7%)] резистентликни аниқлашда сезувчанликнинг пасайиши кузатилди.

Умуман олганда, кузатув динамикасида касалланиш параметрларининг пасайиши аниқланганлиги ҳақидаги факт ўзига диққатни тортади. Агар республика бўйича 2017-2018 йилларда туберкулездан касалланишга мойилликнинг пасайишида самарали даволаш-профилактик тадбирларидан етарлича фойдаланишни кўрсатса, унда вилоятлар бўйича туберкулездан касалланишнинг қиёсий таҳлили профилактик тадбирлар ўтказишда ва микобактерия штаммларининг минтақавий хусусиятларини ўрганишда муҳим эътибор талаб қилади.

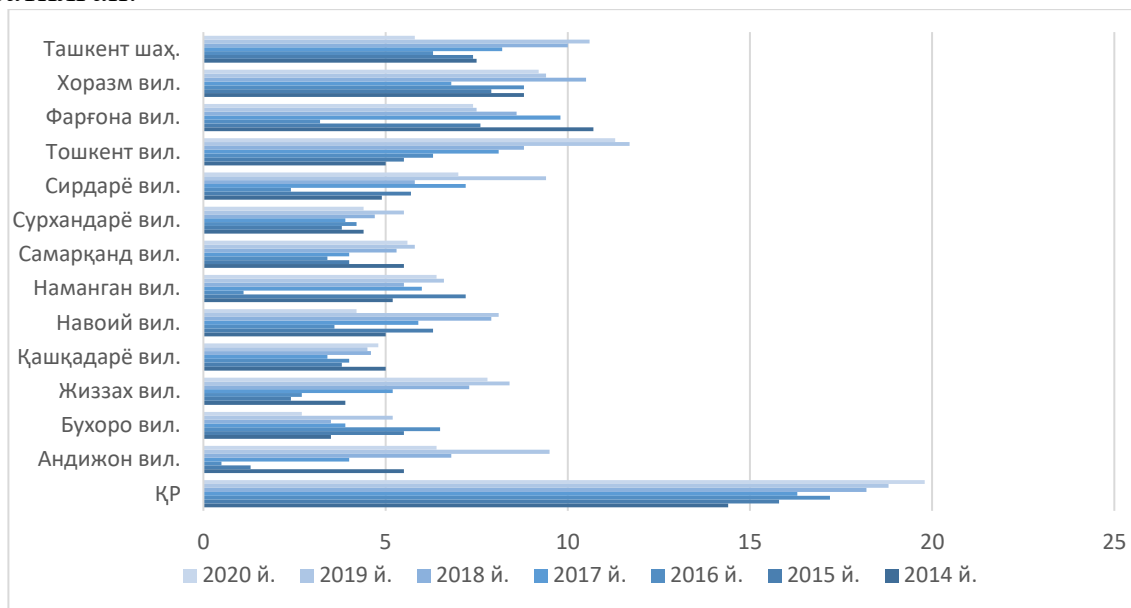
Диссертациянинг тўртинчи «**Ўзбекистон Республикасида туберкулез билан касалланган беморларни даволаш натижалари ва касаллик кечишининг ўзига хосликлари**» деб номланган бобда туберкулез касаллиги аниқланган беморларда даволаш режимлари ва уларнинг натижалари ҳамда диагностикаси бўйича таҳлил натижалари келтирилади.

Ўзбекистонда яшовчи туберкулез аниқланган беморлардан ажратилган *Mycobacterium tuberculosis*нинг кўплаб дори воситаларига резистент (MDR TB) минтақавий штаммлари миқдорини ўрганиш бўйича тадқиқотнинг навбатдаги босқичи қиёсий таҳлил натижалари 3-расмда берилган.

3-расмдан кўринадики, йиллар давомида кузатув динамикасида республика бўйича MDR TB беморлари сонининг пасайишга мойиллиги кузатилмади. Агар 2015 йили республика бўйича 2 149 та ҳолат аниқланган бўлса, 2018 йилда бу кўрсаткич 2 239 та етган, яъни 1,04 марта ортган. Бундай мойиллик кузатув динамикасида MDR TB беморлари сонининг бир оз пасайгани аниқланган, Қорақолпоғистон Республикасидан мустасно тарзда Бухоро, Қашқадарё, Сурхондарё, Хоразм вилоятлари сингари республиканинг барча вилоятларида кузатилди.

Бунда тадқиқот натижалари кўрсатишича, мазкур давр кузатув динамикасида MDR TBнинг етарлича юқори кўрсаткичи Андижон вилоятида –2,3 (2015 йили 81 ҳолатдан 2018 йилда 187 ҳолатгача), Самарқанд вилоятида –1,3 марта (2015 йилда 129 ҳолатдан 2018 йилда 166 ҳолатгача) ва Фарғона

вилоятида – 1,2 марта (2015 йилда 178 ҳолатдан 2018 йилда 216 ҳолатгача) кузатилган.



**3-расм. Ўзбекистон Республикаси кузатув динамикасида туберкулез аниқланган беморлар орасида MDR TB аниқланиш нисбати.**

Диссертациянинг мазкур бобида туберкулез аниқланган беморларни даволаш учун қўлланадиган Биомайрин ва бошқа препаратларга *Mycobacterium tuberculosis* нинг сезувчанлигини ўрганиш бўйича экспериментал текширув натижалари ёритилган. Жумладан, *in vitro* тадқиқотида экспериментал йўл билан 40,0 мкг концентрацияда *Mycobacterium tuberculosis* нинг референс ва госпитал штамларига нисбатан Биомайрин дори воситасининг самараси кўрсатилган. Мазкур препаратнинг таъсир даражаси бу босқичда фтизиатрияда кенг қўлланадиган - рифампицин, изониазид, этамбутол каби асосий туберкулезга қарши қўлланадиган препаратлардан қолишмайди (1-жадвал).

**1-жадвал**

**Биомайрин дори воситасининг *Mycobacterium tuberculosis* нинг референс ва госпитал штамларига нисбатан самараси**

Препарат номи	Препаратлар синов концентрацияси	Клиник штамм №11 748		Референт штамм №11 891	
		К <sub>1</sub> - 10 <sup>3</sup>	К <sub>2</sub> - 10 <sup>4</sup>	К <sub>1</sub> - 10 <sup>3</sup>	К <sub>2</sub> - 10 <sup>4</sup>
Биомайрин	40,0 мкг	10 КОЕ	ўсмаган	3 КОЕ	ўсмаган
	20,0 мкг	8 КОЕ	1 КОЕ	2+	2+
	10,0 мкг	20 КОЕ	2+	3+	3+
	5,0 мкг	20 КОЕ	2+	3+	3+
Рифампицин	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+
Этамбутол	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+
Изониацид	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+

Шундай қилиб, йиллар кесимида республика кузатув динамикасида ушбу параметрда озгина пасайиш кузатилган вилоятлардан истисно тариқасида MDR TB аниқланган беморлар сонининг ошгани кузатилди. Туберкулездан касалланишнинг пасайиши мазкур соҳадаги мутахассисларнинг ютуғи ҳисобланади, MDR TB аниқланган беморлар миқдорининг ошиши эса ушбу патология бўйича етарлича даволаш-профилактик тадбирлар олиб бориш кераклиги ва мазкур муаммонинг жиддийлигини кўрсатади, деб ҳисоблаймиз.

Диссертациянинг «**Mycobacterium tuberculosis минтақавий штаммларининг туберкулезга қарши дори воситаларига резистентлиги таҳлили**» деб номланган бешинчи бобда асосий эътибор Марказий Осиёда *Mycobacterium tuberculosis*нинг дориларга резистент популяцияси тузилишини ўрганишга ва реал вақтдаги ПЗРдан фойдаланилган биологик материалда *Mycobacterium tuberculosis*ни аниқлаш самарадорлигини баҳолашга қаратилган.

Мазкур тадқиқот бажарилиши учун *Mycobacterium tuberculosis* нинг 707 та клиник изоляти ўрганилган, уларнинг 306 таси Ўзбекистондан, 216 таси Тожикистондан ва 185 таси Қирғизистондан бўлиб, дориларнинг резистентлиги бўйича миллий тадқиқотлар доирасида тўпланган (DRS). Кластерга икки изолятдан олинган генотип намуналари киритилиб, аралаш мутацияга эга беморлар тадқиқотдан чиқариб юборилди. Мазкур материал таҳлили кўрсатишича, ўрганилган 35 изолят (5,8%) дори воситаларига тўлиқ сезувчан, 293 (48,3%) изолят MDR, XDR олди ёки XDRга хос бўлган, қолган 279 изолят (46,0%) бошқа турдаги резистентликка эга бўлган.

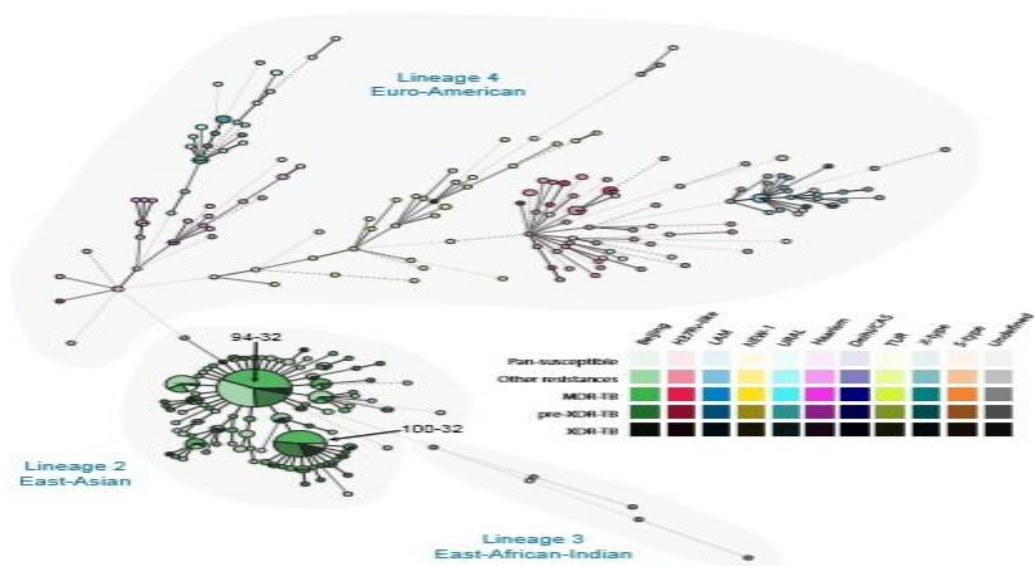
Аниқланишича, MDR ва XDR TB ўзбекистонлик изолятларга нисбатан (20%) кўпроқ, қирғизистонликлар (33%) ва тожикистонликлар орасида (35%) изолят кузатилган. Шундай қилиб, кластер таҳлили юқорида кўрсатилган Марказий Осиё мамлакатлари беморларидан олиб ўрганилган 607 изолятдан 382 (62,9%) таси ҳеч бўлмаганда битта бошқа изоляти билан генотиплаш моделида бўлган. Улар 2 дан 145 та изолятга бўлиниб, 38 та кластерда гуруҳланган. Иккита энг катта гуруҳ қилинган кластер гаплотипга эга бўлган 94-32 (n=145; 23,9%) ва 100-32 (n=70; 11,5%) (4-расмга қаранг).

*Mycobacterium tuberculosis* нинг Beijing (Пекин) штаммлари кўпинча бошқа геотип штаммларига нисбатан (28/196; 14,3%; XDR ТВсиз) MDR, XDR олди ёки XDR TB билан учраб туради (265/411; 64,5%),

Яна бобнинг мазкур бўлимида 7 йил (2014-2020 йй.) давомида аниқланган микобактерияларнинг антибиотик резистентлигини текшириш бўйича ретроспектив таҳлил маълумотлари берилган. Агар, 2014 йилдан бошлаб резистент штаммлар миқдори 2016 йилда 7,1% дан 5,4% га камайган бўлса, 2017 йили мазкур штаммлар чақирган туберкулез касаллигининг ортгани кузатилади.

Таҳлилдан олинган натижалар кузатув динамикасида энг юқори кўрсаткич 2019 йилда 8,7% ни ташкил қилганини кўрсатади.

Шу билан бирга, кузатув динамикасида юқорида кўрсатилган препаратга ажратилган штамм резистентлиги бўйича қиёсий таҳлил натижалари минтақалар ўртасида сезиларли фаркни кўрсатади.



**4-расм. Ўзбекистон, Тожикистон ва Қирғизистондаги 607 та *Mycobacterium tuberculosis* изолятининг 24 та локуси бўйича MIRU-VNTR маълумотларини аниқлаш асосида минимал қамраб олувчи дарахт (ҳар қайси айлананинг ҳажми маълум комплексга тааллуқли MIRU-VNTR тури миқдорига тенг. Турли филогенетик чизиқлар бўйича изолятлар таснифи ва чидамли паттернлар рангли кодланиши билан ўзгариб туради).**

Расмдан кўринадики, бугунги кунда Қорақолпоғистон Республикаси туберкулезга қарши 1 ва 2-қатор препаратларга *Mycobacterium tuberculosis* резистентлигини аниқлаш бўйича етакчи ўринларда турибди (19,7%) (5-расм).



**5-расм. 2020 йилда вилоятлар кесимидаги янги ҳолатлари орасида дориларга резистент штаммларнинг тарқалиши.**

Бунда, ушбу кўрсаткич Самарқанд вилоятида 5,5% дан (2014) 5,6% га (2020) ортган, Фарғона вилоятида эса 10,7% дан (2014) дан 7,4% (2020) гача пасайганига алоҳида эътибор қаратиш лозим.



Шу билан бирга, Қорақалпоғистон Республикаси ва Тошкент вилоятида резистент штаммларнинг 2014 йили 14,4% ва 5,7%, 2020 йили эса 19,7% ва 11,8% га сезиларли тарзда ортгани кузатилади.

Яна ваҳимали ҳисобланган факт туберкулез касаллигининг нисбий паст аниқланганлигига қарамай, Жиззах ва Сирдарё вилоятларида кузатиш динамикасида туберкулез касаллаги кузатилган беморлар орасида резистент штаммларнинг учраш частотаси 3,9% ва 4,9% (2014) дан 7,8% ва 7% гача (2020) 2 марта ортган.

РИФваПИАТМ қошидаги Миллий референс лабораториянинг маълумотларига кўра, GenoType MTBDRplus тести билан синовдан ўтган намуналар миқдори 10 815 ни ташкил қилди. Улардан изониазидга резистент 6 302 намунада аниқланди, улар ўртача -58 % ни ташкил қилди (2-жадвал).

**2-жадвал**

**2010 йилдан 2021 йилгача бўлган муддатда Хайн тест (GenoType MTBDRplus) томонидан синовдан ўтган намуналар миқдори**

Йил	Изониазид				
	R	%	S	%	жами
2010	507	47%	567	53%	1 074
2011	366	73%	138	27%	504
2012	1 534	61%	993	39%	2 527
2013	1 091	57%	814	43%	1 905
2014	963	54%	804	46%	1 767
2015	418	59%	296	41%	714
2016	658	66%	343	34%	1 001
2018	170	66%	89	34%	259
2019	342	54%	293	46%	635
2020	139	57%	105	43%	244
2021	114	62%	71	38%	185
<b>Умумий қиймат</b>	<b>6 302</b>	<b>58 %</b>	<b>4 513</b>	<b>42 %</b>	<b>10 815</b>

Маълумотлар таҳлили кўрсатишича, *inhA* генида мутацияга сабаб бўлувчи резистент намуналарда изониазид улуши ўртача 17% (1 058) ни ташкил қилади, *katG* даги ўзгаришлар сингари 83% (5 244) изолятларда ген аниқланмади. Изониазид резистентлигини аниқлашда *katG* ўрни анча кенг тарқалган бўлишига қарамай, *inhA* генидаги мутацияни аниқлаш чидамлиликнинг тарқалганлиги эпидемиологияси учун ҳам унинг клиник ҳолати учун ҳам катта аҳамият касб этади.

Мазкур ишнинг давоми сифатида 2010-2021 йилларда изониазидга микобактерия культурасида сезувчанликни 10 815 миқдорда ўтказилган кейинги тадқиқотлар мазкур препаратга монорезистентликни 58% ни ташкил қилганини кўрсатади.

Шу билан бирга, баъзи йиллардаги тадқиқотлар 73% (2011), 61% (2012), 66% (2016,2018) га ортганини кўрсатади. Бундан ташқари, кўтарилиш 62% (2021) етганда пасайиш тенденцияси кузатилди. Кейинчалик клиник изолятларнинг изониазидга резистентлигини ўрганиш микобактерияларнинг минтақавий штаммлари орасида *inhA* ва *katG* генларининг мавжудлигини аниқлади.

Тадқиқот вазифаларидан бири изониазидга монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis* штамларининг протеонамид дори воситасига кўшма резистентлиги ривожланишига доир олиб борилган босқичи протионамидга MGIT суюқ муҳитда дорига таъсирчанлик тести жами 611 изолят ёрдамида ўтказилган бўлиб қуйидаги натижаларни кўрсатди. Жумладан, бу шатммлардан 188 таси (31%) резистент сифатида, қолган 423 таси (69%) сезувчан деб баҳоланди(3-жадвал).

Шу билан бирга, ўрганиш даврида изониазидга резистент бўлган 6 302 та микобактерия изоляти аниқланиб, улар орасида 83% (5 244) изолят *katG* ва 17% (1 058) *inhA* генига, изониазид ва этионамид/протионамид резистентлигига жавоб берувчи генга эгалигини кўрсатди.

Генетик тест (17%) билан таққослаганда фенотипик ДСТ (31%) ўтказишда резистент намуналарни аниқлаш фоизи юқори бўлишига қарамадан, резистентлик молекуляр усуллар билан аниқланиши уни аниқлаш вақтини сезиларли даражада қисқартиради, шунингдек тестни кўп сонли беморлар учун ўтказиш, бу билан бутун мамлакат доирасида тест билан кўпроқ кишини қамраш имкониятини беради.

### 3-жадвал

#### MGIT суюқ муҳитда дорига таъсирчанлик тести

Йиллар	Протионамидга ДСТ				Жами
	R	%	S	%	
2010	30	13%	193	87%	223
2011	3	30%	7	70%	10
2018	23	30%	53	70%	76
2019	91	47%	104	53%	195
2020	16	33%	32	67%	48
2021	25	42%	34	58%	59
<b>Умумий миқдор</b>	<b>188</b>	<b>31%</b>	<b>423</b>	<b>69%</b>	<b>611</b>

Мазкур фактни ҳисобга олиб, популяцияда айланувчи «ёввойи» *Mycobacterium tuberculosis* штамми ягона мутантлардан истисно тарзда туберкулезга қарши препаратларга тўлиқ сезувчанлигидан фарқ қилади, резистент турда минтақавий микобактерияларнинг генотиби ва фенотиби босқичма босқич ўтишда ўзгаради.

## ХУЛОСАЛАР

**«Ўзбекистон Республикасида изониазидга монорезистентликда *Mycobacterium tuberculosis* нинг генетик мутацияси тавсифи ва тарқалганлиги»** мавзусида олиб борилган тадқиқот асосида қуйидагича хулоса қилинди:

1. Туберкулез касаллигининг 2010-2020 йиллар давомидаги ретроспектив таҳлили мамлакатда мазкур касаллик кўрсаткичининг пасайиб бораётганини (ҳар 100 минг аҳолига нисбатан 2010 йилда 61,8, 2020 йилда 32,1) кўрсатса-да, бу даврда биринчи бор аниқланган туберкулез касаллигининг резистент шаклининг улуши ортиб бораётганини кўрсатди. Қорақолпоғистон Республикаси, Самарқанд, Фарғона, Тошкент вилоятлари резистентлик кўрсаткичи етакчи ўринларда эканлигини аниқланган.

2. 2010-2021 йилларда изониазидга сезувчанлик 10 815 *Mycobacterium tuberculosis* культурасида ўтказилган бўлиб, текшириш натижалари ушбу препаратга монорезистентлик 58% ни ташкил қилганини кўрсатади. Шу билан бирга, баъзи йиллардаги тадқиқотлар бу кўрсаткични 73% (2011), 61% (2012), 66% (2016,2018) ни ташкил этгани аниқланган.

3. *Mycobacterium tuberculosis* нинг изониазидга монорезистент мутацияларининг генетик тавсифи 6 302 изолятда ўрганилиб, бунда, 83% (5 244) ҳолатда *katG* генининг устунлиги ва 17% (1 058) ҳолатда *inhA* гени ҳамда изониазид ва этионамид/протионамид препаратига нисбатан резистентликка жавоб берувчи генлар ҳам мавжудлиги кўрсатилган.

4. MDR TB штамmlарининг ривожланишида *InhA* генидаги мутациялар аҳмиятини эътибордан олган ҳолда, бу мутацияни кенгрок ўрганиш бир вақтнинг ўзида *Mycobacterium tuberculosis* нинг 2-қаторга кирувчи протеонамид/этионамид дори воситасига кросс-резистентликни юзага келтириб чиқаришини исботлади. Молекуляр генетик усул орқали аниқланган *InhA* генидаги мутация (17%) фенотипик ДСТ орқали этионамид/протионамидга аниқланган резистентлик кўрсаткичидан (31%) паст бўлса-да, эрта диагностика (2-3 кун давомида) ва беморларга ўз вақтида тўғри даво терапиясини қўллашни қарийб 45 кунгача қисқартириш имконини берди.

Умуман олганда, Хайн (Hain MTBDR plus) молекуляр-генетик тести нафақат 1-қаторга кирувчи изониазид ва рифампицин дори воситасига, балки культурал усулда диагностик ишончлилига паст ҳисобланган 2-қаторга кирувчи этионамид/протионамид препаратига ҳам резистентликни эрта босқичда аниқлаш имконини берди.

5. Биомайрин ва бошқа препаратларга *Mycobacterium tuberculosis* нинг сезувчанлигини ўрганиш бўйича экспериментал *in vitro* тадқиқотларида

*Mycobacterium tuberculosis* ning klinik va референс штаммларига нисбатан Биомайрин дори воситасининг 40,0 мкг концентрацияда ижобий бактериоцид самарадорлиги аниқланган ва мазкур препарат ўз таркибига кирувчи дориларнинг туберкулез кўзгатувчисига ингибирловчи таъсирини кучайтирган. Шунингдек, Биомайрин дори воситасини муайян интервалда (кун оралаб) қўллаш усули беморларга қулайлик яратиб, туберкулезга қарши махсус дори воситаларининг ножўя таъсирлар хавфини камайтирган.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ,  
РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ  
НАУЧНО – ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И  
ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

---

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ФТИЗИАТРИИ  
И ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

**САЙФУТДИНОВ ЗАЙНИДДИН АСАМУТДИНОВИЧ**

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕТИЧЕСКИХ  
МУТАЦИЙ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS С  
МОНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИЗОНИАЗИДУ В  
РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН**

**14.00.26 - Фтизиатрия**

**03.00.04 - Микробиология и вирусология**

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

**ТАШКЕНТ–2022**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2019.4.DSc/Tib1102.**

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре фтизиатрии и пульмонологии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного Совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

**Научный руководитель:** **Парипиева Наргиза Нусратовна**  
доктор медицинских наук, профессор

**Шадманова Наргиза Абитовна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:** **Аденов Малик Молдабекович**  
кандидат медицинских наук, доцент

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

**Ведущая организация:** **Бухарский государственный медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_ часов на заседании Разового Научного Совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 по присуждению ученых степеней при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно - практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний. Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за №\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

(реестр протокола рассылки № \_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.)

**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 научного семинара при Разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации кандидата наук (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Туберкулез остаётся глобальным и не имеющим границ инфекционным заболеванием, которое веками представляло серьёзную угрозу человечеству. Согласно последним оценкам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) «...в 2019 году в мире 10,4 миллионов человек были инфицированы туберкулезом и 1,7 млн. человек умерли от этого заболевания»<sup>1</sup>. Это показывает, что туберкулез остается одной из ведущих причин смерти среди инфекционных заболеваний в мире. Мировое сообщество в лице Организация Объединенных Наций взяла на себя обязательство остановить эпидемию туберкулеза во всем мире к 2030 году. По последним данным ВОЗ, 500 миллионов человек во всем мире инфицированы туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). На ранних стадиях заболевания своевременное выявление лекарственной устойчивости до появления осложнений, применение чувствительных методов, позволяющих определять генетические характеристики возбудителей на равне с функциональными традиционными методами является актуальной задачей фтизиатрической практики.

На мировом уровне проводятся исследования, направленные на оценку клинико-функциональных особенностей заболевания у пациентов с туберкулезом, по совершенствованию его лечения, а также выявление маркеров ранней диагностики заболевания в его различных формах, с особым акцентом на клинико-диагностические основы туберкулеза; ведутся исследовательские работы по оценке раннего выявления и прогноза заболеваний с использованием молекулярно-генетических методов у пациентов. Вдобавок, необходимо усовершенствовать методы оценки лекарственной устойчивости туберкулеза, выявить новые аспекты этиопатогенеза заболевания, прогнозировать развитие и течение заболевания, а также разработать патогенетически ориентированные методы лечения.

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе осуществляются широкомасштабные меры, направленные на снижение осложнений от инфекционных заболеваний путем улучшения ранней их диагностики. В этом направлении по коренному совершенствованию системы здравоохранения поставлены ряд задач «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Fact Sheet - WHO. WHO, Tuberculosis. Global Tuberculosis Report 2019 End TB Strategy. 2020

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПФ-5590 « О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан».

При выполнении этих задач целесообразно осуществление исследований по совершенствованию методов диагностики лекарственно устойчивых форм туберкулеза и улучшения прогноза риска развития заболевания, а также уменьшения причин инвалидности и неблагоприятных последствий.

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», №УП-4985 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 16 марта 2017 года, № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы», ПП-4191 от 13 февраля 2019 «О мерах по совершенствованию системы оказания специализированной фтизиатрической и пульмонологической помощи», а также в других нормативно-правовых документах, имеющих отношение к данной области деятельности.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Многочисленные исследования, проведенные в ряде стран мира, показывают, что два бактерицидных препарата против *Mycobacterium tuberculosis* - рифампицин и изониазид - являются основными препаратами с высокой терапевтической эффективностью при лечении туберкулеза. В мировой практике устойчивость к препарату рифампицин хорошо изучена и согласно данным 2018 года этот показатель у вновь зарегистрированных больных туберкулезом составила 3,4% (ДИ 95%, 2,5-4,4%), среди ранее лечившихся пациентов 18% (ДИ 95%, 7,6-31%). В России за последние пять лет этот показатель вырос до 24,5 процента среди вновь зарегистрированных пациентов. Проблема лекарственной устойчивости к изониазид плохо изучена как в глобальном плане, так и в региональном (Anna S Dian 2020; Жданова С.Н. 2018). Эксперты ВОЗ отмечают, что высокотоксичные и дорогостоящие в финансовом отношении долгосрочные схемы лечения устойчивых к рифампицину (MDR TB) форм туберкулеза являются ключевым фактором возникновения устойчивости к изониазиду ([http://who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://who.int/tb/publications/global_report/en/) 2016; Phan Young K.T., 2018).

В то время как устойчивость к рифампицину обычно кодируется в небольшом участке гена *rpoB*, механизм устойчивости к ПТП изониазид является более сложным, и определяется мутациями, обеспечивающими



устойчивость в нескольких следующих геномных локусах: *katG*, *inhA*, *ahpC* и, возможно, *ndh*. Мутации в кодоне 315 гена *katG* (*katG* 315) и в промоторной области гена *inhA* являются наиболее распространенными.

Мутации *katG* 315 обнаруживаются в 50-95% штаммов устойчивых к изониазиду, тогда как от 20% до 42% таких штаммов имеют мутации в промоторной области гена *inhA*, в зависимости от изучаемого географического региона мира.

Доказано, что ген *inhA* кодирует редуктазу белка-переносчика еноил-ацильного радикала, участвующего в синтезе миколовых кислот, при этом, мутации в области *katG* 315 напрямую связаны с развитием MDR TB - мутации, специфичной для штаммов с высоким риском трансграничной передачи. Примечательно, что такие мутации широко распространены в Восточной и Центральной Азии (Z.S.Hoffmann, G.Kalmambetova 2019). Разница в мутациях между штаммами, устойчивыми к изониазиду, напрямую влияет на положительный результат лечения.

В Узбекистане были проведены ряд научных исследований клинического характера, в частности по оценке и лечению патологических изменений, вызванных различными формами туберкулеза (Убайдуллаев А.М. 2016; Парпиева Н.Н. 2019). При этом, характеристика и распространение *Mycobacterium tuberculosis* обладающих резистентностью к изониазид, включая их моно - и полирезистентные штаммы, а также работы по мониторингу эффективности их лечения не проводились.

Учитывая изложенное, исследовательские работы по изучению определенных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* монорезистентных к изониазиду, циркулирующих в Республике Узбекистан, оценка их распространённости в регионе, совершенствование микробиологических и генетических методов диагностики туберкулеза для улучшения прогноза является актуальными.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в рамках темы №ПЗ 20170928236 Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра фтизиатрии и пульмонологии «Разработка персонализированных подходов профилактики, диагностики и терапии туберкулезной инфекции на основе выявления генетических и фенотипических детерминант заболевания».

**Целью исследования** было определить характеристику генетических мутации *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду и разработать стратегию менеджмента туберкулезной инфекции, направленную на преодоление бремени туберкулеза.

**Задачами исследования являются:**

Изучение клинических особенностей туберкулеза, анализ программной терапии и оценка распространенности изониазид-резистентных региональных

штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в стране по результатам ретроспективных исследований Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра туберкулеза и пульмонологии;

Сравнительное исследование чувствительности штаммов *Mycobacterium tuberculosis* к препаратам биомайрин, рифампицин, изониазид и этамбутол в *in vitro* условиях;

изучить генетическую природу мутаций и частоту встречаемости, *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду;

изучить частоту встречаемости кросс-резистентности к протеонамиду в зависимости от характера генетических мутации *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду;

разработать стратегию менеджмента туберкулезной инфекции и оптимизировать подходы к программному лечению больных туберкулезом с монорезистентностью к изониазиду.

**Объектом исследования** стали биологические и патологические материалы от 5 188 больных с различными формами туберкулеза, а также база микробиологических данных Национальной референс-лаборатории РСНПМЦФиП, межрегиональных бактериологических лабораторий Ферганской, Бухарской, Сурхандарьинской, Ташкентской областей и Республики Каракалпакстан за период с 2015 по 2019 годы.

**Предметом исследования** были 6302 изолята *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных с различными формами туберкулеза.

**Методы исследования.** Использованы микроскопические, бактериологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые приведен ситуационный анализ распространенности штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду и представлена региональная «география»;

представлена генетическая характеристика мутаций *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду и доказана значимость мутаций в развитии MDR TB;

доказано, что характер кросс-резистентности *Mycobacterium tuberculosis* определяет прогностические риски развития MDR TB, связанных с неблагоприятным исходом;

оптимизирован новый дифференцированный подход к программному лечению больных туберкулезом, устойчивым к изониазиду.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

внесены изменения в стандарты лечения туберкулеза на основе генетических мутаций штамма *Mycobacterium tuberculosis*;

разработаны и внедрены новые дифференцированные подходы программной диагностики и рекомендации по ведению больных туберкулезом с монорезистентностью к изониазиду.

**Достоверность результатов исследования** основана на использовании современных методов и инструментов в научной работе, клинических, молекулярно-генетических, статистических методов и обработке всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, подтверждена применением в исследованиях взаимодополняющих с полученными результатами теоретических методов, с дальнейшим внедрением в практику.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследований заключается в том, что впервые приведен анализ распространенности штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду и представлена его частота встречаемости, представлена генетическая характеристика мутаций *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду и доказана значимость мутаций в прогнозе роста с MDR TB и исходов, даны

Практическая значимость результатов исследований заключается в том, что разработаны прогностические индикаторы кросс-резистентности в рисках развития множественной лекарственной устойчивости и внесены изменения в стандарты лечения туберкулеза на основе дифференцированного подхода диагностики и ведения больных туберкулезом с монорезистентностью к изониазиду.

**Внедрение результатов исследования.** На основании полученных результатов по изучению распространенности и характеристики генетических мутаций *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду в Республике Узбекистан:

утверждены методические рекомендации «Структура популяции лекарственно-устойчивых *Mycobacterium tuberculosis* в Центральной Азии» (Заключение Министерства здравоохранения РУз №8 н-д/195 от 11 марта 2021 года). Данные методические рекомендации позволяют на раннем этапе выявить лекарственно-устойчивые *Mycobacterium tuberculosis* при диагностике туберкулеза;

утверждены методические рекомендации «Методика сравнительного изучения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к препарату Биомайрин в условиях *in vitro*» (Заключение Министерства здравоохранения РУз №8 н-д/194 от 11 марта 2021 года). Изучить эффективность ингибирующего действия на возбудителя туберкулеза - *Mycobacterium tuberculosis* препарата «Биомайрин» с помощью тестов на плотных и жидких питательных средах;

результаты исследований по разработке методики сравнительного изучения чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к препарату Биомайрин и к препаратам, использующимся для лечения больных туберкулезом внедрены в практическое здравоохранение, в частности в Самаркандский, Ташкентский, Бухарский и Ферганский областные центры ФиП. (Заключение Министерства здравоохранения РУз №08-09/20510 от 22

декабря 2021 года). Внедренные результаты применяются при определении лекарственной чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* на препарат изониазид и позволили сократить сроки детекции возбудителя на ранних этапах госпитализации и тем самым повысить эффективность лечения туберкулеза.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного диссертационного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликованы 13 научных работ, из них 8 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 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 **«Современные аспекты характеристики генетических мутаций и распространенности *Mycobacterium tuberculosis* с резистентностью к противотуберкулезным препаратам»** представлен обзор данных литературы по затронутым в исследовании вопросам, в котором отражена медико-социальная значимость проблемы, проанализированы литературные источники о механизмах резистентности к противотуберкулезным препаратам и подходы к методам исследований ТБ, а также распространение механизмов резистентности к препаратам первого и второго ряда, значимости фенотипических и генотипических методов исследований.

Во второй главе диссертации **«Дизайн и объем исследований, материалы и методы исследования по изучению резистентности *Mycobacterium tuberculosis* к специальным препаратам»** представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач. Выделение культур

микроорганизмов от больных с ТБ, и их первичная идентификация выполнялись сотрудниками Национальной референс-лаборатории РСНПМЦФиП, дальнейшее развернутое исследование выделенных патогенов, изучение их биологии и антибиотикорезистентности проводилось с использованием рекомендаций Международных Руководств и Стандартов. Работа проводилась в течение 2010-2021 гг.

Для ретроспективных исследований ТБ больных использовался архивный материал и выборочно культуры микобактерий бактериологических лабораторий Ферганской, Бухарской, Сурхандарьинской и Ташкентской областей и Республики Каракалпакстан (2015-2019 гг).

Выделенные культуры идентифицировали по морфологическим и культуральным признакам. Для определения антибиотикорезистентности *Mycobacterium tuberculosis* (МЛУ\ШЛУ) использовали фено - и генотипические (Genotype MTDR Hain) методы и его известные, и современные модификации. Кабинетный анализ медицинской документации (ТБ-01, ТБ-07, ТБ-08 и др.) проводились по 5188 клиническим данным от пациентов с ТБ.

Также, 631 изолята *Mycobacterium tuberculosis* были изучены методом ВАСТЕС MGIT 960 для определения перекрестной резистентности (кросс-резистентности) к препаратам протеонамид (этионамид). У выделенных 6 302 клинических изолятов микобактерий выделенных от 5188 больных проводилась идентификация генетических мутации в генах *KatG*, *inhA*.

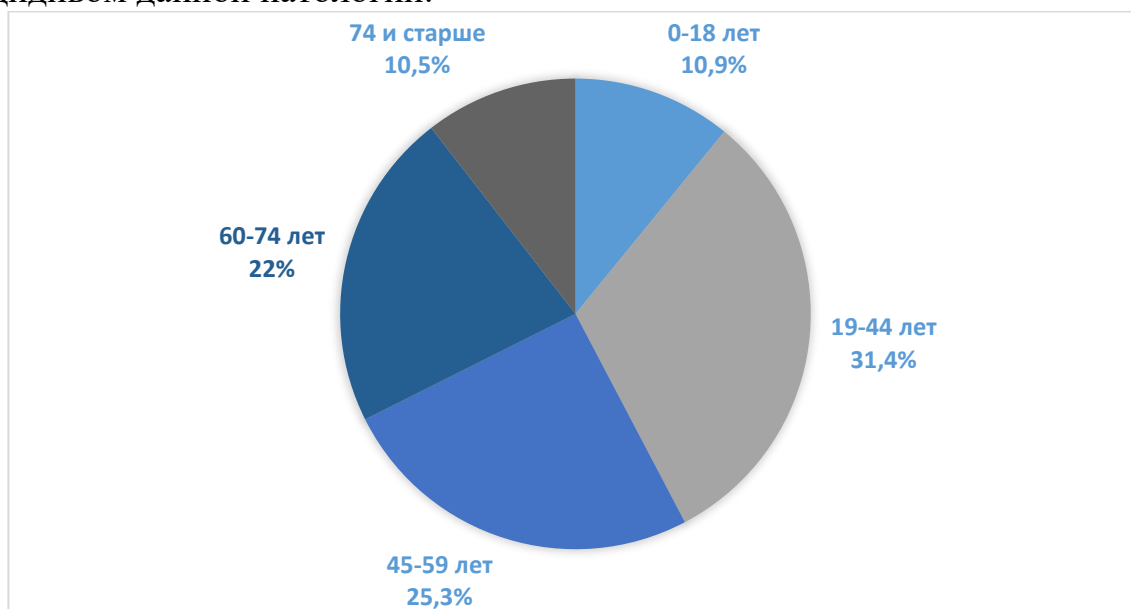
В третьей главе диссертации «**Многолетняя динамика выявления *Mycobacterium tuberculosis* по Республике Узбекистан в разрезе регионов**» представлены данные ретроспективного анализа этиологической структуры ТБ Республики Узбекистан и характер ее изменения в динамике наблюдения (2015 - 2019 гг.). Анализ архивного материала проводили по результатам микробиологических исследований Национальной референс-лаборатории РСНПМЦФиП. Материалом для исследования служили моча, мокрота, взятые от больных с различными формами туберкулеза.

Изучение многолетней динамики туберкулезной инфекции по результатам исследований микробиологической лаборатории Национальной референс-лаборатории РСНПМЦФиП МЗ РУз за пятилетний период был проведен по архивным материалам взятых от больных с различными формами ТБ. В материалы диссертационной работы были включены данные 5188 больных туберкулезом, получивших лечение в РСНПМЦФиП и его филиалах в Бухарской, Ташкентской и Ферганской областях, а также в городе Ташкент.

Так, среди всех обследованных больных ТБ 2786 (53,7%) составили лица мужского пола, превалируя таким образом над лицами женского пола, которые составили соответственно 2402 (46,3%). Возрастное распределение больных, обследованных ТБ пациентов наглядно демонстрирует Рис.1.

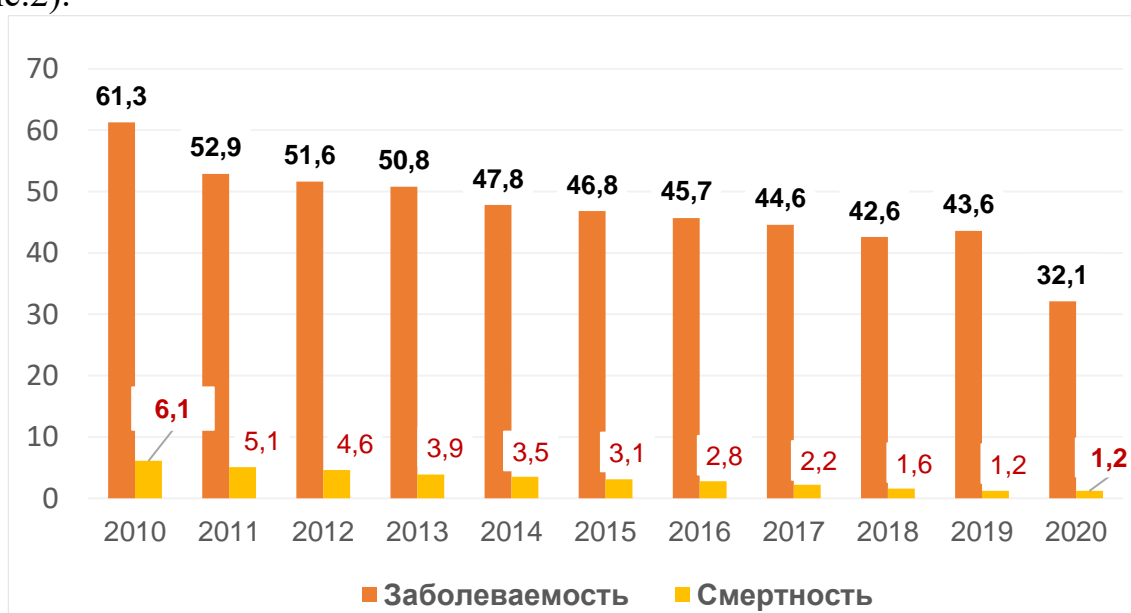
Анализ результатов ретроспективного анализа по распределению больных по клиническим формам данного заболевания показывает, что в

основном среди обследованных с диагнозом ТБ встречались 11 нозологических форм, которые варьировали от 1,6% до 32,9% от общего количество обследованных больных. Так, у наибольшего количества больных ТБ наблюдался инфильтративный туберкулез составив 1707 пациентов. Результаты данного анализа показывают, что среди обследованных, впервые выявленные случаи составили 33,7% (n=1746), при этом 66,3% (n=3442) случаев связаны с рецидивом данной патологии.



**Рис. 1. Возрастное распределение больных ТБ в Республике Узбекистан в период с 2015-2019 годы.**

Дальнейшие, более расширенные исследования по изучению и оценке заболеваемости туберкулезом среди населения Узбекистан в 2010-2020 годах показал, что интенсивный показатель заболеваемости постепенно снижается (рис.2).



**Рис.2. Многолетняя динамика выявления туберкулеза в РУз.**

Если в 2010 году этот показатель был равен 61,3 на 100 тысяч населения республики, то к 2020 году он составил 32,1. Согласно полученным данным, лидирующую позицию несмотря на постепенное снижение с большим отрывом в показателях с существенной разницей среди других регионов по республике занимает РКК (57,6), Ташкентская (35,4), Самаркандская (39,9), Сырдарьинская (35,2) области и город Ташкент (35,2).

Наряду с этим, на данном этапе работы для оценки диагностической точности молекулярных тестов в Каракалпакстане было проанализировано 3 853 образцов, полученных с января по июль 2017 г., от новых и повторных пациентов, получающих лечение по программе DOTS по борьбе с туберкулезом в Республике Каракалпакстане.

Так, полученные результаты показали, что точность МТ на предмет определения устойчивости к рифампицину была высокой, с чувствительностью и специфичностью более 97,9%.

Однако, при определении устойчивости к противотуберкулезным препаратам таким методом как Хайн-тест наблюдалось снижение чувствительности к изониазиду - 86,4% [(95% ДИ 82,0-90,1%)], фторхинолонам - 86,2% [(95% ДИ 68,3-96,1%)], капреомицину 70,0% [(95% ДИ 45,7-88,1%)] и канамицину 22,7% [(95% ДИ 13,3-34,7%)].

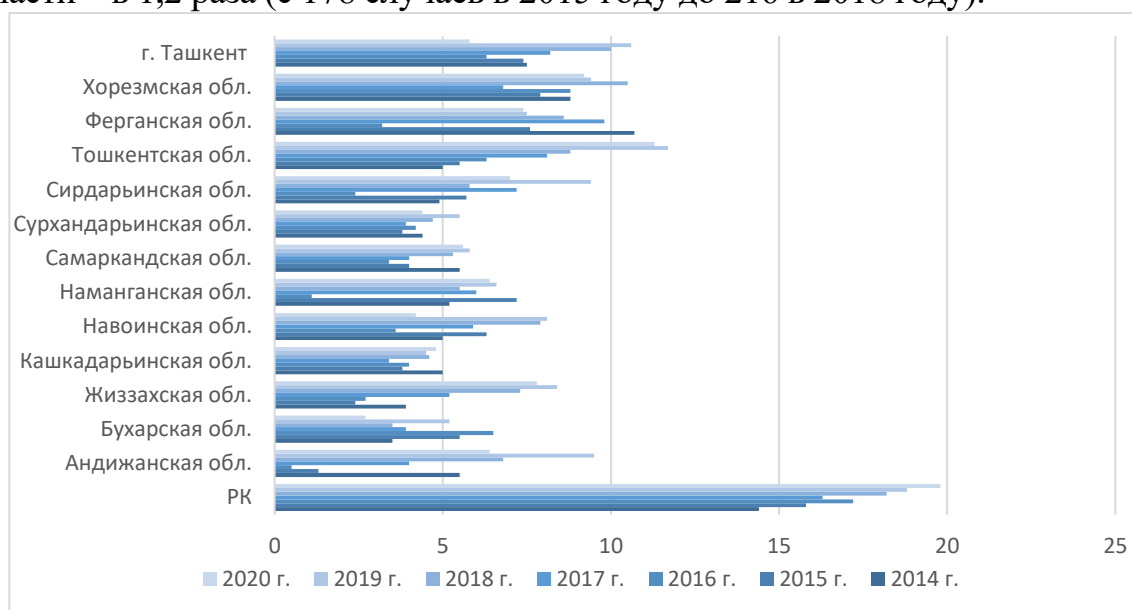
В целом, обращает на себя внимание тот факт, что отмечается снижение параметров заболеваемости в динамике наблюдения. Если снижение тенденции заболеваемости туберкулезом по республике в 2017-2018 годах указывает на применение достаточно эффективных лечебно-профилактических мероприятий, то сравнительный анализ заболеваемости туберкулезом по областям показывает, что отдельные области региона требуют особого внимания как в проведении профилактических мероприятий, так и изучения региональных особенностей штаммов микобактерий.

В четвертой главе диссертации **«Особенности течения и результаты лечения больных туберкулезом в Республике Узбекистан»** приводятся результаты сравнительного анализа очередного этапа исследования по изучению схем лечения больных туберкулезом и их результаты, а также полученные данные по диагностике ТБ.

Полученные результаты данного периода по региональным штаммам *Mycobacterium tuberculosis* (MDR TB) выделенных от больных туберкулезом, проживающих в Узбекистан демонстрирует рисунок 3.

Как видно из рисунка тенденция снижения числа MDR TB больных по республике в динамике наблюдения по годам не наблюдается. Если в 2015 году по республике было 2149 случаев, то в 2018 году данный показатель составлял уже 2239, то есть повышение в 1,04 раза. Такая тенденция наблюдается практически во всех областях республики, за исключением РКК, Бухарской, Кашкадарьинской, Сурхандарьинской, Хорезмской областей, где отмечается некоторое снижение числа MDR TB больных в динамике наблюдения.

При этом, результаты исследований показали достаточно высокий рост MDR TB в динамике в период наблюдения в Андижанской области – в 2,3 раза (с 81 случая в 2015 году до 187 случаев в 2018 году); в Самаркандской области – в 1,3 раза (с 129 случаев в 2015 году до 166 случаев в 2018 году) и в Ферганской области – в 1,2 раза (с 178 случаев в 2015 году до 216 в 2018 году).



**Рис.3. Доля MDR TB среди вновь выявленных больных TB в РУЗ. в динамике наблюдения.**

В данной главе диссертации освещены результаты экспериментальных исследований по изучению чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к препарату Биомайрин и других препаратов, используемых для лечения больных туберкулезом.

**Таблица 1**

**Эффективность препарата Биомайрин к референсным и госпитальным штаммам *Mycobacterium tuberculosis***

Наименование препарата	Исследуемая концентрация	Клинический штамм №11 748		Референтный штамм №11 891	
		K <sub>1</sub> - 10 <sup>3</sup>	K <sub>2</sub> - 10 <sup>4</sup>	K <sub>1</sub> - 10 <sup>3</sup>	K <sub>2</sub> - 10 <sup>4</sup>
Биомайрин	40,0 мкг	10 КОЕ	ўсмаган	3 КОЕ	ўсмаган
	20,0 мкг	8 КОЕ	1 КОЕ	2+	2+
	10,0 мкг	20 КОЕ	2+	3+	3+
	5,0 мкг	20 КОЕ	2+	3+	3+
Рифампицин	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+
Этамбутол	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+
Изониацид	40,0 мкг	3+	3+	3+	3+



Так, экспериментальным путем на исследованиях *in vitro* доказана эффективность препарата Биомайрин по отношению к референсным и госпитальным штаммам *Mycobacterium tuberculosis* в концентрации 40,0 мкг. Степень действенности данного препарата не уступает основным противотуберкулезным препаратам, широко используемым на данном этапе в фтизиатрии - рифампицину, изониазиду, этамбутолу (Таблица 1).

Таким образом, отмечается рост числа MDR ТБ больных по всей республике в динамике наблюдения по годам, за исключением некоторых областей, где отмечается некоторое снижение данного параметра. Считаем, что снижение заболеваемости туберкулезом является успехом специалистов в данной области, а увеличение количества MDR ТБ больных указывает на серьезность данной проблемы и проведения достаточных лечебно-профилактических мероприятий по данной проблеме.

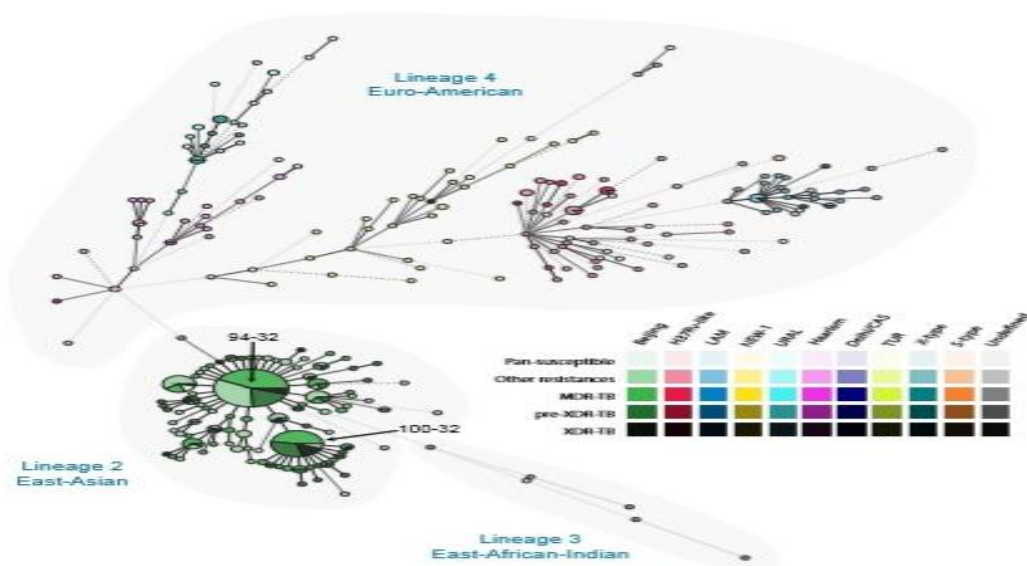
В пятой главе диссертации «**Анализ лекарственной устойчивости региональных штаммов *Mycobacterium tuberculosis***» основное внимание было уделено изучению структуры популяции лекарственно-устойчивых *Mycobacterium tuberculosis* в Центральной Азии и оценить эффективность детектирования *Mycobacterium tuberculosis* в биологическом материале с использованием ПЦР в реальном времени.

Для выполнения данных исследований были изучены 707 клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, из них 306 из Узбекистана, 216 из Таджикистана и 185 из Кыргызстана, были собраны в рамках перекрестных национальных исследований лекарственной устойчивости (DRS). Кластер определяли, как минимум из двух изолятов, несущих идентичные образцы генотипа от разных пациентов. Пациенты со смешанными моделями молекулярного типирования были исключены. Анализ данного материала показал, что изученные 35 изолятов (5,8%) были панчувствительными, 293 (48,3%) изолята с МЛУ-, пре-ШЛУ или ШЛУ, тогда как оставшиеся 279 изолятов (46,0%) имели какой-либо другой образец устойчивости.

Выявлено, что МЛУ- и ШЛУ-ТБ были более заметными среди кыргызских (33,0%) и таджикских (35,0%) изолятов, чем среди узбекских изолятов (20,0%). Так, кластерный анализ показал, что 382 (62,9%) из изученных 607 изолятов, полученных от больных вышеуказанных стран Центральной Азии имели общий образец генотипирования по крайней мере с одним другим изолятом. Они были сгруппированы в 38 кластеров от 2 до 145 изолятов. Два самых больших сгруппированных кластера имели гаплотипы 94-32 (n=145; 23,9%) и 100-32 (n=70; 11,5%) (рис 4.).

Штаммы Beijing *Mycobacterium tuberculosis* чаще встречались с МЛУ, пре-ШЛУ или ШЛУ-ТБ (265/411; 64,5%), чем штаммы других генотипов (28/196; 14,3%; без ШЛУ-ТБ).

Также, в данном разделе главы представлены данные ретроспективного анализа по результатам исследований антибиотикорезистентности микобактерий, выделенных на протяжении 7-м лет (20014-2020 гг.)



**Рис. 4. Минимальное остовное дерево, основанное на данных типирования MIRU-VNTR по 24 локусам 607 изолятов *Mycobacterium tuberculosis* из Узбекистана, Таджикистана и Кыргызстана (размер каждого круга пропорционален количеству типов MIRU-VNTR, принадлежащих определенному комплексу. Классификация изолятов по разным филогенетическим линиям и паттернам устойчивости визуализируется цветовым кодированием).**

Так, если начиная с 2014 года количество устойчивых штаммов снижалось с 7,1% до 5,4% в 2016 году, то, с 2017 года наблюдается увеличение случаев ТБ вызванных устойчивыми штаммами. Полученные результаты анализа демонстрируют, что в динамике наблюдения самый высокий показатель был отмечен в 2019 году составив 8,7%.

Вместе с тем, результаты сравнительного анализа по резистентности выделенных штаммов к указанным выше препаратам в динамике наблюдения показывают существенную разницу между регионами. Как видно из рисунка, на сегодняшний день в Республике Каракалпакстан занимает ведущее место по выявлению устойчивости *M. tuberculosis* complex к препаратам 1 - 2 ряда (19,7%). (рис.5).

При этом, особого внимания требует тот факт, что в случае Самаркандской области данный показатель с 5,5% (2014) незначительно повысился до 5,6% (2020), а в Ферганской области даже снизился с 10,7% (2014) до 7,4% (2020).

Наряду с этим, наблюдается существенное увеличение процента устойчивых штаммов в Республике Каракалпакстан и Ташкентской области составив в 2014 году 14,4% и 5,7%, а в 2020 году 19,7% и 11,8% соответственно.

Так же, тревожным является тот факт, что несмотря на относительно низкую выявляемость ТБ в динамике наблюдения в Джизакской и Сырдарьинской областях почти в 2 раза повысилось частота встречаемости устойчивых штаммов среди больных ТБ с 3,9% и 4,9% (2014) до 7,8% и 7%

(2020) соответственно.



**Рис. 5** Процентное соотношение распространения лекарственно устойчивых штаммов среди новых случаев в Узбекистане в разрезе регионов за 2020 год.

Согласно агрегированных данных по проведенным тестам с 2010 по 2021 года в Национальной Референс Лаборатории РСНПМЦФиП, количество образцов протестированных тестом GenoType MTBDRplus составило 10 815. Из них выявлено 6 302 образцов с резистентностью к изониазиду что составляет в среднем 58 %. (Таблица 2).

**Таблица 2**

**Общее количество тестов Хайн (GenoType MTBDRplus) на период с 2010 по 2021 гг.**

Год	Изониазид				жами
	R	%	S	%	
2010	507	47%	567	53%	1 074
2011	366	73%	138	27%	504
2012	1 534	61%	993	39%	2 527
2013	1 091	57%	814	43%	1 905
2014	963	54%	804	46%	1 767
2015	418	59%	296	41%	714
2016	658	66%	343	34%	1 001
2018	170	66%	89	34%	259
2019	342	54%	293	46%	635
2020	139	57%	105	43%	244
2021	114	62%	71	38%	185
<b>Итого</b>	<b>6 302</b>	<b>58 %</b>	<b>4 513</b>	<b>42 %</b>	<b>10 815</b>

Анализ данных показал, что доля изониазид резистентных образцов обусловленных мутацией в гене *inhA* составляет в среднем 17% (1 058), тогда как изменения в *katG* гене было выявлено у 83% (5 244) изолятов. Несмотря на то что значимость *katG* в выявлении изониазид резистентности намного превалирует, определение мутаций в *inhA* гене имеет большое значение как для эпидемиологии распространения устойчивости, так и его клиническое значение.

Дальнейшее исследование чувствительности у культур микобактерий к изониазиду в количестве 10 815 с 2010 года по 2021 гг показало, что 58% обладали моно резистентностью к данному препарату. При этом, в отдельные годы исследования наблюдался подъем 73% (2011), 61% (2012), 66% (2016,2018). Далее отмечается тенденция к снижению с последующим подъёмом до 62% (2021). Дальнейшее изучение изониазид-устойчивых клинических изолятов выявило, что среди региональных штаммов микобактерий характерно наличие гена *inhA* и *katG*.

Одной из задач научной работы включающее исследование по изучению кросс-резистентности к протеонамиду 611 штаммов микобактерий устойчивых к изониазид с помощью теста на лекарственную чувствительность на жидкой среде MGIT показало, что 188 из этих штаммов (31%) были оценены как устойчивые, а остальные 423 (69%) - как чувствительные (табл. 3).

При этом, всего за все годы было обнаружено 6302 изолята микобактерий устойчивых к изониазид, среди которых 83% (5244) имели ген *katG*, а также 17% (1058) гена *inhA*, также отвечающее за резистентность к протионамиду.

Хотя частота выявления устойчивых образцов при фенотипическом ТЛЧ (31%) по сравнению с генетическим тестированием (17%) высока, выявление устойчивости молекулярными методами значительно сокращает время ее выявления, а также проведение теста на большом количестве пациентов позволяет охватить больше людей.

**Таблица 3**

**Тест на лекарственную чувствительность на жидкой среде MGIT**

Годы	ТЛЧ к протионамиду				Итого
	R	%	S	%	
2010	30	13%	193	87%	223
2011	3	30%	7	70%	10
2018	23	30%	53	70%	76
2019	91	47%	104	53%	195
2020	16	33%	32	67%	48
2021	25	42%	34	58%	59
<b>Общий итог</b>	<b>188</b>	<b>31%</b>	<b>423</b>	<b>69%</b>	<b>611</b>

Учитывая тот факт, что «дикие» штаммы *M.tuberculosis*, циркулирующие в популяции, за исключением единичных мутантов отличаются полной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, налицо постепенная смена генотипа и фенотипа региональных микобактерий на резистентный тип.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований на тему: «Распространенность и характеристика генетических мутаций *Mycobacterium tuberculosis* с монорезистентностью к изониазиду в Республике Узбекистан» сформулированы следующие выводы:

1. Хотя ретроспективный анализ туберкулеза в 2010-2020 годах показал, что заболеваемость в стране снижается (61,8 на 100 000 населения в 2010 году, 32,1 в 2020 году), на фоне этого доля устойчивых форм туберкулеза среди впервые выявленных за этот период увеличилась. Наибольшее количество выявленных имеют Республика Каракалпакстан, Самаркандская, Ферганская и Ташкентская области.

2. В 2010-2021 гг. было проведено тесты на чувствительность к изониазиду у 10 815 культур *Mycobacterium tuberculosis*, и результаты исследования показали, что устойчивость к этому препарату составила 58%. Однако исследования в некоторые годы показали, что этот показатель составлял 73% (2011 г.), 61% (2012 г.) и 66% (2016, 2018).

3. Генетические полиморфизмы устойчивых к изониазиду *Mycobacterium tuberculosis* были изучены на 6 302 изолятах с преобладанием гена *katG* в 83% (5 244) и присутствием гена *Inh* в 17% (1058) и устойчивостью к изониазиду и этионамиду / протионамид.

4. Учитывая важность мутаций в гене *InhA* в развитии штаммов MDR TB, более широкое исследование этой мутации одновременно показало, что *Mycobacterium tuberculosis* индуцирует перекрестную резистентность к препарату протеонамид/этионамид, который входит на 2-линию противотуберкулезных препаратов. Хотя, мутация в гене *InhA*, обнаруженная молекулярно-генетическим методом (17%), была ниже, чем устойчивость к этионамиду/протионамиду, выявленная фенотипическим ТЛЧ (31%), ранняя диагностика (в течение 2-3 дней) и своевременное применение соответствующей терапии пациентам сокращает интервал выдачи результатов до 45 дней.

В целом, молекулярно-генетический тест Hain MTBDR plus позволил на раннем этапе выявить резистентность не только к изониазиду и рифампицину, но также к этионамиду/протионамиду, которые имеют низкую диагностическую эффективность и достоверность при фенотипическом ТЛЧ.

5. Экспериментальные исследования чувствительности *Mycobacterium tuberculosis* к биомайрину и другим лекарствам *in vitro* показали положительную бактерицидную эффективность биомайрина в концентрации 40,0 мкг против клинических и референтных штаммов *Mycobacterium*

tuberculosis. Технология назначения Биомайрина интермитирующим методом создает особо благоприятные условия для больных и снижает риск возникновения нежелательных явлений со стороны противотуберкулезных препаратов.

**ONE- TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01  
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY, REPUBLICAN SPECIALIZED  
EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY, INFECTIOUS AND PARASITIC  
DISEASES SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL CENTER**

---

**THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC PRACTICAL MEDICAL  
CENTER OF PHTYZIOLOGY AND PULMONOLOGY**

**SAYFUTDINOV ZAYNIDDIN ASAMUTDINOVICH**

**THE PREVALENCE AND CHARACTERIZATION OF GENETIC  
MUTATIONS OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS WITH  
ISONIAZID MONORESISTANCE IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN**

**03.00.04 - Microbiology and Virology  
14.00.26 – Phtysiology**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCE**

**TASHKENT 2022**

**The theme of the dissertation of a Doctor of Philosophy (PhD) on medical sciences was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2019.4PhD/Tib1102**

The dissertation (PhD) has been prepared at the Republican specialized scientific practical medical center of physiology and pulmonology

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council [www.tma.uz](http://www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal [www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)

<b>Scientific leader:</b>	<b>Paripieva Nargiza Nusratovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
	<b>Shadmanova Nargiza Abitovna</b> doctor of medical sciences, associate professor
<b>Official opponents:</b>	<b>Adenov Malik Moldabekovich</b> Doctor of Medical Sciences, associate professor
	<b>Nuruzova Zukhra Abdukadirovna</b> Doctor of Medical Sciences, Professor
<b>Leading organization:</b>	<b>Bukhara State Medical Institute</b>

Defense will take place «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 at \_\_\_\_\_ at the meeting of one-time Scientific Council DSc. 04 / 30.12.2019.Tib.30.01 at the Tashkent medical academy, Republican specialized epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases scientific practical medical center. Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st.Farobi 2. Tel / fax: (+99871) 150-78-25.

The text of the dissertation is available at the Information Research Center of Tashkent medical academy (registered under № \_\_\_\_\_) Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st.Farobi 2. Tel / fax: (+99871) 150-78-25.

Abstract of dissertation was sent out on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022  
(mailing report № \_\_\_\_\_ on «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 year)

**L. N. Tychiev**

Vice-chairman of the one time scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**N. U. Tadjieva**

Scientific secretary of the one time scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**B.M. Tajiev**

Chairman of the one time scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor



## INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

**The aim of the research work** is to determine the genetic polymorphism of *Mycobacterium tuberculosis* with mono-resistance to isoniazid and to predict the epidemiological tension of drug-resistant forms of tuberculosis, develop a management strategy for tuberculosis infection aimed at overcoming the burden of multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan.

**The object of the research work** - biological and pathological materials from 5,188 patients with various forms of tuberculosis, as well as a microbiological database of the National Reference Laboratory of the Republican TB Center, interregional bacteriological laboratories of Fergana, Bukhara, Surkhandarya, Tashkent regions and the Republic of Karakalpakstan for the period from 2015 to 2019.

### **Scientific novelty of the research was as follows:**

for the first time a situational analysis of the prevalence of strains of *Mycobacterium tuberculosis* with mono-resistance to isoniazid is presented and the regional "geography" of the frequency of its occurrence is presented;

presents the genetic characteristics of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* with mono-resistance to isoniazid and proved the significance of mutations in the prognosis of multidrug-resistant tuberculosis and treatment outcomes of the disease;

it has been proven that the nature of cross-resistance determines the prognostic risks of the development of multidrug resistance and unfavorable outcomes;

optimized a new differentiated approach to programmed treatment of patients with isoniazid-resistant tuberculosis.

**Implementation of the results of research.** Based on the results obtained on the study of the prevalence and characteristics of genetic mutations of *Mycobacterium tuberculosis* with mono-resistance to isoniazid in the Republic of Uzbekistan:

approved methodological recommendations "The structure of the population of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Central Asia" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d / 195 of March 11, 2021). The use of this methodological recommendation contributed to the strict adherence to the diagnostic algorithm for newly diagnosed patients with tuberculosis, a complete examination using PCR tests and periodically adjust the treatment regimen taking into account not only clinical symptoms but also the results of bacteriological studies;

approved methodological recommendations "Methodology for comparative study of the sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to the drug Biomairin in vitro" (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d / 194 of March 11, 2021). These methodological recommendations made it possible to study the effectiveness of the drug "Biomairin" using tests for drug sensitivity on solid and liquid nutrient media.

The results of studies on the development of a methodology for comparative study of the sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to Biomayrin and to drugs used to treat tuberculosis patients have been introduced into practical health care, in

particular, in the Samarkand, Tashkent, Bukhara and Fergana regional F&P centers. (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-d / 105 dated March 13, 2021). The implemented results are used to determine the drug susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid and made it possible to shorten the detection time of the pathogen in the early stages of hospitalization and thereby increase the effectiveness of tuberculosis treatment.

**Structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of the introduction, five chapters, conclusion and list of used literature. The dissertation presented on 120 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Сайфутдинов З.А., Шомуротов Ш.А., Алламуратова Д.А., Тураев А.С. Сравнительное изучение чувствительности m/tuberculosis к препарату Биомайрин и другим противотуберкулезным препаратам в условиях in vitro // Фармацевтический весник Узбекистана. 2017. №1. С.85-89. (14.00.00 №6).
2. Сайфутдинов З.А., Н.А.Шадманова Повышение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана, Узбекистан, Ташкент 2019 №4 (97). С. 98-103. (14.00.00 №17).
3. Sayfutdinov Z., M.Beutler, A.Homann, M.Mihalic, S.Plosnik, M.Eckart, V.Allerheigen, N.Parpieva, L.Turaev, H.Hoffmann. Rapid tuberculosis diagnostics including molecular first- and second lune resistance testing based on novel microfluidic DNA extraction cartridge // The journal of molecular diagnostics/ DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.02.004/> (22/2021) (Импакт фактор – 4,8).
4. Sayfutdinov Z., Kumar A., Nabirova D.,Gadoev J.,Turaev L, Sultanov S., Alaverdyan S., Parpieva N.Treatment outcomes of isoniazid-resistant (rifampicin suscep-tible) tuberculosis patients in Uzbekistan, 2017-18 // International journal of Environmental research and public health 14.03.2021, 18(6) 2965 (Импакт фактор 3,39).
5. Sayfutdinov Z., Hoffmann Z.S., Molodtsov N., Duffner C., Kadyrov A., Kalmambetova G., Kabirov O., Rajabov O., Parpieva N., Vogel M., Antonenka U., Hoffmann H.Population structure of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Central Asia // BMC infection diseases. 2019.10 PMID: 31664926. (Импакт фактор-2,68)
6. Sayfutdinov Z., Horacio G., Margaryan H., Ismailov A., Bektuedieva Z., Gomez D., Jatinder S., Parpieva N.A sccuracy of molecular drug susceptibility testing amongst tuberculosis patients in Karakalpakstan, Uzbekistan // Tropical medicine and international health, Pubmed ID 33406316 (Импакт фактор - 2,3).
7. Sayfutdinov Z., Hoffmann Z.S., Molodtsov N., Duffner C., Kadyrov A., Kalmambetova G., Kabirov O., Rajabov O., Parpieva N., Vogel M., Antonenka U., Hoffmann H. Capacity of Abbott Real time MTB RIF/INH to detect rifampicin and isoniazid resistant tuberculosis // International journal of tuberculosis and lung disease, 2019.04 (IJTLD18-0615), PMID: 31064625 (Импакт фактор - 2,26).
8. Sayfutdinov Z., Shadmanova N., Parpieva N., Antonenka V., Turaev L. Molecular determinants of Isoniazid drug resistance Mycobacterium tuberculosis //EC Pulmonology and respiratory medicine <https://ecronicon.com/ecprm/ECPRM-09-00733.php> 10.2 (2021).

**II бўлим (II часть; II part)**

9. Сайфутдинов З.А., Тилляшайхов М.Н., Рашидов З.Р., Хакимов М.А., Исмаатов Б.Н. Особенности выявления микобактерии туберкулеза в моче

бактериологическими методами при туберкулезе мочевых путей // «Микробиология в современной медицине» Материалы третьей всероссийской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием, Россия. Казань 2015, стр 47-48.

10. Сайфутдинов З.А., Хакимов М.А., Садыков А.С. Выявления поражений печени и почек при ВИЧ ассоциированном туберкулезе легких в Ташкентской области // «Микробиология в современной медицине» Материалы третьей всероссийской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием, Россия. Казань 2015, стр 19-20.

11. Сайфутдинов З.А., З.Х.Нуритдинов, Г.К.Мурмусаева, Р.Р.Абдуллаев, Ж.Р.Жураев, Н.Д.Муслимова, М.Х.Ахмадова. Результативность полимеразной цепной реакции при исследовании операционных материалов из резецированных участков легких // Ўзбекистон инфекционистларининг II-съезди материаллари, Ўзбекистон, Тошкент, 2015, 116-117 бет.

12. Сайфутдинов З.А., З.Х.Нуритдинов, Г.К.Мурмусаева, Р.Р.Абдуллаев, Ж.Р.Жураев, Н.Д.Муслимова, М.Х.Ахмадова. Информативность ПЦР при обнаружении МБТ среди больных ВИЧ ассоциированным туберкулезом // Ўзбекистон инфекционистларининг II-съезди материаллари, Ўзбекистон. – Тошкент, 2015. 117-118 бет.

13. Сайфутдинов З.А., С.Султанов, Л.Тураев, М.Ходжаева, Д.Алламуратова. Выявления нетуберкулезных микобактерий в Республике Узбекистан // Интеграция в мир и связь наук 2020.12 94 ст.