

БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

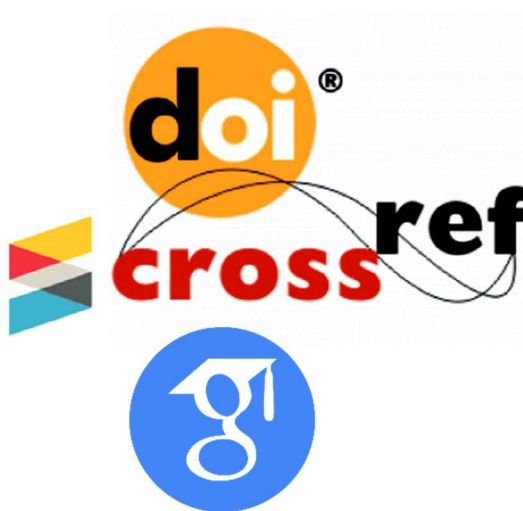
8 ЖИЛД, 3 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 8, НОМЕР 3

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 8, ISSUE 3



Бош муҳаррир:

Ризаев Жасур Алимжанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор,
Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Бош муҳаррир ўринбосари:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт
университети Илмий ишлар ва инновациялар бўйича
проректори, **ORCID ID:** 0000-0002-9309-3933

Масъул котиб:

Самиева Гулноза Утқуровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент,
Самарқанд давлат тиббиёт университети
ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Нашр учун масъул:

Шаханова Шахноза Шавкатовна
PhD, Самарқанд давлат тиббиёт университети,
онкология кафедраси
ORCID ID: 0000-0003-0888-9150

ТАХРИРИЯТ КЕНГАШИ:

Арипова Тамара Уктамовна

*Иммунология ва инсон геномикаси институти директори –
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон
Республикаси Фанлар академияси академиги*

Jin Young Choi

*Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва
юз-жағ жаррохлиги департаменти профессори, Жанубий
Кореянинг юз-жағ ва эстетик жаррохлик ассоциацияси
президенти*

Абдуллаева Наргиза Нурмаатовна

*тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарқанд
давлат тиббиёт университети проректори, 1-клиникаси бош
врачи. **ORCID ID:** 0000-0002-7529-4248*

Худоярова Дилдора Рахимовна

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети №1-сон Акушерлик ва гинекология
кафедраси мудири
ORCID ID: 0000-0001-5770-2255*

Орипов Фирдавс Суръатович

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Гистология, цитология ва
эмбриология кафедраси мудири
ORCID ID: 0000-0002-0615-0144*

Мавлянов Фарход Шавкатович

*тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт
университети болалар жаррохлиги кафедраси доценти
ORCID ID: 0000-0003-2650-4445*

Акбаров Миршавкат Мирломинович

*тиббиёт фанлари доктори, В.Ваҳидов номидаги
Республика ихтисослаштирилган жаррохлик маркази*

Саидов Садамир Аброрович

*тиббиёт фанлар доктори,
Тошкент фармацевтика институти
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428*

Бабалжанов Ойбек Абдужаббарович

*тиббиёт фанлари доктори, Тошкент педиатрия
тиббиёт институти, Тери-таносил, болалар
тери-таносил касалликлари ва ОИТС
ORCID ID: 0000-0002-3022-916X*

Теребаев Билим Алдамуратович

*тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Тошкент
педиатрия тиббиёт институти Факультет болалар
хирургия кафедраси. **ORCID ID:** 0000-0002-5409-4327*

Юлдашев Ботир Ахматович

*тиббиёт фанлари номзоди,
Самарқанд давлат тиббиёт университети
№2-сон Педиатрия, неонатология ва болалар
касаликлари пропедевтикаси кафедраси доценти.
ORCID ID: 0000-0003-2442-1523*

Ибрагимова Малика Худайбергеновна

*тиббиёт фанлари доктори, профессор
Тошкент давлат стоматология институти
ORCID ID: 0000-0002-9235-1742*

Рахимов Нодир Махамматкулович

*тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат
тиббиёт университети, онкология кафедраси доценти
ORCID ID: 0000-0001-5272-5503*

Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналлов. www.tadqiqot.uz

ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Главный редактор:

Ризаев Жасур Алимджанович
доктор медицинских наук, профессор, Ректор
Самаркандского государственного медицинского
университета, **ORCID ID:** 0000-0001-5468-9403

Заместитель главного редактора:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
доктор медицинских наук, проректор по научной
работе и инновациям Самаркандского государственного
медицинского университета, **ORCID ID:** 0000-0002-9309-

Ответственный секретарь:

Самиева Гульноза Уткуровна
доктор медицинских наук, доцент Самаркандского
государственного медицинского университета.
ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Ответственный за публикацию:

Шаханова Шахноза Шавкатовна
PhD кафедры онкологии Самаркандского
государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0003-0888-9150

РЕДАКЦИОННЫЙ КОЛЛЕГИЯ:

Арипова Тамара Уктамовна

директор Института иммунологии и геномики человека
доктор медицинских наук, профессор, академик АН РУз

Jin Young Choi

профессор департамента оральной и челюстно-лицевой
хирургии школы стоматологии Стоматологического
госпиталя Сеульского национального университета,
Президент Корейского общества челюстно-лицевой и
эстетической хирургии

Абдуллаева Наргиза Нурмаатовна

доктор медицинских наук, профессор, проректор
Самаркандского государственного медицинского
университета, **ORCID ID:** 0000-0002-7529-4248

Худоярова Дилдора Рахимовна

доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой
Акушерства и гинекологии №1 Самаркандского
государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0001-5770-2255

Орипов Фирдавс Суръатович

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой
Гистологии, цитологии и эмбриологии Самаркандского
государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0002-0615-0144

Мавлянов Фарход Шавкатович

доктор медицинских наук, доцент кафедры Детской
хирургии Самаркандского государственного медицинского
университета, **ORCID ID:** 0000-0003-2650-4445

Акбаров Миршавкат Миролимович

доктор медицинских наук,
Республиканский специализированный центр
хирургии имени академика В.Вахидова

Саидов Саидмир Аброрович

доктор медицинских наук, Ташкентский
фармацевтический институт
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428

Бабаджанов Ойбек Абдужаббарович

доктор медицинских наук, Ташкентский педиатрический
медицинский институт, кафедра Дерматовенерология, детская
дерматовенерология и СПИД, **ORCID ID:** 0000-0002-3022-916X

Теребаев Билим Алдамуратович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры Факультетской
детской хирургии Ташкентского педиатрического
медицинского института.
ORCID ID: 0000-0002-5409-4327

Юлдашев Ботир Ахматович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры Педиатрии,
неонатологии и протекции детских болезней №2
Самаркандского государственного медицинского университета
ORCID ID: 0000-0003-2442-1523

Ибрагимова Малика Худайбергеновна

доктор медицинских наук, профессор
Ташкентского государственного
стоматологического института
ORCID ID: 0000-0002-9235-1742

Рахимов Нодир Махамматкулович

доктор медицинских наук, доцент кафедры
онкологии Самаркандского государственного
медицинского университета
ORCID ID: 0000-0001-5272-5503

Верстка: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Chief Editor:

Rizaev Jasur Alimjanovich
MD, DSc, Professor of Dental Medicine,
Rector of the Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Deputy Chief Editor:

Ziyadullaev Shukhrat Khudayberdievich
Doctor of Medical Sciences, Vice-Rector for scientific work
and Innovation, Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-9309-3933

Responsible secretary:

Samieva Gulnoza Utkurovna
doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Responsible for publication:

Shakhanova Shakhnoza Shaykatovna
PhD Department of Oncology
Samarkand State medical university
ORCID ID: 0000-0003-0888-9150

EDITORIAL BOARD:

Aripova Tamara Uktamovna

*Director of the Institute of Immunology and Human Genomics -
Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the
Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan*

Jin Young Choi

*Professor Department of Oral and Maxillofacial
Surgery School of Dentistry Dental Hospital
Seoul National University, President of the
Korean Society of Maxillofacial Aesthetic Surgery*

Abdullaeva Nargiza Nurmatovna

*Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Rector
Samarkand State Medical University, Chief Physician of
the 1st Clinic **ORCID ID:** 0000-0002-7529-4248*

Khudoyarova Dildora Rakhimovna

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Obstetrics and Gynecology,
Samarkand State Medical University No.1
ORCID ID: 0000-0001-5770-2255*

Oripov Firdavs Suratovich

*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department of Histology, Cytology and
Embryology of Samarkand State Medical University.
ORCID ID: 0000-0002-0615-0144*

Mavlyanov Farkhod Shavkatovich

*Doctor of Medicine, Associate Professor of Pediatric
Surgery, Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-2650-4445*

Akbarov Mirshavkat Mirolimovich

*Doctor of Medical Sciences,
Republican Specialized Center of Surgery
named after academician V.Vakhidov*

Saidov Saidamir

*Doctor of Medical Sciences,
Tashkent Pharmaceutical Institute,
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428*

Babadjanov Oybek Abdujabbarovich

*Doctor of sciences in medicine, Tashkent Pediatric
Medical Institute, Department of Dermatovenerology,
pediatric dermatovenerology and AIDS
ORCID ID: 0000-0002-3022-916X*

Terebaev Bilim Aldamuratovich

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Tashkent Pediatric Medical Institute,
Faculty of Children Department of Surgery.
ORCID ID: 0000-0002-5409-4327.*

Yuldashev Botir Akhmatovich

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of
Pediatrics, Neonatology and Propaedeutics of Pediatrics,
Samarkand State Medical University No. 2.
ORCID ID: 0000-0003-2442-1523*

Ibragimova Malika Xudayberganova

*Doctor of Medical Sciences, Professor,
Tashkent State Dental Institute
ORCID ID: 0000-0002-9235-1742*

Rahimov Nodir Maxammatkulovich

*DSc, Associate Professor of Oncology,
Samarkand State Medical University
ORCID ID: 0000-0001-5272-5503*

Page Maker: Khurshid Mirzakhmedov

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

GYNECOLOGY

1. **Kurbaniyazova E. Venera**
RELATIONSHIP OF POSTOPERATIVE SCAR ON THE UTERUS AND TYPE II COLLAGEN.....9
2. **Khudoyarova R. Dildora, Shavkatova Z. Aziza**
OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY.....17
3. **Todjjeva I. Nigina**
HYPERPLASTIC PROCESSES IN PREMENOPAUSAL AGE WOMEN.....28

ANESTHESIOLOGY AND REANIMATION

4. **Matlubov M. Mansur, Nematulloev K. Tukhtasin**
EVALUATION OF THE EXTERNAL RESPIRATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH VARIOUS DEGREES OF OBESITY IN THE PRE-OPERATIVE PERIOD.....35
5. **Pardaev K. Shukur, Sharipov L. Isroil, Kasparova A. Gayana**
USE OF COMBINED SPINAL-EPIDURAL ANESTHESIA IN SIMULTANEOUS GYNECOLOGICAL OPERATIONS.....44
6. **Sharipov L. Isroil, Pardaev K. Shukur**
ALTERNATIVE OPTION OF PREMEDICATION IN GYNECOLOGICAL PATIENTS DURING PERIMENOPAUSE (LITERATURE REVIEW).....52

SURGERY

7. **Zayniyev F. Alisher, Kurbaniyazov B. Zafar, Babajanov S. Axmadjon, Tukhtayev K. Jamshid**
TECHNICAL ASPECTS OF STRUMECTOMY IN TOXIC GOITER.....61
8. **Sherbekov A. Ulugbek, Khadarova O. Laylo, Abduraxmanov Sh. Diyor**
INTEGRATED SURGICAL APPROACH TO PATIENTS WITH VENTAL HERNIATION AND OBESITY.....70
9. **Kurbaniyazov B. Zafar, Nazarov N. Zokir, Sulaymonov U. Salim**
OPTIMIZATION OF TACTICAL AND TECHNICAL ASPECTS OF SURGICAL TREATMENT OF ELDERLY AND SENIOR PATIENTS WITH COMPLICATED FORMS OF CHOLELITHIASIS.....81
10. **Gulamov M. Olimjon, Mukhamedov Z. Batir, Tashkenbayev R. Firdavs, Dusiyarov M. Muhammad, Makhmudov B. Saydinjon**
STUDYING THE REASONS FOR THE FORMATION OF SKIN-PROSTHETIC FISTULAS AFTER HERNIOPLASTY OF THE ABDOMINAL WALL.....92
11. **Ahmedov K. Gayrat, Gulamov M. Olimjon, Makhsudov T. Maksud, Saydullaev Ya. Zayniddin, Khudaynazarov R. Utkir**
THE ROLE OF ENDOSCOPIC METHODS IN THE COMPLEX TREATMENT OF GERD COMPLICATIONS.....99
12. **Babajanov S. Akhmadjon, Makhmudov B. Saidinzhon, Safarova B. Khafiza**
CRITERIA FOR CHOOSING A PLASTY METHOD IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTAL HERNIAS.....105
13. **Khayitov M. Laziz, Khakimov A. Erkin, Karabaev K. Khudoiberdi, Abrorov N. Shahbozjon**
RESULTS OF TREATMENT OF BURN DISEASE IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS.....113

14. **Khayitov M. Laziz, Khakimov A. Erkin, Karabaev K. Khudoiberdi, Abrorov N. Shahbozjon**
THE RESULT OF INTENSIVE THERAPY OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN BURNED.....121
15. **Karaboev Sh. Dzhamshidkhon, Shakirov M. Bobir, Mizavov O. Furkat**
FEATURES OF THE TREATMENT SANDAL BURNS OF THE LOWER EXTREMITIES.....129
16. **Elmuradov K. Golibjon**
MODERN VIEWS ON THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CLOSED ABDOMINAL TRAUMA.....133
17. **Yuldashev Sh. Farrukh, Abdullaev A. Saifulla, Rakhimov M. Nodir, Shakhanova Sh. Shakhnoza**
FEATURES OF THE WOUND PROCESS IN DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW).....140

PEDIATRICS

18. **Rizayev A. Jasur, Ergasheva Y. Munisa**
MEDICO-SOCIAL ASPECTS OF CHILDHOOD DISABILITY.....148
19. **Rasulova A. Nodira, Rasulov S. Alisher**
MODIFIED APPROACH TO THE TREATMENT OF RICKETS IN THE CONDITIONS OF UZBEKISTAN.....156
20. **Mirrakhimova Kh. Maktuba, Saidkhonova M. Adibakhon**
CHANGES IN THE QUALITY OF LIFE INDICATORS OF PATIENTS WHEN ALLERGIC RHINITIS IS COMORBID WITH BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN.....162
21. **Ulugbekova J. Gulrukh, Adkhamov A. Shokhjakhon**
COMPARATIVE ANALYSIS OF GROWTH INDICATORS OF DACRYAL PARAMETERS IN SUBJECTS AGED 7-12 YEARS LIVING IN ANDIJAN CITY AND IZBOSKAN DISTRICT.....169

MORPHOLOGY

22. **Niyazov K. Norbek, Usmanov Dj. Ravshanbek, Akhmedova M. Sayyora, Nisanbayeva U. Aziza**
MORPHOLOGY OF THE PANCREAS GLAND ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM.....175
23. **Egamov J. Bunyodbek, Salaeva Sh. Zulfiya**
MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE KIDNEY IN INFANTS WHO DIED FROM ASPIRATION SYNDROME.....181
24. **Boykuziev Kh. Hayitboy, Asadova Dj. Feruzakhon**
MORPHOFUNCTIONAL INTEGRATION OF NEUROIMMUNOENDOCRINE SYSTEMS.....185
25. **Oripov S. Firdavs, Dekhkanova T. Nilufar**
FEATURES OF A CREDIT-MODULAR SYSTEM IN MEDICAL UNIVERSITIES.....191
26. **Boboev I. Askar, Oripov S. Firdavs**
MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC CHANGES IN THE GALLBLADDER WALL IN DOGS WITH EXPERIMENTAL CALCULOUS CHOLECYSTITIS.....195
27. **Usanov S. Sanjar, Korjavov O. Sherali, Kurbonova M. Latofat**
MORPHOLOGY AND MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF LIVER TISSUE OF GROUP FOUR WHITE RATS.....201

NEUROLOGY

28. **Usmanova T. Parviza**
PECULIARITIES OF THE CLINICAL AND NEUROLOGICAL COURSE OF CEREBRAL CIRCULATORY DISORDERS IN CHILDREN.....207
29. **Khakimova Z. Sahiba, Khamdamova K. Bakhora, Kodirov U. Arzikulovich**
MODERN CONCEPTS OF DEGENERATIVE DISEASES OF THE SPINE AND THEIR DIAGNOSIS.....214
30. **Khakimova Z. Sahiba, Kodirov U. Arzikulovich, Khamdamova K. Bakhora**
APPLICATION OF COMPLEX PHYSIOTHERAPY METHODS TO THE TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING FROM DORSOPATHY.....222
31. **Rozzokov T. Dilmurod, Yugay A. Igor, Ibodullaev U. Saydullo, Matmurodov Zh. Rustambek**
TREATMENT BASED ON CLINICAL, NEUROLOGICAL AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PERIPHERAL NERVE DAMAGE(LITERATURE REVIEW).....229
32. **Xakimova Z. Sohiba, Akhmedova Z. Charos**
CHRONIC ISCHEMIA OF THE BRAIN - RELEVANCE OF MODERNITY.....234

THERAPY

33. **Agababyan R. Irina, Kobilova A. Nigina**
CHANGES IN THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN IN PATIENTS UNDERGOING PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WHILE TAKING COLCHICINE....240
34. **Agababyan R. Irina, Yusupova K. Zumrad**
POSSIBILITIES OF ARTERIAL HYPERTENSION CONTROL IN OVERWEIGHT PERSONS.....246
35. **Yarasheva Kh. Zarrina, Rustamova B. Sarvinoz**
OUTCOMES OF CORONARY ARTERY STENTING IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE.....252

STOMATOLOGY AND MAXILLOFACIAL SURGERY

36. **Boymurodov A. Shukhrat, Rizaev A. Jasur, Abdurakhmonov R. Farkhod.**
PECULIARITIES OF THE COMBINED INJURIES OF THE MAXILLOFACIAL REGION.....260
37. **Nilufar B. Islamova, Nodira Sh. Nazarova**
RESEARCH CASES IN WOMEN AFTER MENOPAUSE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN ORAL ORGANS AND THEIR ANALYSIS.....264
38. **Shaymatova R. Azizakhon, Gafforov A. Sunnatullo**
THE STATE OF THE MOUTH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH DIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA.....270

INFECTIOUS DISEASES

39. **Nuraliev A. Nekkadam, Nazarov E. Jalolitdin Sulton, Sayfutdinov A. Zayniddin**
FEATURES OF THE STUDY OF GENETIC MUTATIONS IN M. TUBERCULOSIS FOR THE EMERGENCE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE: A LITERATURE REVIEW.....280

FORENSIC-MEDICAL EXAMINATION

40. **Indiaminov I. Sayit, Zhumanov E. Ziyadulla**
POSSIBILITIES OF APPLICATION OF POST-MORTHER CHANGES IN THE LIVER
STRUCTURES TO ESTABLISH THE DATE OF DEATH.....289

ENDOCRINOLOGY

41. **Babadjanov D. Bakhtiyar, Matmurotov J. Kuvondik, Sattarov S. Inayat, Ruzmetov A. Bakhtiyar, ATAJOV Sh. Tulkinbek**
COMBINED ENDOVASCULAR INTERVENTIONS FOR LESIONS OF THE
PERIPHERAL ARTERIES OF THE LOWER EXTREMITIES ON THE BACKGROUND OF
DIABETES MELLITUS.....303
42. **Khalimov A. M. Khanifa, Matmurodov J. Rustambek, Umirova M. Surayyo**
EVALUATION OF THE DYNAMICS OF DIABETIC POLYNEUROPATHY IN PATIENTS
AFTER COVID-19.....310

PEDIATRIC SURGERY

43. **Ulugmuratov A. Azim, Mavlyanov Sh. Farxod, Mavlyanov X. Shavkat, Ulugmuratov A. Firdavs**
STATUS OF MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS IN CHILDREN WITH
INVAGINATION OF THE FINE INTESTINE (REVIEW OF LITERATURE).....315
44. **Khamraev J. Abdurashid, Eminov I. Ravshanjon**
FEATURES OF CLINICAL COURSE AND TACTICS OF TREATMENT OF
HEMORRHOIDS IN CHILDREN.....320
45. **Shamsiev A. Jamshid, Atakulov J. Ostonakulovich, Yusupov A. Shukhrat, Bayzhigitov I. Nusratilla**
HIRSCHSPRUNG'S DISEASE IN CHILDREN AND FEATURES REHABILITATION
AFTER SURGERY.....326

REHABILITATION AND SPORTS MEDICINE

46. **Rizaev A. Jasur, Boymurodov A. Shukhrat, Abdurakhmonov R. Farkhod.**
REABILITATION OF THE COMPLICATIONS OF THE COMBINED SOFT TISSUE
INJURIES IN THE MAXILLOFACIAL REGION.....332
47. **Ravshanova Z. Maftuna, Axmedov A. Ibrat**
REHABILITATION METHODS FOR TRAUMATIC INJURIES OF THE ANKLE JOINT IN
FOOTBALL PLAYERS.....336
48. **Egamova T. Malika, Rasulov Sh. Jamshedjon**
ORGANIZATIONAL MECHANISM FOR THE REHABILITATION OF CHILDREN WITH
CEREBRAL PALSY AT HOME.....341
49. **Egamova T. Malika, Rasulov Sh. Jamshedjon**
PHYSICAL REHABILITATION FOR CEREBRAL PALSY HOME.....345
50. **Xakimova Z. Sohiba, Gulyamova A. Gulshan**
USING FRACTIONAL LASER ABLATION TO IMPROVE THE CONDITION OF THE
SKIN AROUND THE EYES FOR THE PURPOSE OF REJUVENATION.....349



UDK 616 - 002.5:575.1:615.33

NURALIEV Nekkadam Abdullaevich

d.m.s., professor

NAZAROV Jalolitdin Sulton Erkinovich

Bukhara state medical institute


SAYFUTDINOV Zayniddin Asamutdinovich

PhD

Center for the development of professional qualifications of medical workers

CHARACTERISTICS OF THE EMERGENCE OF DRUG RESISTANCE OF THE CAUSATIVE AGENT OF TUBERCULOSIS IN MODERN CONDITIONS

For citation: Nuraliev A. Nekkadam., Nazarov E. Jalolitdin Sulton., Sayfutdinov A. Zayniddin. Features of the study of genetic mutations in *M. tuberculosis* for the emergence of antibiotic resistance: a literature review. Journal of Biomedicine and Practice. 2023, vol. 8, issue 3, pp.280-288

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8166028>

ANNOTATION

Scientific studies of combinations of *M. tuberculosis* nucleic acid triplets have revealed that genetic mutations most often affect the locus of the gene responsible for the expression of the KatG enzyme. This also applies to other structural genes, such as *inhA*, *kasA*, *ahpC*, *ndh*, *nat*, and *mshA* [20]. Recent molecular genetic discoveries of tuberculosis infection with MDR have revealed the relationship between antibiotic resistance of mycobacteria and mutations in the KatG genes, as well as *inhA*, *ahpC* and *rpoB*. MDR TB is rightfully considered the most dangerous form of TB, as strains of *M. tuberculosis* become resistant to the most highly effective anti-TB drugs, rifampicin and isoniazid. The KatG enzyme is responsible for the resistance of pathogenic mycobacteria to the drug isoniazid. Drug-resistant TB complicates the treatment of patients with resistant strains of TB and jeopardizes the global process to achieve the goals of the WHO End TB Strategy. In connection with the above facts, it seems important to study the mutational variability of various strains of mycobacteria in order to create new generation drugs that will be effective in the treatment of tuberculosis infection.

Keywords. *M. tuberculosis* mutation triplets, isoniazid, XDR-TB, MDR-TB, KatG, Beijing strain.

НУРАЛИЕВ Неккадам Абдуллаевич

д.м.н., профессор

НАЗАРОВ Жалолитдин Султон Эркинович

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

САЙФУТДИНОВ Зайниддин Асамутдинович

PhD

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

АННОТАЦИЯ

Научные исследования комбинаций триплетов нуклеиновых кислот *M. tuberculosis* выявили, что генетические мутации чаще всего затрагивают локус гена ответственного за экспрессию фермента KatG. Также это касается и других структурных генов, как *inhA*, *kasA*, *ahpC*, *ndh*, *nat* и *mshA* [20]. Последние молекулярно-генетические открытия туберкулезной инфекции с МЛУ выявили взаимосвязь между антибиотикорезистентностью микобактерий и мутациями в генах KatG, а также *inhA*, *ahpC* и *rpoB*. Туберкулез с МЛУ по праву считается наиболее опасной формой туберкулеза, так как штаммы *M. tuberculosis* становятся устойчивыми к наиболее высокоэффективным противотуберкулезным препаратам, рифампицину и изониазиду. Фермент KatG является причиной устойчивости патогенных микобактерий к лекарству изониазиду. Туберкулез с лекарственной устойчивостью затрудняет лечение больных с резистентными штаммами туберкулеза и ставит под угрозу глобальный процесс по достижению целей, поставленных в Стратегии по ликвидации туберкулеза в мире ВОЗ. В связи с вышеизложенными фактами, представляется важным изучение мутационной изменчивости различных штаммов микобактерий, для создания препаратов нового поколения, которые будут эффективны в лечение туберкулезной инфекции.

Ключевые слова. Триплеты мутации *M. tuberculosis*, изониазид, ШЛУ, МЛУ, KatG, штамм Beijing.

NURALIEV Nekkadam Abdullaevich

t.f.d., professor

NAZAROV Jalolitdin Sulton Erkinovich

Assistent

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti

SAYFUTDINOV Zayniddin Asamutdinovich

PhD

Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi

ZAMONAVIY SHARTLARDA SIL QO'ZGATUVCHISI DORILARGA CHIDAMLILIGI PAYDO BO'LISH XUSUSIYATLARI

ANNOTATSIYA

M. tuberculosis nuklein kislotasi tripletlari birikmalarining ilmiy tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, genetik mutatsiyalar ko'pincha KatG fermentini ifodalash uchun mas'ul bo'lgan gen lokusiga ta'sir qiladi. Bu *inhA*, *kasA*, *ahpC*, *ndh*, *nat* va *mshA* kabi boshqa strukturaviy genlar uchun ham amal qiladi [20]. Ko'DQ-TB bilan sil kasalligi infeksiyasining so'nggi molekulyar genetik kashfiyoti mikobakteriyalarning antibiotiklarga chidamliligi va KatG genlaridagi mutatsiyalar, shuningdek, *inhA*, *ahpC* va *rpoB* o'rtasidagi bog'liqlikni aniqladi. Ko'DQ-TB haqli ravishda silning eng xavfli shakli hisoblanadi, chunki *M. tuberculosis* shtammlari eng yuqori samarali silga qarshi dorilar - rifampitsin va izoniazidga chidamli bo'lib qoladi. KatG fermenti patogen mikobakteriyalarning izoniazid preparatiga chidamliligi uchun javobgardir. Dori-darmonga chidamli silning chidamli shtammlari bo'lgan bemorlarni davolashni murakkablashtiradi va JSST silga qarshi kurashni tugatish Strategiyasi maqsadlariga erishish uchun global jarayonni xavf ostiga qo'yadi. Yuqoridagi faktlar bilan bog'liq holda, sil infeksiyasini davolashda samarali bo'ladigan yangi avlod dori vositalarini yaratish uchun mikobakteriyalarning turli shtammlarining mutatsion o'zgaruvchanligini o'rganish muhim ko'rinadi.

Kalit so'zlar. *M. tuberculosis* mutatsion tripletlari, izoniazid, KeDQ-TB (keng dori qarshilik), Ko'DQ-TB (ko'p dori qarshilik), KatG, Beijing shtammi.

Актуальность.

Эпидемиология лекарственно-резистентного туберкулеза остается проблемой многих стран мира в связи со всевозрастающими случаями МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, которые часто приводят к хроническому течению заболевания. Согласно определению ВОЗ под «хроническим туберкулезом» обозначают положение с пациентами, которые получали полный и контролируемый курс антибиотикотерапии первого и второго ряда, и при этом активность заболевания и бактериовыделение сохранились [16].

Однако остается проблемой растущая резистентность к препаратам *M. tuberculosis*. Выделяют следующие основные группы причин роста лекарственно-устойчивого туберкулеза: бактериологические, фармакологические, клинические и социально-административные [13].

Современная наука рассматривает туберкулез как многофакторное заболевание, при котором факторы окружающей среды тесно взаимодействуют с геном человека и возбудителем.

Исследованиями установлено, что резистентность к различным противотуберкулезным препаратам возникла при несоответствующем применении, неправильном назначении, плохом качестве лекарств, несоблюдении схем лечения пациентами [21].

В современной фтизиатрии несоблюдение необходимых требований в лечебной практике является важной причиной недостаточно эффективной терапии наряду с природной резистентностью. Важной проблемой становится приобретенная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* к антибиотикам. Резистентность к одному из препаратов переходит на устойчивость к нескольким одновременно, и появление в медицинской практике полностью лекарственно-устойчивых форм патогенов может сделать данную патологию неизлечимой.

На сегодняшний день глобально отмечается рост случаев лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя туберкулеза, в частности, множественно лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя туберкулеза. Выявлено, что ЛУ отрицательно сказывается на результатах лечения и повышает экономические затраты на лечение туберкулеза, в особенности, когда имеется устойчивость к изониазиду и рифампицину.

ВОЗ [2019] выделяет следующие виды ЛУ:

- первичная лекарственная устойчивость - это ЛУ у больного туберкулезом, который ранее не получал противотуберкулезные препараты (ПТП) или лечился ими не более 1 месяца. Изучение первичной ЛУ с использованием генетических методов позволяет прогнозировать эпидемиологическую ситуацию в регионе, так как отражает степень распространения инфекции среди населения;

- приобретенная (вторичная) лекарственная устойчивость - это ЛУ, формируемая в процессе лечения ПТП или выявленная при повторных случаях туберкулеза и подтвержденная при помощи генотипирования.

Повторные случаи, в том числе рецидивы туберкулеза, могут быть также результатом повторной инфекции [32].

Различают следующие разновидности МЛУ *Mycobacterium tuberculosis* [17]:

монорезистентность - ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* только к одному противотуберкулезному препарату первого ряда;

полирезистентность - ЛУ к двум или более ПТП, исключая резистентность одновременно к изониазиду и рифампицину;

множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) - особая категория среди полирезистентных штаммов, где имеется устойчивость одновременно к изониазиду и рифампицину независимо от резистентности к другим препаратам;

широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) - представляет собой форму МЛУ с устойчивостью как минимум к рифампицину и изониазиду, а также к любому из фторхинолонов и к одному из инъекционных лекарственных средств второго ряда - канамицину, амикацину, капреомицину.

Такие штаммы могут быть устойчивы к 9 препаратам. Возникновение устойчивых к антибактериальным препаратам вариантов - закономерное явление, выражение приспособления видов к окружающей среде [31].

Развитие лекарственной устойчивости микобактерий расценивается как проявление одной из форм изменчивости бактериальной клетки под влиянием химиопрепаратов. Устойчивость к рифампицину, выявленная с применением фенотипических или генотипических методов, при наличии или отсутствии устойчивости к другим ПТП. Ситуация сложна увеличением числа штаммов *Mycobacterium tuberculosis* МЛУ, а также видов с повышенной способностью к трансмиссивности, таких как штаммы семейства Beijing *Mycobacterium tuberculosis* [17].

Если полирезистентные штаммы и МЛУ можно лечить препаратами второй линии, то ШЛУ, имеющая устойчивость к антибиотикам второй линии, не оставляет вариантов лечения для клинициста. Эффективность лечения больных туберкулезом МЛУ/ШЛУ *Mycobacterium tuberculosis* составляет, только 54% МЛУ и 28% с высокой ЛУ, с позитивным терапевтическим исходом в сравнении с чувствительными к лекарствам 83% случаев [18, 21].

По оценкам ВОЗ [16] в настоящее время в мире 600 тысяч больных туберкулезом, выделяющих *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ, при этом зарегистрировано только 125 тысяч случаев. Низкая эффективность лечения (до 52%) у этих больных обусловлена несвоевременным выявлением ЛУ, поздним началом использования рациональной химиотерапии, что ведет к развитию распространенных деструктивных изменений в легких, удлинению сроков прекращения бактериовыделения, хронизации процесса.

Другие исследователи [7, 9, 31] указывает, что резкое утяжеление структуры ЛУ происходит за счет роста МЛУ и ШЛУ, которые составили 81,9% по сравнению с предыдущими годами (28,5% в 1984-1988 гг). При внелегочном туберкулезе рост ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* продолжался опережающими темпами. Авторы указывают, что быстрое утяжеление процесса наблюдалось за счет прироста МЛУ/ШЛУ штаммов - с 10,5% до 69,5%.

Ученые отмечают, что при туберкулезном спондилите - наиболее тяжелой и частой форме костно-суставного туберкулеза - из 78 изолятов *Mycobacterium tuberculosis* с профилем устойчивости МЛУ/ШЛУ 70 (89,7%) принадлежали к генотипу Beijing. Темпы прироста ШЛУ при легочном туберкулезе превышали таковые при внелегочном туберкулезе - с 26,8% до 39,5%. Авторы полагают, что ситуацию с ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* при всех локализациях заболевания можно охарактеризовать как напряженную с непредсказуемыми последствиями [19, 26].

В настоящее время выделяют истинную генетическую и приобретенную резистентность [17]:

- истинная генетическая устойчивость, являясь видовым признаком возбудителя, связана с отсутствием мишени действия антибиотика либо, плохой проницаемости клеточной стенки, в отдельных случаях проявляется в виде эффлюкса. Так, *Mycobacterium tuberculosis* обладает истинной генетической устойчивостью ко многим антимикробным препаратам, относящимся к семействам пенициллинов, β -лактамов, макролидов, карбапенемов, цефалоспоринов, тетрациклинов;

- приобретенная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* образуется за счет развития точечных мутаций в хромосомах и формировании новых генов, контролирующих синтез новых белков-ферментов, разрушающих конкретные ПТП. Приобретенную ЛУ подразделяют на первичную и вторичную. Первичная ЛУ определяется у больных, заразившихся лекарственно-устойчивыми штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, при том, что эти пациенты ранее не принимали противотуберкулезные препараты. Вторичная ЛУ развивается в процессе лечения больного туберкулезом, процесс развития данного феномена занимает 3-6 месяцев от начала терапии [17].

Опасность для больных представляют мультирезистентные штаммы одновременно устойчивые к изониазиду и рифампицину. Известно, что заболевания, вызванные подобными

изолятами *Mycobacterium tuberculosis*, имеют прогрессирующий характер и тяжело поддаются терапии. Имеются результаты анализа клинических изолятов МЛУ *Mycobacterium tuberculosis* с множественными мутациями генов, часть из которых касается изониазида. Этот препарат стал самым широко используемым препаратом при лечении туберкулеза вызванных лекарственно-чувствительными штаммами микобактерий, наряду с рифампицином и пиперазидом. Кроме того, монотерапия изониазидом в профилактических целях использовалась при лечении скрытого туберкулеза [29, 33].

Установлено, что ингибирование синтеза миколовых кислот - компонента клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis* изониазидом приводит к лишению кислотоустойчивости. Наличие миколовых кислот у *Mycobacterium tuberculosis* делает её устойчивой ко многим видам лечения, и их синтез абсолютно необходим для выживания этого возбудителя.

Ряд исследований показали, что изониазид проявляет свое действие против активных микобактерий в присутствии кислорода. Препарат не активен в анаэробных условиях в отношении бактерий, находящихся в латентном состоянии. Наряду с этим, немаловажное значение имеет температурный режим, так при 37°C активность усиливается и снижается при 4°C, что показывает связь изониазида с ферментативной активностью в бактериальной клетке. Дальнейшее проявление антибактериальной активности, которого зависит от активизирования внутри бактериальной клетки фермента каталазы-пероксидазы - KatG [24].

Подобно другим противотуберкулезным препаратам у *Mycobacterium tuberculosis* резистентность к изониазиду появились вскоре после его внедрения в практику и достигла высоких показателей за последние 20 лет. Известно несколько внутриклеточных мишеней данного препарата - комплекс ферментов, участвующих в синтезе миколовых кислот. Мутации в генах, кодирующих эти белки (*inhA*, *acrM* и *kasA*) могут вызывать устойчивость к изониазиду.

По данным восточноевропейских исследователей [8, 11] устойчивость к изониазиду при сохранённой чувствительности к рифампицину встречается у 12,1% бактериовыделителей. Полихимиорезистентность с фиксированной устойчивостью к изониазиду значительно осложняет прогноз заболевания.

По мнению ряда авторов, устойчивость к изониазиду не только повышает риск формирования МЛУ-ТБ, но и является важнейшим фактором неблагоприятного отдалённого результата лечения [13].

Наряду с этим, устойчивость микобактерий к изониазиду происходит за счет гиперпродукции мишеней действия активных форм препарата. К примеру, белки, участвующие в транспорте предшественников миколовой кислоты и ее биосинтезе: ацилированный белок-носитель (ген *acrM*), синтетаза (ген *kasA*) и редуктаза (ген *inhA*) белка-носителя. Большая часть мутаций выявляются в промоторных областях перечисленных генов. Степень резистентности, связанной с гиперпродукцией мишеней, обычно ниже, чем при мутациях в генах каталазы-пероксидазы. Общая распространенность устойчивости к изониазиду превышает 13% [20, 32].

Отсутствие ускоренной диагностики туберкулеза с устойчивостью возбудителя к изониазиду с сохраненной чувствительностью к рифампицину может быть причиной низкой эффективности терапии и приводить к амплификации ЛУ, в том числе к формированию МЛУ.

Выявление ЛУ культуральными методами на плотных питательных средах занимает не менее 10-12 недель. Используемые в настоящее время молекулярно-генетические методы быстрого определения МЛУ возбудителя отвечают на поставленную задачу, но, не являются общедоступными, требуют особого оснащения лаборатории, дополнительного обучения персонала. Молекулярно-генетический картриджный метод позволяет одновременно выявлять ДНК *Mycobacterium tuberculosis* в диагностическом материале и мутации в гене *groV*, ассоциированные с развитием ЛУ к рифампицину, часто сопряженной с устойчивостью и к изониазиду. Исследования показали высокую чувствительность (96-100%), специфичность (100%), биобезопасность метода [27].

В России ряд исследователей [9, 11] изучали влияние применения в алгоритме микробиологической диагностики 344 больных туберкулезом с МЛУ молекулярно-генетического метода ПЦР-РВ на эффективность химиотерапии в Республике Марий Эл. Показано, что применение ПЦР-РВ для определения в образцах диагностического материала мутаций, ассоциированных с ЛУ к рифампицину, изониазиду и фторхинолонам, и раннее назначение на основании данного исследования соответствующей схемы химиотерапии с последующей коррекцией схемы лечения по результатам фенотипических методов тестирования ЛУ позволяет в среднем с 3,6 до 2,5 мес. сократить сроки прекращения бактериовыделения, определяемого методом посева.

Авторами исследованы ЛУ, спектр мутаций, обуславливающих резистентность к рифампицину и изониазиду, жизнеспособность, цитотоксичность и проведено генотипирование 111 клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*. Сполиготипирование выявило 28 сполиготипов; наибольшее число штаммов принадлежало к генетическим семействам Beijing и LAM. Типирование 59 штаммов сполиготипа SIT1 (Beijing) позволило дифференцировать 19 вариантов IS6110-RFLP-профилей: 13 были индивидуальны, 6 представлены кластерами. Кластеры A0 и B0 включали наибольшее число штаммов *Mycobacterium tuberculosis* 21 (35,6%) и 17 (28,8%) соответственно. Высокая частота МЛУ и ШЛУ штаммов Beijing была ассоциирована с мутациями *rhoB* Ser531→Leu и *katG* Ser315→Thr. Уровень устойчивости к изониазиду *in vitro* МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ различных генотипов, особенно LAM, был высоким при сочетании мутаций *katG* Ser315→Thr и *inhA_T15* [1, 3].

Олигонуклеотидный микрочип позволяет идентифицировать суммарно, 99 мутаций, а формат анализа «один образец-одна стадия ПЦР-один биочип» позволяет за один день выявлять *Mycobacterium tuberculosis* со МЛУ и ШЛУ. С использованием разработанного подхода проведен анализ 63 штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующихся разными профилями ЛУ, и определен спектр мутаций, встречающихся в штаммах *Mycobacterium tuberculosis* с МЛУ и с ШЛУ. Приведена оценка диагностической значимости включения дополнительных генетических локусов при определении устойчивости микобактерий [20, 24, 29, 31].

Проведена оценка эффективности режимов химиотерапии, включающих противотуберкулезный препарат бедаквилин, у 23 больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ возбудителя в Амурской области. Применение бедаквилаина совместно с другими ПТП показало высокую эффективность по критериям негативации мокроты, а также рубцеванию полостей распада ранее неэффективно леченных больных. Схемы химиотерапии с включением бедаквилаина показали удовлетворительный профиль безопасности [4, 9].

Изученная характеристика очагов туберкулезной инфекции в которых дети заболели туберкулезом с МЛУ показала следующее. Установлено, что риск развития у детей туберкулеза с МЛУ возможен при контакте с больным туберкулезом при неустановленной ЛУ к рифампицину, что необходимо учитывать при назначении режима химиотерапии [7, 8, 9, 11, 26, 28]. Высокая эффективность лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких может быть достигнута при изначальном назначении схемы химиотерапии по данным картриджного теста с последующей коррекцией по результатам метода пропорций на жидких средах в автоматизированной системе учета роста *Mycobacterium tuberculosis*. При этом условия сроки заживления деструктивных изменений в легких не зависели от ЛУ *Mycobacterium tuberculosis* [9, 10, 13, 14, 30].

В процессе химиотерапии изучены частота и характер побочных реакций на ПТП второго ряда у 324 больных туберкулезом с МЛУ возбудителя. Побочные реакции, вызванные одним или двумя ПТП, не оказали отрицательного влияния на эффективность лечения. По мере нарастания числа плохо переносимых препаратов установлено снижение показателя благоприятных исходов заболевания, и при этом высокая достоверная причинно-следственная корреляционная связь определялась между неблагоприятными исходами и плохой переносимостью больными 3 ПТП и более [2, 5, 12, 15, 18]. Проведена сравнительная оценка

эффективности химиотерапии туберкулеза у 185 пациентов с туберкулезом легких, определенной с помощью картриджной тест-системы GeneXpert MTB/RIF и определенной посевом на жидких средах. Назначение химиотерапии по результатам теста GeneXpert MTB/RIF, с последующей коррекцией по результатам посева на Vactec MGIT 960, достоверно способствует у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя улучшению результатов лечения как по скорости прекращения бактериовыделения, так и по скорости закрытия деструкций, по сравнению с группой, где коррекцию лечения проводили только по результату посева на жидкие среды. При этом использование теста GeneXpert MTB/RIF значительно сокращает число случаев коррекции химиотерапии или перехода на другой режим [6, 16, 22, 23, 25]. Научные результаты последних десяти лет [3, 21] показали, что у пациентов с инфильтративной и диссеминированной формами туберкулеза, а также в случае МЛУ *Mycobacterium tuberculosis* отмечается значительная активация апоптоза лимфоцитов на фоне угнетения их пролиферативной активности. У пациентов с фиброзно-кавернозной формой заболевания и туберкулезом легких с ЛУ возбудителя число апоптотических и пролиферирующих лимфоцитов сохраняется в норме.

Вывод: Таким образом, можно сформулировать следующие выводы. Были изучены различные генетические мутации штаммов микобактерий с МЛУ и ШЛУ. Также установлена взаимосвязь между антибиотикорезистентностью микобактерий и их генетическими изменениями. В свете этого малоизученной остается проблема иммунного статуса пациентов с туберкулезной инфекцией до и после лечения. Большинство противотуберкулезных препаратов не в силах оказать бактерицидное воздействие на микобактерии, ограничиваясь бактериостатическим действием. При этом высокая токсичность и особенно гепатотропный эффект противотуберкулезных лекарственных средств несомненно влияет на работу иммунной системы человека. Химиотерапия является основным способом лечения больных туберкулезом, и лечение это может быть длительным, не менее 6-8 месяцев, при этом успех лечения туберкулеза зависит и от состояния иммунитета. Комплексное изучение механизмов генетических мутаций микобактерий и гуморального иммунитета при туберкулезе с МЛУ и ШЛУ, несомненно, повысит уровень диагностики туберкулезной инфекции и поможет в лечении этого недуга. А это является на сегодняшний день актуальной задачей в свете того что ни одна страна не может игнорировать проблему туберкулеза, социально значимого заболевания, поскольку оно угрожает здоровью населения, состоянию экономики и дальнейшему развитию общества.

IQTIBOSLAR | СНОСКИ | REFERENCES:

1. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Андриевская И. Ю., Черноусова Л.Н., Эргешов А. Изониазид-резистентные *Mycobacterium tuberculosis*: частота выявления, спектры резистентности и генетические детерминанты устойчивости // Вестник РГМУ. – 2020. – No 1. – С.22-28.
2. Ахметова А.Ж. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *M.tuberculosis*, циркулирующих на территории Казахстана // Наука и Здравоохранение, 2019. – No 5. – Т. 21. – С. 45-52.
3. Васильева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет, 2016. – Т. 6. – No 2. – С. 179–183.
4. Воробьева О.А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современные взгляды на проблему // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2008. – No 2. – С. 5-8.
5. Дымова М.А. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких г. Астана // Бюллетень СО РАМН, 2011. – Том 31. – No 1. – С. 107–112.

6. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Лац А.А., Зарбуев А.Н., Бадлеева М.В., Унтанова Л.С., Савилов Е.Д. Выявление убиквитарных и эндемичных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Бурятии // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2014. – No 2. – С. 12-16.
7. Лац А.А., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Алексеева С.И. Лекарственная устойчивость различных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулёзом в Иркутской области // Известия Иркутского государственного университета. - Серия «Биология. Экология». – 2011. – Т. 4. – No 4. – С. 58–62.
8. Пасечник О.А., Зимогляд А.А., Ярусова И.В., Витрив С.В., Блох А.И. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Омской области: основные тенденции и характеристики // ТМЖ, 2018. – No 4. – С. 95-100.
9. Самсонов К. Ю., Мордык А. В., Ароян А. Р., Батищева Т. Л., Иванова О. Г. Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98. – No 8. – С. 7-13.
10. Суркова Л. К., Слизень В. В., Залуцкая О. М. Молекулярно-генетические особенности возбудителя туберкулеза: связь с распространенностью, течением и исходом заболевания // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2016. – No 4. – С. 114–125.
11. Хромова П.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Синьков В.В., Моисеева Е.Я., Цыренова Т.А., Кошечев М.Е., Зоркальцева Е.Ю., Савилов Е.Д. Выявление высокотрансмиссивных генотипов возбудителя в клиническом материале для прогноза неблагоприятного течения туберкулёза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – No 10. – С. 622-627.
12. Bostanabad Z. S. KatG mutations in isoniazid-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Belarusian patients // Tuberk. Toraks. – 2007. – Vol. 55. – No 3. – P. 231–237.
13. Böttger, E. C. In Antituberculosis Chemotherapy // Karger, 2011. – Vol. 40. – Ch. 14. – P. 128–144.
14. Coll, F.; Phelan, J.; Hill-Cawthorne, G.A.; Nair, M.B.; Mallard, K.; Ali, S.; Abdallah, A.M.; Alghamdi, S.; Alsomali, M.; Ahmed, A.; et al. Genome-wide analysis of multi-and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Nat. Genet. – 2018. - No 50. – P. 307.
15. Cox H.S. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia // Respir Res. – 2005. – No 6. – P. 134.
16. Demay, C., Liens, B., Burguiere, T., Hill, V., Couvin, D., et al. SITVITWEB--a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // Infect Genet Evol. – 2012. – Vol. 12. – No 4. – P. 755-766.
17. Haruaki Tomioka, Kenji Namba Development of antituberculous drugs: current status and future prospects // National library of medicine (National Center for Biotechnology Information). – 2006. – No 81 (12). – P. 753-74.
18. Hasker E., Ходжиханов М., Юрасова С. et al. Практика назначения противотуберкулезных препаратов в Узбекистане // Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания». – 2011. – Том 2. – No 1. – С. 135-142.
19. Jacobs A.J. et al Antibodies and tuberculosis // Tuberculosis. – 2016. – No 1 (12). – P. 102-113.
20. Jagielski T. Mutation profiling for detection of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates // J Antimicrob Chemother, 2015. – No 70. – P. 3214–3221.
21. Kumar, G. Whole cell & culture filtrate proteins from prevalent genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* provoke better antibody & T cell response than laboratory strain H 37 Rv // The Indian journal of medical research – 2012. – Vol. 135. – P. 745–755.

22. Liu L., Jiang F., Chen L., et al. The impact of combined gene mutations in inhA and ahpC genes on high levels of isoniazid resistance amongst katG non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China // *Emerg Microbes Infect.* – 2018. – No 7. – No 1. – P. 183.
23. Merker Matthias. Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. Running title: Evolution of MDR-TB in Central Asia // *Research Article bioRxiv preprint first posted online.* – 2018. – No 31. – P. 134.
24. Migliori G.B., Zumla A. Extensively Drug-Resistant Tuberculosis (XDR-TB) // *Infectious Diseases.* – 4th edition. – 2017. – No 2. – P. 1264-1276.
25. Mokrousov I. Penitentiary population of Mycobacterium tuberculosis in Kyrgyzstan: exceptionally high prevalence of the Beijing genotype and its Russia-specific subtype // *Infect Genet Evol.* – 2009. – V. 9. – No 6. – P. 1400–1405.
26. Nazarov J., Sharipova M. A. The Immune System in Children with Different incidence Rates Ard // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* – 2021. – C. 5-7.
27. Nazarov Jalolitdin Sulton, Rakhimov Jamshid. Influence of dynamics of MTBC genome mutations on the formation of drug resistance in mycobacterial strains (a review) // *Preventive Medicine and Health.* – 2023. – P. 96-110.
28. Nazarov Jalolitdin Sulton, Nuralieva Hafiza. Features of the study of genetic mutations in M. tuberculosis for the emergence of antibiotic resistance: a literature review // *New Day in Medicine.* – 2023. – No 2 (52). – P. 221-228.
29. Seifert M., Catanzaro D., Catanzaro A., Timothy C. Rodwel Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in Mycobacterium tuberculosis // *A Systematic Review.* – 2015. – No 2. – P. 371-387.
30. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., Guliaev A., Bespyatykh J., Proshina E., Pasechnik O., Mokrousov I. Simple assay to detect Central Asia Outbreak clade of Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype // *J. Clin. Microbiol.* – 2019. – No 1. – P. 215-219.
2. Takayama K., Wang C., Besra G. S. Pathway to Synthesis and Processing of Mycolic Acids in Mycobacterium tuberculosis // *Clinical Microbiology Reviews: journal.* — 2005. — Vol. 18, no. 1. — P. 81—101.
3. Vilcheze, C. & Jacobs, W. R. Jr. Resistance to isoniazid and ethionamide in Mycobacterium tuberculosis: genes, mutations, and causalities // *Microbiology Spectrum.* – 2014. – No 2. – P. 114-122.
4. Zhang Y., Yew W. W. Mechanism s of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // *Int. J. Tuberculosis Lung Dis.* – 2009 – Vol. 13. – No 11. – P. 1320-1330.

БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

8 ЖИЛД, 3 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 8, НОМЕР 3

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 8, ISSUE 3

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000