UDK: 616.98:578.828-053.2-084:6

OIV-INFEKSIYALI BEMORLARDA MIKROBIOTA PEYZAJIDAGI O‘ZGARISHLARNING O‘ZIGA XOS XUSUSUYATLARI

Tuychiyev Laziz Nadirovich
Nuruzova Zuxra Abdikadirovna
Mamatmusayeva Fotima Shaydullayevna
Mo‘minova Madinaxon Abdulxaq qizi
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya: *OIV — bu oq qon hujayralariga hujum qiluvchi va immun tizimini susaytiruvchi virusdir. JSST ma’lumotlariga ko‘ra, 70 milliondan ortiq odam OIV bilan zararlangan va taxminan 35 million kishi vafot etgan. Hozirda dunyo bo‘yicha 36,9 million kishi OIV bilan yashamoqda, 15–49 yoshdagi aholida esa bu ko‘rsatkich 0,8% ni (0.6–0.9%) tashkil etadi. Opportunistik infeksiyalar — bu immuniteti pasaygan insonlarda tez-tez uchraydigan va odatda normal immun holatdagi odamlarga nisbatan og‘irroq kechadigan infeksiyalardir. Bunday infeksiyalar OITSga chalingan bemorlar orasida kasallik va o‘lim darajasining oshishiga olib keladi.* ***Xulosa:*** *Mikrobiota sohasidagi bilimlar, xususan inson ichak mikrobiotasi haqidagi tushunchalar so‘nggi yillarda keskin oshdi. Shunga qaramay, bu sohada yondashuvlarni standartlashtirish va oziqlanish–ichak mikrobiotasi–immunitet kasalliklarining oldini olish va davolashda samaradorligini ishonchli baholash uchun katta, yaxshi tashkil etilgan randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqotlar talab qilinadi.*

Kalit so‘zlar: *OIV-infeksiyasi, opportunistik infeksiyalar, mikrobiota, ichak.*

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТИЧЕСКОГО ПЕЙЗАЖА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Туйчиев Лазиз Надирович
Нурузова Зухра Абдикадировна
Маматмусаева Фотима Шайдуллаевна
Муминова Мадинахон Абдулхак кизи
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация: *ВИЧ — это вирус, поражающий лейкоциты и ослабляющий иммунную систему. По данным ВОЗ, более 70 миллионов человек были инфицированы ВИЧ, и примерно 35 миллионов скончались. В настоящее время в мире около 36,9 миллиона человек живут с ВИЧ, при этом среди населения в возрасте от 15 до 49 лет этот показатель составляет 0,8% (в пределах 0,6–0,9%). Оппортунистические инфекции — это инфекции, которые часто встречаются у людей с ослабленным иммунитетом и протекают тяжелее, чем у людей с нормальной иммунной функцией. Такие инфекции способствуют повышению уровня заболеваемости и смертности среди пациентов с СПИДом.* ***Вывод:*** *Знания в области микробиоты, особенно в отношении кишечной микробиоты человека, значительно расширились за последние годы. Тем не менее, для стандартизации подходов в этой области, а также для достоверной оценки эффективности связи «питание–кишечная микробиота–иммунитет» в профилактике и лечении заболеваний необходимы крупные, хорошо организованные рандомизированные контролируемые исследования.*

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, оппортунистические инфекции, микробиота, кишечник.*

CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE MICROBIOTIC LANDSCAPE IN HIV-INFECTED PATIENTS

Tuychiev Laziz Nadirovich
Nuruzova Zukhra Abdikadirovna
Mamatmusaeva Fotima Shaydullayevna
Muminova Madinakhon Abdulkhak kizi
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *HIV is a virus that targets white blood cells and weakens the immune system. According to the World Health Organization (WHO), more than 70 million people have been infected with HIV, and approximately 35 million have died. Currently, around 36.9 million people worldwide are living with HIV, and among the population aged 15 to 49, the prevalence rate is 0.8% (ranging from 0.6% to 0.9%). Opportunistic infections are diseases that commonly occur in individuals with weakened immune systems and tend to have a more severe course compared to those in*

people with normal immune function. Such infections contribute to increased morbidity and mortality rates among patients with AIDS. ***Conclusion:*** *Knowledge in the field of microbiota, especially concerning the human gut microbiome, has expanded significantly in recent years. However, to standardize approaches in this area and to reliably assess the effectiveness of the "nutrition–gut microbiota–immunity" relationship in disease prevention and treatment, large, well-organized randomized controlled trials are required.*

Key words: *HIV infection, opportunistic infections, microbiota, gut.*

Dolzarbligi.

Immun tizim — mikroblar va atrof-muhit bilan o‘zaro ta’sirda homeostazni saqlovchi murakkab tizimdir. Immun tizimi tug‘ma va orttirilgan (adaptiv) tarkibiy qismlardan iborat bo‘lib, u xilma-xil tashqi va ichki ta’sirlarga javob berish hamda ularga moslashish xususiyatiga ega. Ushbu hujayraviy tizim umumiy holda organizmda homeostazni saqlashda muhim regulyator vazifasini bajaradi hamda mikroblar yoki atrof-muhit omillari bilan yuzaga keladigan to‘qnashuvlarda to‘qimalarning funksional holatini tiklash va qo‘llab-quvvatlash imkonini beradi. Immun tizimning, xususan orttirilgan immunitet bilan bog‘liq bo‘lgan immunitetning rivojlanishi evolyutsion jarayonda murakkab mikrobiota shakllanishi bilan birga kechadi. Bu esa shuni anglatadiki, immun tizimining muayyan qismlari mazkur xilma-xil mikrobiota bilan simbiotik (o‘zaro foydali) aloqalarni ta’minlash va boshqarish uchun moslashgan. O‘z navbatida, mikrobiota immun tizimining barcha tarkibiy jihatlarini rag‘batlantiradi, rivojlanishini yo‘naltiradi va uni funksional darajada sozlaydi [1, 2].

Ko‘p hujayrali organizmlar, ya’ni odam organizmi bilan simbiotik hamda kommensal tarzda yashovchi mikrobiota elementlaridan iborat murakkab meta-organizmlar mavjud. Taxminan 100 trillion hujayradan tashkil topgan bu simbiotik mikroorganizmlar inson organizmidagi hujayralardan kamida 10 barobar ko‘proqni tashkil etadi va ular mezbon genomi ifoda etadigan genlardan 10 barobar ko‘p noyob genlarni ifodalaydi. Bakteriyalar, zamburug‘lar, viruslar hamda boshqa mikroblar va eukaryotik turlarni o‘z ichiga oluvchi ushbu murakkab mikrob jamoalari juda katta fermentativ salohiyatga ega bo‘lib, mezbon fiziologiyasining ko‘plab jihatlarini boshqarishda hal qiluvchi rol o‘ynaydi [3, 4].

Ovqatlanish va sog‘liqni saqlash o‘rtasidagi bog‘liqlik uzoq vaqtdan beri ma’lum bo‘lib kelgan, shuningdek, immun tizimining sog‘liqni saqlashdagi hal qiluvchi roli ham allaqachon tan olingan. Biroq, faqatgina yaqinda, genomik sekvenslash texnologiyalarining keng miqyosda rivojlanishi bilan organizmning kommensal mikrobiotasi, xususan, “ichak mikrobiotasi”ning muhim roli keng e’tirof etila boshladi. Bugungi kunga kelib, ichak mikrobiotasi sog‘liqni ta’minlashda hal qiluvchi o‘ringa ega bo‘lgan “*ovqatlanish – ichak mikrobiotasi –immunitet*” o‘qi doirasida markaziy bog‘lovchi bo‘g‘in sifatida qaralmoqda. Ushbu o‘qning buzilishi esa turli xil kasallik holatlarida muhim o‘rin tutadi [5, 6].

Mikrobiota va immun tizimining qo‘shma rivojlanishi

Ichak mikrobiotasi — bu minglab arxeya, bakteriya, viruslar va eukaryotik mikroorganizmlardan tashkil topgan ekotizimdir. Sutemizuvchilarning immun tizimi mikrobiota tomonidan chuqur shakllantiriladi, bu esa organizmni infeksion kasalliklarga qarshi chidamli qilishga xizmat qiladi. So‘nggi yillardagi tadqiqotlar ichak mikrobiotasining enterik (ichakka oid) infeksiyalarga qarshi himoyadagi rolini tobora aniqroq tushuntirib bermoqda. Endilikda paydo bo‘layotgan ma’lumotlar mikrobiotaning faqat ichak doirasidagina emas, balki butun tanadagi tizimli (sistemik) immunitetga qanday ta’sir ko‘rsatishini ham tushunishga yordam bermoqda [7, 8]. *Birinchi muammo:* Mikrobiota uzoq anatomik masofalarda immunitetni qanday boshqaradi? - Ichak mikrobiotasi suyak iligi yoki o‘pka kabi uzoqdagi a’zolardagi immun hujayralar faoliyatiga ta’sir ko‘rsatishi uchun, uning ta’siri mahalliy (ichakdagi) darajadagi ta’sirdan ko‘ra kengroq masofada ishlashi lozim. Bundan tashqari, mikrobiota ta’sir ko‘rsatadigan ayrim hujayralar, masalan, mikroglialar, himoya to‘siqlari orqasida joylashgan. Markaziy asab tizimida (MAT) mikroglialar qon-miya to‘sig‘i orqali himoyalangan bo‘lib, bu to‘siq mikroblar va yallig‘lanish vositalarining qon aylanish tizimidan miya to‘qimalariga kirishini cheklaydi [9, 10].

Shu sababli, uzoqdagi hujayralarga ta’sir ko‘rsatish uchun ichakdagi mikroblardan keladigan signal tizimda katta masofani bosib o‘tishi va to‘qima to‘siqlarini yengib o‘tishi lozim. Bizning fikrimizcha, bu signal uzatishning kamida uchta mumkin bo‘lgan yo‘li mavjud. Ichak mikroblari uzoqdagi to‘qimalarga ta’sir ko‘rsatishi mumkin bo‘lgan eng sodda yo‘l bu — ularning molekulalari qon aylanish tizimiga kirishidir. Ichak mikroblari immunologik faol molekulalarning ulkan manbai hisoblanadi, va organizm qon aylanish tizimi mikroblarga oid molekulalar bilan to‘yingan. Mezbon tanasidagi barcha to‘qimalar ushbu mikrobiy molekulalar bilan “yuvilib” turadi. Bular orasida qisqa zanjirli yog‘ kislotalari (atsetat, propionat, butirat), trimetilamin, mikroblarning strukturaviy komponentlari (peptidoglikan, lipopolisaxarid, teyxol kislotasi turlari), shuningdek mikroblar tomonidan modifikatsiyalangan mezbon molekulalari (masalan, ikkilamchi o‘t kislotalari) mavjud [11, 12]. Ushbu molekulalar qon oqimida o‘z biologik faolligini saqlab qoladi va shu tariqa tizimli to‘qimalarda immun javobni tartibga solish imkoniyatiga ega bo‘ladi. Shu sababli, yovvoyi tipdagi sichqon modellarida ichak mikrobiotasidan tarqalgan mikrobiy mahsulotlar o‘pka, qon va markaziy asab tizimi [12, 13]dagi immun himoyani boshqarish bilan bog‘liq ekanligi aniqlangan. Ushbu molekulalarning ayrimlari uchun biz ularning biokimyoviy xossalari qanday

qilib tizimli immunitetga ta’sir qilishini endi-endi tushuna boshladik. Masalan, ko‘plab tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, ichak mikrobiotasidan periferiyaga tarqalgan peptidoglikan tug‘ma immun retseptorlarini faollashtirish orqali tizimli immun javobga ta’sir ko‘rsatishi mumkin [14, 15].

Yaqinda o‘tkazilgan tadqiqotlarda, aniqlangan Firmicutes turiga mansub mikroblarni lisotzim yordamida shilliq qavatda parchalanishi natijasida ularning peptidoglikanlari ajralib chiqib, tizimga tarqalishi va tug‘ma antibakterial himoya mexanizmlarini faollashtirishi ko‘rsatildi. Shu bilan birga, bu parchalash jarayoni peptidoglikanning tizimda uzoqroq saqlanishini ta’minlab, immun tizimga kuchliroq va uzoqroq ta’sir qilish imkonini beradi. Shuningdek, ichakdan tashqariga chiqqan mikrobiy molekulalar bevosita “nishon” hujayralar tomonidan aniqlanishi mumkin. Masalan, antibiotik bilan steril qilingan sichqon modellarida mikrobiota mikroglialarning funksiyasini boshqarishi, bu esa nevrologik shikastlanish va keyinchalik sichqon gepatit virusi bilan bog‘liq falajlanishning oldini olishga yordam berishi aniqlangan [16, 43].

Immunitet: Tug‘ma (nospetsifik) immunitet makrofaglar, neyrofillar, tukli hujayralar (mast cell), eozinofillar, tabiiy o‘ldiruvchi hujayralar (NK) va boshqa tug‘ma limfoid hujayralarni o‘z ichiga oladi. Ushbu hujayralar, odatda mikroblar yoki to‘qima shikastlanishiga darhol javob qaytaradi, bu jarayon PXM (patogenga xos molekulalar) va ShXM (shikastlanishga xos molekulalar) kabi retseptorlar orqali faollashadi. Shuningdek, tug‘ma immunitetga anatomik to‘siqlar (masalan, ichak shilliq qavati), komplement tizimi va yallig‘lanish javoblari ham kiradi. Moslashtirilgan (spetsifik) immunitet esa T va B limfotsitlar populyatsiyasini o‘z ichiga oladi, ular begona antigenlarga qarshi javob berishda, jumladan immun xotirada muhim rol o‘ynaydi [17, 18].

Rivojlanish davomida mikrobiota va immun tizimi o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir

Neonatal to‘qimalar mikroblarning intensiv kolonizatsiyasiga qanday moslashishi hali to‘liq o‘rganilmagan, biroq ona sutidagi ayrim tarkibiy qismlar ushbu dastlabki immun javobni belgilashda muhim rol o‘ynashi mumkin deb hisoblanadi. Haqiqatan ham, kolostrum va ko‘krak suti tarkibida tirik mikroblar, metabolitlar, IgA antitanalari, immun hujayralar va sitokinlar mavjud bo‘lib, ular birgalikda emizikli chaqaloq mikrobiotasining shakllanishi va organizmning bu mikroblarga nisbatan javobini belgilashda ishtirok etadi. Masalan, ona IgA antitanalari ozuqa va mikrob antigenlariga bog‘lanish orqali mikroblarning yopishishini va ortiqcha immun faollikni cheklaydi. Shuningdek, onalik sutidagi oligosaxaridlar kabi metabolitlar mikrobiotaning *Bifidobacterium* kabi foydali tarkibiy qismlarining o‘sishini rag‘batlantiradi [19, 20].

Homiladorlik va laktatsiya davrida sichqon modellarida ichakdan bakteriyalarning translokatsiyasi (qon yoki limfa orqali tarqalishi) oshgani kuzatilgan. Sutdagi bakteriya yuklangan dendrit hujayralar neonatlarning immun tizimi shakllanishiga ta’sir ko‘rsatishi, xususan kommensal mikroblarga nisbatan immun javobning xususiyatini belgilovchi omil bo‘lishi mumkin [21, 22].

Mikrobiota va immun tizimning funksional bog‘liqligi

Mikrobiotaning patogenlarga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’siri bilan bir qatorda, uning infeksiyalarni nazorat qilishdagi qobiliyati immun tizimini shakllantirish va sozlash bilan bog‘liq. Kommensallar immun tizimning “mashg‘ulotlarida” va uning funksional sozlanishida muhim rol o‘ynaydi, natijada immun tizimining umumiy javob berish qobiliyati oshadi. Masalan, kommensallar to‘siq immunitetining muayyan komponentlarini kuchaytiradi, bu esa o‘z navbatida ularning o‘z-o‘zini cheklashiga va patogenlarning kirib kelishini oldini olishga xizmat qiladi. Misol uchun, kommensal bilan bog‘liq antimikrobial peptid RegIIIγ nafaqat mikrobiota bilan epitelial hujayralar orasidagi chegara saqlanishiga yordam beradi, balki vancomycinga chidamli *Enterococcus faecalis* ga qarshi himoyani ta’minlaydi [23, 24].

Mikrobiotaning yana bir muhim roli — hujayralarni infeksiyon kasalliklarga javob berishga tayyorlashdir. Masalan, ichakda joylashgan makrofaglar MyD88 yo‘li orqali pro-IL-1β ning gomeostatik ishlab chiqarilishini boshqaradi, bu ularni tezkor patogen javobiga tayyorlaydi. Mikrobiotaning stimulyator ta’sirlarining bir qismi dominant mikroblardan kelib chiqadigan signallarga bog‘liq. Haqiqatan ham, kommensal va patogen mikroblar mezbon immun tizimi bilan o‘xshash, mikroorganizmlarning o‘zgarmas ligandlari orqali o‘zaro ta’sir qiladi. Ko‘pgina ligandlar Toll-like retseptorlar (TLR) va Nod-like retseptorlar oilasi orqali signal beradi. Flagellin bunga misol bo‘lib, u flagella tarkibiy oqsili hisoblanadi, bakteriyalarning xemotaksisi, yopishishi va odam to‘qimasiga kirishida ishtirok etadi. Flagellin ko‘plab kommensal bakteriyalar tomonidan ham ifodalanadi va uning TLR5 bilan, ayniqsa, to‘siq buzilishi holatida o‘zaro ta’siri shilliqdagi immunitetni kuchaytirishda muhimdir. Ichakda yashovchi dendritik hujayralar flagellinga tezda javoban xemokinlar, antimikrobial peptidlar va immun javob beruvchi sitokinlar ishlab chiqaradi. Flagellin ta’sirida CD103+ dendritik hujayralar IL-23 ishlab chiqarib, limfoid hujayralarda (ILC) IL-22 ishlab chiqarishni rag‘batlantiradi, bu esa epitelial himoyani kuchaytiradi [25, 26].

Prokariyotik DNKdagi dinukleotidlari ichak florasida ko‘p bo‘lib, barqaror sharoitda ichak gomeostazini qo‘llab-quvvatlaydi. CpG ifodalaydigan kommensal DNKning TLR9 bilan o‘zaro ta’siri mahalliy immun javoblarni kuchaytiruvchi yordamchi sifatida xizmat qiladi [27].

Mikrobiotaning tug‘ma immunitet shakllanishini stimulyatsiya qilish qobiliyati uning adaptiv immunitetni shakllantirishdagi muhim roliga aylangan. Antibiotiklar bilan davolangan yoki mikrobsiz sharoitda o‘sirilgan sichqonlarda patogenlarga qarshi sezilarli darajada buzilgan immun javoblar kuzatilgan. Misol uchun, *Encephalitozoon cuniculi* ning ingichka ichakdagi parazitar modeli orqali kommensal

mikroblarsiz himoya qiluvchi Th1 va Th17 javoblarining jiddiy buzilishi aniqlangan. Shuningdek, yo‘g‘on ichakni zararlaydigan *Citrobacter rodentium* infeksiyasida ham Th17 javoblari rivojlanmagan. Mikrobiotaning yordamchi xususiyati og‘iz orqali vaksinatsiya modelida ham aniqlangan, bu esa rivojlanayotgan mamlakatlarda og‘iz vaksinatsiyasi muvaffaqiyatsizligining sabablarini tushuntirishga yordam beradi [28, 42].

Immun tizim va mikrobiota o‘rtasidagi asosiy aloqa yo‘llari

Odam organizmi va mikrobiota o‘rtasidagi asosiy muloqot yo‘llaridan biri bu mikroorganizmlarga xos molekulyar tuzilmalarning (MXMT) tan olinishi orqali sodir bo‘ladi. Neonatal tug‘ma immun tizimi ushbu signallarni o‘ziga xos tarzda integratsiyalaydi va bu sog‘lom mikrob kolonizatsiyasini rag‘batlantiradi. Masalan, neonatal immun hujayralari *Toll-like* retseptor (TLR) ligandlarini bildirgan bo‘lsa-da, ularning mikrob ligandlariga javobi kattalarnikidan sezilarli darajada farq qiladi. Neonatlarda yallig‘lanishga olib keluvchi mediatorlar (masalan, kislorod radikallari) ishlab chiqarilishi susaygan, biroq regulyator sitoqinlar, ayniqsa IL-10, ishlab chiqarilishi kuchaygan bo‘ladi. Bu jarayonlarning bir qismi mikrobiota faoliyati bilan bog‘liq. Masalan, mikroblarning asosiy komponentlaridan biri bo‘lgan lipopolisaxarid (LPS) — gram-manfiy bakteriyalarning tashqi membranasida mavjud bo‘lib, unga qarshi ilk immun javob ichak epiteliysini keyingi *TLR* stimulyatsiyasiga giporeaktiv (ya’ni sezuvchanligi past) bo‘lishga o‘rgatadi. Bu mexanizm chaqaloq ichaklarida haddan tashqari yallig‘lanishning oldini olishga xizmat qiladi [29].

Yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda agar immun tizimi to‘g‘ri ishlasa, odam organizmi - kommensallari o‘rtasida mustahkam va gomeostatik munosabatlar vujudga keladi. Immun tizimning mikrobiota bilan ilk uchrashuvi inson salomatligi uchun chuqur va uzoq muddatli oqibatlarga ega. Epidemiologik kuzatuvlar shuni ko‘rsatadiki, ona yoki chaqaloq mikrobiotasining o‘zgarishi OIV kabi yuqumli kasalliklarga moyillikni oshirishi mumkin [30].

Mikrobiotaning tizimli immunitetga ta’siri

Ichak mikrobiotasining o‘zgarishi faqat mahalliy immun javoblarga emas, balki ichakdan uzoq organlarda ham immunitet va yallig‘lanishni o‘zgartirishi aniqlandi. Masalan, keng ta’sir spektridagi antibiotiklar ichakdagi kommensallarni kamaytirishi natijasida burun orqali berilgan gripp virusiga qarshi T va B hujayralarning javobini susaytirishi aniqlangan. Bu mikrobiotaning yallig‘lanish omillari orqali IL-1β va IL-18 sekretsiyasini rag‘batlantirish qobiliyati bilan bog‘liq. TLR agonistlarini to‘g‘ridan-to‘g‘ri rektal tarzda berish himoya immun javoblarini tiklaydi, bu mikroblar mahsulotlari qon aylanishiga tarqalishi infeksiya joyida bo‘lishi shart emasligini ko‘rsatadi. Antibiotiklar viruslarga qarshi adaptiv va tug‘ma viruslarga qarshi javoblarni susaytiradi. Antibiotik ta’siri ostidagi makrofaglarning gen ifodalanishida viruslarga qarshi immunitet genlari pasaygani aniqlangan. Kommensallarning peptidoglikani qon plazmasida topilib, suyak iligi neutrofillarining *Streptococcus pneumonia* va *Staphylococcus aureus* ni yo‘q qilishini NOD1ga bog‘liq ravishda oshiradi. Shuningdek, qon aylanishidagi mikroblar mahsulotlarini doimiy sezish barqaror gematopoyez va monotsitlarning suyak iligidan chiqishiga yordam beradi [31, 41].

Mikrobiotaning immunoterapiyadagi o‘rni

Tana butunligini radiatsiya qilish (immunoterapiya va suyak iligi transplantatsiyasida ishlatiladigan usul) ichak shikastlanishi va mikroblarning qon aylanishiga chiqishi natijasida o‘tgan o‘smaga qarshi T-hujayralarining faollashuviga yordam beradi. Shunga o‘xshash mexanizm sitofosfamid (saraton dori)ning ham immun javoblarni kuchaytirishida ishtirok etadi: u ichak shikastlanishi, bakterial disbioz va translokatsiyani yuzaga keltirib, anti-commensal Th17 javoblarini qo‘zg‘atadi [32].

Mikrob ligandlariga doimiy ta’sir nafaqat barqaror holatda, balki yallig‘lanish sharoitida ham tizimli immunitetni shakllantiradi. Ushbu bazal mikroblar ta’sirida immun tizimning tez va samarali javob berishini ta’minlaydi. Bu jarayonlarning mexanizmi to‘liq o‘rganilmagan, ammo ehtimol kommensal bakteriyalarning signallari immun hujayralar gen ifodalarini epigenetik darajada o‘zgartirib, immune javoblarga tayyor holat yaratadi. Ushbu ta’sirlarning qanchalik uzoq davom etishi, qon va to‘qima ildiz hujayralariga ta’siri hali o‘rganilmoqda [33, 40].

Immuun tizimni shakllantirishda “asosiy turlarning” roli

Mikroblarning yoki metabolitlarning pleiotropik ta’sirlaridan tashqari, ayrim noyob mikroblar yoki bakteriyalar guruhlari immun tizimning rivojlanishi va funksiyasini dominant tarzda ta’sir qilishi aniqlandi. Ekologik atamalar bilan aytganda, bunday muhim mikroorganizmlar “*asosiy turlar*” (keystone species) deb ataladi. MITda “asosiy turlar” guruhigagi mikroblar turi sifatida *Segmented Filamentous* bacteriyasi (SFB) aniqlangan. Bu gram-musbat, anaerob bakteriya sichqonlarning yo‘g‘on ichak terminal qismida kolonizatsiya qiladi. SFB shilliq immun tizimiga kuchli ta’sir ko‘rsatib, kichik ichakda Th17 va Th1 hujayralarining yig‘ilishini rag‘batlantiradi va IgA ishlab chiqarishni stimullaydi [34, 39].

Ko‘pchilik kommensallar “demilitarizatsiya zonasidan” tashqarida yashasa-da, SFBsi Peyer pilakchalari va epitelial hujayralarga zich yopishib, bu joylarda sitoskeletni qayta tashkil etadi. Ushbu yaqin aloqa SFB ning to‘qima immunitetini kuchaytirish va patogenlarga qarshi himoya javoblarini rag‘batlantirish qobiliyatining asosiy sababidir. Asosiy turga ega bo‘lish g‘oyasi shundan iboratki, insonning optimal metabolizmi va fiziologiyasini nazorat qilish murakkab va ortiqcha mikroblar populyatsiyasiga tayanishi mumkin bo‘lsa-da, immun javoblarni yordamchi sifatida faollashtiruvchi mikroblarning soni nisbatan kamroq bo‘lishi mumkin. Masalan, *E.coli* yoki SFB kabi yallig‘lanish potentsialiga ega mikroblar barqaror sharoitda immun tizim tomonidan nazorat qilinadi, ammo inson tomonidan invaziv mikroblarni nazorat qilish uchun ishlatiladi [35].

Mikrobiotani nazorat ostida saqlash

Immun tizim va mikrobiota o‘rtasidagi aloqani o‘rganishda muhim jihatlardan biri — patogenlik ko‘pincha kontekstga bog‘liq holat ekanligidir. Ya’ni, istalgan mikroorganizmdan, jumladan mikrobiota a’zolaridan biri ham kasallik chaqirishi odam organizmining immun faollik darajasi, genetik moyilligi va mikroorganizmlarning lokalizatsiyasiga bog‘liq. Shu sababli immun tizimi tomonidan mikrobiotaga nisbatan qo‘llaniladigan nazorat mexanizmlari, odatda potensial patogen mikroorganizmlarni jilovlashda ishlatiladigan mexanizmlarga o‘xshash bo‘ladi. Aslida, immun tizimning katta qismi aynan mikrobiota bilan bo‘lgan muvozanatni saqlashga yo‘naltirilgan. Eng ko‘p immun hujayralar kommensal mikroblar bilan zich yashaydigan hududlar — teri va gastrointestinal traktda joylashgan. Aksincha, o‘z yashash muhitini himoya qilish maqsadida sog‘lom mikrobiota immun tizimga ta’sir ko‘rsatib, to‘siqli immunitetni kuchaytirish orqali o‘zining cheklangan joyda qolishini ta’minlaydi [36].

Odam organizmi tomonidan mikrobiota bilan gomeostatik aloqani saqlab qolishdagi markaziy strategiya — bu mikroorganizmlar bilan epiteliy hujayralari orasidagi bevosita kontaktni minimallashtirishdir. Buning natijasida yallig‘lanish va mikroblarnung to‘qimalarga translokatsiyasining oldi olinadi. Ayniqsa ichakda, bu “mukozal to‘siq” (yoki “mucosal firewall:) deb ataluvchi tizim orqali amalga oshiriladi. Bu tizim epiteliy hujayralari, shilliq qatlam, IgA antitanalari, antimikrob peptidlar va immun hujayralarning integratsiyalashgan ta’siri orqali ishlaydi [37].

Ichak epiteliyasi bilan bog‘langan kommensallarni o‘rganuvchi dendrit hujayralar orqali Peyer pilakchalarida T va B hujayralar bilan hamkorlikda kommensallarga xos IgA antitanalari ishlab chiqariladi. Epiteliy to‘sig‘ini kesib o‘tgan kommensallar makrofaglar tomonidan tezda yutiladi va yo‘q qilinadi yoki dendrit hujayralar orqali tirik holda mezenterial limfa tugunlariga olib o‘tiladi. Bu Peyer pilakchalarida to‘xtab, sistemaga tarqalmaydi, shu orqali faqat mukozaga xos IgA javobini shakllantiradi [38].

Mukozal IgA javoblari klassik immun xotira (memory) xususiyatlariga ega emas va mikrobiota tarkibidagi o‘zgarishlarga moslasha oladi. Haqiqatan, ilgari ishlab chiqilgan IgA ishlab chiqaruvchi klonlar yangi antibakterial javoblar tomonidan siqib chiqariladi, bu esa doimiy o‘zgaruvchan mikrobiotaga moslashgan mukozal immun tizimini ta’minlaydi [39].

Mikrobiota tomonidan regulyator immun javoblarni shakllantirish

To‘qima gomeostazini (muvozanatini) saqlab qolish — odam organizmining yashab qolishida hal qiluvchi ahamiyatga ega. Bu jarayon o‘zini, oziq-ovqat moddalari, kommensal, patogen mikroorganizmlarga nisbatan to‘g‘ri va muvozanatli immun javoblarni tanlab olish hamda ularni sozlashga yo‘naltirilgan murakkab, muvofiqlashtirilgan tug‘ma va adaptiv immun javoblar majmuasiga tayanadi. Buning uchun maxsus hujayra populyatsiyalari o‘z atrofidagi metabolitlar, sitokinlar, gormonlar kabi signal moddalarga javob qaytarib, har bir to‘qimaning fiziologik va funksional talablariga mos regulyator immun javoblarni shakllantiradi. Shu sababli, mikrobiota bilan gomeostatik aloqani saqlashda ishtirok etuvchi regulyator yo‘llar (pathways), odatda to‘qima uchun maxsus bo‘ladi. Aksariyat ilmiy tadqiqotlar gastrointestinal (GI) muhitdagi kommensallarga bog‘liq regulyator yo‘llarga qaratilgan. Ichakda oziq-ovqat antigenlari, mikrobiota, metabolitlar va patogenlarga doimiy duch kelish murakkab regulyator tarmoqni talab qiladi, bu esa hali to‘liq o‘rganilmagan. Regulyator javoblarning shakllanishida kommensal mikroblarning roli beqiyos. Kommensallar faol va hal qiluvchi regulyator immun javoblarni induksiyalovchi omillardir [40].

Bu jarayonda eng muhim o‘rinlardan birini T hujayralarni boshqaruvchi “Foxp3” regulyator (Treg)lar egallaydi. Treg hujayralar organizmda periferik va mukozal immun muvozanatni saqlab turadi. Ushbu hujayralarning muvozanati buzilganda, og‘iz orqali antigenlarga qarshi kurash yo‘qoladi va ichaklarda patologik immun javoblar paydo bo‘ladi. Treg hujayralar timusda shakllanishi mumkin, biroq ichak muhitida ular oral antigenlarga nisbatan induksiya qilinishi mumkin. Eng maqbul oral tolerans holati timik va GI-induksiyalangan Treg hujayralarning birgalikdagi ta’siri orqali yuzaga keladi. Ichakda Treg induksiyasini ta’minlaydigan asosiy antigen taqdim qiluvchi hujayralar — bu CD103+CD11b+ dendrit hujayralar bo‘lib, ular TGF-β va retinoik kislota (A vitamin metaboliti) ishlab chiqarish orqali Treg differensiatsiyasini rag‘batlantiradi [41].

Mikrobiota va uning himoya javoblarini induksiyalashdagi roli

O‘tkir shikastlanish paytida kommensal mikroblarning himoya rolini birinchi bor ko‘rsatgan tadqiqotlardan biri — ichakda TLR (Toll-like receptor) faollashuvi kommensallar tomonidan to‘qima tiklanishini va organizmning omon qolishini rag‘batlantirish uchun zarur ekanligini aniqlash bo‘lgan. Mikrobiotaning yallig‘lanish kontekstidagi himoya ta’sirining bir qismi yuqorida ta’riflangan regulyator tarmoqni qo‘llab-quvvatlash qobiliyatiga bog‘liq. Kommensal bakteriyalar tomonidan ishlab chiqarilgan metabolitlar, masalan, qisqa zanjirli yog‘ kislotalari (SCFA), tug‘ma immun hujayralari tomonidan tan olinishi yallig‘lanishni boshqarishda juda muhimdir. Bu nafaqat ichak shikastlanishi, balki artrit va allergiya modellarida ham tasdiqlangan [42].

Shuningdek, kommensallar yallig‘lanishli monotsitlar funksiyasini ham sozlaydi — bu hujayralar patogenlarga qarshi nazoratda ishtirok etadi. O‘tkir shilliq infeksiyasi paytida, GI traktdagi kommensallar bilan uchrashgan yallig‘lanishli monotsitlar lipid mediator PGE2 ishlab chiqaradi, bu esa to‘qimalarga zarar yetkazuvchi neyrofillarning faolligini cheklaydi. Ko‘pchilik ilmiy ma’lumotlar bakterial mikrobiotaga asoslangan bo‘lsa-da, boshqa mikroorganizmlar — zamburug‘lar va viruslar ham regulyator

tarmoqning o‘xshash yoki qo‘shimcha tomonlarini rag‘batlantirishi ehtimolidan xoli emas. Misol uchun, GI traktda kommensal zamburug‘larning Dektin-1 (C tipidagi lektin retseptori) bilan o‘zaro ta’siri o‘tkir shilliq shikastlanishida yallig‘lanishni oldini olgan [43].

Kommensallar tomonidan himoya javoblar induksiyasi

Mikrobiota yashovchi to‘qimalar — teri, GI trakt yoki o‘pka — patogenlarning kirish joylari va ko‘pincha infeksiyalarning boshlang‘ich maskanlari hisoblanadi. Demak, patogenlar bilan immun tizimning dastlabki uchrashuvi o‘zining endogen mikrobiotasi tomonidan shart-sharoitga moslashtirilgan muhitda yuz beradi. Shuning uchun kommensallar va patogenlarning taqdiri o‘zaro bog‘liq va ular orasidagi munosabat infeksiya patogenezini va natijasini belgilaydi. Kolonizatsiyaga qarshilik (colonization resistance) — kommensal bakteriyalar tomonidan organizmni exogen patogenlardan himoya qilish hodisasi — 50 yildan ortiq oldin tasvirlangan. Mikrobiota va kiruvchi mikroblar o‘rtasidagi asosiy raqobat ekologik joy uchun resurslarni taqsimlashga bog‘liq. Kommensallar metabolitlar uchun raqobat olib borib, patogenlarning kolonizatsiyasini cheklaydi. Odam mikrobiotasi tomonidan oziq moddalar mavjudligining o‘zgarishi patogenlarning, masalan, enterohemorragik *E.coli* yoki *Clostridium difficile*ning, virulentlik genlari ifodasi va o‘sish tezligiga sezilarli ta’sir ko‘rsatishi mumkin [1, 29].

Bundan tashqari, kommensal metabolizmi patogenlarning virulentlik darajasini ham boshqarishi mumkin. Metabolitlar *Salmonella enterica* va *typhimurium*da tur 3 sekretsiya tizimining genlarini pasaytirishi bilan bevosita patogenlarga ta’sir qiladi. Kommensallar patogenlarga noqulay muhit yaratishda ham yordam beradi — masalan, vaginal muhiti, unda lakto-bakteriyalar mahalliy pHni pasaytirib, patogenlarning o‘sishini oldini oladi. Shuningdek, kommensallar mikroblarning o‘sishi yoki omon qolishini to‘g‘ridan-to‘g‘ri cheklaydigan antimikrobial peptidlar ishlab chiqaradi. Masalan, *E. coli* bakteriosinlar ishlab chiqaradi — bu oqsillarga asoslangan toksinlar o‘z turiga yoki unga yaqin bakteriyalarning o‘sishini maxsus ravishda to‘xtatadi, shu orqali patogen enterohemorragik *E. coli* ning o‘sishini cheklaydi. Dominant teri kommensali — *Staphylococcus epidermidis* esa bir qancha antimikrobial oqsillar va proteazalar ishlab chiqarib, Staphylococcus aureus bioplyonkalarining shakllanishini kamaytiradi [4, 21].

Mikrobiota himoyasining klinik va eksperimental ko‘rsatkichlari

Mikrobiotaning himoya ta’siri keng spektrli antibiotiklar bilan davolash natijasida buzilib, so‘ngra ichak mikrobiotasining dorilarga chidamli mikroblar, masalan, vancomycin-rezistent *Enterococcus* (VRE) tomonidan egallanishi kuzatilgan. VRE immuniteti zaif bemorlarda ichak yuqumli kasalliklariga sabab bo‘ladi. Ko‘p dorilarga chidamli organizmlar tomonidan kelib chiqayotgan infeksiyalar dunyo bo‘ylab endemik va epidemik holatlarga aylandi. Mikrobiotadan foydalanib infeksiyalarga qarshi kurashish va tizimli immun nazorat va mikrobiotani infeksiyalar, xususan *Clostridium difficileni* kolitga qarshi kurashda terapevtik vosita sifatida qo‘llash natijalari juda muvaffaqiyatli bo‘lgan. Kasallik qaytalanayotganida, sog‘lom donor mikrobiotasini ko‘chirish usuli infeksiyani yuqori samaradorlik bilan yo‘q qiladi. Shuningdek, VRE infeksiyasidagi himoya samarasi *Barnesiella* nomli kommensal bakteriyaning mavjudligiga bog‘liq ekanligi isbotlangan. Mikrobiota odam organizmi immun javobining zarur tarkibiy qismi hisoblanadi. Ammo, insonlarda aniq mikrob turlari bilan immun holatlar o‘rtasidagi bog‘lanish hali to‘liq o‘rganilmagan, chunki mikrobiota murakkab va dinamik tizim bo‘lib, ko‘plab ligandlar va metabolitlarni ifodalaydi. Barqaror sharoitda yallig‘lanish va regulyator signallar integratsiya qilinib, nazoratli yallig‘lanish hosil bo‘ladi, shuning uchun mikrobiotadagi yallig‘lanish holatidagi o‘zgarishlar, ko‘pincha bitta mikroblar mahsuloti yoki metabolitidan emas, balki signal balansining o‘zgarishidan kelib chiqadi [5, 18].

Ichak mikrobiotasi: Gastrointestinal (GI) yoki ichak mikrobiotasi — bu me’da, ingichka va yo‘g‘on ichakda yashovchi mikroorganizmlar majmuasini ifodalaydi. Bular tarkibiga bakteriyalar, viruslar, zamburug‘lar va protozoalar kiradi [9, 11].

“*Sog‘lom ichak mikrobiomi*” (mikrobiota, genlar va metabolitlar to‘plami) tushunchasi vaqt o‘tishi bilan shakllangan bo‘lib, hanuzgacha aniq ta’rifga ega emas. Bu, asosan, “sog‘lomlik” tushunchasining turlicha talqin qilinishi va mikrobiomning murakkabligi bilan bog‘liq. Soddaroq qilib aytganda, sog‘lom ichak mikrobiomi GI salomatlik holati, ichak to‘siqlari yaxlitligi, ovqat hazm qilish va immun javobni qo‘llab-quvvatlaydi. Mazkur sharh mikrobiotani, asosan ichakdagi bakterial jamoalar kontekstida ko‘rib chiqadi. GI trakt bo‘ylab mikrobiota tarkibi turlicha bo‘lib, bu atrof-muhit omillari (masalan, pH darajasi, oziq moddalarning mavjudligi), mikroblararo o‘zaro ta’sir va bakteriofaglar ta’sirida shakllanadi. Mikrobiotaning tuzilmaviy komponentlari va ularning nuklein kislotalari mezbon organizmga ta’sir ko‘rsatadi [8]. Bundan tashqari, ichak mikrobiotasi turli metabolik jarayonlar orqali keng turdagi biologik faol moddalarni ishlab chiqaradi, ularning ko‘pchiligi odam biologiyasiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Bular qatoriga qisqa zanjirli yog‘ kislotalari (SCFA), ikkilamchi o‘t kislotalari va vodorod sulfid gazi kiradi [12, 30].

Yuqumli kasalliklarda mikrobiotaning o‘zgarishi

Ichakdagi o‘tkir yuqumli kasalliklar, odatda disbioz (mikrobiotaning buzilishi) bilan tavsiflanadi, bunda patogen xususiyatlari kuchaygan bakteriyalar, xususan γ-proteobakteriyalar ko‘payib, yallig‘lanish va to‘qima zararlanishini kuchaytiradi. Bu proteobakteriyalar o‘sishi yallig‘lanishdan kelib chiqadigan metabolitlar, masalan nitratlarga moslashish va Paneth hujayralarining selektiv o‘limi bilan bog‘liq. Immun tizim bu bakteriyalarni nazorat qilish

uchun maxsus mexanizmlarga ega; masalan, ichak devori (lamina propria)dagi neytrofillar va monotsitlar ichak bo‘shlig‘iga chiqib, intraluminal kast deb ataluvchi strukturani hosil qiladi, bu esa epiteliyning bu invaziv bakteriyalar bilan to‘qnashuvini kamaytiradi [36].

T-hujayra xotirasi va uning funksiyasi

CD4+ T hujayralari doimiy ravishda patogen va kommensallarga javob qaytarib, immun moslashuvchanligini ta’minlaydi. Kommensalga xos xotira hujayralari va ularning nazorati immunitet va to‘qima himoyasini saqlashda muhimdir. Uzoq muddatli kommensalga xos xotira T-hujayralarining fiziologik ahamiyati hali to‘liq o‘rganilmagan, ammo ular geterologik xotira orqali ikkilamchi infeksiyalarda tezroq yallig‘lanish mediatorlarini ishlab chiqarish va himoyani kuchaytirishda rol o‘ynashi mumkin [32].

Mikrobiotaning yuqumli kasalliklar patogenezidagi roli

Ko‘pchilik mikroblarning patogenligi kontekstga bog‘liq holat hisoblanadi. Mikrobiotaning immunitetni kuchaytiruvchi qobiliyati tufayli, kommensal mikroblar kolonizatsiya qilgan joylarda yuzaga keladigan infeksiyalar ba’zida mikrobiotaning oddiy a’zolari bilan birgalikda yuz beruvchi ko-infeksiya sifatida qaralishi mumkin. Tirik to‘qima simbiotlari patogenlarga qarshi immun va ekologik himoya rolini o‘ynasa-da, ular ba’zida patogenlarning optimal tarqalishi uchun vositachi bo‘lishi mumkin. Masalan, *Trichuris muris nematod* infeksiyasida tuxumlarning yo‘g‘on ichakda faqat bakteriyalar bilan zich aloqada bo‘lganda, rivojlanishi kuzatilgan, ya’ni mikroflora ularning hayotiy siklini qo‘llab-quvvatlaydi. Shu tarzda, mikrobiota viruslar kabi boshqa patogenlarning ham tarqalishiga yordam beradi. Masalan, *poliovirus* mikrobiotaga bog‘liq holda samarali ko‘payadi, bu jarayon virusning LPS kabi mikroblar mahsulotlariga bog‘lanish qobiliyati bilan izohlanadi. MMTV virusining ham shilliq qavatda tarqalishi LPSga bog‘liq bo‘lib, bu IL-10 ning induksiyasi orqali immunitetni bostirishga olib keladi [22, 23].

OITS (OIV) va immunitet bilan bog‘liq infeksiyalar

Odam immun tanqisligi virusi (OIV) — bu oq qon hujayralariga hujum qiluvchi va immun tizimini susaytiruvchi virusdir. Ushbu infeksiya doimiy bo‘lib, organizm bu virusni hatto zamonaviy terapiya yordamida ham to‘liq yo‘q qila olmaydi. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma’lumotlariga ko‘ra, pandemiya boshlanganidan buyon 70 milliondan ortiq odam OIV bilan zararlangan va taxminan 35 million kishi vafot etgan. Hozirda dunyo bo‘yicha 36,9 million kishi OIV bilan yashamoqda, 15–49 yoshdagi aholida esa bu ko‘rsatkich 0,8% ni (0.6–0.9%) tashkil etadi [32, 35].

Opportunistik infeksiyalar — bu immuniteti pasaygan insonlarda tez-tez uchraydigan va odatda normal immun holatdagi odamlarga nisbatan og‘irroq kechadigan infeksiyalardir. Bunday infeksiyalar OITSga chalingan bemorlar orasida kasallik va o‘lim darajasining oshishiga olib keladi. Indoneziya (Surabaya) shifoxonasida o‘tkazilgan tadqiqot natijalariga ko‘ra, OIV bilan kasallangan bemorlarda opportunistik infeksiyalarni chaqiruvchi eng ko‘p uchraydigan gram-manfiy bakteriya bu *Klebsiella pneumoniae* bo‘lib, undan keyin *E.coli, P.aeruginosa* va *A.baumannii* aniqlangan; gram-musbat bakteriyalar esa, asosan *S.mitis/oralis* va *S.aureus* turlari bo‘lgan. Tadqiqotda ampitsillin aksariyat bakteriya izolatlariga eng past sezuvchanlik ko‘rsatgan [1, 2].

OIV-infeksiyasi va antibiotiklarga chidamli infeksiyalarning odam mikrobiomiga ta’siri

Bugungi kunda dunyoda deyarli 38 million kishi OIV bilan yashaydi (PLWH), ularning eng ko‘pi Sahroi Kabir (sub-Saharan Africa) mintaqasiga to‘g‘ri keladi. OIV bilan yashovchi odamlarda sog‘lomlarga nisbatan ko‘proq shifoxonaga yotqizilish, klinik tashriflar va antibiotik terapiya kurslari kuzatiladi. Bu esa ularni antibiotiklarga chidamli bakteriyalarni yuqtirish xavfiga ko‘proq duchor etadi. OIV bilan kasallangan odamlarda bakterial infeksiyalar sababli shifoxonaga yotqizilish hollari OIV bo‘lmaganlarga nisbatan yuqoriroqdir. Dunyo bo‘yicha OIV bilan zararlangan bemorlar orasida shifoxonaga yotqizilish va o‘lim holatlarining kuzatilishi, asosan bakterial infeksiyalar (sil hisobga olinmaganda) bilan bog‘liqdir. Hisob-kitoblarga ko‘ra, OIV-infeksiyali bemorlarning taxminan uchdan bir qismi infeksiya sababli kasalxonaga yotqiziladi, o‘limlarning esa chorak qismi bakterial infeksiyalar sababli sodir bo‘ladi. OIV bilan yashovchilarda ko‘p antibiotik buyurilishi va surunkali kasalliklar — buyrak yoki jigar muammolari — ko‘proq uchraydi, bu esa yana klinik tashriflar sonini oshiradi [8, 9].

AQShda keksa OIV bilan kasallanganlar orasida antibiotiklarning turli guruhlarini qabul qilish holatlari sog‘lom odamlarga qaraganda ko‘proq uchraydi. Daniyada o‘tkazilgan tadqiqotlarga ko‘ra, OIV tashxisi qo‘yilishidan oldin ham, bu bemorlar orasida antibiotiklar ko‘proq buyurilganligi aniqlangan. Antiretrovirus terapiya (ART) keng joriy etilishi va OIVni erta aniqlash orqali bu holatga ta’sir o‘tkazilishi mumkin. OIV uchun ko-trimoksazol, makrolidlar va antimikobakterial dorilar profilaktika maqsadida tavsiya etiladi. Ko-trimoksazol profilaktikasi qo‘llanilishining ko‘rsatmalari bemorning CD4 hujayra soni, yoshi, geografik joylashuvi va tibbiy tarixiga qarab o‘zgaradi. Yuqori daromadli mamlakatlarda OIV infeksiyasi erta aniqlanayotganligi va keng qamrovli antiretrovirus terapiya (ART) qo‘llanilayotganligi sababli, bu hududlarda ko-trimoksazol profilaktikasi asta-sekin qisqarib bormoqda. Biroq, JSST tavsiyasiga ko‘ra, kam daromadli mamlakatlarda barcha OIV bilan kasallangan bolalar va OIV infeksiyasining yuqori bosqichidagi yoki malyariya va boshqa bakterial infeksiyalar keng tarqalgan hududlarda yashovchi kattalar uchun ARTdan qat’iy nazar ko-trimoksazol profilaktikasi tavsiya etiladi [12].

Probiotiklar va T-regulyatorlarning (Treg) shilliq qavat immuniteti shakllanishidagi o‘rni

Probiotiklar Treg hujayralarni ko‘paytirish orqali immun regulyatsiyada muhim o‘rin tutadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, probiotiklar, ayniqsa chaqaloqlarda atopik ekzema yoki yallig‘lanish kasalliklarida, Treg hujayralarni faollashtiradi. Kommensallar, shuningdek, mukozal dentrit hujayralar orqali og‘iz antigenlarini tanib olishni nazorat qilish va Treg hujayralarni ko‘paytirishda ishtirok etadi. Treg hujayralar, o‘z navbatida, IgA sinfiga o‘tishni (class switching) ham rag‘batlantiradi, bu esa mikrobiota aloqasini ko‘p yo‘llar bilan boshqarish imkonini beradi [17].

Mikrobiota komponentlari orqali regulyator T hujayralar induksiyasi *Bacteroides fragilis* bakteriyasining polisaxtarid A (PSA) molekulasi regulyator immun javoblarni faollashtiruvchi birinchi aniqlangan mikrobiota komponenti sifatida tanilgan.

PSA quyidagi mexanizmlar orqali ishlaydi:

✓ IL-10 ishlab chiqaruvchi Treg hujayralarni ko‘paytiradi;

✓ TLR2 orqali Treg hujayralar bilan bog‘lanib ularni faollashtiradi;

✓ Th17 hujayra javoblarini bostiradi, shunday qilib kolit (yallig‘lanishli ichak kasalligi)dan himoya qiladi.

Shuningdek, *Clostridium* turkumiga mansub ayrim mahalliy turlar ham TGF-β boy muhit yaratish orqali Treg hujayralarni ko‘paytirishga yordam beradi. Biroq *Clostridium konsorsiumi* (bir necha turdagi birgalikdagi ta’siri) optimal Treg induksiyasiga olib keladi. Bu holatlar shuni ko‘rsatadiki, mikrobiota yoki uning metabolizmi evolyutsiya davomida Treg induksiyasini qo‘llab-quvvatlashga moslashgan bo‘lishi mumkin. Yaqinda o‘tkazilgan tadqiqotlar ko‘rsatdiki, ko‘plab organizmlar yo‘g‘on ichakda Treg sonini oshirishi mumkin [20, 27].

Bakteriofag terapiyasi

Bakteriofaglar — bu bakteriyalarni maqsad qilgan viruslardir va ular ma’lum bakterial populyatsiyalarga yuqori darajada o‘ziga xoslik ko‘rsatadi. Ular mikrobiota ekologiyasining muhim qismi bo‘lib, mikrobiota tarkibini shakllantirish imkoniyatiga ega. Bakteriofag preparatlari bilan terapiya uzoq tarixga ega bo‘lib, asosan insonlarda bakterial infeksiyalarni nazorat qilish uchun qo‘llanilgan. Shu bilan birga, ushbu yondashuv ichak mikrobiotasini modifikatsiya qilish va shunga bog‘liq kasalliklar, jumladan yallig‘lanishli ichak kasalliklarini yengillashtirish maqsadida ham qo‘llanilmoqda. Shuningdek, bakteriofaglar fekal mikrobiota transplantatsiyasining muhim tarkibiy qismi ekanligi ta’kidlanadi. Bundan tashqari, bakterial o‘ziga xoslikni belgilovchi peptidoglikanni parchalaydigan fermentlar — fag lizinslari ham mikrobiotani modulyatsiya qilish uchun ishlab chiqilmoqda, chunki ular yetkazib berishda bir qator afzalliklarga ega [42, 43].

Fekal mikrobiota transplantatsiyasi (FMT)

Fekal mikrobiota transplantatsiyasi (FMT), odatda sog‘lom donorning axlatini qabul qiluvchining ichak tizimiga yuborishni anglatadi. Bu usul, ko‘pincha qabul qiluvchining ichak mikrobiotasining tarkibi va funksiyasini normallashtirish maqsadida qo‘llaniladi. FMT takrorlanuvchi *Clostridium difficile* infeksiyasini (R-CDI) davolashda keng o‘rganilgan va qabul qilingan, ammo boshqa mikrobiota bilan bog‘liq kasalliklarni davolash uchun ham tadqiq qilinmoqda. FMT R-CDI ga qarshi juda samarali bo‘lib, qabul qiluvchining mikrobiotasi donor mikrobiotasiga 24 soat ichida yaqinlashadi, bu esa yangi mikrobiotaga *C. difficile*ni o‘z hududidan siqib chiqarish va patogenga qarshi immun javobni faollashtirish imkonini beradi. FMT muvaffaqiyatini baholashda donor va qabul qiluvchi o‘rtasidagi mikrob turlarining almashinuvi, ya’ni “engraftment” o‘lchov sifatida ishlatiladi. FMT muvaffaqiyatini oshirishi mumkin bo‘lgan bir nechta omillar mavjud, jumladan FMTni turli yo‘llar orqali (masalan, og‘iz va anal yo‘llar bilan) berish, FMT oldidan antibiotiklar qabul qilish orqali mavjud mikrobiotani kamaytirish va donorning qabul qiluvchiga yaqin, masalan, birga yashovchi odam bo‘lishi va h.k. Ushbu omillar mikrobiotadagi o‘zgarishlarni va klinik natijalarni yaxshilaydi [14, 18].

Nodavriy kasalliklar holatlari FMT orqali qabul qiluvchiga o‘tishi mumkinligi haqida bahs-munozaralar mavjud. Kasallik bilan bog‘liq bo‘lgan insonlarning mikrobiotasini hayvonlarga FMT qilish orqali kasallikning mikrobiota bilan bog‘liqligi, ko‘pincha aniqlangan va ko‘pgina hollarda FMT ta’siri seziladi. Shu bois, mikrobiotadagi buzilishlarning sog‘liqqa ta’siri haqidagi fikrlarining haqiqiyligi yoki oshirib ko‘rsatilganligi haqida bahslar bor. Insonlarda *Clostridium difficile* dan tashqari boshqa kasalliklarda FMT ta’sirini o‘rganilgan bir nechta tadqiqotlar mavjud bo‘lib, ular orasida eng kuchli dalillar yarali kolitda samaradorlikni ko‘rsatadi, ammo stressdagi ichak sindromida (IBS) sezilarli ta’sir aniqlanmadi va metabolik yoki jigar kasalliklari bo‘yicha tadqiqotlar soni juda kam bo‘lib, samaradorlik haqida aniq xulosa qilish qiyin. Shu bilan birga, yangi klinik sinovlar kattaroq ishtirokchilar bilan boshlanmoqda va FMT ning mikrobiota va immun tizim bilan bog‘liq kasalliklarda samaradorligini aniqlashga harakat qilinmoqda. Bundan tashqari, uzoq muddatli xavfsizlik, samaradorlik va FMT ning mosligi bo‘yicha kengroq tadqiqotlar o‘tkazilishi zarur, chunki ehtimoliy zararli ta’sirlar mavjudligi sababli ehtiyotkorlik talab etiladi [17, 22].

Mikrobiota haqidagi bilimlarning so‘nggi yillardagi rivoji

Mikrobiota sohasidagi bilimlar, xususan inson ichak mikrobiotasi haqidagi tushunchalar so‘nggi yillarda keskin oshdi. Natijada, inson salomatligi uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega bo‘lgan oziqlanish–ichak mikrobiotasi–immunitet aksining o‘zaro bog‘liqligi aniqlandi. Fekal mikrobiota transplantatsiyasi, fag terapiyasi va immunitetga ta’sir qiluvchi farmakologik hamda biologik preparatlar ochildi. Shunga qaramay, bu sohada yondashuvlarni standartlashtirish va oziqlanish–ichak mikrobiotasi–immunitet aksini kasalliklarning oldini olish va davolashda samaradorligini ishonchli baholash uchun katta, yaxshi tashkil etilgan randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqotlar (RCT) talab qilinadi [8, 11].

So‘nggi o‘n yilliklarda autoimmun va yallig‘lanishli kasalliklar, barchasi immun javoblarning tartibsizlanishi bilan bog‘liq bo‘lib, ular sezilarli darajada ko‘paymoqda. Immunologiya sohasi hozir qiziqarli burilish nuqtasida turibdi. So‘nggi yillarda immunologik tadqiqotlar immun tizimini faqat limfoid to‘qimalar markaziy nuqtasi sifatida ko‘rishdan chiqib, to‘qima mikroatroflarining immun javoblardagi asosiy roli tushunilishiga o‘tdi. Ushbu tadqiqotlar mikrobiotani barcha immun javoblarning tabiiy regulyatori sifatida kiritishga olib keldi. Bugungi kunda mikroblar, asosiy bakterial turlari, kommensal mahsulotlari yoki metabolitlari hamda ularning inson kasalliklari bilan bog‘liqligi sohasida kashfiyotlar to‘lqini yuzaga kelmoqda. Bu ilmiy xodimlar va klinitsistlarga ekologlar, nutritsiolog, genetika olimlari, mikrobiologlar, biokimyogarlar va immunologlarni o‘z ichiga olgan integratsiyalashgan inson salomatligini o‘rganish imkoniyatini yaratadi. Ushbu ko‘pdisiplinar tadqiqot sohasi immun tizimi va mikrobiota o‘rtasidagi muloqotni boshqarish yoki tiklash orqali inson meta-organizmining sog‘lig‘ini qo‘llab-quvvatlash yoki tiklashga qaratilgan asosiy kashfiyotlarning kalitidir [6, 13].

Ichak mikrobiotasi butun organizm bo‘ylab innat immunitetni nazorat qiladi. Biz bu yerda ichak mikroblarining uzoq to‘qimalar bilan mikrobiota mahsulotlari tarqalishi, sitokin signallari va immun hujayralarining ichakdan periferiyaga ko‘chishi orqali aloqa o‘rnatib, o‘tkir infeksiyaga qarshi himoyani kuchaytirish mexanizmlarini o‘rganamiz. Shuningdek, ichak mikroblarining sezilarli tizimli ta’siriga qaramay, mezbonning homeostazisi mikrobiota mahsulotlarining qon aylanishiga kirishini va yallig‘lanish faolligini qattiq nazorat qilish orqali saqlanib qolishini ko‘rsatdik. Bu ichak mikroblarining innat immun javoblardagi ijobiy tizimli immunomodulyator ta’sirlarini ularning immunopatalogiyani keltirib chiqarish qobiliyatiga nisbatan nozik muvozanatda ushlab turadi. Biz ko‘tarilgan savollarning eng muhimlaridan biri sifatida inson mikrobiotasining qaysi a’zolari tizimli immunitetni boshqarishini aniqlashning yetishmayotganini ta’kidladik. Ba’zi immunomodulyator ichak mikroblari aniqlangan bo‘lsa-da, ichakda yashovchi mikroblarning faqat bir qismi immunologik ta’siri o‘rganilgan. Biroq, tizimli innat immun javoblarni boshqaruvchi immunomodulyator mikroblarni aniqlash hayot uchun xavfli infeksiyalarga qarshi yangi bioterapevtik preparatlarni kashf qilish uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarur [9, 20].

Soha rivoji uchun muhim omillar

Ushbu sohani, ayniqsa klinik amaliyotga joriy qilishda, belgilash va namunalar yig‘ish metodologiyalarini standartlashtirish muhim ahamiyatga ega. Yangilik sifatida, genomik yoki metabolik nuqtai nazardan mikrobiotani butunlay baholash, immunologiyada tizimli yondashuv, oziqlantirish tajribalarida tadqiqot dizayni, nazoratlar, ta’riflar va tahliliy usullar bo‘yicha tavsiyalar, shuningdek pre- va probiotik tadqiqotlari uchun ko‘rsatmalar bo‘yicha aniq ramkalar, modellari va tavsiyalar paydo bo‘lmoqda. Tegishli klinitsistlarning ushbu tavsiyalarni ishlab chiqish, tasdiqlash va doimiy tekshirishdagi ishtiroki muhimdir.

Xulosa: Ichak mikrobiotasi tizimli immunitetni boshqarishda muhim o‘rin tutadi. Kelajakda bu immunomodulyator mikroblarni aniqlab, yuqumli kasalliklarni davolashda qo‘llash imkoniyatlari o‘rganilishi zarur.

REFERENCES

1. Atarashi, K. et al. (2015) Th17 cell induction by adhesion of microbes to intestinal epithelial cells. Cell 163, 367–380
2. Belkaid, Y., Harrison, O.J. (2017) Homeostatic immunity and the microbiota. Immunity 46, 56 2–576
3. Brooks I.I. et al. (2021) The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock. Cell 184, 4154–4167.e12
4. Brown, C.C. and Rudensky, A.Y. (2023) Spatiotemporal regulation of peripheral T cell tolerance. Science 380, 472–478
5. Brown, D.G. et al. (2019) The microbiota protects from viral-induced neurologic damage through microglia-intrinsic TLR signaling.
6. Brown, R.L. and Clarke, T.B. (2017) The regulation of host defences to infection by the microbiota. Immunology 150, 1–6
7. Brown, R.L. et al. (2017) The microbiota protects against respira-tory infection via GM-CSF signaling. Nat. Commun. 8, 1512
8. Campbell, C. et al. (2020) Bacterial metabolism of bile acids pro-motes generation of peripheral regulatory T cells. Nature 581, 475–479
9. Christine K.I. Jordan1, Thomas B. Clarke, (2024) How does the microbiota control systemic innate immunity? Trends in OPEN ACCESS Immunology, 94-102
10. Erny, D. et al. (2015) Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. Nat. Neurosci. 18, 965–977 27.
11. Erttmann, S.F. et al. (2022) The gut microbiota prime systemic antiviral immunity via the cGAS–STING–IFN-I axis. Immunity 55, 847–861.
12. Fitzpatrick, Z. et al. (2020) Gut-educated IgA plasma cells defend the meningeal venous sinuses. Nature 587, 472–476
13. Ganal-Vonarburg, S.C. et al. (2020) Microbial–host molecular exchange and its functional consequences in early mammalian life. Science 368, 604 –607
14. Gauguet, S. et al. (2015) Intestinal microbiota of mice influences resistance to Staphylococcus aureus pneumonia. Infect. Immun. 83, 4003–4014
15. Geva-Zatorsky, N. et al. (2017) Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. Cell 168, 928–943.e11

16. Gray, J. et al. (2017) Intestinal commensal bacteria mediate lung mucosal immunity and promote resistance of newborn mice to infection. Sci. Transl. Med. 9,

17. Iadecola, C. (2017) The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease. Neuron 96, 17–42

18. Iwamura, C. et al. (2017) Sensing of the microbiota by NOD1 in mesenchymal stromal cells regulates murine hematopoiesis. Blood 129, 171–176

19. Jordan, C.K.I. et al. (2023) Symbiotic Firmicutes establish mutu-alism with the host via innate tolerance and resistance to control systemic immunity. Cell Host Microbe 31, 1433–1449.

20. Krautkramer, K.A. et al. (2021) Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. Nat. Rev. Microbiol. 19, 77–79

21. Lelios, I. et al. (2020) Emerging roles of IL-34 in health and disease. J. Exp. Med. 217,

22. Muminova M.T., Mamatmusayeva F.Sh. /OIV zararlangan o'tkir diareyali bolalarda Sachoromyces Bouiladini ichakning mikroflorasiga ta'siri/ Infeksiya, immunitet va farmakologiya jurnali., 2-son., 2022., 147-156 b.

23. Muminova M.T., Mamatmusayeva F.Sh./ O'tkir diareyali OIV zararlangan bolalarda ichakning fakultativ mikroflorasiga Sachoromyces Bouiladini ta'siri// Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 1-son, 2023., 122-124 b.

24. Natarajan, R. et al. (2017) Fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran extravasation as a measure of blood–brain barrier per-meability. Curr. Protoc. Neurosci. 79, 9.58.1–9.58.15

25. Panwar, R.B.S. et al. (2021) Microbiota-mediated protection against antibiotic resistant pathogens. Genes Immun. 22, 255–267

26. Quinn, R.A. et al. (2020) Global chemical effects of the microbiome include new bile-acid conjugations. Nature 579, 123–129

27. Ramanan, D. et al. (2023) Regulatory T cells in the face of the intestinal microbiota. Nat. Rev. Immunol. 23, 749–762

28. Robak, O.H. et al. (2018) Antibiotic treatment-induced secondary IgA deficiency enhances susceptibility to Pseudomonas aeruginosa pneumonia. J. Clin. Invest. 128, 3535–3545

29. Schaupp, L. et al. (2020) Microbiota-induced type I interferons instruct a poised basal state of dendritic cells. Cell 181, 1080–1096.

30. Schirmer, M. et al. (2016) Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. Cell 167, 1125–1136.

31. Schluter, J. et al. (2020) The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. Nature 588, 303–307.

32. Schnell, A. et al. (2023) TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. Nat. Immunol. 24, 19–29.

33. Schroeder, B.O. and Backhed, F. (2016) Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. Nat. Med. 22, 1079–1089.

34. Schuijt, T.J. et al. (2016) The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. Gut 65, 575–583.

35. Sefik, E. et al. (2015) Mucosal immunology. Individual intestinal symbionts induce a distinct population of RORγ+ regulatory T cells. Science 349, 993–997.

36. Stefan, K.L. et al. (2020) Commensal microbiota modulation of natural resistance to virus infection. Cell 183, 1312–1324.e10 24. Thackray, L.B. et al. (2018) Oral antibiotic treatment of mice exacerbates the disease severity of multiple flavivirus infections. Cell Rep. 22, 3440–3453.

37. Tan, T.G. et al. (2016) Identifying species of symbiont bacteria from the human gut that, alone, can induce intestinal Th17 cells in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 113, E8141–E8150.

38. Trompette, A. et al. (2018) Dietary fiber confers protection against flu by shaping Ly6c- patrolling monocyte hematopoiesis and CD8+ T cell metabolism. Immunity 48, 992–1005.

39. Uchimura, Y. et al. (2018) Antibodies set boundaries limiting microbial metabolite penetration and the resultant mammalian host response. Immunity 49, 545–559.

40. Wheeler, R. et al. (2023) Microbiota-induced active translocation of peptidoglycan across the intestinal barrier dictates its within-host dissemination. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 120 p.

41. Winkler, E.S. et al. (2020) The intestinal microbiome restricts alphavirus infection and dissemination through a bile acid–type I IFN signaling axis. Cell 182, 901–918.

42. Zegarra-Ruiz, D.F. et al. (2021) Thymic development of gut-microbiota-specific T cells. Nature 594, 413–417.

43. Zeng, M.Y. et al. (2016) Gut microbiota-induced immunoglobulin G controls systemic infection by symbiotic bacteria and pathogens. Immunity 44, 647–658.