



SOUTH KAZAKHSTAN  
MEDICAL  
ACADEMY



«ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ»

# ХАБАРШЫСЫ

«ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»

# ВЕСТНИК

OF THE SOUTH-KAZAKHSTAN MEDICAL ACADEMY

# VESTNIK

№2(96), 2022

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ  
ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ  
НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

REPUBLICAN  
SCIENTIFIC JOURNAL

ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ, ХАБАРШЫ №2(96), 2022

ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫНЫҢ ХАБАРШЫСЫ

№2 (96), 2022

РЕСПУБЛИКАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ ЖУРНАЛ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
“VESTNIK”

of the South-Kazakhstan medicina academy  
REPUBLICAN SCIENTIFIC JOURNAL

Основан с мая 1998 г.

**Учредитель:**

АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»

Журнал перерегистрирован  
Министерством информации и  
коммуникаций Республики Казахстан  
Регистрационное свидетельство  
№17199-ж от 04.07.2018 года.  
ISSN 1562-2967

«Вестник ЮКМА» зарегистрирован в  
Международном центре по регистрации  
серийных изданий ISSN(ЮНЕСКО,  
г.Париж,Франция), присвоен  
международный номер ISSN 2306-6822

Журнал индексируется в КазБЦ; в  
международной базе данных Information  
Service, for Physics, Electronics and  
Computing (InspecDirect)

Адрес редакции:  
160019 Республика Казахстан,  
г. Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1  
Тел.: 8(725-2) 40-22-08, 40-82-22(5113)  
Факс: 40-82-19  
www.ukgfa.kz, ukgma.kz  
E-Mail: medacadem@rambler.ru,  
raihaan\_ukgfa@mail.ru

Тираж 20 экз. Журнал отпечатан в  
типографии ИП «Қанағат»,  
г. Шымкент.

**Главный редактор**

Рысбеков М.М., доктор мед. наук., профессор

**Заместитель главного редактора**

Нурмашев Б.К., кандидат медицинских наук,  
профессор

**Редактор научного журнала**

Шаймерденова Р.А., член Союза журналистов  
Казахстана

**Редакционная коллегия:**

Абдурахманов Б.А., кандидат мед.н., доцент  
Абуова Г.Н., кандидат мед.н., доцент  
Анартаева М.У., доктор мед.наук, доцент  
Кауызбай Ж.А., кандидат мед.н., доцент  
Ордабаева С.К., доктор фарм. наук, профессор  
Орманов Н.Ж., доктор мед.наук, профессор  
Сагиндыкова Б.А., доктор фарм.наук,  
профессор

Сисабеков. К.Е., доктор мед. наук, профессор  
Шертаева К.Д., доктор фарм.наук, профессор

**Редакционный совет:**

Бачек Т., асс.профессор(г.Гданьск, Республика  
Польша)  
Gasparyan Armen Y., MD, PhD, FESC, Associated  
Professor (Dudley, UK)  
Георгиянц В.А., д.фарм.н., профессор (г.Харьков,  
Украина)  
Дроздова И.Л., д.фарм.н., профессор (г.Курск,  
Россия)  
Корчевский А. Phd, Doctor of Science (г.Колумбия,  
США)  
Раменская Г.В., д.фарм.н., профессор (г.Москва,  
Россия)  
Халиуллин Ф.А., д.фарм.н., профессор (г.Уфа,  
Россия)  
Иоханна Хейкиля, (Университет JAMK, Финляндия)  
Хеннеле Титтанен, (Университет LAMK,  
Финляндия)  
Шнитовска М., Prof., Phd., M.Pharm (г.Гданьск,  
Республика Польша)



**«Орта Азиядағы COVID-19 және басқа да өзекті инфекциялар»  
Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция  
23-24 маусым 2022ж., Шымкент қ.  
Международная научно-практическая конференция  
«COVID-19 и другие актуальные инфекции Центральной Азии»  
23-24 июня 2022г., г. Шымкент  
International Scientific and Practical conference  
«COVID-19 and other topical infections of Central Asia»  
June 23-24, 2022, Shymkent**

Ұйымдастыру комитеті: «Жұқпалы аурулар және дерматовенерология» кафедрасы,  
«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ  
Организационный комитет: кафедра «Инфекционных болезней и дерматовенерологии»  
АО «Южно-Казakhstanская медицинская академия»  
Organizing committee: Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, «South  
Kazakhstan Medical Academy» JSC

Ярмухамедова Н.А.<sup>1</sup>, Джураева К.С.<sup>1</sup>, Ниязова Т.А.<sup>2</sup>, Якубова Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самаркандский государственный медицинский университет, г. Самарканд, Узбекистан, <sup>2</sup>Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ И РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРОБЛЕМЫ БРУЦЕЛЛЕЗА

### Резюме

Бруцеллез по своему распространению и социально-экономической значимости это заболевание занимает одно из первых мест среди зоонозов [Лобзин Ю.В., с соавт., 2000, Санникова И.В., с соавт., 2002, Boschirolì M.L., et al 2001, Godfroid J. 2002, Sauret J.M., Vilissova N. 2002]. Особенности жизненного цикла бруцелл и инфекционно-аллергический характер бруцеллеза позволяют констатировать ведущую роль нарушений иммунитета в патогенезе этого заболевания. В то же время, многие аспекты иммунологии бруцеллеза, в частности особенности межклеточных взаимоотношений в процессе формирования противоиного иммунитета при этой патологии изучены недостаточно, что не позволяет в полной мере использовать оценку иммунного статуса больных бруцеллезом для прогнозирования хронизации этой инфекции [Курманова Г.М., с соавт., 2002, Golding B., et al 2001, Moreno-Lafont M.C., et al 2002]. Открытие биологически активных веществ - цитокинов, регулирующих пролиферацию и уровень функциональной активности клеток, как в норме, так и при патологии, позволяет с новых позиций оценить механизм формирования воспалительных реакций, аллергических и иммунных состояний и разработать новые методы прогнозирования характера инфекционного заболевания. Между тем, в доступной литературе роль нарушений обмена цитокинов при бруцеллезе не получила достаточного освещения, что и определяет актуальность исследований, проводимых в этом направлении.

**Ключевые слова:** бруцеллез, цитокины, иммунитет, особо опасная инфекция, зооноз

**Введение:** Рост заболеваемости, хроническое рецидивирующее течение, недостаточная эффективность существующих методов лечения и профилактики ставит бруцеллез в ряд наиболее актуальных проблем инфекционной патологии человека. Отмечено, что по своему распространению и социально-экономической значимости это заболевание занимает одно из первых мест среди зоонозов [Белозеров Е.С. 1985, Лямкин Г.И., с соавт., 1995, Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. 1999, Лобзин Ю.В., с соавт., 2000, Санникова И.В., с соавт., 2002, Boschirolì M.L., et al 2001, Godfroid J. 2002, Sauret J.M., Vilissova N. 2002]. Особенности жизненного цикла бруцелл и инфекционно-аллергический характер бруцеллеза позволяют констатировать ведущую роль нарушений иммунитета в патогенезе этого заболевания. В то же время, многие аспекты иммунологии бруцеллеза, в частности особенности межклеточных взаимоотношений в процессе формирования противоиного иммунитета при этой патологии изучены недостаточно, что не позволяет в полной мере использовать оценку иммунного статуса больных бруцеллезом для прогнозирования хронизации этой инфекции [Иванов К.С., с соавт., 1997, Сафронова В.М., с соавт., 1997, Цирельсон Л.Е., с соавт., 1997, Курманова Г.М., с соавт., 2002, Golding B., et al 2001, Moreno-Lafont M.C., et al 2002].

Открытие биологически активных веществ - цитокинов, регулирующих пролиферацию и уровень функциональной активности клеток, как в норме, так и при патологии, позволяет с новых позиций оценить механизм формирования воспалительных реакций, аллергических и иммунных состояний и разработать новые методы прогнозирования характера инфекционного заболевания. Между тем, в доступной литературе роль нарушений обмена цитокинов при бруцеллезе не получила достаточного освещения, что и определяет актуальность исследований, проводимых в этом направлении. Бруцеллез - особо опасная и социально значимая инфекция, приносящая значительный экономический ущерб и обуславливающая высокий уровень инвалидности больных. Бруцеллез является системной зоонозной инфекцией, передаваемой от животных людям посредством потребления инфицированных продуктов, прямого контакта с инфицированными животными или ингаляцией аэрозолями. Распространена повсеместно, особенно в странах Средиземноморья, Персидского залива, на Индийском субконтиненте, в Мексике, Центральной и Южной Америке, Восточной Азии, Африке. Возможна алиментарная передача инфекции при употреблении в пищу сырого молока и молочных продуктов инфицированных коз и коров. Эпидемиологические особенности заболеваемости в значительной мере зависят от видовой принадлежности возбудителя, активности и массивности эпизоотического очага. В очагах бруцеллеза козье-овечьего вида нередки групповые заболевания. Заболевают бруцеллезом в основном лица, в силу своей профессии занимающиеся уходом за животными или употребляющие в пищу инфицированные продукты животноводства. Среди заболевших преобладают взрослые, но в неблагоприятных районах нередко заболевают и дети [4,6,7,11,19,20,28,34,54].

По данным Объединенного комитета экспертов ВОЗ по бруцеллезу, эта болезнь среди животных регистрируется в 155 странах мира. Наиболее широко бруцеллез распространен в странах Средиземноморья, Малой Азии, Юга и Юго-Восточной Азии, Африки, Центральной и Южной Америки [41,42]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется полмиллиона новых случаев бруцеллеза [40,41].

По информации Регионального Совещания по Борьбе с Бруцеллезом в Центральной Азии и Восточной Европе (09-11 апреля 2013, Измир) несмотря на высокие показатели заболеваемости этой инфекцией, ее фактический уровень намного выше. Возросшая в последние два десятилетия миграция населения, недостаточный ветеринарно-санитарный контроль за ввозом животных из стран, неблагополучных по бруцеллезу, включая сопредельные государства СНГ, способны в настоящее время осложнить и без того напряженную эпизоотическую и эпидемическую ситуацию по этой инфекции. Ослабление санитарно-ветеринарного надзора за животными индивидуальных хозяйств в СНГ создало тревожную эпизоотическую и эпидемическую ситуацию. Последнее диктует необходимость совершенствования эпиднадзора, долгосрочного прогнозирования динамики и интенсивности эпизоотического процесса и его эпидемических проявлений с целью своевременного осуществления адекватных профилактических мероприятий [12,48,49].



Из-за бессимптомного дебюта заболевания на инкубационный период могут ошибочно отводить несколько месяцев до периода, когда заболевание принимает симптоматическое течение. Бессимптомные формы заболевания, несмотря на полное отсутствие клинических признаков болезни, могут быть диагностированы с помощью серологических тестов. По длительности болезни выделяют острую, подострую и хроническую формы. При острой форме заболевания в процесс может вовлекаться любой орган, но наиболее часто (практически в половине случаев) отмечается поражение суставов. В современной западной литературе вовлеченность отдельных органов в патологический процесс при острой форме бруцеллеза рассматривается как осложнение, тогда как при хронической форме это может быть единственным проявлением болезни [2,19,23,33,51,52].

Многие исследователи, наблюдавшие больных в эндемичных странах, отмечают, что клинические проявления острой формы бруцеллеза могут претерпевать существенные изменения ввиду самостоятельного и неконтролируемого приема пациентами антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств [11,26,44].

Неспецифичность клинической картины острого бруцеллеза, выражающаяся в объективных и субъективных проявлениях синдрома интоксикации, является следствием ведущего звена патогенеза – развития бактериемии. Тем не менее, интоксикационный синдром при бруцеллезе по механизму своего развития и длительности клинических проявлений отличается от синдрома интоксикации при заболеваниях, обусловленных бактериальными возбудителями, не способными к длительному внутриклеточному паразитированию [5,12,23,50].

Бруцеллы представляют собой факультативные внутриклеточные патогены, высокоадаптированные не только к выживанию, но и к размножению в клетках, преимущественно ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). Именно данным фактом объясняется поражение при бруцеллезе главным образом органов и систем, богатых клетками РЭС. Бруцеллы способны инфицировать как фагоцитирующие, так и нефагоцитирующие клетки. В отличие от других патогенных бактерий, у бруцелл не описаны классические факторы патогенности, хотя исследования показывают, что они обладают удивительно широким арсеналом оборонительных ресурсов, обеспечивающих им длительную персистенцию в организме хозяина. К числу таких механизмов, реализуемых на ранних стадиях заболевания, относятся сниженная способность бруцелл к активации системы комплемента, резистентность к катионным белкам, уклонение от распознающих систем организма. Большая часть бруцелл, поступающих в фагоциты, уничтожается после слияния и фаголизиса. Однако в некоторых клетках данный процесс ингибируется, и формируются так называемые репликативные фагосомы, или бруцеллосомы, в которых происходит размножение возбудителя, поддерживающее состояние бактериемии [5,12,23,50].

Таким образом, стратегия внутриклеточного выживания и размножения бруцелл с формированием длительной бактериемии обеспечивает инфицирование все новых и новых клеток, что проявляется клиническим прогрессированием заболевания с высоким риском формирования хронической формы. Кроме этого, бруцеллы способны подавлять апоптоз инфицированных макрофагов, что выглядит парадоксально, поскольку клетки, которые должны уничтожать бактерии, становятся местом их сохранения и репликации [37]. Длительная персистенция бруцелл сопровождается выраженной иммунологической перестройкой организма с развитием таких иммунопатологических реакций, как гиперчувствительность замедленного типа и повышение уровней иммунных комплексов, которые могут лежать в основе клинических проявлений, таких как гломерулонефриты, гепатиты, артриты, кожные васкулиты [2,11,12,19,22,26,39,40]. Данный аспект патогенеза очень важен для понимания механизмов развития возможных необычных проявлений бруцеллезной инфекции на разных стадиях процесса. Хронические формы бруцеллеза на сегодняшний день составляют особую группу патологии человека. Как это ни парадоксально, но единых, общепринятых и понятных критериев их диагностики не существует [22,30,33]. По формальному признаку хроническая форма бруцеллеза устанавливается в случае длительности заболевания свыше 12 месяцев. В то же время многие авторы отмечают неоднородность данной группы больных, что требует проведения специальных исследований.

Заболеваемость бруцеллезом в РУз за последние годы увеличилась. При этом источник инфекции во время эпидемиологического расследования очага бруцеллеза определялся до 60%, а по данным ветеринарной службы – лишь на 0,001%. Клиническая симптоматика бруцеллеза в силу факультативности проявлений с целым рядом инфекционных и неинфекционных заболеваний не позволяет своевременно установить диагноз. Даже в регионах, где хорошо знакомы с этой болезнью, удаётся диагностировать не более 10% больных, а 90% больных бруцеллезом лечатся под другими диагнозами – грипп, ОРЗ, радикулиты, авитаминозы, артриты, простатиты и т.д. Полиморфизм клиники бруцеллеза, наличие разных форм возбудителя (S, R, L), обеспечивающих огромное количество невыявленных источников инфекции, внутриклеточная персистенция бруцелл, обуславливают сложность различных аспектов этой инфекции [12,22,30,33,37,38].

Несвоевременное выявление источников инфекции и факультативность клинических проявлений являются причиной запаздывания лечебных и профилактических мероприятий.

Длительная интрамакрофагальная персистенция бруцелл, избирательность поражения возбудителем соединительной ткани, репродуктивных органов в сочетании с отсутствием эффективных способов элиминационной терапии являются патогенетической основой высокой вероятности хронизации болезни. Солидный вес инвалидизации работоспособного населения при этой инфекции приводит к социальным проблемам и экономическому ущербу [6,7,11,13,17].

Спонтанное выздоровление от бруцеллеза наблюдается очень редко. Хроническое рецидивирующее течение бруцеллеза со временем неизбежно приводит к инвалидизации людей зачастую в молодом и работоспособном возрасте. Своевременно поставленный диагноз острого бруцеллеза обеспечивает успех лечения только при адекватной этиотропной терапии и иммунокоррекции [11,13,22,23].

В настоящее время наиболее важными являются генетические особенности пациентов. Это обусловлено тем, что около 50%, а по некоторым данным, и до 90% всех «неблагоприятных» ответов на лекарственные средства, обусловлено генетическими факторами пациента. Поэтому индивидуальные генетические различия между людьми являются серьезным фактором, который становится причиной многих нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в

том числе приводящих к гибели или инвалидизации пациентов (кровотечения, поражения печени, почек, костного мозга и т.д.) [13-17,31].

Одним из изученных генетических факторов, имеющих важное клиническое значение, является полиморфизм гена множественной лекарственной устойчивости (МЛУ/MDR1/Multidrug resistance 1), кодирующий лекарственный транспортер гликопротеин – Р (Pgp) [13,16].

Бактерии, вирусы и другие инфекционные агенты имеют различные способы выживать и размножаться в макроорганизме. В иммунном ответе на внедрение бруцелл отражаются уникальные особенности возбудителя. Гладкая липополисахаридная оболочка бруцелл (S-формы) не способна активировать альтернативный путь системы комплемента. Бруцеллы резистентны к действию полиморфноядерных лейкоцитов за счет супрессии миелопероксидазы и Cu/Zn-супероксиддисмутазы. Игруют роль и ингибиторы АМФ- и ГМФ-опосредованных внутриклеточных реакций. При бруцеллезе выявлены нарушения активности естественных киллеров и снижение образования свободных радикалов макрофагами, сужение спектра функций гаммаинтерферона, подавление апоптоза фагоцитов и экспрессии цитокинов, обеспечивающих адекватный иммунный ответ [3,25,27,35,36].

Иммунные сдвиги при бруцеллезе сопровождаются нарушениями во взаимодействии факторов врожденного иммунитета, клеточного и гуморального иммунитета, аутоиммунными процессами [10, 11]. Определенное значение в различных стадиях бруцеллезной инфекции имеют соотношение про- и противовоспалительных цитокинов и развивающиеся изменения в иммунном статусе больных [11–13]. Колебания некоторых параметров цитокинового профиля у больных с разными формами бруцеллеза носят, по данным исследователей, разнонаправленный и весьма динамичный характер. В ранний период острого бруцеллеза выявлено снижение уровня гамма-интерферона (ИФН- $\gamma$ ), который восстанавливается после антибактериальной терапии [14]. При хроническом бруцеллезе показано, что специфический антиген (бруцеллин) стимулирует значительный синтез ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . У больных хроническим бруцеллезом выявлено существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и менее выраженное увеличение содержания интерлейкина-4 (ИЛ-4) [15].

Как свидетельствуют результаты исследований, как при остром, так и при хроническом и резидуальном бруцеллезе происходит снижение уровня в сыворотке крови спонтанного ИФН- $\gamma$ . При этом нулевые значения регистрировались в 45,8 и 40% случаев при хроническом и резидуальном бруцеллезе соответственно.

Уменьшение производства Th1-цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2) связано с невосприимчивостью Т-клеток к антигенам бруцелл, что ведет к развитию хронического бруцеллеза [18–20]. Разнонаправленные, сложные, динамично меняющиеся параметры иммунного гомеостаза у больного бруцеллезом обуславливают сложности в оценке происходящих сдвигов в иммунной системе соответственно и неоднозначные оценки выявленных нарушений [10]. Уровень экспрессии цитокинов в определенной степени зависит от полиморфизма генов. Генетически детерминированная дисрегуляция цитокинов приводит к инициации не только хронических воспалительных процессов, но и к генерализованному нарушению [21]. Поэтому поиск генетических маркеров, контролирующих ключевые звенья патогенеза бруцеллеза, является одной из актуальных и перспективных задач медицинской генетики. ИФН- $\gamma$  является одним из мощных цитокинов, на который возлагается решающая роль в защите организма от бруцелл [22–25]. Функции ИФН- $\gamma$  хорошо известны: это провоспалительный цитокин, который секретируется Th1 -клетками, модулирует активацию и транскрипцию ряда генов, продукты которых участвуют в антигенной презентации и деградациии инфекционного агента, пролиферации и дифференцировке лимфоцитов. У человека ген, кодирующий ИФН- $\gamma$ , расположен на 12-й хромосоме и содержит 4 экзона. К изучению полиморфизма гена ИФН- $\gamma$  при бруцеллезе привлечено внимание ряда исследователей. Результаты исследований, в которых выявлена положительная связь между определенными полиморфизмами гена ИФН- $\gamma$  и бруцеллезом.

Важную роль на ранней стадии инфицирования играют V $\gamma$ 9V $\delta$ -Тлимфоциты. В крови содержание этих клеток значительно увеличивается. Показано, что V $\gamma$ 9V $\delta$ -Т-лимфоциты могут быть специфически активированы низкомолекулярными соединениями небелковой природы, полученными из лизата *B. suis*, или факторами, продуцируемыми инфицированными макрофагами. Стимулированные V $\gamma$ 9V $\delta$ -Т-лимфоциты секретируют гаммаинтерферон ( $\gamma$ -ИФ) и ФНО- $\alpha$  и уменьшают размножение бруцелл в фагосомах, в том числе за счет цитотоксической активности [35].

Функция CD4 лимфоцитов имеет лимитирующее значение и складывается из непосредственного воздействия на инфицированные макрофаги, а также стимулирования клонального размножения цитолитических CD8 клеток. В этих процессах отводится значение V $\gamma$ 9V $\delta$ -Т-клеточным рецепторам. Увеличение количества  $\gamma/\delta$ -CD4 и CD8 лимфоцитов является характерным для бруцеллеза [1,3,14,15,25,35].

Исследования ряда авторов показали, что главная роль при бруцеллезе придается эффектам  $\gamma$ -ИФ, который стимулирует продукцию активных форм кислорода и NO макрофагами, индукцию апоптоза, усиливает дифференцировку лимфоидных клеток и синтез цитокинов, обеспечивает превалирование IgG подкласса 2a, увеличивает экспрессию молекул major histocompatibility complex (МНС – главный комплекс гистосовместимости). Обнаружено, что выраженность эффектов  $\gamma$ -ИФ зависит от полиморфизма его гена. Оказалось, что люди, гомозиготные по аллелю +874A, более склонны к возникновению бруцеллеза и туберкулеза. Обычно при бруцеллезе уровень  $\gamma$ -ИФ в крови повышен [14,15,18,25].

Проведенные исследования выявили у больных бруцеллезом нарушения различных звеньев иммунной системы, а именно: Т- и В-клеточных звеньев, мононуклеарно-фагоцитарного звена, а также цитокинового статуса. Изучение Т- и В-клеточных звеньев иммунитета у больных бруцеллезом выявили значительное снижение содержания в периферической крови абсолютного количества СДЗ, СД4- и СД8-лимфоцитов в сравнении с контрольной группой. Более значимое снижение указанных клеток выявлялось у больных с острой формой бруцеллеза. Количество CD20–лимфоцитов снижалось в группе больных хроническим и увеличивалось у больных острым бруцеллезом [1].

При изучении состояния клеточного иммунитета, содержания циркулирующих иммунных комплексов, сывороточных иммуноглобулинов и специфических антител, активности фагоцитоза у больных бруцеллезом К.Б. Курмановой было выявлено наличие дисбаланса во взаимодействии Т- и В лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций, снижение фагоцитоза [15].

Павловой О.М. [24] была проведена комплексная, сравнительная оценка субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток в периферической крови больных острым и хроническим бруцеллезом. Сравнительное исследование *in vitro* спонтанной и стимулированной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток, выделенных из периферической крови больных острым и хроническим бруцеллезом, показало характерную динамику изменений иммунологических показателей в процессе хронизации бруцеллезной инфекции. Работами ряда авторов было показано, что у больных острым бруцеллезом наблюдается повышение в крови количества CD16 лимфоцитов, увеличение активности нейтрофилов по данным НСТ-теста и активности макрофагов за счет увеличения продукции ими ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ . В процессе хронизации бруцеллеза наблюдается уменьшение абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови и снижение активности макрофагов за счет низкого уровня продукции ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ . При остром бруцеллезе наблюдается увеличение активности плазматических клеток, на что указывает повышение уровня иммуноглобулинов всех классов в сыворотке крови. Однако финальные процессы дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки у этих пациентов нарушены, на что указывает низкий уровень продукции ИЛ6 и увеличение содержания в крови CD21 лимфоцитов. У больных хроническим бруцеллезом активность плазматических клеток снижается, на что указывает низкий уровень продукции IgM. Дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки нарушается на всех этапах, подтверждением чего является низкий уровень продукции ИЛ6 и ИЛ4.

Активность клеточного звена иммунитета при остром бруцеллезе снижена о чем свидетельствует уменьшение количества CD3 и CD4-лимфоцитов и низкая продукция ИЛ2. У больных хроническим бруцеллезом нарушение клеточного иммунитета прогрессирует, что подтверждается снижением у них количества не только CD3 и CD4, но и CD8-лимфоцитов, а также низким уровнем продукции ИЛ2 и ИЛ4. Уменьшение абсолютного количества нейтрофилов, моноцитов, CD4, CD8, CD21-лимфоцитов и Ig M в периферической крови, а также снижение спонтанной и стимулированной продукции ИЛ1P, ИЛ4, ИЛ6 и ФНО $\alpha$  в смешанной культуре мононуклеарных клеток *in vitro* можно расценивать как неблагоприятный прогноз в отношении хронизации бруцеллеза [24].

В исследовании на добровольцах, вакцинированных Rev 1 против *B. melitensis*, описана динамика гуморального иммунного ответа. Ig M и Ig G появляются на первой и второй неделе инфекционного процесса, соответственно. Их уровень достигает пика на 4 неделе. Титры иммуноглобулинов M в сыворотке остаются в течение первых 6 месяцев выше, чем уровень Ig G. В целом, иммуноглобулины M и G присутствуют в крови вакцинированных почти год. Секрция Ig A совпадает с появлением Ig G и продолжается в течение 6 месяцев, что говорит о хроническом процессе [45, 48, 49, 51]. Гуморальный ответ при бруцеллезе, хотя и не представляет сложностей в диагностике, имеет ограниченное значение в иммунной реакции организма [51]. Имеются также работы, в которых оценивалась возможность использования данных об иммунологических сдвигах в прогнозировании течения бруцеллеза [1,8,9,32].

Таким образом, открытие биологически активных веществ - цитокинов, регулирующих пролиферацию и уровень функциональной активности клеток как в норме, так и при патологии, позволяет с новых позиций оценить механизм формирования воспалительных реакций, аллергических и иммунных состояний и разработать новые методы прогнозирования характера инфекционного заболевания. Между тем, в доступной литературе роль нарушений обмена цитокинов при бруцеллезе не получила достаточного освещения, что и определяет актуальность исследований, проводимых в этом направлении.

#### Литература

1. Ахмедова М.Д. Клинико-патогенетические аспекты развития кардиоваскулярных нарушений у больных бруцеллезом и современные возможности их медикаментозной коррекции: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 242 с.
2. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. Органопатология при бруцеллезе / Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте: Сб. науч. тр. 6-й Респ. науч.-практ. конф. – Махачкала, 2000. – С.131-137.
3. Гончарова Л.Л. Тиолдисульфидная система в клинической практике // Лабораторная диагностика. 2003. № 2. С.3-6.
4. Деонтовская С.В. Бруцеллез в Саратовской области: клинико-эпидемиологические аспекты, совершенствование лабораторной диагностики: Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2000. – 24 с.
5. Драновская Е.А., Желудков М.М., Толмачева Т.А. и др. К вопросу о внутриклеточном паразитизме и персистенции бруцелл // 60 лет противочумной службы Кавказа // Актуальные вопросы профилактики особо опасных и других инфекционных заболеваний: Материалы науч.-практ. конф. – Ставрополь, 1995. – С. 269-271.
6. Желудков М.М., Цирельсон Л.Е., Кулаков Ю.К. Бруцеллез в России//Бруцеллез – пограничная инфекция животных и человека, требующая общих усилий разных стран: Материалы Междунар. рабочего совещания. – Серпухов, 2008.– С. 21-22.
7. Желудков М.М., Горшенко В.В., Хадарцев О.С. и др. Бруцеллез: современная эпидемиология и эпидемиологический надзор // Материалы 9-го съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М., 2007. – Т. 1. – С. 148-149.
8. Залещук Ю.Н. Качество жизни больных бруцеллезом//Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008.№ 4.С.35-38.
9. Здродовский П. Ф. Проблема бруцеллеза применительно к патологии человека [Электронная копия документа. 1936: ЦНМБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова]. М., 2013.
10. Имомалиев У.Н., Ниязова Т.А., Косимов О.Ш. и др. О состоянии выделения возбудителя бруцеллеза в Республике Узбекистан // Вестн. врача. – 2007. – №2. – С. 74-75
11. Имомалиев У.Н., Косимов О.Ш. Сурункали бруцеллезни беморнинг ёшига нисбатан кечишининг алохида хусусиятлари // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2004. – №2. – С. 83-85.
12. Кулаков Ю.К., Желудков М.М. Молекулярные основы персистенции бруцелл // Журн. микробиол. – 2006. – №4. – С. 72-77.
13. Кулаков Ю.В., Желудков М.М., Селютина Д.Ф. и др. Разработка современных средств диагностики и профилактики бруцеллеза с использованием методов геномной инженерии // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. – 1994. – №5. – С. 32-34.
14. Кулаков Ю.К., Новикова М.Д., Толмачёва Т.А. и др. Роль лабораторных методов в эпиднадзоре за вспышками бруцеллеза на территории зоопитомника Московского зоопарка // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2015. № 2. С. 31-38.
15. Кулаков Ю.К., Желудков М.М. Метод ПЦР в лабораторной диагностике бруцеллеза // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 2. С. 29-34.
16. Кукес В., Сычев Д., Бруслик Т. и др. Изучение транспортеров лекарственных средств как новая возможность персонализации фармакотерапии // Врач. – 2007. – №5. – С. 2-5.

17. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Гасанов Н.А. Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе // *Клин. мед.* – 2007. – Т. 85, №2. – С. 58-63.
18. Кутманова А.З. Патология почек при бруцеллезе: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 230 с.
19. Маджидов В.М. Бруцеллез: Руководство по зоонозам и паразитарным заболеваниям. – Ташкент: Медицина, 2000. – С. 3-55.
20. Мирзаева М.А. Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики бруцеллеза: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 2002. – 45 с. агоев Б.С. и др. Состояние основных компонентов микробицидной системы лейкоцитов у больных острым и подострым бруцеллезом // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2004. № 3. С. 45-49.
21. Нанаева Г.К., Исмаилова Ж.С., Сергеева Г.С. Новые подходы в лечении бруцеллеза (Обзор зарубежной и отечественной литературы). <http://rudocs.exdat.com/docs/index-134962.html> (дата обращения: 17.01.2014 г.).
22. Нурпейсова А.Х. Клинико-лабораторные критерии диагностики и эффективности терапии хронического бруцеллеза: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб, 2009. – 171 с.
23. Павлова О.М. Клинико-иммунологические особенности бруцеллеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук 14.00.10. и 14.00.36. Ростов-на-Дону. 2004.
24. Покровский В.И., Малеев В.В. Актуальные проблемы инфекционной патологии // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 1999. № 2. С.17-20.
25. Польщикова Н.Н., Желудков М.М., Никифоров В.Н. и др. Трудности оценки активности хронического бруцеллеза и выборов методов терапии // *Сов. мед.* – 1989. – №11. – С. 109-110.
26. Русанова Д. В. Эпидемиологические особенности бруцеллеза в Ставропольском крае: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2011.
27. Сафонов А.Д., Камышева В.Ф., Михайлов Ю.Д. и др. Бруцеллез в Омской области // *Зоонозы: Актуальные проблемы в клинике и эксперименте: Сб. науч. тр. 6-й Респ. науч.-практ. конф. – Махачкала, 2000. – С. 43-45.*
28. Сергеева И.В. Ошибки в диагностике хронического бруцеллеза // *Совр. Пробл. Науки и образования.* – 2013. - № 4. URL: [www.science-education.ru/110-9838](http://www.science-education.ru/110-9838) (дата обращения: 17.01.2014).
29. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Шульдяков А.А. Бруцеллез. Современные подходы к терапии: Пособие для врачей. – Саратов: Санкт – Петербург, 2006. – 28 с.
30. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В. и др. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (русский опыт): фармакогенетические исследования СУР2С9 // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2007. – №3. – С. 44-48.
31. Умарова Х. С., Влияние различных клинических форм бруцеллеза на состояние половой сферы женщин: дис. ... канд. мед. наук. М., 1960.
32. Фазылов В.Х. и др. Диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике // *Практ. медицина.* – 2014. – №7 (83). – С. 72-75.
33. Черкасский В.Л., Иванов А.А. Эпидемиологическая ситуация по зоонозам в России // *Эпидемиол. и инф. бол.* – 2006. – №2. – С. 12-13.
34. Шанин Ю.Н., Шанин В.Ю., Зиновьев Е.В. Антиоксидантная терапия в клинической практике: теоретическое обоснование и стратегия проведения. СПб.: Элби, 2003. 128 с.
35. Шульдяков А. А. Эффективность применения цитофлавина в лечении больных хроническим бруцеллезом // *Клиническая медицина.* 2011. Т. 89, № 2. С. 56-58.
36. Avdikou I., Maipa V., Alamanos Y. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of Northwestern Greece // *Epidemiol. Infect.* – 2005. – Vol. 133, №5. – P. 905-910.
37. Ariza J., Bosilkovski M., Cascio A. et al. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4 (Is. 12). – P. 1872-1878.
38. Alp E., Koc R.K., Durak A.C. et al. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis // *BMC Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6. – P. 72.
39. Contreras-Rodriguez A., Ramirez-Zavala B., Contreras A. Purification and characterization of an immunogenic aminopeptidase of *Brucella melitensis* // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71, №9. – P. 5238-5244.
40. Corbel M. Brucellosis in Humans and Animals: FAO, OIE, WHO. Available: <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf> (Дата обращения: январь 2014 г.).
41. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals. – World Organisation for Animal Health; WHO, 2006. – 89 p.
42. Doyle T.J., Bryan R.T. Infectious diseases morbidity in the U.S. region bordering Mexico, 1990-1998 // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 182, №5. – P. 1503-1510.
43. Falagas M.E., Bliziotis I.A. Quinolones for treatment of human brucellosis: critical review of the evidence from microbiological and clinical studies // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2006. – Vol. 50. – P. 22-33.
44. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – Vol. 97, №7. – P. 3473-3478.
45. John A., Kopke K., Gerloff T. et al. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72, №5. – P. 584-594.
46. Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy // *Cancer Lett.* – 2006. – Vol. 234. – P. 4-33.
47. Kurata Y., Ieiri I., Kimura M. et al. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 72, №2. – P. 209-219.
48. Mahajan N.K., Kulshreshtha R.C., Malik G., Dahiya J.P. Immunogenicity of major cell surface protein(s) of *Brucella melitensis* Rev I // *Vet. Res. Commun.* – 2005. – Vol. 29, №3. – P. 189-199.
49. Moscow G.A., Cowan K.H. Multidrug resistance // *J. Natl. Inst.* – 1988. – Vol. 80. – P. 144.
50. Shamelian S.O. Diagnosis and treatment of brucellosis // *Neth. J. Med.* – 2000. – Vol. 56, №5. – P. 198-200.
51. Solera J. Treatment of human brucellosis // *J. Med. Liban.* – 2000. – Vol. 48. – P. 255.
52. Yarmukhamedova N.A., Yakubova N.S., Djuraeva K.S. Polyfocal parameters of patients with chronic brucellosis. Журнал Биомедицины и практики том 6, № 6 С. 296-305
53. Zheludkov M.M., Tsirelson L.E., Kulakov Y.K. Human brucellosis in Russia // *Mat. Intern. Confer. Brucellosis 2008.* – L., 2008. – P. 125.



Түйін

Ярмухамедова Н.А.<sup>1</sup>, Джураева К.С.<sup>1</sup>, Ниязова Т.А.<sup>2</sup>, Якубова Н.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самарқанд мемлекеттік медицина университеті, Самарқанд, Өзбекстан, <sup>2</sup>Ташкент медициналық академиясы, Ташкент, Өзбекстан

**БРУЦЕЛЛЕЗ МӘСЕЛЕСІНІҢ ҚАЗІРГІ АСПЕКТІЛЕРІ ЖӘНЕ ЦИТОКИНДІК МӘРТЕБЕСІНІҢ РӨЛІ**

Бруцеллез өзінің таралуы және әлеуметтік-экономикалық маңызы бойынша бұл ауру зооноздар арасында бірінші орындардың бірін алады [Лобзин Ю.В., т.б., 2000, Санникова И.В., т.б., 2002, Босчироли М.Л., т.б. 2001, Godfroid J. 2002, Sauret J.M., Vilissova N. 2002]. Бруцеллездің өмірлік циклінің ерекшеліктері және бруцеллездің инфекциялық-аллергиялық сипаты осы аурудың патогенезінде иммундық бұзылулардың жетекші рөлін айтуға мүмкіндік береді. Сонымен бірге бруцеллез иммунологиясының көптеген аспектілері, атап айтқанда, осы патологияда инфекцияға қарсы иммунитеттің қалыптасу процесіндегі жасушааралық қатынастардың ерекшеліктері жеткілікті түрде зерттелмеген, бұл бағалауды толық пайдалануға мүмкіндік бермейді. бруцеллезбен ауыратын науқастардың иммундық статусы осы инфекцияның созылмалылығын болжау үшін [Курманова Г.М., және басқалар 2001, Морено-Лафонт М.С., және т.б. 2002]. Қалыпты және патологиялық жағдайларда жасушалардың пролиферациясын және функционалдық белсенділігін реттейтін биологиялық белсенді заттардың - цитокиндердің ашылуы қабыну реакцияларының, аллергиялық және иммундық жағдайлардың қалыптасу механизмін жаңа көзқараспен бағалауға және дамытуға мүмкіндік береді. жұқпалы аурудың сипатын болжаудың жаңа әдістері. Сонымен қатар, қолда бар әдебиеттерде бруцеллездегі цитокиндер алмасуының бұзылуының рөлі жеткілікті түрде қамтылмаған, бұл осы бағыттағы зерттеулердің өзектілігін анықтайды.

Кілт сөздер: бруцеллез, цитокиндер, иммунитет, ерекше қауіпті инфекция, зооноз

Summary

Yarmukhamedova N.A.<sup>1</sup>, Juraeva K.S.<sup>1</sup>, Niyazova T.A.<sup>2</sup>, Yakubova N.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan, <sup>2</sup>Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

**MODERN ASPECTS AND THE ROLE OF THE CYTOKINE STATUS OF THE PROBLEM OF BRUCELLOSIS**

Brucellosis, in terms of its distribution and socio-economic significance, this disease occupies one of the first places among zoonoses [Lobzin Yu.V., et al., 2000, Sannikova I.V., et al., 2002, Boschirol M.L., et al 2001, Godfroid J. 2002, Sauret J.M., Vilissova N. 2002]. Features of the life cycle of Brucella and the infectious-allergic nature of brucellosis allow us to state the leading role of immune disorders in the pathogenesis of this disease. At the same time, many aspects of the immunology of brucellosis, in particular the features of intercellular relationships in the process of formation of anti-infective immunity in this pathology, have not been studied enough, which does not allow to fully use the assessment of the immune status of patients with brucellosis to predict the chronicity of this infection [Kurmanova G.M., et al 2001, Moreno-Lafont M.C., et al 2002]. The discovery of biologically active substances - cytokines that regulate proliferation and the level of functional activity of cells, both in normal and pathological conditions, makes it possible to evaluate the mechanism of formation of inflammatory reactions, allergic and immune conditions from a new perspective and develop new methods for predicting the nature of an infectious disease. Meanwhile, in the available literature, the role of cytokine metabolism disorders in brucellosis has not received sufficient coverage, which determines the relevance of research in this direction.

**Keywords:** brucellosis, cytokines, immunity, especially dangerous infection, zoonosis

**Сведения об авторах:**

Ярмухамедова Н.А., к.м.н., доцент, Самарқандский государственный медицинский университет, г. Самарқанд, Узбекистан,

э/почта: [nargiza\\_ya@inbox.ru](mailto:nargiza_ya@inbox.ru)

Джураева К.С., ассистент кафедры, Самарқандский государственный медицинский университет, г. Самарқанд, Узбекистан,

э/почта: [djuraevakamola1988@gmail.com](mailto:djuraevakamola1988@gmail.com)

Ниязова Т.А., к.м.н., доцент, Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан, э/почта: [nat55.08@mail.ru](mailto:nat55.08@mail.ru)

Якубова Н.С., ассистент кафедры, Самарқандский государственный медицинский университет, г. Самарқанд, Узбекистан,

э/почта: [niginayakubova1983@gmail.com](mailto:niginayakubova1983@gmail.com)

**ОҢТУСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА АКАДЕМИЯСЫ, ХАБАРШЫ №2(96), 2022**

РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ COVID-19	
РУСТАМОВА Ш. А., ВАФОКУЛОВА Н.Х., САЙМОВА Х.А. ВЛИЯНИЕ СПОСОБА РОДОРАЗРЕШЕНИЯ НА КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОЦЕНОЗ У НОВОРОЖДЕННЫХ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ	119
ТЫНЫБЕКОВ А.С., КСЕТАЕВА Г.Қ., ЖҰМАБЕКОВА А.Т., ОНАЛБАЕВА Г.Ж., ЕГЕУБАЕВА З.Т. БАЛАЛАР КОРОНАВИРУСТІ ИНФЕКЦИЯСЫНА АРНАЛҒАН ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ	124
ЁДГОРОВА Н.Т., ФАЙЗУЛЛАЕВА З.Р., МАМАТМУСАЕВА Ф.Ш. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА У ГРУДНИЧКОВ ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ И ИСКУССТВЕННОМ ПИТАНИИ	129
КАСАЕВА Л.Т., БЕКТУРГАНОВ Р.С., САКЫБАЕВА С.А., СЕЙТОВА А.А., ЮЛДАШЕВА Ш.М. COVID – 19: ВОПРОСЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА	133
ШАЙМЕРДЕНОВА Г.Г., АБУОВА Г.Н., МЕНДИБАЕВА Б.Б., РЫСБЕКОВА Н.М. ОСОБЕННОСТИ COVID-19 У БЕРЕМЕННЫХ В ГОРОДЕ ШЫМКЕНТЕ	135
KULBAYEVA S., JUNUSSOVA R., BAVAZHANOVA A. CAUSES OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS	139
НАБИРОВА Д., ХОРТС Р., СМАГУЛ М., НУКЕНОВА Г., ЕСМАГАМБЕТОВА А., СИНГЕР Д., ХЕНДЕРСОН А., ЦОЙ А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИН СПУТНИК V, QAZVAC, НАУАТ-VAХ И CORONAVAC В ПРОФИЛАКТИКЕ COVID-19 В Г. АЛМАТЫ, КАЗАХСТАН, В ПЕРИОД ФЕВРАЛЬ-СЕНТЯБРЬ 2021 ГОДА	142
БАЯШОВА А., ШТАБАЕВА А., КАСАБЕВА Л., АЛАВЕРДЯН С., СМАГУЛ М., АЗИМБАЕВА Н., НОРТН, R., НАБИРОВА Д. НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЗНАНИЙ, ОТНОШЕНИЙ, ПРАКТИКИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПРОВЕДЕНИИ ВАКЦИНАЦИИ, ВКЛЮЧАЯ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ COVID-19, КАЗАХСТАН, 2021 ГОД	143
КАЛАНДАРОВА А.Н., ЖИЕМУРАТОВА Г. К., КАДЫРОВА А.М. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ COVID-19 У ЖЕНЩИН ДЕТОРОДНОГО ВОЗРАСТА ПРИАРАЛЬЯ	144
СЕРГАЗИНА А.О., СЕРХОЖАЕВА Т.Х., КУЛЬПИЕВА А. COVID -19 ЖӘНЕ ӨКПЕНІң ОБСТРУКТИВТІ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЫНЫң ӨЗЕКТІ СҰРАҚТАРЫ	148
СЕРГАЗИНА А.О., СЕРХОЖАЕВА Т.Х., НУРЖАНОВ Г. Х., КУЛТАСОВА С. С. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВНЕЛЕГЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19	150
ЖАПАТАЙ Ж.А., КАСАЕВА Л.Т., БАЙДИЛДАЕВА Г.М. COVID-19 ЖҰҚПАСЫНЫң ЖҰҚТІЛІК КЕЗІНДЕГІ АҒЫМЫ	153
ДАМИНОВА М.Н., АБДУЛЛАЕВА О.И., РАШИДОВ Ф.А., МИРИСМАИЛОВ М.М. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОЗОВ У ДЕТЕЙ	154
Л.А. МУКОВОЗОВА, А.З. ТОКАЕВА, Н.Б. БЕКЕНОВА СПОНДИЛОДИСЦИТ С ЭПИДУРАЛЬНЫМ АБСЦЕССОМ И ПАРАВЕРТАБРАЛЬНЫМ НАТЕЧНИКОМ ПРИ БРУЦЕЛЛЕЗЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	158
РАХМАТОВ О.Б. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЕ ИММУОМОДУЛЯТОРА ГЕПОН НА ФНО- α В СИВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ	160
М.Д. Ахмедова, А.А. Исмаилова, М.И. Шамсутдинова, Д.К. Ширинов, Н.Б.Амиркулова, С.А. Убайдуллаев, Д.Г. Адылов СОСТОЯНИЕ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОМ И ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19: ПОВЕДЕНИЕ ОСНОВНЫХ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ	164
Мауленов М.С., Касаева Л.Т. ВЛИЯНИЕ ХОБЛ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДЫ COVID-19	168
Камытбекова К.Ж. <sup>1</sup> , Сарыпбекова Л.Л. <sup>2</sup> КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «АЛЬДИВИЯ» У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ	169
Ярмухамедова Н.А. <sup>1</sup> , Джураева К.С. <sup>1</sup> , Ниязова Т.А. <sup>2</sup> , Якубова Н.С. <sup>1</sup> СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ И РОЛЬ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРОБЛЕМЫ БРУЦЕЛЛЕЗА	172