



NURLANISH TA'SIRIDA ICHAK BAR'YERINING IZDAN CHIQISHI VA BAKTERIYALARNING ICHKI ORGANLARGA TRANSLOKATSIYA MEXANIZMLARI

Jabborova Oysha Iskandarovna

Buxoro davlat tibbiyot instituti

jabborova.oysha@bsmi.uz

Annotatsiya. Ichak shilliq qavatining himoya funksiyasi buzilganda, oshqozon-ichak traktida yashovchi mikroorganizmlarning ichakdan tashqari to'qimalar — mezenterial limfa tugunlari, jigar, taloq, buyrak va hatto qon aylanish tizimiga o'tib ketishi kuzatiladi. Bu hodisa “bakterial translokatsiya” deb ataladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, nurlanish, ayrim dori vositalari, epigenetik o'zgarishlar, giperglikemiya, ishemiya, insultdan so'nggi vegetativ disfunktsiyalar va toksik moddalar ichak epiteliyining butligini buzib, mikrofloraning ichki organlarga o'tib ketishiga sabab bo'ladi. Bu esa sepsis, ko'p a'zoli yetishmovchilik va boshqa og'ir asoratlarga olib kelishi mumkin.

Kalit so'zlar: ichak bar'yeri, translokatsiya, sepsis, mikrobiota, nurlanish.

Hayvon modellarida bakterial translokatsiyani rag'batlantiradigan uchta asosiy mexanizm quyidagilardir: (a) ichak bakteriyasining ko'payishiga imkon beradigan ekologik GI muvozanatining buzilishi, (b) ichak shilliq qavatining o'tkazuvchanligini oshirish va (c) mezbon immunitet himoyasidagi kamchiliklar. Ushbu mexanizmlar o'limga olib keladigan sepsisni keltirib chiqaradigan mahalliy ko'chiruvchi bakteriyalarning tizimli tarqalishini sinergik tarzda rag'batlantirish uchun birgalikda harakat qilishi mumkin. Ichak to'sig'i jismoniy shikastlanmagan



hayvonlar modellarida mahalliy bakteriyalar ichaklarni qoplaydigan epiteliyal hujayralar orqali hujayra ichidagi yo'l bilan joylashadi va keyin limfa orqali MLNga o'tadi. Shilliq qavat epiteliysiga zarar yetkazadigan hayvonlar modellarida mahalliy bakteriyalar qonga to'g'ridan-to'g'ri kirish uchun epiteliya hujayralari o'rtasida hujayralararo joylashadilar. Mahalliy GI bakteriyalari to'g'ridan-to'g'ri har xil turdagi bemorlarning MLN dan ekilgan. Shunday qilib, mahalliy bakteriyalarning oshqozon-ichak traktidan ko'chirilishi oshqozon-ichak traktidan kelib chiqadigan opportunistik infektsiyalar patogenezida muhim erta bosqich ekanligi haqida dalillar to'planmoqda.

Faqatgina yuqori darajada ixtisoslashgan epiteliyning yupqa qatlami bizning ichki organlarimizni trillionlab ichak mikroblaridan ajratib turadi. Ushbu ichak to'sig'i patogenlarning kirib kelishidan saqlaydigan selektiv darvozabon, shuningdek immunitet hujayralarini tarbiyalash, ozuqa moddalarini singdirish va chiqindilarni sekretiysasi uchun sayt sifatida ishlaydi. Qalin shilliq qavat, mikroblarga qarshi peptidlar va IgA to'siq funksiyasini saqlab turishga xizmat qilsa-da, xost himoyasidagi buzilishlar va mikroblar jamoasi tarkibidagi o'zgarishlar patologik buzilishlarga va keyingi kasallik holatlariga olib kelishi mumkin. (2-4) Bizning yaqinda ko'rsatgan ko'rgazmamiz ichak mikrobi, *Enterococcus gallinarum* otoimmunga moyil bo'lgan xo'jayinlarda ichak to'sig'ini kesib o'tib, ichki a'zolari mustamlaka qilish va otoimmunitetni qo'zg'atish uchun patologik holatga olib keladigan ichak kommensal translokatsiyasi uchun namunadir.

Ichak epiteliyasi mikro- va makromolekulalarning ichak lümenidan xostga kirishini tartibga soladi. (1) Eritmalarning to'siq bo'ylab harakatlanishi qisman epiteliya hujayralarini bir-biriga bog'laydigan va ularning hajmi va zaryadiga qarab erigan moddalarning kirishini tanlab boshqaradigan qattiq birikmalar (TJ) tomonidan boshqariladi. Xost uchun foydali bo'lgan muhim molekulalarning o'tishi odatda paracellular yoki transcellularly enterotsitlar orqali sodir bo'ladi, kattaroq



makromolekulalar faol transtsitozlanadi. Paracellular o'tishning ikkita asosiy yo'li mavjud: $\sim 10\text{\AA}$ molekulalarni o'tkazadigan yuqori sig'imli g'ovak yo'li va $\sim 125\text{\AA}$ gacha bo'lgan makromolekulalar o'tkazuvchanligi past bo'lgan oqish yo'li. (6, 7) Uchinchi, cheklanmagan yo'l eroziv va yarali shikastlanish joylarida faollashadi, masalan, dekstran-natriy sulfat (DSS) tomonidan qo'zg'atilgan, bu erda hujayra yaxlitligini yo'qotish ionlar, metabolitlar va hatto butun bakteriyalarning o'tishini ta'minlaydi.

Bakteriyalar kontekst va bakteriyalar turiga qarab, ham fiziologik, ham patologik vositalar orqali ichak epiteliya qatlamidan o'tishi mumkin. (6, 7) Bakteriyalarning kattaligi, virulentlik omillari, xost to'sig'ining yaxlitligidagi nuqsonlar va antigen taqdim qiluvchi hujayralar tomonidan o'zlashtirilishi mezbon organizmga kirishiga ta'sir qiluvchi omillardir. Bakteriyalar o'lchamidagi inert zarrachalar oshqozon-ichak traktida passiv ravishda so'riladi, 20 ba'zi bakteriyalarning kirishi tabiiy ravishda, agar ular sterilizatsiya qiluvchi immun javobdan qochib qutula olsalar, massa va miqdori tufayli yuzaga kelishi mumkinligini ko'rsatadi. Barqaror holatda M xujayralari, CXCR3R1 + makrofaglar va CD103 + dendritik hujayralar (DC) luminal tarkibni namuna oladigan protrusionlarni kengaytiradi va ba'zi kommensallar va patogenlarga zarar etkazmasdan epiteliya qatlamidan tashqariga kirishga imkon beradi. Ushbu mexanizmlar IgA va T hujayralarining tolerantligi, shuningdek, bakterial tozalashning normal induksiyasi uchun muhimdir. Masalan, jonli kommensal *E. cloacae* M hujayralari tomonidan Peyer yamoqlariga (PP) olinadi va IgA javoblarini o'rnatish uchun DClar tomonidan tutqich limfa tugunlariga (MLNs) o'tkaziladi. (11) Boshqa kommensallar, masalan, *Alcaligenes*, tabiiy ravishda xujayrali PPlar ichida joylashgan DClarda yashaydi va ular yallig'lanishsiz kontekstda keng shilliq qavat IgA ni keltirib chiqaradi. Bu noyob bakteriyalar ming yillar davomida mezbon bilan birgalikda rivojlangan bo'lishi mumkin, chunki ularning darajasi IgA etishmovchiligi bo'lgan xostda pasayadi, bu IgA bilan bog'lanishi ularning ichak



bilan bog'langan limfoid to'qimalarida o'sishi va o'sishi uchun zarur bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. Limfoid to'qimalar ichidagi qo'shimcha kommensallar Th17 javoblarini birgalikda inhibe qiluvchi va bakterial kolonizatsiyani osonlashtiradigan interleykin (IL)-10 va IL-22 ni mos ravishda DC va 3-toifa limfoid hujayralar tomonidan induksiya qilish orqali bag'rikenglikni oshiradi. Xost nuqsonlari yoki virulentligi bo'lmasa va buzilmagan MLNlar mavjud bo'lganda, bu kommensallar qisman makrofaglar tomonidan samarali o'ldirish tufayli keyingi tarqalishining oldini oladi. (10)

Boshqa tomondan, patogenlar ushbu namuna olish hujayralarini ekspluatatsiya qilish va ularning invaziyasini osonlashtirish uchun mexanizmlarni ishlab chiqdilar, shu jumladan adezyon vositachisi bo'lgan pili va xost hujayralariga effektor oqsillarni yuboradigan III va IV turdagi sekretiya tizimlari. Salmonella typhimurium M hujayralarini nishonga oladi, bu ularning yo'q qilinishiga va ichak epiteliyasining buzilishiga olib keladi. Shigella flexneri esa M hujayralarini bosib oladi va keyinchalik enterotsitlarga bazolateral tarzda qayta kirib, hujayra o'limi va yallig'lanishni qo'zg'atadi, bu esa qo'shimcha bakterial translokatsiyaga olib keladi. Ushbu va boshqa yuqumli agentlarning, jumladan Yersinia enterocolitica va Salmonella enterica tomonidan invaziya qilish mexanizmlari ilgari batafsil tavsiflangan. (2, 4)

Paracellular o'tishga Entamoeba histolytica, Toxoplasma gondii, Streptococcus agalactiae va A guruhi Streptococcus kabi ba'zi patogenlar erishadi, ular o'tkazuvchanlikni oshirish va ularning translokatsiyasini osonlashtirish uchun TJ va AJlarni buzadi. (2, 3) Commensals, shuningdek, patogenlar yoki tirnash xususiyati beruvchi moddalar ta'sirida to'siqni buzish natijasida xostga paracellularly kirishi mumkin.

Bakteriyalarning ichak epiteliyasidan tashqari turli organlarga tarqalishi ham GVB yoki GLB buzilganligiga bog'liq. Ba'zi bakteriyalar faqat limfa tomirlarini



buzishi mumkin va ular MLNga o'tadi. Masalan, *Serratia marcescens* bakteriofagning translokatsiyasiga parallel ravishda qonda emas, faqat limfada yashaydi. (9) A guruhi streptokokklari limfa yo'llari uchun tropizmni namoyon qiladi, chunki uning gialuronan kapsulasi limfa tomirlari endotelial retseptorlari-1 bilan bog'lanadi. Qizig'i shundaki, bu o'zaro ta'sirning buzilishi limfa tarqalishini buzadi va qon tomirlarining kirib borishiga olib keladi. 30

Kapillyar tizimni buzadigan bakteriyalar enterohepatik qon aylanishiga kirib, portal vena orqali jigarga o'tadi. Shunday qilib, jigar GVB buzilganidan keyin xavfsizlik devorini ifodalaydi, MLN esa GLB orqali o'tadigan bakteriyalarni cheklaydi. *Salmonella* kabi patogen bakteriyalar ham GVB, ham GLB ni buzishi mumkin. Bundan tashqari, *E. gallinarum*, otoimmunitetni keltirib chiqaradigan ichak patobionti, ketma-ket tutqich tomirlarini, MLN, jigar va monokolonizatsiyalangan sichqonlarning taloqlarini kolonizatsiya qiladi, bu ham limfa, ham qon tomirlarini buzishi mumkinligini ko'rsatadi. (5) Kolonizatsiyaning bu ketma-ketligi bakteriyalarni qorin bo'shlig'iga to'g'ridan-to'g'ri emlashdan farq qiladi, ular MLNs emas, balki taloqda tiklanadi.

Kimyoterapiya va radiatsiya ichak to'sig'ining yaxlitligini o'zgartiradi va makromolekulalar va bakteriyalarning o'tishiga imkon beradi, bu jarayon antitumor immunitetini oshiradi. Sichqonlarni siklofosamid bilan davolash, og'iz orqali yuborilgan FITC-dekstranning qonga oqib chiqishi bilan ko'rsatilgandek, ichak o'tkazuvchanligini oshiradi. *Lactobacillus johnsonii*, *L. murinus* va *Enterococcus hirae* kabi kommensallarni bu sharoitda limfoid organlardan, shu jumladan MLN va taloqdan etishtirish mumkin. (14) Kemoterapevtik preparat streptozosinning past dozalarini kunlik in'ektsiyalari bakteriyalarning oshqozon osti bezi limfa tuguniga ko'chishiga, tug'ma immunitet faollashishiga va I turdagi diabetga olib keladi. Bakteriyalarning MLN, qon va adipotsitlarga translokatsiyasi DSS qo'zg'atgan kolit, shuningdek, indometazin tufayli kelib chiqqan ileitdan keyin ham kuzatiladi.



Bundan tashqari, surunkali spirtli ichimliklarni iste'mol qilish, proton nasos inhibitorlari (PPI) va boshqa steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar (NSAID) ma'lum molekulalarga ichak o'tkazuvchanligini keltirib chiqaradi. (4 , 7)Qizig'i shundaki, *Enterococcus* spp., xususan, *E. faecalis* ning translokatsiyasi spirtli jigar kasalligida oshqozon kislotasini bostirish bilan bog'liq bo'lib, bu jigar yallig'lanishi va gepatotsitlarning o'limiga olib keladi. PPI va NSAIDLardan tashqari, antibiotiklar bilan davolash bakteriyalarning translokatsiyasini ta'minlaydi.

(2) Antibiotiklar bilan davolangan sichqonlar DSS tomonidan qo'zg'atilgan epiteliya shikastlanishiga, jonli bakteriyalarning translokatsiyasiga va yallig'lanish vositachiligidagi shikastlanishga ko'proq moyil bo'ladi. (3) To'siqning yaxlitligiga hissa qo'shadigan foydali bakteriyalarni yo'q qilishdan tashqari, antibiotiklardan foydalanish patogen bakteriyalarning haddan tashqari ko'payishiga olib kelishi mumkin. Masalan, ampitsillin bilan davolash sichqonlarda va odamlarda qon oqimi infeksiyasidan oldin vankomitsinga chidamli *Enterokokklar* (VRE) bilan kolonizatsiyaga yordam beradi. 44 Metronidazol va streptomitsin bilan davolash *E. faecalis*ning haddan tashqari ko'payishi va epiteliya chegarasiga yaqinlashishiga imkon beradi, bu erda uni ichak epitelial hujayralari ichida, lamina propria chuqurroq va shilliq qavatdan tashqarida ko'rish mumkin. (2)Xuddi shunday, seftriaksonning 2 kunlik kursi *E. faecalis* va *Lactobacillus* spp. ta'sir qilishdan keyin 3-4 kun ichida jigar, taloq va MLNga ortiqcha o'sish va tizimli tarqalish, keyinchalik 14 kun ichida tozalash. Shunisi e'tiborga loyiqki, seftriaksonga ta'sir qilish TJ oqsilining ifodalanishiga, najas albuminiga yoki FITC-dekstran o'tkazuvchanligiga ta'sir qilmadi. 46 Og'iz orqali qabul qilingan antibiotiklar yo'g'on ichakdagi goblet hujayralari bilan bog'langan antigen o'tishlarini keltirib chiqarishi ko'rsatildi, bu esa jonli bakteriyalarni MLN ga ko'chirishga imkon berdi, bu antibiotiklar olib tashlanganidan keyin ~ 5 kun davom etdi. Shunday qilib, antibiotiklar kolonizatsiyaga chidamliligini va fiziologik gomeostatik jarayonlarni buzishi



mumkin, bu hatto ochiq ichak patologiyasi bo'lmasa ham bakteriyalarning vaqtincha tarqalishiga imkon beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. . Luissint AC, Parkos CA, Nusrat A.. Inflammation and the intestinal barrier: leukocyte-epithelial cell interactions, cell junction remodeling, and mucosal repair. *Gastroenterology*. 2016;151:616–632.
2. Doran KS, Banerjee A, Disson O, Lecuit M. Concepts and mechanisms: crossing host barriers. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3.
3. Ribet D, Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues. *Microbes Infect*. 2015;17:173–183.
4. Ходжиева Д. Т., Ахмедова Д. Б. Турли генезли бош оғриқларида беморларни олиб боришга дифференциал ёндашув ва реабилитация усуллари тақомиллаштириш //журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2022. – Т. 3. – №. 4.
5. Konig J, Wells J, Cani PD, Garcia-Rodenas CL, MacDonald T, Mercenier A, Whyte J, Troost F, Brummer RJ. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e196.
6. Bakhodirovna A. D. Analysis of Side Effects of Drugs Used in the Treatment of Chronic Tension-Type Headache //international journal of inclusive and sustainable education. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 54-55.
7. Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, Zegarra-Ruiz D, Dehner C, Khan N, Costa FRC, Tiniakou E, Greiling T, Ruff W, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science*. 2018;359:1156–1161.
8. France MM, Turner JR. The mucosal barrier at a glance. *J Cell Sci*. 2017;130:307–314. doi: 10.1242/jcs.193482.



9. Bahodirovna A. D. Effect of Treatment Methods for Chronic Stress Headaches on Electroencephalographic Parameters //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 5. – С. 315-318.
10. Bahodirovna A. D. Tension headaches and psychovegetative disorders //Web of Medicine: Journal of Medicine, Practice and Nursing. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 27-29.
11. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: A therapeutic target? Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14:9–21.
12. Spadoni I, Zagato E, Bertocchi A, Paolinelli R, Hot E, Di Sabatino A, Caprioli F, Bottiglieri L, Oldani A, Viale G, et al. A gut-vascular barrier controls the systemic dissemination of bacteria. Science. 2015;350:830–834.
13. Spadoni I, Pietrelli A, Pesole G, Rescigno M. Gene expression profile of endothelial cells during perturbation of the gut vascular barrier. Gut Microbes. 2016;7:540–548.
14. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci. 2012;1258:25–33.