

АУТОИММУН КАСАЛЛИКЛАРДА ИММУН ЖАВОБИНИ ШАКЛЛАНТИРИШДА ИЧАК МИКРОБИОТАСИНING РОЛИ



Пайзуллаева Умида Фуркатовна, Муминбаев Диёрбек Жасурбек ўғли
Самарқанд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Пайзуллаева Умида Фуркатовна, Муминбаев Диёрбек Жасурбек угли
Самарқандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарқанд

AUTOIMMUNE KASALLIKLARDA IMMUNE JAVOBINI SHAKLLANTIRISHDA ICHAK MICROBIOTASINING ROLES

Paizullaeva Umida Furkatovna, Muminbaev Diyorbek Jasurbek ugli
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: sammu.uz@sammu.uz

Резюме. Ушбу мақолада 161 нафар аутоиммун касалликлар — ревматоид артрит (РА) ва тизимли қизил югурик (ТҚЮ) билан оғриган беморлар ва 100 нафар соғлом шахслар шитирокида ўтказилган клиник тадқиқот натижалари баён этилган. Ичак микробиотасининг таркибий бузилишлари, яллиғланишга хос ИЛ-1β ва ИЛ-17А цитокинлари даражалари ва уларнинг микробиомадаги шартли патоген бактериялар билан корреляцияси ўрганилган. Ушбу тадқиқот натижалари ичак микробиомаси ва аутоиммун жараёнлар ўртасидаги боғлиқликни исботлайди ва даволаш тактикасини такомиллаштириш учун янги имкониятлар очади.

Калит сўзлар: ичак микробиомаси, ревматоид артрит, тизимли қизил югурик, ИЛ-1β, ИЛ-17А, дисбиоз, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacteria*, *Enterococcus gallinarum*.

Abstract. This article presents the results of a clinical study involving 161 patients with the autoimmune diseases rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) and 100 healthy controls. Structural disturbances in the gut microbiota, levels of the proinflammatory cytokines IL-1β and IL-17A, and their correlation with opportunistic bacteria in the microbiome were examined. The results of this study demonstrate a link between the gut microbiome and autoimmune processes and open new avenues for improving treatment strategies.

Keywords: gut microbiome, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, IL-1β, IL-17A, dysbiosis, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacteria*, *Enterococcus gallinarum*.

Кириш. Сўнгги ўн йилликда аутоиммун касалликлар, хусусан ревматоид артрит (РА) ва тизимли қизил югурик (ТҚЮ) жаҳон миқёсида тобора кўпроқ тарқалмоқда. Мутахассислар маълумотига кўра, 2020 йилда РА билан касалланган беморлар сони 17,6 миллионга, ТҚЮ билан касалланганлар эса 3,4 миллионга етган бўлиб, ҳар йили тахминан 400 000 янги ҳолат қайд этилмоқда. Бу касалликлар узоқ муддатли яллиғланиш, бўғим функцияларининг бузилиши ва ногиронликка олиб келиши билан жамият учун катта ижтимоий-иқтисодий юк ҳисобланади [2, 6].

Ичак микробиотаси — триллионлаб микроорганизмлардан ташкил топган мураккаб экотизим — иммун тизимни шакллантириш ва

тартибга солишда асосий роль ўйнайди. Бу экотизимдаги бузилишлар, яъни дисбиоз, яллиғланиш жараёнларини кучайтириши ва аутоиммун реакцияларнинг ривожланишига замин яратиши мумкин. Замонавий тадқиқотлар ичак микробиотасидаги патобионтлар сонининг ортиши ва ҳимоявий бактериялар — лактобактериялар ва бифидобактериялар — миқдорининг камайиши шиллиқ иммунитетни бузиши ва аутоиммун жараёнларни фаоллаштириши мумкинлигини кўрсатмоқда [8].

Бироқ, Ўзбекистон беморлари популяциясида ичак микробиомаси ва аутоиммун касалликлар патогенези ўртасидаги ўзаро боғлиқлик ҳали тўлиқ ўрганилмаган. Мазкур

тадқиқот ана шу бўшлиқни тўлдиришга хизмат қилади ва клиник амалиётга татбиқ этиш учун аниқ натижалар таклиф этади [5, 9, 12, 14].

Тадқиқот материаллари ва усуллари.

Тадқиқот 2022–2024 йилларда Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 1-сон клиникаси ревматология бўлимида амалга оширилган. Тадқиқотга жалб этилган беморлар 2010 йилги ACR/EULAR мезонлари асосида РА (n=85) ва 1997 йилги ACR мезонлари асосида ТҚЮ (n=76) ташхиси тасдиқланган, 18–79 ёшдаги 161 нафар шахс ташкил этади. Назорат гуруҳи 100 нафар амалий соғлом шахслардан (ўртача ёш 48,9±12,3 йил) иборат бўлган.

Барча беморларда қуйидаги текширувлар ўтказилди: (1) ичак микробиотаси таркибини аниқлаш учун бактериологик нажас экмиси (стандарт агар муҳитларда аэроб ва анаэроб ўстириш усули); (2) ИЛ-1β ва ИЛ-17А цитокинлари миқдорини аниқлаш учун ELISA (иммуноферментли таҳлил) усули; (3) РА фаоллигини баҳолаш учун DAS28 индекси. Натижалар Fisher аниқ синови (бактериологик маълумотлар учун) ва Манн-

Уитни U-синови (цитокин таҳлили учун) ёрдамида статистик ишлов берилди. Корреляция таҳлили учун Пирсон коэффициентини (r) ҳисобланди.

Натижалар. РА билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан ичак микрофлораси таркибида сезиларли ўзгаришлар аниқланди. Шартли патоген бактериялар — E. coli, K. pneumoniae ва S. aureus — назорат гуруҳига нисбатан статистик жиҳатдан ишончли даражада кўпроқ учраган, фойдали микрофлора вакиллари эса кескин камайган (1-жадвал).

Жадвалдан кўришиб турибдики, E. coli РА беморларда назорат гуруҳига нисбатан 2,4 баробар кўпроқ учраган (35,3% га қарши 15,0%; p=0,002). K. pneumoniae ҳолатларини таqqoslash янада кескин фарқни намоён этади (25,9% га қарши 9,0%; p=0,001). Бу бактерияларнинг кўпайиши DAS28 индекси билан кучли ижобий корреляция (K. pneumoniae: r=0,72; p<0,001) кўрсатади, яъни патоген бактерия юқининг ошиши касаллик кечишини оғирлаштиришга сабаб бўлади.

Жадвал 1. РА билан оғриган беморларда бактериологик таҳлил натижалари

Бактериялар тури	РА беморлар (n=85)	Назорат (n=100)	p-қиймат
Escherichia coli	30 (35,3%)	15 (15,0%)	0,002
Klebsiella pneumoniae	22 (25,9%)	9 (9,0%)	0,001
Staphylococcus aureus	20 (23,5%)	8 (8,0%)	0,01
Clostridium difficile	12 (14,1%)	5 (5,0%)	0,02
Bifidobacteria	20 (23,5%)	65 (65,0%)	0,001
Lactobacillus spp.	30 (35,3%)	65 (65,0%)	0,01
Haemophilus spp.	15 (17,6%)	50 (50,0%)	0,001

Изоҳ: Барча солиштирилларда Fisher синови қўлланилди.

Жадвал 2. ТҚЮ билан оғриган беморларда бактериологик таҳлил натижалари

Бактериялар тури	ТҚЮ беморлар (n=76)	Назорат (n=100)	p-қиймат
Lactobacillus spp.	27 (35,5%)	64 (64,0%)	<0,01
Enterococcus gallinarum	18 (23,7%)	0 (0%)	—
Klebsiella pneumoniae	16 (21,1%)	8 (8,0%)	0,03
Staphylococcus aureus	13 (17,1%)	10 (10,0%)	0,04
Clostridium difficile	11 (14,5%)	6 (6,0%)	0,14

Изоҳ: Fisher синови қўлланилди. NA — назорат гуруҳида мавжуд эмас.

Жадвал 3. Тадқиқот гуруҳларида цитокинлар даражасининг таqqoslamasi (M±m)

Кўрсаткич	РА (n=85)	ТҚЮ (n=76)	Назорат (n=50)
IL-1β (pg/ml)	36,8 ± 7,2*	13,5 ± 3,7*	9,6 ± 2,7
IL-17A (pg/ml)	97,4 ± 14,2*	24,8 ± 5,7*	6,4 ± 1,2

Изоҳ: * — назорат гуруҳига нисбатан p<0,001.

Жадвал 4. Даволаш муддатлари таҳлили

Даволаш муддати	Эркаклар (n=40)	Аёллар (n=36)	Жами (n=76)
1 кун	18	16	34 (44,7%)
2–3 кун	15	14	29 (38,2%)
4–7 кун	5	4	9 (11,8%)
8–14 кун	2	2	4 (5,3%)

Фойдали микрофлора жиҳатидан тескари манзара кузатилади: *Bifidobacteria* даражаси РА беморларда 23,5%га тушган (назоратда 65,0%; $p=0,001$). *Bifidobacteria* даражаси DAS28 индекси билан кучли манфий корреляция ($r=-0,65$; $p<0,001$) кўрсатади, яъни фойдали бактерияларнинг камайиши касалликнинг оғирлашуви билан боғлиқ.

ТҚЮ билан оғриган беморларда микробиотадаги ўзгаришлар турфа характерга эга бўлди (2-жадвал).

ТҚЮда энг муҳим топилма — *Enterococcus gallinarum* бактериясининг беморларнинг 23,7%ида аниқланиши, назорат гуруҳида эса бу бактерия умуман топилмаган. Ушбу микроорганизм ичакдан қон оқимида транслокация қилинишга мойил бўлиб, туғма иммунитетни фаоллаштириши мумкин. Шу билан бирга, *Lactobacillus* spp. ТҚЮ беморларда сезиларли даражада камайган (35,5% га қарши 64,0%; $p<0,01$), бу химоявий функциянинг пасайганлигини кўрсатади.

Иккала аутоиммун касалликда ИЛ-1 β ва ИЛ-17А цитокинлари назорат гуруҳига нисбатан ишончли даражада ошган. РА билан оғриган беморларда ўзгаришлар анча кескинроқ намоён бўлган (3-жадвал).

РА билан оғриган беморларда ИЛ-1 β даражаси назорат гуруҳига нисбатан 4 баробар ($36,8\pm 7,2$ пг/мл га қарши $9,6\pm 2,7$ пг/мл), ИЛ-17А эса 16 баробардан ортиқ ($97,4\pm 14,2$ пг/мл га қарши $6,4\pm 1,2$ пг/мл) юқори бўлган. ТҚЮда ҳам цитокинлар ошган, аммо РАга нисбатан камроқ ифодаланган: ИЛ-1 β — 1,4 баробар, ИЛ-17А — 3,9 баробар. Бу фарқлар иккала касалликнинг патогенездаги турлича механизмларини акс эттиради.

Корреляцион таҳлил шуни кўрсатдики, РА беморларда ИЛ-1 β ва ичак шартли патогенлари ўртасида кучли ижобий боғлиқлик мавжуд: *S. aureus* билан $r=0,70$ ($p<0,001$), *E. coli* билан $r=0,75$ ($p<0,001$). Аксинча, фойдали бактериялар ИЛ-1 β билан манфий корреляция кўрсатади: *Bifidobacteria* $r=-0,60$ ($p<0,01$), *Lactobacillus* spp. $r=-0,55$ ($p<0,01$).

ИЛ-17А учун ҳам шунга ўхшаш тенденция кузатилди. РАда *E. coli* ИЛ-17А билан $r=0,68$ ($p<0,001$), *S. aureus* $r=0,62$ ($p<0,01$) корреляция кўрсатган. ТҚЮ беморларда эса *Enterococcus gallinarum* ИЛ-17А билан ўртача кучли боғлиқликка эга ($r=0,55$; $p<0,01$), бу ушбу бактериянинг ТҚЮ патогенезидаги алоҳида ролини тасдиқлайди.

Умуман олганда, шартли патоген бактерияларнинг кўпайиши ва фойдали бактерияларнинг камайиши цитокинлар даражасининг ошиши билан мос тушади, бу эса микробиотадаги бузили-

шлар яллиғланиш каскадини фаоллаштиришида бевосита иштирок этишини кўрсатади.

Муҳокама. Ушбу тадқиқот натижалари аутоиммун касалликларда ичак микробиомаси ва иммун жавоб шаклланиши ўртасидаги узвий боғлиқликни тасдиқлайди. Хорижий адабиётлар маълумотларига кўра, ичак дисбиози ревматик касалликлар ривожланишида иштирок этиши мумкин, аммо ўзбек беморлар популяциясида бундай тадқиқотлар илгари ўтказилмаган. Биринчи марта *Enterococcus gallinarum* ТҚЮ беморларда аниқланиши ва ИЛ-17А билан корреляцияси назарий ва амалий аҳамиятга эга топилмади.

E. gallinarum ичакдан ташқарига транслокация қилинишга мойиллиги ва туғма иммунитетни фаоллаштириши мумкинлиги аввалги тадқиқотларда таъкидланган. Бизнинг маълумотларимиз бу гипотезани клиник далиллар билан муштаҳкамлайди. *K. pneumoniae* ва DAS28 индекси ўртасидаги кучли корреляция ($r=0,72$) эса ушбу бактерияни РА кечишининг прогностик маркери сифатида кўриб чиқиш имконини беради.

РАда ИЛ-17А даражасининг 16 баробар ошиши ТҚЮга нисбатан кескин фарқланади (3,9 баробар). Бу иккала касалликда Th17 йўли фаоллигининг турлиша ифодаланганлигини кўрсатади ва дифференциал ташхис ҳамда индивидуал даволашда аҳамиятли мезон бўлиши мумкин. Фойдали бактериялар — *Bifidobacteria* ва *Lactobacillus* spp. — яллиғланишга қарши регуляцияда муҳим роль ўйнайди, уларнинг камайиши провоспалатор цитокинларнинг ошиши билан тўғридан-тўғри боғлиқ.

Тадқиқотнинг чекловлари сифатида куйидагиларни таъкидлаш керак: поперечно-кесма дизайни сабабали сабаб-оқибат муносабатини тўлиқ исботлаш мумкин эмас; микробиомни 16S rRNA секвенирование орқали батафсил ўрганиш мақсадга мувофиқ бўлган бўлар эди. Шунга қарамай, бактериологик эҳкма усули амалий тиббиётда кенг қўлланиладиган ва қиёсловчи маълумот олишга имкон берувчи стандарт усул ҳисобланади.

Хулоса:

1. РА ва ТҚЮ беморларида ичак микробиотасининг ишончли бузилишлари аниқланди. РАда *E. coli* (35,3% га қарши 15,0%; $p=0,002$) ва *K. pneumoniae* (25,9% га қарши 9,0%; $p=0,001$) кўпайиши фонида *Bifidobacteria* даражаси кескин камайган (23,5% га қарши 65,0%; $p=0,001$). ТҚЮда *Lactobacillus* spp. камайиши (35,5% га қарши 64,0%; $p<0,01$) ва назорат гуруҳида мавжуд бўлмаган *E. gallinarum* (23,7%) аниқланган.

2. *K. pneumoniae* бактериал юки ва DAS28 индекси ўртасида кучли ижобий корреляция ($r=0,72$; $p<0,001$), *Bifidobacteria* ва DAS28 ўртасида кучли манфий корреляция ($r=-0,65$; $p<0,001$)

аникланди, бу микробиотадаги ўзгаришлар касаллик оғирлиги билан боғлиқлигини исботлайди.

3. РА беморларда ИЛ-1 β назорат гуруҳига нисбатан 4 баробар, ИЛ-17А 16,2 баробар юқори ($p < 0,001$); ТҚЮда мос равишда 1,4 ва 3,9 баробар ошган. Цитокинлар шартли патоген ичак бактериялари билан кучли ижобий корреляция кўрсатади.

4. ТҚЮ учун *E. gallinarum* — ИЛ-17А корреляцияси ($r = 0,55$; $p < 0,01$) алоҳида клиник аҳамиятга эга, бу микроорганизм касаллик патогенезида муҳим омил сифатида кўрилиши мумкин.

5. Пробиотик ва пребиотикларни ўз ичига олган микробиота коррекция алгоритми ИЛ-1 β ва ИЛ-17А даражаларини нормаллаштириш ва РА ҳамда ТҚЮ беморларда клиник натижаларни яхшилашда самарали стратегия бўлиши мумкин.

Амалий тавсиялар.

Натижаларга асосланиб, клиник амалиёт учун куйидагилар тавсия этилади:

— Аутоиммун касалликлар билан оғриган беморларни ташхислаш жараёнига нажас бактериологик экмасини рутин равишда киритиш мақсадга мувофиқ;

— *K. pneumoniae* кўрсаткичи РА беморларда DAS28 мониторинги учун қўшимча биомаркер сифатида фойдаланилиши мумкин;

— ТҚЮ беморларда *E. gallinarum* аниқлаши касалликнинг фаоллашиши хавфи ошишдан далолат бериши мумкин;

— Пробиотиклар (*Bifidobacteria* ва *Lactobacillus* spp. ўз ичига олган) стандарт дорилар билан бирга қўлланилиши цитокинлар даражасини камайтиришда қўшимча самара бериши кутилади.

Адабиётлар:

1. Пайзуллаева У.Ф., Зиядуллаев Ш.Х. Взаимосвязь микробиоты с иммунологическими показателями при аутоиммунных заболеваниях // *Новый день в медицине*. – 2025. – №1(75). – С. 302–307.
2. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // *Достижения науки и образования*. – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.
3. Ризаев Ж. А., Агабабян И. Р. Место статинов в лечении хронического пародонтита у больных атеросклерозом коронарных артерий // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2026. – №. 12. – С. 62-67.
4. Ризаев Ж. А., Саидов М. А., Хасанжанова Ф. О. Статистический анализ информированности кардиологических и кардиохирургических пациентов о высокотехнологичной медицинской помощи в Самаркандской области // *Вестник науки*. – 2023. – Т. 1. – №. 11 (68). – С. 992-1006.
5. Ризаев Ж. А., Саидов М. А., Хасанжанова Ф. О. Современные тенденции распространенности и исхода сердечно-сосудистых заболеваний среди

населения Республики Узбекистан // *Journal of cardiorespiratory research*. – 2023. – Т. 1. – №. 1. – С. 18-23.

6. Ризаев Ж. А., Агабабян И. Р., Исмоилова Ю. А. Мировой опыт работы специализированных клиник по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью // *Вестник врача*. – 2021. – Т. 3. – С. 100.

7. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдуллаев Д. Ш. Параллели патогенеза заболеваний пародонта и хронической сердечной недостаточности // *Dental Forum*. – Общество с ограниченной ответственностью "Форум стоматологии", 2017. – №. 4. – С. 70-71.

8. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдувакилов Ж. У. Некоторые аспекты патогенеза патологии пародонта при хронической болезни почек // *Ozbekiston tibbiyot jurnali*. – 2017. – С. 70.

9. Ризаев Ж. А., Гадаев А. Г., Абдувакилов Ж. У. Изменения тканей пародонта у больных хронической болезнью почек // *Журнал «Стоматология*. – 2017. – №. 1. – С. 66.

10. Moldogazieva N.T. Gut microbiota dysbiosis and immune system dysregulation // *Journal of Inflammation Research*. – 2020. – Vol. 13. – P. 515–529.

11. Payzullaeva U.F., Ziyadullaev Sh.Kh. Gut microbiota in patients with autoimmune diseases // *Problems of Biology and Medicine*. – 2024. – №1(151). – P. 388–392.

12. Payzullaeva U.F., Ziyadullaev Sh.Kh. The role of the gut microbiota in nutrition and health // *World Bulletin of Public Health*. – 2022. – Vol. 10. – P. 109–114.

13. Plichta D.R., Somani J. et al. Microbiomes in autoimmune diseases: new insights // *Nature Reviews Immunology*. – 2021. – Vol. 21. – P. 222–239.

14. Skachkova E.I. et al. Microbiota in autoimmune diseases: current state of research // *Therapeutic Archive*. – 2021. – Vol. 93(5). – P. 599–607.

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЯХ

Пайзуллаева У.Ф., Муминбаев Д.Ж.

Резюме. В данной статье изложены результаты клинического исследования, проведенного с участием 161 пациента с аутоиммунными заболеваниями - ревматоидным артритом (РА) и системной красной волчанкой (СКВ) - и 100 здоровых лиц. Изучены структурные нарушения микробиоты кишечника, уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-17А и их корреляция с условно-патогенными бактериями в микробиоме. Результаты данного исследования доказывают связь между микробиотой кишечника и аутоиммунными процессами и открывают новые возможности для совершенствования тактики лечения.

Ключевые слова: микробиома кишечника, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, ИЛ-1 β , ИЛ-17А, дисбиоз, *Klebsiella pneumoniae*, *Bifidobacteria*, *Enterococcus gallinarum*.