O‘ZBEISTON RESPUBLIKASI
OLIY TA’LIM, FAN VA INNOVASIYALAR VAZIRLIGI

CENTRAL ASIAN MEDICAL UNIVERSITY

«TASDIQLAYMAN»
Sog‘liqni saqlash vazirligi
Ilmiy texnik kengashi raisi
_____Sh.K.Atadjanov
«____» _____ 2025 y.

YULCHIYEVA SAYLIBARXON TOJIBOYEVNA

XAKIMOV RAXMATILLO ABDUSALOMOVICH

YIRINGLI-YALLIG`LANISH JARAYONLARINI KELTIRIB CHIQARUVCHI MIKROORGANIZMLAR VA ULARNI LABORATOR TEKSHIRISH USULLARI

monografiya

Farg ‘ona-2025

UO‘K:

BBK:

Yulchiyeva Saylibarxon Tojiboyevna., Xakimov Raxmatillo Abdusalomovich.

Yiringli-yallig`lanish jarayonlarini keltirib chiqaruvchi mikroorganizmlar va ularni laborator tekshirish usullari /Monografiya/ S.T.Yulchiyeva., Xakimov R.A. Farg`ona **“Sunrise-pro”, 2025.-117 b.**

Ushbu monografiyada tibbiyot soxasida o`qiyotgan bakalavr, magistratura va klinik ordinaturada taxsil olayotganlarga, shunungdek, Oliy ta`limdan keyingi ta`lim oluvchilarga mo`ljallangan bo`lib, xozirgacha muommoligigacha bo`lib qolayotgan kasallanish holatlari va shifoxona ichi infeksiyalari sifatida ham tarqalayotgan mikroorganizmlar haqida ma`lumot berilgan.

Mazkur monografiyada Yiringli-yallig`lanishni keltirib chiqaruvchi mikroorganizmlar haqida, ularni laborator tekshirish usullari, kasalliklar turlari, bakteriologik, bakterioskopik tekshirish usullari haqida ma`lumotlar keltirilgan. Xozirdagi xayotda uchraydigan tashuvchanlik holatlari ham yoritilgan.

Tuzuvchilar:

Yulchiyeva S.T.	Central Asian medical universiteti “Tibbiy kimyo va biologic fanlar” kafedrasi katta o‘qituvchisi
Xakimov R.A.	Central Asian medical universiteti Yuqumli kasalliklar va dermatovenerologiya” kafedrasi mudiri

Taqrizchilar:

Normatova Sh.A.	Central Asian medical universiteti Ilmiy ishlar va innovatsiyalar bo`yicha prorektor Ph.D. dotsent.
Rasulov F.X	Farg‘ona jamoat salomatligi tibbiyot instituti “Mikrobiologiya, virusologiya va immunologiya” kafedrasi mudiri t.f.n., dotsent

Monografiya CAMU xalqaro tibbiyot universiteti Kengashining 2025 yil 11-noyabrdagi № 4- sonli qaroriga asosan nashrga tavsiya etilgan.

ISBN:

MUNDARIJA

	KIRISH	5
1	I BOB: MIKROORGANIZMLAR HAQIDA UMUMIY MA’LUMOT	7
2	II BOB: YIRINGLI YALLIG‘LANISH SABABLARI VA SHAKLLARI	9
3	III BOB: YIRINGLI YALLIG’LANISH KASALLIKLARINI KELTIRIB CHIQARUVCHI ASOSIY MIKROORGANIZMLAR	11
4	III.1.1. Staphylococcus aureus umumiy tavsifi	11
5	III.1.2. Stafilokokk komponentlari va mahsulotlari	12
6	III.1.3.Stafilokokk virulentligini aniqlovchi qismning genetik regulyatsiyasi	15
7	III.1.4. Stafilokokk infeksiyasiining epidemiologiyasi	16
8	III.2.1. Streptococcus pyogenes umumiy tavsifi	32
9	III.2.2. AGSning klinik ko'rinishlari	36
10	III.3.1. Pseudomonas aeruginosa umumiy tavsifi	38
11	III.4.1. Klebsiella pneumoneia umumiy tavsifi	66
12	IV BOB: YIRINGLI KASALLIKLARNI LABORATOR DIAGNOSTIKASI	74
13	V BOB: YIRINGLI KASALLIKLARNING KLINIK KO‘RINISHLARI VA KECHISHI	85
14	VI BOB: Shifoxona ichi infeksiyasi xaqida ma`lumotlar	87
15	VI.6.1. SHII aniqlashda yo‘l qo‘yilayotgan kamchiliklar.	92
16	YII. Adabiyotlar ro`yxati.	100

FOYDALANILGAN QISQARTMA SO‘ZLAR

CDC- Centers for diseases control and prevention (kasalliklarni oldini olish va nazorat qilish markazi)

IgA – immuglobulin A

MSCRAMM – microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (mikrobning yuza adgeziyalovchi mariks molekulasi)

MNS –Markaziy nerv sistemasi

CD54 – Claster of differentiation (farqlab oluvchi maxsus hujayralar)

APACHE - O'tkir fiziologiya va surunkali salomatlikni baholash ko'rsatkichi

OIV –Orttirilgsn immuntanqisligi virusi

RNK – Ribonuklein kislota

AGS- A gemolitik streptokokk

STSS – streptococcal toxic shosk syndrome (streptokok toksini shok sindromui)

UKHSA - Birlashgan Qirollikning Sog'liqni saqlash xavfsizligi agentligi

JST – Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti

CRID– cronic respiratory infection diseases (surunkali respirator yuqumli kasalliklar)

DNK-dezoksribonuklein kislota

MEC geni - methicillin-resistant Staphylococcus aureus gen (metisillinga chidamli Staphylococcus aureus geni)

KIRISH

1. Yiringli yallig‘lanishning tibbiyotdagi o‘rni

Yallig‘lanish inson organizmida turli zararli omillarga javoban yuzaga keladigan asosiy biologik reaksiyalardan biridir. U organizmning himoya-moslashuv reaktsiyasi bo‘lib, infektsiyalar, shikastlanishlar, toksinlar, allergenlar yoki autoimmun holatlar ta’sirida rivojlanadi. Yallig‘lanishning bir turi bo‘lgan yiringli yallig‘lanish esa, ayniqsa, mikroorganizmlar – asosan bakteriyalar – ta’sirida yuzaga keladi va tibbiy amaliyotda eng ko‘p uchraydigan kasalliklardan biridir.

Yiringli yallig‘lanish asosan bakterial infektsiyalarga javoban rivojlanadi. Ushbu holatda to‘qimalarda ko‘plab leykotsitlar, ayniqsa, neyrofillar yig‘ilib, ularning parchalanishi natijasida yiring hosil bo‘ladi. Yiring – bu immun tizimi va mikroorganizmlar o‘rtasidagi kurash natijasida hosil bo‘lgan patologik biologik ajralmadir.

2. Kasalliklar etiologiyasi va patogenezi

Yiringli yallig‘lanishning etiologiyasi – bu uni keltirib chiqaruvchi sabablar, odatda mikroorganizmlar hisoblanadi. Ular to‘qimalarga kirib borishi bilan organizmda immun javob ishga tushadi. Bu mikroblarning ko‘payishi, toksin ajratishi va to‘qimalarni shikastlashi natijasida to‘qimalarda og‘riq, shish, qizarish, issiqlik va funktsiyaning buzilishi kabi belgilar bilan namoyon bo‘ladi. Patogenez esa, ya’ni kasallik rivojlanish mexanizmi, shuni ko‘rsatadiki, yiringli yallig‘lanish jarayoni faqat lokal emas, balki umumiy organizmga ta’sir qilishi mumkin. Ayrim hollarda bu sepsis yoki abscesslarning tarqalishi bilan yakunlanishi ehtimolini vujudga keltiradi.

3. Mikroorganizmlarning yallig‘lanishdagi roli

Mikroorganizmlar – ayniqsa bakteriyalar – yiringli yallig‘lanishning asosiy qo‘zg‘atuvchilari sifatida maydonga chiqadi. Ularning ayrimlari organizmda doimiy yashovchi (normal flora) bo‘lib, faqat immunitet zaiflashganida yoki shikastlangan to‘qimalarda patogen xususiyat kasb etadi. Boshqalari esa doimiy

patogen bo‘lib, sog‘lom organizmga tushgach, darhol yallig‘lanish jarayoni boshlanadi.

Mikroorganizmlar o‘zlarining tashqi hujayra devorlari, kapsulalari, toksinlari yoki fermentlari yordamida organizm to‘qimalarini zararlaydi. Bunga javoban immun tizimi harakatga tushib, fagotsitlar va boshqa hujayralar vositasida ularga qarshi kurashadi.

4. Infektsiya va immunitet

Infektsiya – bu mikroorganizmlarning organizmga kirib, u yerda ko‘payishi va patologik holatni chaqirishidir. Har qanday yiringli yallig‘lanish infektsiya natijasida rivojlanadi. Infektsion agentlar – bu asosan bakteriyalar (masalan, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Pseudomonas aeruginosa va boshqalar), kamroq hollarda zamburug‘lar va parazitlardir.

Immun tizimi – organizmni himoya qiluvchi murakkab tizim bo‘lib, uning asosiy vazifasi organizmga kirgan begona modda yoki mikroblarni aniqlab, yo‘q qilishdir. Fagotsitoz, antitelolar hosil bo‘lishi, yallig‘lanish mediatorlarining ajralishi – bu immun reaksiyaning asosiy bosqichlaridir. Shu sababli, yiringli yallig‘lanish immunitet bilan chambarchas bog‘liq.

5. Tadqiqotning maqsadi va dolzarbligi

Ushbu mualliflik ishida biz yiringli yallig‘lanishlarning mikrobiologik asoslarini, ularni keltirib chiqaruvchi mikroorganizmlarning turlarini, ularning inson organizmiga ko‘rsatadigan ta’sir mexanizmlarini va zamonaviy diagnostika hamda davolash usullarini ko‘rib chiqamiz.

Yiringli kasalliklar bugungi kunda ham sog‘liqni saqlash tizimi oldida dolzarb muammolardan biri bo‘lib qolmoqda. Ularning turli klinik shakllari, antibiotiklarga chidamli shtammlarning paydo bo‘lishi, yangi infektsion shakllarning rivojlanishi ushbu mavzuning ilmiy va amaliy ahamiyatini, dolzarbligini bildiradi.

I BOB: MIKROORGANIZMLAR HAQIDA UMUMIY MA’LUMOTLAR.

1. Bakteriyalar (kokklar, tayoqchalar va boshqalar)

Bakteriyalar – bu yadro membranasiga ega bo‘lmagan, ya’ni prokaryot organizmlar bo‘lib, ular mustaqil ravishda yashashga, ko‘payishga va evolyutsiyalashishga qodir. Ular yiringli yallig‘lanishlarning asosiy sababchilaridir.

Bakteriyalar morfologik jihatdan quyidagicha tasniflanadi:

Kokklar (dumaloq shakldagi bakteriyalar):

Staphylokokk, Streptokokk, Neisseria kabi turlar yiringli infektsiyalarda muhim ro‘l o‘ynaydi. Stafilokokklar ko‘pincha furunkul, karbunkul, abscess, mastit kabi kasalliklarni keltirib chiqaradi. Streptokokklar faringit, tonzillit, piodermiya, fasciitis va boshqa yallig‘lanishlar sababchisidir.

Tayoqchalar (tayoqcha shaklidagi bakteriyalar):

Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella, Proteus, Clostridium kabi bakteriyalar tibbiy ahamiyatga ega.

E.coli odatda ichak florasida yashaydi, ammo sharoit o‘zgarsa, u sistit, pielonefrit, sepsis keltirib chiqarishi mumkin.

Pseudomonas aeruginosa esa kuyishlarda, jarohatlarda yiringli yallig‘lanish chaqiradi.

Spirillalar va vibrionlar (egilgan yoki spiral shaklidagi bakteriyalar):

Kamroq uchraydi, ammo ba’zi hollarda yiringli holatlarga sabab bo‘lishi mumkin.

2. Viruslar va ularning o‘ziga xosligi

Viruslar – bu hujayrasiz mikroorganizmlar bo‘lib, faqat tirik hujayralar ichida ko‘payadi. Ularda metabolik faoliyat yo‘q, shuning uchun ular faqat parazitlik bilan yashaydi.

Garchi viruslar odatda yiringli yallig‘lanishga kamroq sabab bo‘lsa-da, ular immunitetni susaytirib, bakterial infektsiyalar uchun sharoit yaratishi mumkin. Masalan: Gripp virusi organizmni zaiflashtirib, ikkilamchi bakterial yallig‘lanishga olib keladi.

Herpes simplex virusi terida yiringli toshmalarga sabab bo‘ladi.

3. Zamburug‘lar va parazitlar

Zamburug‘lar – eukaryot organizmlar bo‘lib, yiringli yallig‘lanishga odatda immuniteti zaiflangan bemorlarda sabab bo‘ladi. Masalan: Candida albicans – og‘izda, jinsiy a’zolarda kandidamikoz chaqiradi. Aspergillus – bronxlar va o‘pka yallig‘lanishlariga sabab bo’ladi.

Parazitlar, ayniqsa, teri ostida yoki ichki a’zolarda yallig‘lanish chaqirib, yiringli infiltratlar shakllanishiga sabab bo‘lishi mumkin.

4. Mikroorganizmlarning tasnifi va o‘sish shartlari

Mikroorganizmlarning o‘sishi quyidagi omillarga bog‘liq:

Harorat: Aksar patogen mikroblar 35–37 °C atrofida faol o‘sadi.

Namlik: Nam muhit mikroblar uchun qulay.

pH darajasi: Ko‘pchilik mikroblar neytral pH 7.0 muhit atrofida o‘sadi.

Kislorodga ehtiyoji:

Aeroblar – kislorodda yashaydi (masalan, Pseudomonas).

Anaeroblar – kislorodsiz muhitda yashaydi (masalan, Clostridium).

Fakultativ anaeroblar – har ikkala muhitda yashay oladi (masalan, E.coli).

Mikroorganizmlar laboratoriyada o‘stirilganda maxsus ozuqa muhitlari (agar, bulon va boshqalar) qo‘llaniladi.

5. Ularning inson organizmidagi roli

Mikroorganizmlar inson organizmi bilan murakkab o‘zaro aloqada yashaydi:

Normal mikroflora: Og‘iz, ichak, teri, nafas yo‘llarida yashovchi normal flora immunitetni mustahkamlaydi, patogen mikroblarga qarshi kurashish tizimini asosi hisoblanadi.

Shartli-patogen mikroorganizmlar: Normada zararsiz, ammo immunitet tushganda kasallik keltirib chiqaradi.

Obligad patogen mikroorganizmlar: Har qanday sharoitda kasallik keltirib chiqaradi (masalan, Staphylococcus aureus, Neisseria meningitidis).

Bu mikroblarning organizm bilan aloqasi simbioz, kommensalizm yoki parazitizm shaklida kechishi mumkin.

II BOB: YIRINGLI YALLIG‘LANISH SABABLARI VA SHAKLLARI

1. Yiringli yallig‘lanish — bu to‘qimalarda ko‘p miqdorda leykotsitlar, ayniqsa, neyrofillar ishtirokida rivojlanadigan yallig‘lanish turidir. Ushbu hujayralar infeksiya o‘chog‘ida mikroblarga qarshi kurashar ekan, o‘zlari ham parchalanadi va natijada yiring hosil bo‘ladi. Yiringli yallig‘lanish tibbiy jihatdan xavfli, ayrim hollarda hayot uchun xavf tug‘diradigan holat bo‘lib, tezkor tashxis va davolanishni talab etadi.

Yiringli yallig‘lanish odatda bakterial infektsiyalar bilan bog‘liq bo‘lib, asosan gram-musbat (masalan, Staphylococcus, Streptococcus) va gram-manfiy (masalan, Pseudomonas, E. coli) bakteriyalar sabab bo‘ladi.

2. Yallig‘lanishning turlari (o‘tkir, surunkali)

Yallig‘lanish jarayoni davomiyligiga qarab ikki asosiy turga bo‘linadi:

O‘tkir yallig‘lanish – bu qisqa vaqt ichida rivojlanadigan va aniq belgilarga ega bo‘lgan yallig‘lanishdir. Odatda kuchli og‘riq, qizarish, shishish, isitma va funktsiya buzilishi bilan namoyon bo‘ladi.

Masalan: furunkul, abscess, o‘tkir tonzillit.

Surunkali yallig‘lanish – uzoq muddat davom etadigan, ko‘pincha sekin rivojlanadigan va doimiy to‘qima o‘zgarishlariga olib keladigan holatdir.

Masalan: surunkali osteomiyelit, surunkali piodermiya.

Yiringli yallig‘lanishlar odatda o‘tkir shaklda boshlanadi, ammo davolanish kechikkan hollarda yoki mikroorganizmlar antibiotiklarga chidamli bo‘lsa, u surunkali shaklga o‘tadi.

3. Yiringli yallig‘lanish mexanizmi

Yiringli yallig‘lanish quyidagi bosqichlarda rivojlanadi:

Infektsiya kirishi: Mikroorganizmlar teri yoki shilliq qavat orqali organizmga kiradi (jarohat, kuyish, nafas yo‘llari va h.k.).

Immun tizim faollashuvi: Organizm bu mikroblarni begona sifatida tanib, ularga qarshi kurashish uchun neyrofillar, monotsitlar va boshqa immun hujayralarni yuboradi.

Fagotsitoz: Fagotsitlar mikroblarni yutib, yo‘q qilishga harakat qiladi. Bu jarayonda ular o‘zlari ham shikastlanib, parchalanadi.

Yiring hosil bo‘lishi: Parchalangan fagotsitlar, bakteriyalar va to‘qima qoldiqlari yiringni tashkil etadi.

Abscess yoki flegmona hosil bo‘lishi: Agar yiring cheklangan o‘chokda to‘plansa — abscess, agar u tarqalsa — flegmon deb ataladi.

4. To‘qimalarda o‘zgarishlar

Yiringli yallig‘lanish to‘qimalarda turli darajadagi o‘zgarishlarga olib keladi:

Shish: Yallig‘lanish mediatorlari (histamin, prostaglandin) ta’sirida qon tomirlari kengayadi va suyuqlik to‘qimalarga chiqadi.

Qizarish va issiqlik: Mahalliy gipermiya (qon oqimi ortishi) natijasida yuzaga keladi.

Og‘riq: Retseptorlarning yallig‘lanish mediatorlariga javoban qo‘zg‘alishi sababli.

Yiring hosil bo‘lishi: Neyrofillar va to‘qima parchalanishi natijasida.

Ushbu o‘zgarishlar natijasida to‘qimaning normal tuzilishi va funksiyasi buziladi. Shikastlangan joyda nekroz, abscess yoki yiringli fistula paydo bo‘lishi mumkin.

5. Immunitet reaksiyalari

Organizmning yiringli yallig‘lanishga javobi immun tizimning faolligi bilan bog‘liq. Quyidagi asosiy mexanizmlar ishtirok etadi:

Innate (tug‘ma) immunitet: Neyrofillar, monotsitlar, makrofaglar birinchi bo‘lib javob beradi. Ular fagotsitoz orqali mikroblarni yo‘q qilishga urinadi.

Adaptiv (qozonilgan) immunitet: T va B limfotsitlar mikroblarga xos antigenlarni tanib, maxsus antitanalar ishlab chiqaradi. Bu esa infektsiyani yo‘q qilishda muhim rol o‘ynaydi. Agar immunitet yetarli darajada faol bo‘lsa, yiringli o‘choq cheklanadi va tezda bartaraf etiladi. Ammo immunitet zaif bo‘lsa, infektsiya butun

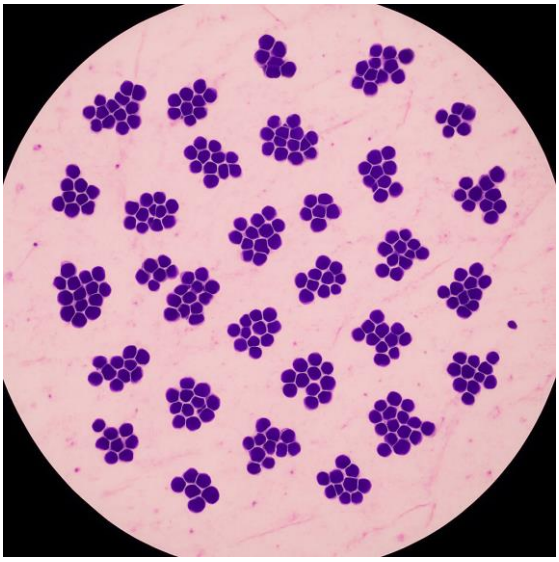
organizmga tarqalib, sepsis yoki generalizatsiyalashgan infektsiyaga olib kelishi mumkin.

III BOB: YIRINGLI YALLIG'LANISH KASALLIKLARINI KELTIRIB CHIQARUVCHI ASOSIY MIKROORGANIZMLAR

III.1.1. Staphylococcus aureus umumiy tavsifi:

Stafilokokklar – gram-musbat, sferik shakldagi bakteriyalar bo‘lib, zanjirsimon yoki uzum shingiliga o‘xshash holatda joylashadi. Staphylococcus aureus — eng patogen turi hisoblanadi.

Rasm 1



Patogenlik omillari:

Koagulaza fermenti: qon ivishini kuchaytiradi.

Gialuronidaza: to‘qimalarni yumshatadi.

Toksinlar: nekroz, og‘riq, isitma chaqiradi.

Keltirib chiqaradigan kasalliklari:

Furunkul, karbunkul, abscess, panaritiy, mastit, osteomiyelit, Yiringli yara infeksiyalari, Sepsis va endokardit (og‘ir hollarda)

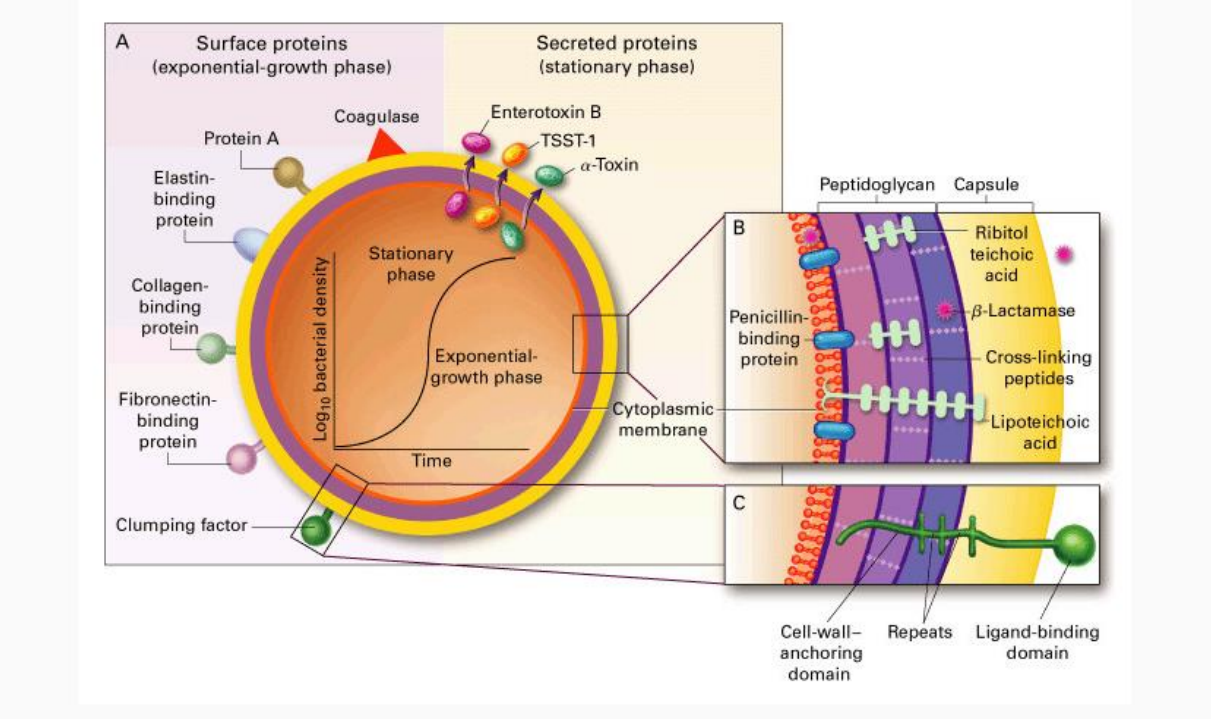
Stafilokokklar o'z ko'lami va faolligi cheklangan bo'lsa, o'tkir yiringli yallig'lanishni (flegmona) keltirib chiqaradigan bo'lsa, inson tizimiga ta'siri yanada kengroq va kuchli bo'lsa, septisemiya va piemiyaning eng xavfli shakllarini keltirib chiqaradi.[1]

1880 va 1882 yillarda nashr etilgan klinik kuzatishlar va laboratoriya tadqiqotlarining bir necha seriyalarida Ogston stafilokokk kasalligi va uning sepsis va absess shakllanishidagi rolini tasvirlab berdi. [1,2] 100 yildan ko'proq vaqt o'tgan bo’lsa-da, Staphylococcus aureus odamlar uchun ko'p qirrali va xavfli patogen bo'lib qolmoqda. Kasalxonada orttirilgan stafilokokk infektsiyalarining chastotasi barqaror o'sib bormoqda, umumiy o'lim darajasi kam o'zgargan. Ko'p dori-darmonlarga chidamli shtammlarning paydo bo'lishi tufayli ushbu infektsiyalarni davolash qiyinlashdi.

III.1.2. Stafilokokk komponentlari va mahsulotlari

S. aureus Micrococcaceae oilasining vakili (2-rasm). Mikroskopik tekshiruvda organizmdan olingan namunalarda gramm-musbat kokklar aniqlanadi (3-rasm). S. aureus boshqa stafilokokk turlaridan koloniyalarning oltin pigmentatsiyasi va koagulaza, mannitol-fermentatsiya va dezoksiribonukleaza testlarining ijobiy natijalariga ko’ra ajralib turadi.

2-rasm



Genom

Stafilokokk genomi dumaloq xromosomadan (taxminan 2800 nm), profaglar (fag genomi), plazmidlar va transpozonlardan iborat. Virulentlik va antibiotiklarga

qarshilikni boshqaradigan genlar xromosomada, shuningdek, xromosomadan tashqari elementlarda joylashgan. [6] Bu genlar ekstraxromosoma elementlari orqali stafilokokk shtammlari, turlari yoki boshqa gram-musbat bakteriya turlari o'rtasidagi farqni belgilab beradi. [7]

Hujayra devori

Stafilokokk hujayra devori og'irligi bo'yicha 50 foiz peptidoglikandan iborat. Peptidoglikan N -asetilglyukozamin va N -atsetilchumoli kislotaning 1,4-b bog'lanishlari bilan almashtiriladigan polisaxarid bo'linmalaridan iborat . Peptidoglikan zanjirlari N- asetilchumoli kislota bilan bog'langan tetrapeptid zanjirlari va S. aureus uchun xos bo'lgan pentaglisin ko'prigi bilan o'zaro bog'langan. Peptidoglikan endotoksinga o'xshash faollikka ega bo'lishi mumkin, bu makrofaglar tomonidan sitokinlarning chiqarilishini, komplementning faollashishini va trombotsitlarning agregatsiyasini rag'batlantiradi. Stafilokokk shtammlarining peptidoglikan tuzilishidagi tafovutlar tomir ichiga tarqalgan koagulyatsiyani keltirib chiqarish qobiliyatining o'zgarishiga olib kelishi mumkin. [8] Peptidoglikan bilan kovalent bog'langan ribitol teixoik kislotalar hujayra devorining asosiy tarkibiy qismidir. Lipoteixoik kislota sitoplazmatik membranada joylashgan glikolipid uchi bilan bog'langan glitserin fosfat polimeridir.

Kapsula

Ko'pchilik stafilokokklar mikrokapsulalarni ishlab chiqaradi. Aniqlangan 11 turdagi mikrokapsulyar polisaxarid serotiplaridan 5 va 8 turlari inson infektsiyalarining 75 foizini tashkil qiladi. Metitsillinga chidamli S. aureus izolyatlarining aksariyati 5-turga mansubdir. Ushbu antifagotsitik polisaxaridlardan to‘rttasining kimyoviy tarkibi, jumladan 5 va 8-turlari aniqlangan va ularning to‘rttasi ham kimyoviy jihatdan bog‘liqligi ko‘rsatilgan. [9]

Yuzaki oqsillar

Ko'pgina stafilokokk sirt oqsillari umumiy ma'lum tuzilish xususiyatlariga ega. Bu xususiyatlarga N terminalidagi sekretor signallar ketma-ketligi, sitoplazmaga

cho'zilgan musbat zaryadlangan aminokislotalar, gidrofob membranani qamrab oluvchi domen va karboksil terminalida hujayra devori bilan bog'langan hudud kiradi. Bakterial hujayra yuzasida joylashgan N terminalidagi ligand-bog'lovchi domen bu oqsillarning bir qismini adezin sifatida ishlashiga imkon beradi. [10] Protein A, bu oqsillarning prototipi, immunoglobulinning Fc qismini bog'lash qobiliyatiga asoslangan antifagotsitik xususiyatlarga ega.

Ushbu tegishli oqsillarning bir nechtasi hujayradan tashqari matritsa molekulalarini bog'laydi va yopishtiruvchi matritsa molekulalarini (MSCRAMM) taniydigan mikrobial sirt komponentlari sifatida belgilangan. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, bu oqsillar stafilokokklarning xo’jayin to'qimasida kolonizatsiya qilish qobiliyatida muhim rol o'ynaydi. [11]

Toksinlar

Stafilokokklar ta'sir qilish mexanizmlari asosida guruhlangan ko'plab toksinlarni ishlab chiqaradi. 33-nm protein-alfa toksini kabi sitotoksinlar hujayra devorida tirqish hosil bo'lishiga olib keladi va sutemizuvchilar hujayralarida yallig'lanishga qarshi o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. Natijada hujayra shikastlanishi sepsis sindromining namoyon bo'lishiga yordam beradi. [12,13] Pirogenik-toksin superantigenlari bir-biriga bog'liq bo'lib, turli darajadagi aminokislotalar ketma-ketligi homologiyasiga ega. Ular asosiy gistokompozitsiya kompleksi (MNS) II sinf oqsillari bilan bog'lanib, T-hujayralarining keng tarqalishiga va sitokinlarning tarqalishiga olib keladigan superantigen sifatida ishlaydi. [14] Enterotoksin molekulasining turli sohalari ushbu oqsillar keltirib chiqaradigan ikkita kasallik, toksik shok sindromi va oziq-ovqat zaharlanishi uchun javobgardir. [15] Kichik aminokislotalar ketma-ketligi homologiyasiga qaramay, toksik shok sindromi toksini 1 tizimli ravishda B va C enterotoksinlariga o'xshaydi. Toksik shok sindromi toksini 1 geni S. aureus izolatlarining 20-foizida topiladi. [14] Eksfoliativ toksinlar, shu jumladan A va B epidermolitik toksinlar, stafilokokkdan kuygan teri sindromida ko'rinib turganidek, terining qizarishi va ko’chishiga olib keladi. Ushbu toksinlarning ta'sir qilish mexanizmi turlicha adabiyotlarda turlicha munozarali

bo'lib qolmoqda. Panton-Valentin leykotsidin leykotsitolitik toksin bo'lib, epidemiologik jihatdan og'ir teri infektsiyalarini keltirib chiqaradi. [16]

Fermentlar va boshqa bakterial komponentlar

Stafilokokklar to'qimalarni yo'q qiladigan proteaza, lipaza va gialuronidaza kabi turli fermentlarni ishlab chiqaradi. Ushbu bakterial mahsulotlar infektsiyaning qo'shni to'qimalarga tarqalishini osonlashtirishi mumkin, ammo ularning kasallikning patogenezida roli yaxshi aniqlanmagan.

B-laktamaza penitsillinni faolsizlantiradigan fermentdir. Penitsillinni bog'laydigan oqsillar sitoplazmatik membranada joylashgan fermentlar bo'lib, hujayra devori birikmasida ishtirok etadi. [5] Penitsillinni bog'laydigan yangi protein penitsillinazaga chidamli penitsillinlar va sefalosporinlarga stafilokokk qarshiligi uchun javobgardir.

Koagulaza, protrombinni faollashtiruvchisi, fibrinogenni fibringa aylantiruvchi ferment hisoblanadi. Uning bakterial virulentlikka qo'shgan hissasi haqida ma’lumotlar ma’lum emas.

III.1.3. Virulentlikni aniqlovchi qismning genetik regulyatsiyasi

Stafilokokk genlarining turli guruhlarini ifodalashni muvofiqlashtiruvchi global tartibga soluvchi genlar aniqlangan. [17,18]. Eng ko’p o’rganilgan gen bakterial zichlikga sezuvchan oktapeptid orqali bakteriya qobig’i yuza oqsilining faoliyatini sussaytirish bilan birga ekzoprotein (hujayradan tashqari oqsil) ekspressiyasini keltirib chiqaradi [19]. Yuzaki oqsillar asosan eksponensial o'sish bosqichida sintezlanadi va ajratilgan oqsillar statsionar fazada sintezlanadi. Genlarning bu ketma-ket ifodalanishi klinik ahamiyatga ega bo'lishi mumkin. Stafilokokk infektsiyasining turli bosqichlari virulentlik determinantlarining turli panellarini talab qiladi. Infektsiyaning dastlabki bosqichlarida hujayradan tashqari matritsa molekulalarini bog'laydigan sirt oqsillarining ekspressiyasi xo’jayin to'qimalarida stafilokkokni muvaffaqiyatli kolonizatsiyasiga yordam beradi, ekzoproteinlarning sintezi esa qo'shni to'qimalarga tarqalishini ta'minlaydi. Ushbu gipoteza

hayvonlarda olib borilgan tadqiqotlar bilan dallillangan, bu tartibga soluvchi genlarning inaktivatsiyasi bakterial virulentlikni pasaytiradi. [20]

III.1.4. Stafilokokk infeksiyasiining epidemiologiyasi

Kolonizatsiya va infektsiya

Insonlar S. aureusning tabiiy rezervuaridir. Sog'lom katta kishilarning 30-50 foizida stafilokokk kolonizatsiyasi mavjud, 10-20 foizi doimiy ravishda infeksiyalangan. [21, 22] Metitsillinga sezgir va metitsillinga chidamli izolatlar doimiy tashuvchilardir. [22, 23] S. aureus bilan kolonizatsiyalangan shaxslarda boshqa infektsiyalar bilan zararlanish xavfi yuqori. Stafilokokk kolonizatsiya darajasi I-tip qandli diabed bilan og‘rigan bemorlar, vena ichiga giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchilar, [26] gemodializ o'tkazilayotgan bemorlar, [27] jarrohlik qilingan bemorlar, [28, 29] va orttirilgan immunitet tanqisligi sindromi bilan og'rigan bemorlarda yuqori [30]. Leykotsitlar faoliyatida sifat yoki miqdoriy nuqsonlari bo'lgan bemorlarda stafilokokk kasalligi xavfi ham juda yuqoridir [31].

Yuqishi

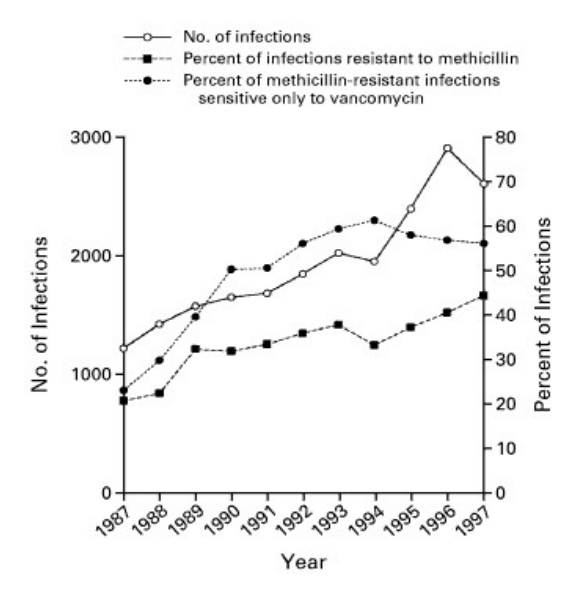
S. aureus shtammlari bilan kolonizatsiyalangan shaxslarda ushbu shtammlar bilan kasallanish xavfi yuqori. Nozokomial infektsiyaning ko'p holatlari tibbiyot xodimlarining qo'llari orqali, ular o'z rezervuaridan stafilokokklar bilan vaqtincha ifloslangandan keyin yoki infektsiyalangan bemor bilan aloqada bo'lganidan keyin yuqadi. Epidemiyalar, shuningdek, bitta uzoq muddatli tashuvchi yoki atrof-muhit manbalariga ta'sir qilish natijasida yuzaga kelishi mumkin, ammo bu uzatish usullari kamroq tarqalgan. [22,23]

S.AUREUS keltirib chiqaradigan kasalliklarining vaqtinchalik tendentsiyalari

So'nggi 20 yil ichida ham populyatsiya orasida, ham kasalxonada stafilokokk infektsiyalari soni ortdi. Ushbu tendentsiya tomir ichiga infuziyalarning ko'payishi bilan izohlanadi. [33,34] 1990 yildan 1992 yilgacha bo'lgan davrda S. aureus nozokomial pnevmoniya va jarrohlik jarohati infektsiyalarining eng ko'p

uchraydigan sababchisi bo'lib, nozokomial qon transfuziyalari infektsiyalarining ikkinchi eng keng tarqalgan sababchisidir (koagulaz-manfiy stafilokokklardan keyin) (CDC). [35] Qisman selektiv antibiotik ta’siridan kelib chiqadigan ikkinchi tendentsiya butun dunyo bo'ylab metitsillinga chidamli S. aureus keltirib chiqaradigan infektsiyalar nisbatining keskin oshganligi bilan [36, 37] . Dastlab birinchi bo’gin shifoxonalarda qayd etilgan, metitsillinga chidamli shtammlar tashqi muhitda tobora ko'proq aniqlangan. [38] 1987 yildan 1997 yilgacha bo'lgan davr uchun Milliy nozokomial infektsiyalarni nazorat qilish tizimidan olingan ma'lumotlar intensiv terapiya bo'limlarida metitsillinga chidamli S. aureus infektsiyalari soni o'sishda davom etganligini ko'rsatadi. Metitsillinga chidamli shtammlar boshqa mikroblarga qarshi vositalarga ham chidamlidir. [37] So’nggi 10 yillik CDC ma’lumoti shuni ko'rsatdiki, faqat vankomitsinga sezgir bo'lgan metitsillinga chidamli izolatlarning ulushi 1987 yildagi 22,8 foizdan 1997 yilda 56,2 foizgacha oshgan. Bu izolyatlar tez orada vankomitsinga oraliq sezuvchanlikka ega S. aureus shtammlari (glikopeptid-oraliq S. aureus) paydo bo‘lgan shtammlarning kichik guruhini tashkil qiladi [39] . Yangi molekulyar tiplash usullari metitsillinga chidamli S. aureusning epidemik, kasallik keltirib chiqaruvchi klonlarining kasalxonalarda ko’plab qayd qilinishi va turli geografik mintaqalarga tez tarqalish qobiliyatini aniqligini dalillaydi. [40,41] Ushbu klonlarning tez tarqalishi va patogenligi ularning noyob, hali aniqlanmagan virulentlik determinantlariga ega ekanligini ko'rsatadi.

3-rasm



Nazokomial infektsiyalarni nazorat qilish milliy tizimidagi intensiv terapiya bo'limlarida S. aureus infektsiyalari, (1987 yildan 1997 yilgacha).

Stafilokokk kasalligining patogenezi

S. aureus infektsiyaning patogeneziga hissa qo'shadigan komponentlar va mahsulotlarning xilma-xillikga ega. Ushbu komponentlar va mahsulotlar bir-biriga o'xshash rollarga ega va ular to'qimada yoki yakka holda harakat qilishlari mumkin. Ushbu bakterial omillarning infektsiyani rivojlanishiga qo'shgan hissasi haqida ko'p ma'lumotlar ma'lum. [14,31,42, 43] Ularning bir-biri bilan va xo'jayin omillari bilan o'zaro ta'siri va infektsiyadagi nisbiy ahamiyati haqida tadqiqotlar ancha kamroqdir.

S. aureus infektsiyasining virulentligi diqqatga sazovordir, chunki organizm burun bo'shlig'i, qo'ltiq osti, qin, xalqum yoki shikastlangan teri yuzalarini kolonizatsiya qiladi [21, 22]. Teri yoki shilliq qavat to'sig'ining buzilishi stafilokokklarning qo'shni to'qimalarga yoki qon oqimiga kirishiga imkon berganda infektsiyalar boshlanadi. Infektsiya saqlanishi yoki tarqalishi S. aureus virulentlik determinantlari va xo'jayin himoya mexanizmlari o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirga bog'liq.

Stafilokokklar uchun asosiy rezervuar bo'lgan burun bo’shlig’idagi kolonizatsiyasi biologiyasi to'liq izohlanmagan. Stafilokokk oqsili va burun bo’shlig’i uglevodlari o'rtasidagi o'zaro ta'sirni o'z ichiga olgan jarayonda kolonizatsiya qilingan muhim xo’jayin organizmi yuzasi bo'lib hisoblanadi [44, 45]. Boshqa qismlar, sekretor IgA yoki o'ziga xos stafilokokk adezinlarining roli noma'lum.

Infektsion xavf boshqa moddalar mavjudligi bilan ortadi. Elek va Conen [46] birinchi bo'lib jarroxlik choklarining infektsiya chegarasini kamaytirish darajasini o’rgandilar. INFEKTSION uchun sezuvchanlikning oshishiga bir qancha omillar yordam beradi. Chet moddasi borligida fagotsitar funktsiya jiddiy ravishda buziladi. [47] Vena ichiga yuboriladigan kateterlar kabi qurilmalar zardobning fibrinogen yoki fibronektin kabi tarkibiy qismlari bilan tezda qoplanadi, bu stafilokokklarning MSCRAMM vositachiligidagi mexanizmlar orqali yopishishiga va kolonizatsiyani yanada osonlashtiradigan glikokaliklarni ishlab chiqishga imkon beradi [48,49]. Vena ichiga yuboriladigan kateterlar ko'pincha nozokomial endokardit patogenezida ishtirok etadi. Uzoq muddatli doimiy kateterlarning kiritilishi endokarditning hayvon modeliga o'xshash nozokomial endokardit holatlariga olib keldi. Kateter yurak qopqog'ida bakterial bo'lmagan tromb hosil qilib, klapan yuzasini shikastlaydi, bu esa keyingi bakterial yopishishini osonlashtiradi [50].

Invaziv infektsiyalar

Stafilokokk bakteriemiyasi endokardit, metastatik infektsiya yoki sepsis sindromi bilan murakkablashishi mumkin. Endotelial hujayra bu patogen jarayonlarning markaziy qismidir. Bu nafaqat shikastlanish uchun potentsial maqsad, balki uning faollashishi endovaskulyar kasallikning rivojlanishiga yordam beradi. Stafilokokklar endotelial hujayralarga qattiq yopishadi va adezin-retseptorlar o'zaro ta'siri orqali bog'lanadi [51, 53]. In vitro tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, yopishtirilgandan keyin stafilokokklar endotelial hujayralar tomonidan fagotsitlanadi (4-rasm) [52, 55].

4-RASM

S. aureusning endoteliy-hujayra fagotsitozi in vitro.

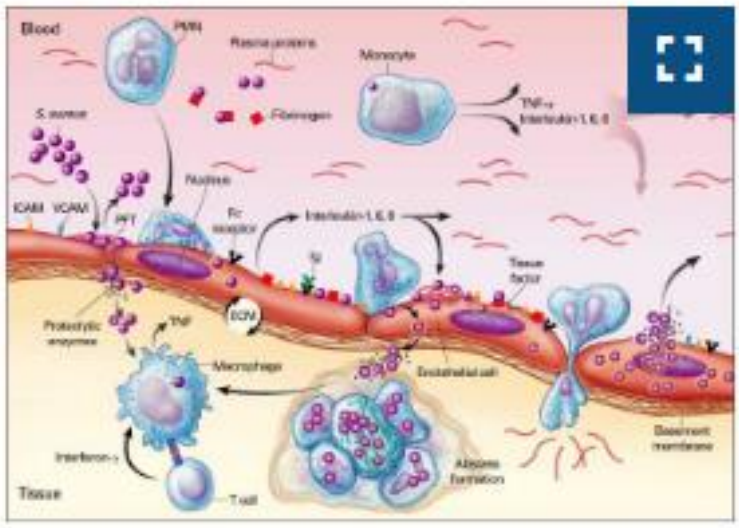
S. aureusning endoteliy-hujayra fagotsitozi in vitro.

Hujayra ichidagi muhit stafilokokklarni xo’jayin organizmi himoya mexanizmlaridan, shuningdek, antibiotiklarning bakteritsid ta'siridan himoya qiladi. Vesga va boshqalar[56]. Intraendotelial hujayra muhiti kichik koloniyali variantlarning shakllanishiga yordam berishini ko'rsatdi. Bu omillar bakterial omon qolishni kuchaytirishi va doimiy yoki takroriy infektsiyalarning rivojlanishiga yordam berishi mumkin [57].

Endokarditni keltirib chiqaradigan stafilokokk shtammlari qon zardobi qarshiligiga chidamli bo‘lib, shikastlangan va shikastlanmagan klapan yuzalariga yopishadi , trombositlar mikobiosidal oqsillarga va qo‘shni to‘qimalarga tarqalishini osonlashtiradigan ishlab chiqilgan proteolitik fermentlarga chidamli [5]. Stafilokokklarning shikastlangan klapan yuzalarida hosil bo'lgan trombotsit-fibrin trombiga yopishishi MSCRAMM oqsillarining ta'sirlangan matritsa molekulalariga yopishishini o'z ichiga olishi mumkin. Stafilokokk endokardit ham shikastlanmagan klapanlarda paydo bo'ladi. S. aureus tomonidan endotelial hujayralarni ishg'ol qilish o'simliklarning shakllanishiga yordam beradigan to'qima

omilining ifodasini o'z ichiga olgan hujayra o'zgarishlarini boshlashi mumkin (5-rasm) [52, 53, 55, 60, 61]

5-RASM



To'qimalarning stafilokokk invaziyasining patogenezi.

To'qimalarning stafilokokk invaziyasining patogenezi.

Endovaskulyar to'qimalarni bosib olish qobiliyati boshqa to'qimalarga tarqalishini ham qo'llab-quvvatlaydi. S. aureusning to‘qima tropizmini faqat qon oqimining xususiyatlari asosida tushuntirib bo‘lmaydi. MSCRAMM endovaskulyar shikastlanishlar mavjud bo'lganda, to'qimalarni zararlay olish vositasi sifatida stafilokokklarning ochiq matritsa molekulalariga yopishishiga vositachilik qilishi mumkin. Shu bilan bir qatorda, stafilokokklar endoteliyni bevosita bog'lashi mumkin. MSCRAMM ning potentsial roli kollagenni bog'laydigan oqsil bilan eng yaxshi ta’minlangan. Uning mavjudligi hayvonlarda suyaklar va bo'g'imlarning infektsiyasini osonlashtiradi [62].

Septik shokga olib keladigan hujayra hodisalari stafilokokk infektsiyasi va gramm-manfiy bakteriyalar bilan infektsiyaga o'xshaydi. Ikkala holatda ham monotsitlar va makrofaglar markaziy rol o'ynaydi, ammo polimorf yadroli leykotsitlar,

endotelial hujayralar va trombotsitlar ham muhim rol o'ynaydi. Monotsitlar stafilokokklar, peptidoglikan yoki lipoteyixoik kislota bilan aloqa qilgandan so'ng to’qima nekrozi omili va interleykin-1, interleykin-6 va interleykin-8ni chiqaradi [63, 64]. Bundan farqli o'laroq, interleykin-1 va interleykin-6 ning endotelial hujayralar tomonidan ishlab chiqilishi bakterial fagotsitozni talab qiladi [65]. Sitokin va hujayra faollashuvi natijasida komplement va koagulyatsiya yo'llari faollashadi, araxidon kislotasi metabollanadi va trombotsitlarni faollashtiruvchi omil ishlab chiqariladi. Bu hodisalar, o'z navbatida, isitma, gipotenziya, kapillyar qon ketishi, tarqalgan intravaskulyar koagulopatiya, miyokard funktsiyasining depressiyasi va ko'p organ disfunktsiyasini keltirib chiqaradi. Bir nechta stafilokokk komponentlari sepsis sindromini boshlashga qodir [66]. Peptidoglikan, ayniqsa, lipoteixoik kislota bilan birlashganda, sepsisning hayvonlar modellarida endotoksinning ko'pgina fiziologik ta‘sir tjavoblarini takrorlaydi [67, 68]. Alfa toksinining o'zi hayvonlar modellarida sepsisning ko'plab turlari, jumladan, gipotenziya, trombotsitopeniya va kislorodning kamayishi bilan takrorlanadi [12].

Toksin bilan bog'liq kasallik

Pirogenik-toksin superantigenlari hayot uchun xavfli kasallikni keltirib chiqaradi, bu esa yuqori isitma, shok, kapillyar qon ketishi va ko'p organ disfunktsiyasining tez boshlanishi bilan tavsiflanadi. Superantigenlar T-hujayra mitogenlari bo'lib, ular to'g'ridan - to'g'ri MNS II sinf molekulalarining o'zgarmas hududlari bilan bog'lanib, hujayra ichidagi oqsillarni qabul qilish va hazm qilishni va antigen taqdim etuvchi hujayralar tomonidan keyingi peptid xosil bo’lishini chetlab o'tadi. Keyin MNS bilan bog'langan superantigenlar T-hujayra-retseptorlari b zanjirining o'zgaruvchan mintaqasi tarkibiga ko'ra T hujayralariga biriktiriladi. Toksik shok sindromi toksin 1 barcha o'zgaruvchan mintaqadagi b2-musbat T hujayralarini bog'laydi, bu klonal T hujayralarining kengayishiga olib keladi (qayta ishlangan antigenler uchun T hujayralarining 0,01 foizi bilan solishtirganda dam T hujayralarining 5 dan 20 foizigacha), bu makrofaglar va T hujayralari tomonidan

sitokinlarning massiv chiqishiga olib keladi. Bu sitokinlar toksik shok sindromiga vositachilik qiladi, ularning patofiziologiyasi endotoksin shokiga taqlid qiladi. Ikkala sindromda ham bakterial mahsulotlar ortiqcha miqdordagi sitokinlarning chiqarilishiga olib keladi, bu esa keyinchalik to'qimalarning shikastlanishiga olib keladi [14, 66, 69].

Organizmning infektsiyaga javobi

Stafilokokk kasalligining tipik patologik topilmasi absess shakllanishi hisoblanadi. Leykotsitlar S. aureus infektsiyasiga qarshi asosiy himoya hisoblanadi [70] . Leykotsitlarning infektsiya joyiga ko'chishi endotelial hujayralardagi adgezyon molekulalarining tartibga solinishi natijasida yuzaga keladi. Ushbu sitokin vositachiligidagi jarayon bakteriyalar va to'qimalarga asoslangan makrofaglar tomonidan qo'zg'atiladi. Infektsiyadan so'ng, sitokinlar birinchi navbatda tomirlar ichida yig'ladi, yallig'lanish hujayralari infektsiya joylariga ko'chib o'tishi bilan to'qimalarga tarqaladi [71]. S. aureus - infektsiyalangan endotelial hujayralar, shuningdek, hujayralararo adgezyon molekulasi 1 (CD54), qon tomir-hujayra yopishish molekulasi 1 (CD106) va MNS sinf I molekulalarini ifodalaydi va ehtimol bu jarayonga hissa qo'shadi (5-rasm) [72]. Hujayralararo adgezyon molekulasi 1ga ega bo'lmagan genetik jihatdan manipulyatsiya qilingan sichqonlarda leykotsitlar migratsiyasida nuqson bor, bu o'limning oshishiga olib keladi, ammo ular oddiy sichqonlarga qaraganda kamroq og'ir stafilokokk infektsiyalariga ega, ehtimol leykotsitlar vositachiligida zararning kamayishi sabab bo'ladi [73]. Kapsula, peptidoglikan yoki komplementga qarshi qaratilgan opsonizatsiya qiluvchi antitanalarning mavjudligi in vitro fagotsitozni osonlashtiradi [9,74,75]. Antitananing in vivo roli unchalik aniq emas, chunki antistafilokokk antitanalarning titri infektsiyadan himoyalanish bilan bog'liq emas, toksik shok sindromi hollari bundan mustasno, bunda toksik shok sindromiga qarshi toksin 1 mavjudligi himoya qiladi [76, 77]. Hozirgi vaqtda qaysi stafilokokk komponentlari keyingi infektsiyadan himoya qilishga qodirligi ma'lum emas.

S. aureus sabab bo'lgan kasalliklar

S. aureus infektsiyasi teri, yumshoq to'qimalar, nafas olish, suyak, bo'g'im va endovaskulyar kasalliklarning asosiy sababidir. Quyidagi tadqiqotlar hayot uchun xavfli stafilokokk infektsiyalari bilan cheklangan. Ushbu infektsiyalarning aksariyati infektsiya uchun bir nechta xavf omillari bo'lgan odamlarda uchraydi [78].

Bakteremiya

So'nggi 15 yil ichida o'zgarmagan stafilokokk bakteriemiyasidan o'limning umumiy darajasi 11 foizdan 43 foizgacha yetib bormoqda [79]. O'lim darajasining oshishi bilan bog'liq bo'lgan omillarga 50 yoshdan oshgan yosh, olib tashlanmaydigan infektsiya o'choqlari va jiddiy yurak, nevrologik yoki nafas olish kasalliklari kiradi. Metitsillinga chidamli shtammlar keltirib chiqaradigan bakteriemiya o'limning oshishi bilan bog'liq emas. O'tkir fiziologiya va surunkali salomatlikni baholash (APACHE II) ko'rsatkichining bir kun oldin S. aureus bakteriemiyasi kunigacha bo'lgan o'zgarishi yaqinda klinik kechish va natijalarni bashorat qilish uchun aniqlandi [80]. Stafilokokk bakteriemiyasidan kelib chiqadigan asoratlarning chastotasi yuqori bo'lib, 11 dan 53 foizgacha. Bakteremiya bilan og'rigan bemorlarning 31 foizida endokardit belgilari bo'lmaganida metastatik infektsiya mavjudligi isbotlangan [61, 79, 81-83].

Bakteremik infektsiyalarning ortib borayotgan foizi kateterizatsiya bilan bog'liq [34]. Asoratlanish darajasi kateter bilan bog'liq infektsiyalar uchun bakteriemiyaning barcha holatlariga qaraganda past (24 foiz), umumiy o'lim darajasi 15 foiz ni tashkil qiladi [83]. Kateter olib tashlanganidan keyin 72 soatdan ortiq davom etadigan bakteriemiya yoki isitma bilan og'rigan bemorlarda asoratlar xavfi oshishi mumkin [84]. Klinik ko'rsatkichlar asosida hisoblangan kateterli bemorlarda endokardit bilan kasallanish darajasi ham past bo'lib, 0 dan 18 foizgacha [83]. Biroq, ba'zi tadqiqotlar endokardit bilan kasallanish darajasi yuqoriroq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. Espersen va Frimodt-Moller [85] S. aureus endokarditi tashxisi otopsiyada qo'yilganligini va ularning seriyasidagi

bemorlarning 55 foizida (119 tadan 65 tasida) klinik shubha yo'qligini ma'lum qildi. Transezofageal ekokardiyografi yordamida, Fowler va boshqalar [86]. yaqinda stafilokokk bakteriemiyasi bo'lgan tanlangan bemorlarning 25 foizida (103 tadan 26 tasi) va kateter bilan kasallanganlarning 23 foizida (69 tadan 16 tasida) klinik yoki ko'krak sohasi ekokardiyografiyasi aniqlanmaganda transezofagial ekokardiyografik endokardit borligini aniqladi.

Endokardit

S. aureus endokarditlari bilan kasallanish ko'paydi va hozirda 25-35 foizni tashkil qiladi [81,87]. Bu vena ichiga giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchilarda, keksa bemorlarda, protez klapanlari bo'lgan bemorlarda va kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda uchraydi. Barcha to'rtta guruhda dastlabki ko'rinish faqat isitma va bezovtalik bilan cheklanishi mumkin, bu esa tashxisni qiyinlashtiradi. Kamroq virulent patogenlar keltirib chiqaradigan endokarditdan farqli o'laroq, S. aureus endokarditi tez boshlanishi, yuqori isitma, oddiy yurak klapanlarining tez-tez zararlanishi va kasallikning dastlabki belgilarida jismoniy stigmatlarning yo'qligi bilan tavsiflanadi [88]. Bir tadqiqotda, shoshilinch tibbiy yordam bo'limida baholangan vena ichiga yuborilgan febril giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchilarning 13 foizi endokardit bilan kasallangan va mavjud klinik yoki laboratoriya ma'lumotlari asosida tashxisni oldindan aytib bo'lmaydi [89].

Vena ichiga giyohvand moddalarni iste'mol qilish bilan bog'liq bo'lgan endokardit holatlarida kasallik ko'pincha o'ng tomonda bo'ladi, bemorlar yosh, o'lim darajasi past va bemorlarning ko'pchiligida oldingi klapan kasalliklari mavjud emas. Odamning immunitet tanqisligi virusi (OIV) infektsiyasi bilan bog'liq rivojlangan kasalligi bo'lgan vena ichiga giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchilar uchun prognoz OIV infektsiyasi bo'lmaganlarga qaraganda yomonroqdir [90]. Giyohvand moddalarni iste'mol qilish bilan bog'liq bo'lmagan endokardit holatlarida kasallik ko'pincha chap tomonda bo'ladi, bemorlar yoshi kattaroq, o'lim darajasi yuqori (20 dan 44 foizgacha) va kasallik odatda ilgari shikastlangan yurak

klapanlarini o'z ichiga oladi [61, 81, 88]. Bir tekshiruvda chap tomonlama S. aureus endokarditining embolik va nevrologik asoratlari 50 foizni tashkil etdi [88].

S. aureus nozokomial va protez-klapanli endokarditlarda eng ko'p uchraydigan qo'zg'atuvchilardan biri bo'lib, intravaskulyar kateterlar esa bakterial infeksiyaning eng ko'p manbai hisoblanadi. Nozokomial endokarditning o'lim darajasi, qo'zg'atuvchidan qat'i nazar, 40-56 foizni tashkil qiladi va patogen S. aureus bo'lsa, bu ko'rsatkich bundan ham yuqori bo'ladi [91]. Ushbu holatlarning ko'pchiligida tashxis boshqa holatlar yoki antibiotiklarni qabul qilish bilan izohlanadi. Protez-klapanli endokardit, ayniqsa operatsiyadan keyingi dastlabki davrda, ko'pincha fulminant bo'lib, miokard absesslarining shakllanishi va klapan yetishmovchiligining rivojlanishi bilan tavsiflanadi. Fang va boshqalar [92]. nozokomial bakteriemiyaga ega protez klapanlari bo'lgan bemorlarda endokarditning 43 foizini qayd etdi. Eng keng tarqalgan patogen S. aureus edi.

Metastatik infektsiyalar

S. aureus alohida joylarga, jumladan, suyaklar, bo'g'imlar, buyraklar va o'pkalarga tarqalish tendentsiyasiga ega [78,82,88]. Ushbu joylarda yiringli ajralmalar yig‘ilishi takroriy infektsiyalar uchun potentsial o'choq bo'lib xizmat qiladi [78]. Tegishli terapiyaga qaramay, doimiy isitma bilan og'rigan bemorlarda yiringli o’choqlar mavjudligini tekshirish kerak.

SEPSIS

Bakteremik yoki mahalliy infektsiyalarning ozchiligi sepsisga o'tadi. Sepsis uchun xavf omillari orasida keksa yosh, immunosupressiya, kimyoterapiya va invaziv muolajalar mavjud. Stafilokokk sepsisning namoyon bo'lishi gram-manfiy sepsisga o'xshaydi, isitma, gipotenziya, taxikardiya va taxipnoe. S. aureus sepsis holatlarida eng ko'p uchraydigan gram-musbat patogenlardan biridir [66]. Og'ir holatlar ko'p organ disfunktsiyasi, tarqalgan intravaskulyar koagulyatsiya, laktoatsidoz va o'limga olib keladi [66]. Gram-musbat va gramm-manfiy sepsisda aylanma o'sma nekrozi omili , interleykin-1 va interleykin-6 darajalari natijani bashorat qiladi [93].

Toksik shok sindromi

Stafilokokk toksik shok sindromi 1980-1981 yillarda ko'p hollarda hayz paytida foydalanish uchun superabsorbent tamponlarni joriy etish bilan bog'liq bo'lgan davrda mashhur bo'ldi. Kasallik fulminant boshlanishi bilan xarakterlanadi, ko'pincha ilgari sog'lom odamlarda tashxis yuqori isitma, keyinchalik qipiqlashish bilan kechadigan eritematoz toshmalar, gipotenziya va ko'p a'zolarning shikastlanishini o'z ichiga olgan klinik ma'lumotlarga asoslanadi. Muqobil diagnostika, jumladan, Rokki tog'li dog'li isitma, streptokokkli yallig‘lanish va leptospirozni istisno qilish kerak. Toksik shok sindromi ko'pincha infektsiya emas, balki kolonizatsiya joyidan rivojlanadi [94].

Toksik shok sindromi toksin 1 hayz ko'rish bilan bog'liq bo'lgan sindromning 90 foizdan ko'prog'ini tashkil qilsa-da, boshqa enterotoksinlar hayz ko'rish bilan bog'liq bo'lmagan holatlarning 50 foizini tashkil qiladi. Menstrual bo'lmagan holatlar ko'paydi va hozirda barcha holatlarning uchdan bir qismini tashkil qiladi. Ushbu hayz ko'rmagan holatlar mahalliy infektsiyalar, jarrohlik yoki hasharotlar chaqishi bilan bog'liqdir. Nomenstruall toksik shok sindromi bo'lgan bemorlarda hayz ko'rish toksik shok sindromi bo'lganlarga qaraganda o'lim darajasi yuqori [76].

Antimikrobiyal vositalarga qarshilik mexanizmlari

Penitsillin b-laktam halqasini gidrolizlovchi serin proteaza bo'lgan b-laktamaza tomonidan inaktivlanadi. Izolyatsiyalarning 5 foizdan kamrog'i penitsillinga sezgir bo'lib qoladi.

Metitsillinga qarshilik barcha penitsillinazaga chidamli penitsillinlar va sefalosporinlarga qarshilik ko'rsatadi. Ushbu yuqori darajadagi qarshilik penitsillinni bog'laydigan protein 2a ni kodlaydigan mec genining mavjudligini talab qiladi [95]. Mec genlari, ehtimol, stafilokokklarning boshqa turlaridan kelib chiqqan [96]. Ko'pgina metitsillinga chidamli shtammlar cheklangan miqdordagi klonlarning avlodi bo'lib ko'rinsa-da, ba'zilari kelib chiqishi bo'yicha multiklonal bo'lib ko'rinadi, bu esa mek DNKning gorizontal uzatilishini ko'rsatadi [96-98]. Boshqa stafilokokk genlari, shu jumladan bla (b-

laktamaza uchun) va fem (metitsillin qarshiligi uchun zarur bo'lgan omillar uchun) qarshilik himoyasi sifatida ta'sir qiladi. Metitsillinga qarshilik ko'rsatish ko'pincha heterogendir va qarshilik fenotipini ifodalovchi bakteriya populyatsiyasining ulushi atrof-muhit sharoitlariga qarab o'zgaradi. Antimikrobiyal sezgirlik testi qarshilik fenotipini aniqlashni kuchaytirish uchun o'zgartirildi [95].

Vankomitsinga chidamli S. aureus shtammlari paydo bo'lishi mumkinligi haqida xavotirlar kuchaymoqda . Vankomitsinga chidamlilik S. haemolyticus [99] va koagulaza-salbiy turdagi klinik izolatlyarda qayd etilgan . Vankomitsinga qarshilik ko'rsatadigan enterokokk plazmidli gen S. aureus ga in vitro konyugatsiya orqali o'tkazildi [100]. So'nggi to'rtta holat hisobotida (biri Yaponiyadan va uchtasi AQShdan) vankomitsinga o'rtacha sezgirlikdagi klinik shtammlarning izolyatsiyasini hujjatlashtirgan (minimal inhibitiv konsentratsiya, millilitr uchun 8 mkg) [39,101]. Ushbu izolyatlarda qarshilik mexanizmi noma'lum, ammo enterokokklarda mavjud bo'lgan van genlari bilan bog'liq emas. Mexanizm sifatida hujayra devori sintezining kuchayishi va vankomitsinning hujayra devori sintezi joylariga etib borishiga to'sqinlik qiluvchi hujayra devoridagi o'zgarishlar taklif qilingan [39,102]. Glikopeptidlarga, shu jumladan vankomitsinga (glikopeptid-oraliq shtammlar) oraliq sezuvchanlikka ega S. aureus shtammlari uchun skrining har bir millilitrga 6 mkg vankomitsin qo'shilgan miya-yurak infuzion agar plitalari yordamida amalga oshirilishi mumkin. Sezuvchanlikni bulyonli muhitlarda o’stirish usuli bilan tasdiqlash tavsiya etiladi [103]. Vankomitsinga chidamli S. aureus shtammlari kelajakda katta terapevtik muammo tug'dirishi mumkin.

S. aureus infektsiyasini davolash

Penitsillin, agar izolyatsiya unga sezgir bo'lsa, tanlov dori bo'lib qoladi. Yarim sintetik penitsillin (nafsillin yoki oksatsillin) b-laktamaza ishlab chiqaruvchi shtammlar uchun tavsiya qilinadi. Kechiktirilgan turdagi penitsillin allergiyasi bo'lgan bemorlarda sefalosporin, masalan, sefazolin yoki sefalotin maqbul alternativ hisoblanadi. Eksperimental va klinik tadqiqotlardan olingan in vitro

ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, vankomitsin b-laktamlarga qaraganda kamroq samarali antistafilokokk dori [104,105]. Shuning uchun, allergiya tarixi bo'lgan bemorda b-laktamga muqobil sifatida vankomitsinni tanlashni diqqat bilan ko'rib chiqish kerak.

Vankomitsin metitsillinga chidamli izolatlar uchun tanlangan preparatdir. Vankomitsinni qabul qila olmaydigan bemorlar ftorxinolonlar, trimetoprim-sulfametoksazol, klindamitsin yoki minosiklin bilan davolangan. Ushbu dorilarning har biri bakteritsid terapiyasini talab qiladigan holatlarda samarali bo'lgan [95, 106]. Ular vankomitsin kabi samarali emas, chunki ular kamroq antistafilokokk faolligiga ega yoki terapiya paytida qarshilik kuchayadi [95,107]. Antistafilokokk faolligiga ega xinolonlar yaqindagina tibbiyotda paydo bo'ldi, ammo ulardan foydalanish terapiya davomida qarshilik rivojlanishi bilan ham cheklanishi mumkin. Bir qator potentsial faol dorilar, jumladan, quinupristin-dalfopristin, yangi karbapenem va mikroblarga qarshi dorilarning yangi oilasi, okszolidinonlar tekshirilmoqda [106]. Bugungi kunga qadar xabar qilingan glikopeptid-oraliq shtammlari xloramfenikol, gentamitsin, rifampisinn, trimetoprim-sulfametoksazol va tetratsiklinga o'zgaruvchan darajada sezgir bo'lgan[39, 101,103]. Glikopeptid-oraliq shtammi bilan bog'liq dastlabki holat jarrohlik debridment va ampitsillin-sulbaktam va aminoglikozid bilan davolangan[39].

Antimikrobiyal birikmalar bakteritsid faolligini oshirish yoki antimikrobiyal qarshilik rivojlanishining oldini olish uchun ishlatilgan. B-laktamlar va aminoglikozidlarning kombinatsiyasi endokarditning in vitro va hayvonlar modellarida bakteriyalarni o'ldirishni oshiradi [108]. Endokarditni davolash uchun bitta preparatni kombinatsiyalangan terapiya bilan solishtirgan klinik tadqiqotda kombinatsiyalangan terapiya qon oqimidan bakteriyalarni tezroq tozalashga olib keldi, ammo klinik natija ikkala yondashuv bilan bir xil edi [109]. Ko'pgina klinisistler, iloji bo'lsa, terapiyaning birinchi kunlarida aminoglikozidlardan foydalanadilar.

Rifampisinn yana bir kuchli antistafilokokk doridir, ammo agar u yolg'iz qo'llanilsa, qarshilik doimo rivojlanadi. Rifampisinning hayot uchun xavfli infektsiyalari bo'lgan bemorlarda qo'shimcha dori sifatida samaradorligi munozarali bo'lib qolsa-da, protez-klapanli endokarditni davolash uchun gentamitsin va vankomitsin yoki nafsillin bilan birgalikda tavsiya etiladi [110]. Rifampisin ham qarshilik rivojlanishining oldini olish maqsadida xinolonlar bilan birlashtirilgan[111].

Invaziv, hayot uchun xavfli infektsiyalar, shu jumladan endokardit, osteomielit yoki artritga olib keladigan terapiya davomiyligi to'rt hafta yoki undan ko'proq. Intravaskulyar kateter kabi infektsiyaning olinadigan o'chog'idan kelib chiqqan bakteriemiyani davolashning tegishli davomiyligi bahsli. Asoratlanish xavfi past bo'lgan infektsiyalar uchun davolashning ikki haftalik davri tavsiya etiladi (immunitet tanqisligi bo'lmagan bemorlarda klapan anomaliyalari bo'lmagan, kateterni tezda olib tashlash, bakteriemiyani tezda tozalash va metastatik infektsiyani ko'rsatmaslik bilan bog'liq kateterizatsiya natijasida yuzaga kelgan) [61, 83]. Biroq, meta-tahlil shuni ko'rsatdiki, asoratlanish darajasi past bo'lishiga qaramay, mavjud ma'lumotlar bunday bemorlarda qisqa muddatli terapiyani oqlamaydi [83]. Bundan tashqari, klinik mezonlarga tayanganligi sababli endokarditga yetarlicha tashxis qo'yilmaganligi haqida ma‘lumotlar bor [85, 86]. Ba'zi istiqbolli tadqiqotlarga qaramay, asoratlar xavfi bo'lgan bemorlarni aniqlashga yordam beradigan zardobdagi antiteixoik kislota antitanalari uchun testlar foydali bo'lmadi [31,112].

Qisqa muddatli terapiya ko'rib chiqilayotganda, transezofagial ekokardiyografiyani o'tkazish endokardit tashxisini o'tkazib yuborish ehtimolini aniq kamaytiradi, ammo metastatik yiringli o‘choqlar natijasida qaytalanuvchi infektsiyalar ehtimolini bartaraf etmaydi. Metastatik yiringli o’choqlarni rivojlanish xavfi ostida bo'lgan bemorlarni ishonchli aniqlashga yordam beradigan xavf omillari aniqlanmagan.

Bir nechta tadqiqotlarda ikki hafta davomida parenteral terapiya yoki to'rt hafta davomida og'iz orqali qabul qilingan terapiya trikuspidal-klapanli endokarditi

bo'lgan tomir ichiga giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchilarda samarali bo'lgan. Bemorlarning aksariyatida immunitet tanqisligi bo'lmagan va metitsillinga sezgir S. aureus sabab bo'lgan asoratlanmagan, trikuspid klapanli endokardit bor edi . Kechikish har ikkala rejim bilan terapiya boshlangandan so'ng darhol sodir bo'ldi. Parenteral rejim yarim sintetik penitsillin va aminoglikoziddan (har 8 soatda bir kilogramm tana vazniga 1 mg) iborat bo'lsa, og'iz orqali qabul qilish rejimi siprofloksatsinni (har 12 soatda 750 mg) Rifampisin (har 12 soatda 300 mg) bilan birlashtirgan [110, 111, 113-115]. Og'zaki rejim uzoq muddatli bostiruvchi terapiya uchun ham qo'llanilishi mumkin. Terapiya paytida mikroblarga chidamli shtammlarning paydo bo'lishi ushbu rejimni tashvishga solmoqda.

Antimikrobiyal terapiyadan tashqari, yiringli kollektsiyalarni drenajlash kerak. Chet el qurilmasi mavjudligida infektsiyalangan jihozni sterilizatsiya qilish ehtimoli past. Bir tadqiqotda Hikman kateteri bilan bog'liq infektsiyalarni kateterlarni olib tashlamasdan davolashda muvaffaqiyat darajasi 18 foizni tashkil etdi [116]. Ushbu va shunga o'xshash tadqiqotlar asosida iloji boricha qurilmani olib tashlash tavsiya etiladi. Oxirgi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, protez-klapanli endokardit bilan og'rigan bemorlarda klapanni almashtirish faqat tibbiy davolanishdan ko'ra yaxshiroq natija beradi [117]. Toksik shok sindromini davolash toksinning oqibatlariga qarshi qaratilgan. Davolash shok uchun suyuqlikni almashtirish, stafilokokk kolonizatsiyasi yoki infektsiyasini bartaraf etish uchun ehtiyotkorlik bilan monitoring va antibiotik terapiyasini va infektsiyalangan materialni olib tashlashni o'z ichiga oladi. Glyukokortikoidlar noaniq qiymatga ega. In vitro tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, antienterotoksin antitanalarining yuqori titrlari bo'lgan tomir ichiga immun globulinni qo'llash enterotoksinlar tomonidan T-hujayralarini stimulyatsiya qilishni oldini oladi, bu immun globulinning toksik shok sindromini davolashda rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi [118].

Stafilokokk kasalligining oldini olish

Yuqori xavfli guruhlarda stafilokokk kolonizatsiyasini yo'q qilish uchun topikal vositalardan foydalanish, masalan, gemodializ yoki jarrohlik amaliyotini o'tkazadigan bemorlarda keyingi infektsiyalar chastotasini kamaytirishi ko'rsatilgan [27]. Mupirosin, RNK va oqsil sinteziga to’sqinlik qiluvchi topikal antistafilokokk agenti, tashuvchilarda burun kolonizatsiyasini yo'q qiladi va yara infektsiyalari chastotasini kamaytirishi mumkin [24, 119]. Bugungi kunga qadar mupirotsinga qarshilik rivojlanishi cheklangan bo'lsa-da, preparatni uzoq muddat qo'llash qarshilik bilan bog'liq [120].

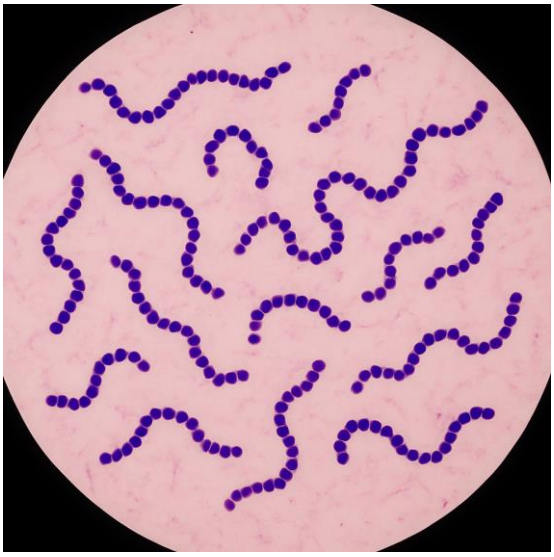
Kapsulyar polisakkarid-oqsil konjugati antistafilokokk vaktsinasi in vitro fagotsitozni yaxshilagan va stafilokokk infektsiyasining, shu jumladan endokarditning eksperimental modellarida omon qolishni yaxshilagan [121,122]. Balaban va boshqalar teri infektsiyasining eksperimental modelida stafilokokk ekzoproteinlarining ekspressiyasini tartibga solishda ishtirok etuvchi agr -kodlangan oqsil bo'lgan RNAIII-faollashtiruvchi oqsil bilan immunizatsiya himoya ekanligini ko'rsatdi [123] . Boshqa potentsial yondashuvlar stafilokokk kasalligi patogenezida rol o'ynaydigan oqsillarni o'z ichiga olgan ko'p komponentli vaktsinalarni ishlab chiqishni o'z ichiga oladi.

Hozirgi vaqtda infektsiya tarqalishining oldini olish infektsiyani nazorat qilishning tegishli tamoyillarini qo'llashga tayanadi. Ushbu yondashuvlar stafilokokk infektsiyasining nozokomial tarqalishini kamaytirishda samarali bo'ldi. Glikopeptid-oraliq yoki vankomitsinga chidamli S. aureus shtammlari bilan kolonizatsiyalangan sub'ektlarni izolyatsiya qilish bo'yicha ko'rsatmalar yaqinda nashr etilgan[124,125].

III.2.1. Streptococcus pyogenes umumiy tavsifi.

Beta-gemolitik A guruhi streptokokki. Gram-musbat, juft yoki zanjirsimon joylashgan bakteriya.

6-RASM



Streptococcus pyogenes , shuningdek, A guruhi Streptokoki (AGS) sifatida ham tanilgan, insonning obligad patogeni bo'lib, asimptomatik infektsiyalar va faringit va impetigo (invaziv bo'lmagan kasallik) kabi yengil kasalliklardan tortib, o'ta og'ir va o'limli yurak infektsiyalari (invaziv infektsiyalar) kabi keng ko'lamli klinik ko'rinish va asoratlarni keltirib chiqarishi mumkin. Buyrak kasalliklar yoki poststreptokokk glomerulonefrit [126], nekrozli fasiit yoki streptokokk toksik shok sindromi (STTS) bilan og'rigan bemorda AGSni har qanday normal steril joydan laboratoriya izolyatsiyasi sifatida tavsiflangan invaziv infektsiya (iAGS) kamdan-kam uchraydi, ammo sepsis, STSS, murakkab pnevmoniya, meningit, chuqur absess, meningit, kabi kasalliklarga olib kelishi mumkin. Potentsial o'limga olib keladigan nekrotizan fasiit [127], erta davolanishni boshlash uchun yuqori shubha indeksini talab qiladi. So'nggi o'n yil ichida ko'plab mamlakatlarda bolalarda iAGS kasalligining ko'payishi qayd etilgan [129-131] .

Epidemiologiya

Bolalarda og'ir kasallik xavfi yuqori bo'lishi mumkin. Pediatrik yosh guruhida infektsiyaning ko'payishi va kasallanish darajasi bolalarda, ayniqsa 10 yoshgacha bo'lgan bolalarda iAGS xabarnomalarining ko'payishiga olib keldi [129-132] . COVID-19 pandemiya yillarida respirator infektsiyalar, shu jumladan AGS,

blokirovka, ijtimoiy masofa va niqoblardan foydalanish [133] tufayli keskin kamaygan bo'lsa ham, Evropada yaqinda o'sish kuzatildi [130-132] . 2022 yil dekabr oyi boshida Birlashgan Qirollikning Sog'liqni saqlash xavfsizligi agentligi (UKHSA) AGS tonzillit, qizil bo‘richa va bir vaqtning o'zida yuqori kasallanish va o'limga olib keladigan AGS infektsiyalarining noodatiy holatlari bo'yicha kuzatuv hisobotini e'lon qildi va ota-onalar va klinisistlarni bolalar orasida AGS bilan kasallanishning yuqori darajasi haqida ogohlantirdi [131] . Evropaning boshqa mamlakatlari, shu jumladan Ispaniya ham AGS infeksiyalari [30,131,133] ko'payishi va og'irligining o'xshash tashvishlari haqida xabar berishmoqda .

Nafas olish yo'llari va teri iAGS uchun kirishning ikkita asosiy portalidir [128]. IAGS bilan bog'liq keng tarqalgan xavf omillari mavjud. Kasallikning boshlanishi va rivojlanishi juda tez sodir bo'lishi mumkin, ayniqsa yosh bolalar va qariyalarda, yondosh kasalliklar (qandli diabet yoki yurak-qon tomir kasalliklari), immuniteti zaif, spirtli ichimliklarni suiiste'mol qilish, tomir ichiga giyohvand moddalarni iste'mol qiluvchilar, homilador ayollar va oldingi suvchechak infektsiyasi bo'lgan bemorlarda o'lim darajasi yuqori [126, 136]. Uy xo'jaliklari aholisi soni va turar-joylarning haddan tashqari ko'pligi kabi ekologik omillar ham AGS [126] bilan bog'liq. Yo'ldosh respirator virusli infektsiya, ayniqsa, bolalarda iAGS kasalligi va og'irligida rol o'ynashi mumkin. Ta'kidlash joizki, 1918 yilgi gripp pandemiyasi davrida streptokokk superinfektsiyalari o'limning muhim sabablari bo'lgan, ular Streptococcus pneumoniae bilan bir qatorda AGSni ham o'z ichiga oladi [136]. GAZ tashuvchisi doimiy ravishda uzatish bilan bog'liq emas, garchi bolalarda, shuningdek, Ispaniyada [137, 139] ko'proq virulent shtammlar bilan vaqti-vaqti bilan epidemiyalar qayd etilgan. Epidemiya paytida AGS ning yopiq populyatsiyaga tez va samarali ravishda uzatilishi invaziv infektsiyaning kuchayishiga olib kelishi mumkin va GAZ uzatilishini nazorat qilish uchun aralashuv zarurligini ko'rsatishi mumkin.

Kasallik va zo'ravonlikning ortishi ustun shtammlar bilan bog'liq emas. Ispaniyada iAGS kasalligining mikrobiologiyasi va epidemiologiyasi bo'yicha eng katta

tadqiqotda Villalón va boshqalar eng keng tarqalgan emm turlari emm1, emmm89, emm3 va emm 4 [139] ekanligini ko'rsatdi. Bolalarda Ispaniyada eng keng tarqalgan emm turi boshqa Evropa mamlakatlari [140] kabi emm1 [139, 140] bo'lgan. Garchi AGS genomidagi o'zgarishlar o'tkazuvchanlik yoki virulentlikning kuchayishiga olib kelishi mumkin bo'lsa-da, shtammlarning xilma-xilligi mavjud bo'lib, faqat ozchilik holatlari epidemiyaga bog'liq [130]. Aksincha, so'nggi paytlarda bolalarda IAGSning ko'tarilishi COVID-19 ga qarshi qat'iy profilaktika choralari bekor qilinganidan keyin respirator virusli patogenlar (asosan RSV va gripp) bilan kasallanishning mavsumiy cho'qqilari bilan bog'liq edi [133]. Bundan tashqari, ushbu izolyatsiya davrida AGS va keng tarqalgan virusli nafas yo'llarining infektsiyalariga nisbatan o'ziga xos immunitetning yo'qligi yosh bolalarni yuqori ko'rsatkichlarga va ta'sir qilishdan keyin yanada og'ir infektsiyalarga moyil bo'lishi mumkin. Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, Buyuk Britaniyadagi bolalarda AGS ning 60% gacha bo'lgan virusli nafas yo'llari infektsiyasi [141].

Etiopatogenez

AGS bilan odamni yuqtirish jarayoni murakkab va ko'p omilli bo'lib, uning patogeneziga ham xo’jayin organizmi, ham bakterial omillar kiradi. Garchi sirt C-polisaxarid antigenleri Streptococcus spp. Tasniflash uchun ishlatiladi. Lancefield guruhlarida ular virulentlikda katta ishtirok etmaydilar. Aksincha, AGSda bir qancha virulentlik omillari aniqlangan. AGS ning asosiy virulentligi emm geni tomonidan kodlangan M sirt oqsili bo'lib ko'rinadi, u sezilarli immunogen va virulent xususiyatlarga ega, shu jumladan uning fagotsitozni inhibe qilish va yopishishdagi roli va to'qimalarning yo'q qilinishi va tarqalishiga olib kelishi mumkin bo'lgan yallig'lanishga qarshi javobni rag'batlantirish. AGS M oqsilini (emm) kodlovchi genning 5' uchi ketma-ketligiga qarab tasniflanadi . Hozirgacha 230 dan ortiq emm genotiplari aniqlangan. Himoya antitanalari M oqsiliga qarshi ishlab chiqarilishi mumkinligi sababli, u hozirgi kunga qadar eng xarakterli vaktsina nomzodlaridan birini ifodalaydi.

AGSning boshqa virulentlik omillari orasida gialuron kapsulasi, streptolizin O, streptolizin S, streptokokkning pirojenik A va B ekzotoksinlari va NAD glikohidrolaza NADazasi mavjud. Bakterial ekzotoksinlar II sinfdagi asosiy gistokompozitsiya kompleks molekulalari bilan bog'lanib, poliklonal T-limfotsitlar faollashuvini qo'zg'atuvchi superantingens rolini o'ynaydi, bu esa yallig'lanish proinflamatuar sitokinlarning haddan tashqari ko'payishiga va keyingi zarbaga olib keladi [126, 136].

III.2.2. AGSNING KLINIK KO'RINISHLARI

AGS asosan yosh bolalarda uchraydi. Madriddagi referal markazda o'tkazilgan katta retrospektiv tadqiqotda tashxis qo'yilgan o'rtacha yosh 48 oy edi [141]. Xuddi shunday, ispaniyalik ko'p markazli SGA bakteriemiyasining retrospektiv tadqiqotida ko'pchilik infektsiyalar 4 yoshgacha bo'lgan bolalarda, o'rtacha 24 oylik [142] bilan sodir bo'lgan. IAGSning klinik ko'rinishlari xilma-xil bo'lib, ular orasida selülit va teri osti absesslari, LOR abstsessi, pnevmoniya, osteoartikulyar infektsiya, mastoidit, nekrotizan fasiit, bakteriemiya va STTS [142]. Dastlabki alomatlar grippga o'xshash kasallik prodromini o'z ichiga oladi, bu isitma, titroq, tartibsizlik, miyalji, ko'ngil aynishi, qusish va diareya bilan tavsiflanadi. Kirish eshigi bo'lishi mumkin bo'lgan teri lezyonlarini, shu jumladan varikella vaktsinasi qo'llanilmagan sharoitlarda suvchechak lezyonlarini tanib olish muhimdir [128]. Bundan tashqari, boshida shubhali belgi skarlatiniform döküntü bo'lishi mumkin. Ko'proq noodatiy ko'rinishlarga meningit, neonatal infektsiyalar, peritonit, oshqozon-ichak va endovaskulyar infektsiyalar kiradi [128].

Qizig'i shundaki, Ispaniyada iAGSni tahlil qilish uchun (Ped-AGS-net) 2022 yil oxirida Ispaniyaning ko'p markazli tarmog'i tomonidan e'lon qilingan klasterli holatlarda, yoshga qarab siljish va pnevmoniya va plevral efüzyon bilan namoyon bo'lish, shuningdek, AGSning ICUga yotqizish sonining sezilarli darajada oshgani pandemiyadan oldingi yillarga nisbatan [142]. Ushbu tadqiqotda umumiy o'lim darajasi 1, 8% ni tashkil etdi [134]. Nashr etilgan seriyalarga asoslanib, o'lim darajasi 0-8% [128] oralig'ida bo'lib, kattalarda kuzatilganidan pastroqdir [130].

Dastlabki klinik ko'rinishlarning o'ziga xos bo'lmagan belgilari va alomatlari va bolalarda AGS ning tez kechishi tufayli erta davolanishni boshlash, shu jumladan nekrotizan fasiit mavjud bo'lganda tezkor va agressiv jarrohlik yo'li bilan tozalashni boshlash uchun shubhaning yuqori ko'rsatkichi majburiydir [128, 136]. Antibiotik terapiyasi invaziv bo'lmagan va AGS infektsiyasini davolash uchun asosiy tosh bo'lib qolmoqda [136]. GAS universal sezgirligicha qolmoqda b-laktam antibiotiklari. Agar penitsillinga allergiyasi bo'lgan bemorlarda AGS uchun empirik terapiya uchun makrolidlarni qo'llashdan qochish kerak, chunki makrolidga qarshilik ko'pincha takroriy infektsiyaga, davolanishning muvaffaqiyatsizligiga va bemorning yomon natijalariga olib keladi va vankomitsinga afzallik beriladi. Linezolid va daptomitsin in vitro faoldir, ammo invaziv GAS infektsiyalarini davolashda klinik tajriba cheklangan [136]. Ayniqsa, nekrotizan fasiit, STTS yoki SGA tomonidan toksin ishlab chiqarishning klinik belgilari (toshma, oshqozon-ichak belgilari, gemodinamik beqarorlik) bo'lsa, klindamitsin yoki linezolid kabi antitoksin antibiotiklarini qo'shish tavsiya etiladi [126]. Qo'shimcha klindamitsinning optimal davomiyligi noaniq, chunki ma'lumotlar cheklangan, lekin kamida 3 dan 5 kungacha tavsiya etiladi [136].

Makrolidlarga qarshilik Ispaniyada bir xil shahardagi mahalliy farqlarga qaramay o'zgaruvchan bo'lsa-da va ba'zi joylarda tez-tez uchraydi, umumiy tarqalish kamayib bormoqda, ammo baribir sezilarli. 13 yil davomida tahlil qilingan 2000 ga yaqin AGS izolatlarining Ispaniyada o'tkazilgan yirik kuzatuv tadqiqotida eritromitsinga qarshilikning tarqalishi 8,9% ni tashkil etdi, klindamitsinga qarshilik esa pastligicha qolmoqda, taxminan 4% [139]. Ba'zi sharoitlarda klindamitsin qarshiligi ortib borayotganligi sababli, klinisistlar qo'shimcha davolash uchun klindamitsindan foydalanganda sezuvchanlik testini buyurishlari kerak. Invaziv GAS infektsiyalarida klindamitsin qarshiligining ta'siri noaniqligicha qolmoqda. Sichqoncha modeli klindamitsinning inhibitiv kontsentratsiyasi teri lezyonlari hajmini va virulentlik omillarining faolligini hatto klindamitsinga chidamli GAS shtammlarida ham kamaytirganligini aniqladi [136]. Shunga qaramay, bu

holatlarda linezolid variant bo'lib, klinik amaliyotda klindamitsin o'rniga yordamchi vosita sifatida keng qo'llanila boshlandi [128, 136].

Bundan tashqari, vena ichiga polivalent immunoglobulinni qo'llash AGSning og'ir holatlarida ishtirok etgan ekzotoksinlarni zararsizlantirish uchun va yallig'lanishga qarshi bosqichning immunomodulyatori sifatida ko'rib chiqilishi kerak [128].

Ikkilamchi holatlarning oldini olish juda muhimdir. Oldinga katta qadam bu varikella vaktsinasining yuqori qamrovini saqlab qolish va bolalarda universal grippga qarshi emlashni o'z ichiga oladi. Ispaniyaning ba'zi mintaqalarida bolalarda grippga qarshi emlashni kiritish bolalarda AGS muammosiga qarshi kurashda katta muvaffaqiyatdir. GAS ning yopiq populyatsiyaga tez va samarali tarzda tarqalishi bilan birga zaif bemorlar, shu jumladan bolalar, shuningdek, ona va yangi tug'ilgan juftliklar uchun zudlik bilan xabardor qilish va kontaktlarni baholash va maqsadli profilaktika qilish muhimligini ta'kidlash kerak [136]. Bundan tashqari, aylanma klonlarning xususiyatlarini va evolyutsiyasini aniqlash uchun AGS shtammlarining doimiy mikrobiologik kuzatuvi kuzatilishi kerak.

III.3.1 Pseudomonas aeruginosa umumiy tavsifi:

Gram-manfiy tayoqcha, aerob. Juda chidamli va shartli pathogen (opportunistik pathogen) hisoblanadi.

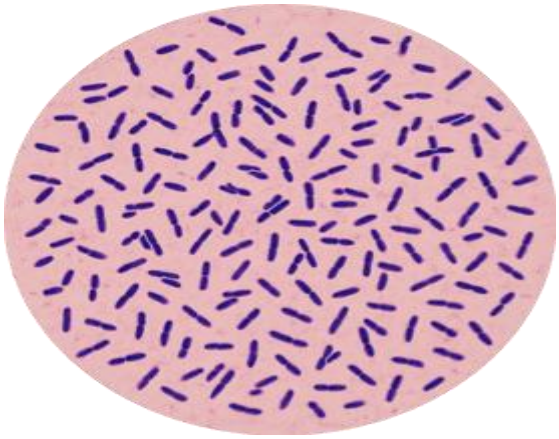
O‘ziga xosligi:

Ko‘k-yashil pigment ishlab chiqaradi (piotsianin)

Bioplyonka hosil qiladi

Ko‘pchilik antibiotiklarga chidamli

7-RASM



Pseudomonas aeruginosa sog‘liqni saqlash tizimidagi infeksiyalar, ayniqsa reanimatsiya va intensiv terapiya bo‘limlarida, eng ko‘p uchraydigan va muammo tug‘diruvchi patogenlardan biri hisoblanadi. Ushbu mikroorganizmdan kelib chiqadigan infeksiyalar sog‘liqni saqlash bilan bog‘liq pnevmoniya, surunkali obstruktiv o‘pka kasalligi (KOAH) yoki kist fibroziga (KF) chalingan bemorlar orasida yuqori kasallanish darajasi hamda o‘lim ko‘rsatkichlari bilan bog‘liq [144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151]. Shuning uchun u Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan antibiotiklarga chidamli bakteriyalarning ustuvor ro‘yxatida “tanqidiy darajadagi xavf” toifasiga kiritilgan bo‘lib, bu patogenlarga qarshi samarali yangi antibiotiklarni ishlab chiqish dolzarb muammo sifatida ko‘rilmoqda[153,154].

Ko‘p yo‘nalishda faoliyat yurituvchi opportunistik mikroorganizmlardan biri sifatida Pseudomonas aeruginosa nafaqat o’tkir, balki surunkali turdagi infeksiyalarni ham yuzaga keltirish salohiyatiga ega. Uning patogenlik xususiyatlari ushbu bakteriya genomida mavjud bo‘lgan turli xil viruslilik omillari va antibiotiklarga qarshilik genlarining keng va o‘zgaruvchan to‘plamiga asoslanadi. Bu esa unga metabolik jihatdan yuqori darajada moslashuvchan bo‘lish, hamda turli muhit sharoitlariga, xususan, mezbon organizmning immun javobiga moslashish imkonini beradi [144, 155, 156]. P. aeruginosa - mezbonlarning o'zaro ta'siri hali ham yaxshi tushunilmagan, bu samarali terapiya va vaktsinalarni ishlab chiqishni qiyinlashtiradi. Yaqinda ko'rib chiqilganidek, yarim asrlik tadqiqot harakatlariga qaramay, ushbu infektsiyalarning oldini olish uchun hali ham vaktsinalar mavjud emas [158]. CF bemorlari bolalik davrida ham P. aeruginosa , ham oltin stafilokokklar tomonidan kolonizatsiya qilingan bo'lsa , balog'at yoshida P. aeruginosa ustunlik qiladi, bu o'pka funktsiyasining pasayishiga yordam beradi [159, 160]. CF havo yo'lida P. aeruginosa davom etishining sabablari ko'p omilli bo'lib, patogen xususiyatlari va surunkali infektsiyalarning rivojlanishiga imkon beruvchi xo’jayin organizmi omillari o'rtasidagi munosabatlar juda murakkab [156]. Shunga qaramay, CF muhiti P. aeruginosa ga ko'plab

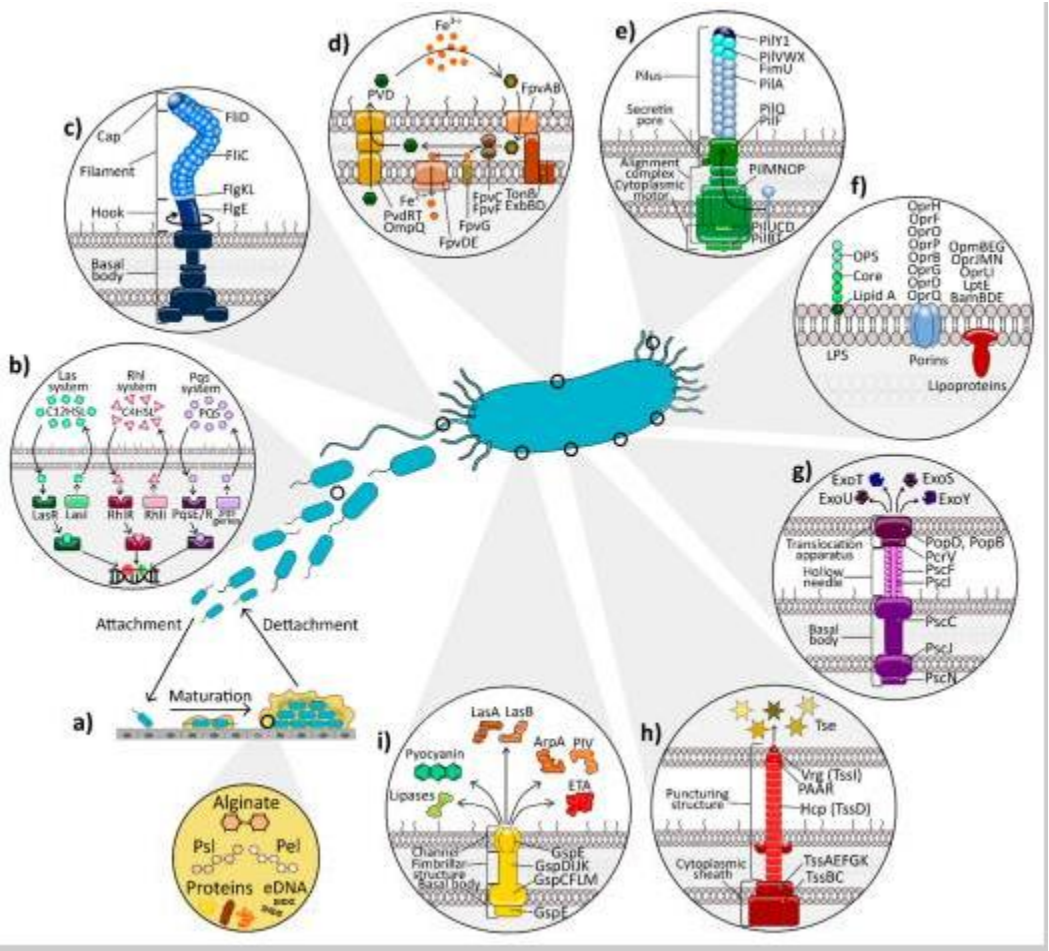
afzalliklarga ega bo'lib, uning CF havo yo'llarini S. aureus va Klebsiella pneumonia [159, 161] kabi boshqa patogenlarga nisbatan kolonizatsiya qilish imkonini berishi keng ma'lum . Binobarin, so'nggi tadqiqotlarda P. aeruginosa ning CF bo'lgan kattalardagi tarqalishi 31% dan (Irlandiyada) 47% gacha (AQShda) [162].

Kist fibroziga (CF) chalingan bemorlarning nafas yo‘llarida doimiy yashovchi P. aeruginosa shtammlarining genetik va fenotipik jihatlari infektsiyaning boshlang‘ich bosqichida aniqlanadigan shtammlardan sezilarli darajada farqlanadi[163.164]. Bu farqlar, asosan, CF nafas yo‘llarida mavjud bo‘lgan selektiv omillar ta’sirida P. aeruginosaning evolyutsion o‘zgarishlarga uchrashi natijasidir[149]. Shuning uchun, surunkali respirator infeksiyalar davomida ushbu mikroorganizmning moslashuv va evolyutsiya mexanizmlarini chuqur anglash, P. aeruginosaga qarshi yangi, samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun muhim kalit vazifasini o‘taydi. Ushbu sharh P. aeruginosa ning metabolik moslashuvchanligini ta'minlaydigan ko'plab virulentlik omillarini umumlashtiradi va P. aeruginosa ning dushman CF muhitida davom etishiga imkon beruvchi vositalar arsenalini tavsiflaydi va P. aeruginosa tomonidan infektsiyaning turli bosqichlarida moslashuvini ta'kidlaydi. Ko‘p genetik tartibga solish yo‘llarini o‘z ichiga olgan yirik P. aeruginosa genomi (~5 MB dan ~7 MB) ham ushbu patogenning patoadaptabilligini tushunish uchun kalit hisoblanadi, ayniqsa, P. aeruginosa populyatsiyalaridagi farqlar va o‘xshashliklarni baholashga imkon beruvchi joriy genomik usullar bilan CF havo yo‘llarini kolonizatsiya qiladi.

2. Pseudomonas aeruginosa virulentlik omillari.

P. aeruginosa uning patogeneziga hissa qo'shadigan hujayra bilan bog'liq va hujayradan tashqari virulentlik omillarining keng repertuarini namoyish etadi, bu patogenga katta plastisiyani beradigan ajoyib murakkab, bir-biriga bog'langan tartibga solish sxemalari va signalizatsiya tizimlari tomonidan boshqariladi [165, 166]. Bu erda biz respirator infektsiyalarda eng tegishli virulent omillarning tuzilishi va funktsiyasini ko'rib chiqamiz.

8 -RASM



Rasm 8. Pseudomonas aeruginosa tomonidan respirator infeksiyalar davomida qo'llaniladigan asosiy virulentlik omillarini sxematik tarzda quyidagicha tasniflash mumkin: (a) bioplyonka shakllantirish salohiyati va uning hujayradan tashqaridagi matritsasini tashkil qiluvchi tarkibiy elementlar - eksopolisaxaridlar, oqsillar va hujayradan tashqari DNK; (b) uchta muhim quorum sensing (QS) tizimlari - Las, Rhl va Pqs; (c) flagellar apparatining tarkibiga kiruvchi asosiy flagellin oqsillari - FliC va FliD; (d) temirni o'zlashtirishda ishtirok etuvchi pioverdin (PVD) siderofori; (e) IV turdagi kiprikchalar (T4P); (f) tashqi membranadagi lipopolisaxarid (LPS) komponenti va turli tashqi membrana oqsillari (OMP); (g) III turdagi sekretsiya tizimi (T3SS) va uning asosiy to'rtta effektor molekulasi; (h) VI turdagi sekretsiya tizimi (T6SS); (i) II turdagi sekretsiya tizimi (T2SS), u orqali hujayradan tashqari muhitga chiqariladigan biologik faol moddalar - lipazlar,

proteazlar (masalan, AprA va PIV), elastazlar (LasA va LasB), ekzotoksin A (ETA) va piosiyanin.

Shuningdek, P. aeruginosaning tashqi membranasi (OM) o'ziga xos ikki qatlamli assimetrik tuzilishga ega bo'lib, ichki qatlam fosfolipidlardan, tashqi esa lipopolisaxaridlardan (LPS) tashkil topgan. Bu membranada taxminan 300 ga yaqin turli oqsillar (OMP) joylashgan bo'lib, ularning ko'pchiligi hali to'liq o'rganilmagan. Mazkur tuzilma zararli moddalar va antibiotiklarning kirib borishini sezilarli darajada cheklaydi, bu esa P. aeruginosaning yashovchanligiga katta hissa qo'shadi[146].

2.1.1. Lipopolisaxarid

Lipopolisakkarid (LPS) uch asosiy strukturaviy bo'limdan tashkil topgan: lipid A, yadro qismi va O-antigen yoki O-polisakkarid (OPS) [171]. Ushbu komponent bakteriyaning virulentligiga hissa qo'shuvchi turli xil glikoformlarning ishlab chiqarilishiga sabab bo'ladi [172]. LPS mezbon organizm bilan o'zaro ta'sirga kirishishda vositachi bo'lib xizmat qiladi, jismoniy to'siq sifatida harakat qiladi hamda endotoksiklik xususiyati tufayli to'qimalarga zarar yetkazadi [173]. Nafas yo'llarining epitelial hujayralarida LPS reaktiv kislorod turlari (ROS) va jel hosil qiluvchi musinning sekretsiyasini rag'batlantiradi, bu esa astma, KOAH va kist fibrozli (CF) bemorlarda kasallik kechishining og'irlashuvi va o'lim holatlari bilan bog'liq [174,175]. Shuningdek, u havo yo'llari epiteliysining paratsellyulyar o'tkazuvchanligini oshiradi [176] va o'sma nekroz omili-a (TNF-a), interleykinlar (IL-1, IL-6) hamda interferon-gamma (IFN-g) [177] ishlab chiqarilishini kuchaytirish orqali o'pka yallig'lanish jarayonini qo'zg'atadi. Bundan tashqari, LPS antibiotiklarga qarshilik mexanizmlariga ham ta'sir ko'rsatadi va tashqi membrana pufakchalari (OMV) hamda bioplyonka shakllanishida ishtirok etadi [172].

Lipid A - LPSning asosiy hidrofob glikolipid komponenti bo'lib, uning boshqa ikki qismi bilan tashqi membranani bog'lovchi rol o'ynaydi va endotoksik ta'sirni yuzaga keltiradi. U diglyukozamin bifosfat skeletiga birikkan O- va N-bog'langan yog' kislotalaridan tashkil topgan bo'lib, bakteriyaning o'sish muhitiga va ajratib

olingan manbasiga qarab tuzilishida farqlar kuzatiladi, bu esa uning ekologik muhitga moslashuvchanligini oshiradi [178]. Lipid A ning asil (acyl) zanjirlari mezbon organizmdagi MD2 retseptorlariga bog'lanib, toll-like receptor 4 (TLR4) signal yo'llarini faollashtiradi [179]. Shuningdek, ushbu asil zanjirlar va Lipid A ning fosfat guruhlari membranaga eksport qilinayotganda Pqs kvorum sezuvchi (QS) tizimining xinolon komponentlari bilan o'zaro ta'sirga kirishib, tashqi membranada egrilik yuzaga keltiradi, bu esa OMV shakllanishiga olib keladi [180]. Lipid A sintezidagi nuqsonlarga ega mutantlar biotik va abiotik sirtlarda samarali bioplyonka hosil qila olmagan, shuningdek, nafas yo'llarining epiteliya hujayralariga yopishishi ancha pasaygan. Bu esa LPSning bioplyonka shakllanishi va bakterial yopishqoqlikdagi bilvosita rolini ko'rsatadi [181] .

O-polisaxarid - chiziqli yoki tarvaqaylab ketgan bo'lishi mumkin bo'lgan takrorlanuvchi polisaxaridlarning juda o'zgaruvchan va immunogen periferik uzun zanjiri [171]. LPS ning bakterial yuzasida mos ravishda "klapanli" yoki "silliq" va "klapansiz" yoki "qo'pol" deb ataladigan OPS mavjud yoki yo'q bo'lganda ta'sirlanadi [178]. Bundan tashqari, bir vaqtning o'zida ikkita O-antigeni ishlab chiqariladi: (I) umumiy polisakkarid antigeni (CPA yoki A-tasmasi), d-ramnoz trisaxaridning takroriy birliklaridan iborat konservatsiyalangan tuzilishga ega bo'lgan gomopolimer va (II) O'ga xos antigen (OSA yoki B-tasmasi), 2-o'zgaruvchan shtammni hosil qiladi. serotiplar, Xalqaro antigenik tiplash tizimi (IATS) [178] tomonidan taklif qilingan sxema bo'yicha . OPS OM dan tashqariga cho'zilganligi sababli, u ko'plab xo’jayin organizmi-patogen o'zaro ta'sirlarda ishtirok etadi: (a) teshik hosil qiluvchi membrana hujumi kompleksi va fagotsitozning cho'kishini inhibe qilish orqali bakteriyalarni o'ldirishning oldini olish [172], (b) oksidlovchi stressdan himoya qilish [178] va ehtimol, NETozni rag'batlantirish [182]. OPSdagi o'zgarishlar OMV hajmi va oqsil tarkibiga ta'sir qiladi [183], garchi mexanizm hali ham yaxshi tushunilmagan bo‘lsa-da. Bundan tashqari, CPA ishlab chiqarmaydigan hujayralar mustahkam bioplyonkalarga aylana olmaydi va hujayra morfologiyasi va bioplyonka matritsasi ishlab

chiqarishidagi o'zgarishlarni ko'rsatdi [183], ehtimol OPS samarali harakatlanish uchun zarur bo'lganligi sababli [184]. CPA, shuningdek, inson bronxial epiteliya hujayralariga bakterial biriktirilishi uchun ham muhim bo'lishi mumkin [178, 185].

2.1.2. Tashqi membrana oqsillari

Pseudomonas aeruginosa turli molekulalarning almashinuvi uchun 26 xil beta-barrel (β-barrel) shaklidagi kanal oqsillarini kodlaydi. Bu porin oqsillarining aksariyati bir nechta biologik funksiyani bajaradi [186]. Eng muhim va keng tarqalgan tashqi membrana oqsili (OMP) bu - lipoprotein bo'lmagan OprF bo'lib, u OmpA oqsillar oilasiga mansub. Ushbu oqsil uchta asosiy strukturaviy domenni o'z ichiga oladi: (i) N-terminal qismida tashqi membranaga joylashgan sakkiz ipli β-barrel struktura, (ii) sisteinga boy bo'g'lovchi soha, u qisman hujayra yuzasiga chiqadi, hamda (iii) C-terminal qismida a-spiral va/yoki β-sheetsdan tashkil topgan peptidoglikan (PG42) bilan bog'lovchi domen.

OprF oqsili P. aeruginosaning tashqi membrana butunligini saqlash va patogenlik (virulentlik) faoliyatini ta'minlash uchun muhim hisoblanadi. U ikki xil konformatsion holatda mavjud: ochiq va yopiq. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, OprF ning yopiq shakli oqsilning umumiy populyatsiyasining 95 foizidan ortig'ini tashkil etadi, bu esa tashqi membrananing o'tkazuvchanligini keskin pasaytiradi [187]. Bundan tashqari, bu yopiq konformatsiya peptidoglikan va boshqa tashqi membrana oqsillari - masalan, OprL va OprI - bilan o'zaro aloqada bo'lib, past osmolyarlik sharoitida hujayra shakli va tashqi membrana yaxlitligini barqaror saqlab turishga yordam beradi [188]. U o'ziga xos bo'lmagan ionlar va saxaridlarni [170] olish uchun javobgardir va toluol, sideroforlar, nitratlar va nitritlarning [186] tarqalishiga imkon berishi mumkin. OprF oqsili, ayniqsa OprF-lektin B kompleksi orqali, inson alveolyar epiteliya hujayralariga hamda boshqa bakterial hujayralarga yopishish jarayonida muhim vositachi bo'lishi mumkin [186, 187]. Bu yopishish mikrokoloniyalar hosil bo'lishi uchun zarur bosqichlardan biri hisoblanadi. OprF geni mutatsiyasiga ega bo'lgan Pseudomonas aeruginosa shtammlari biriktiruvchi xususiyatlarining susaygani, shuningdek, asosiy virulentlik omillari - pyosianin

(PYC), elastaza (LasB), lektin PA-1L va ekzotoksin A (ETA) ishlab chiqarish darajasining pasaygani kuzatilgan [189, 190]. Ayniqsa, bu oqsil sessil hujayralarda yuqori darajada ifodalanishi tufayli OprF ning bioplyonka hosil bo'lishida muhim rol o'ynashi ehtimoli mavjud. Biroq, bu boradagi ilmiy natijalar biroz qarama-qarshilik kasb etadi: ayrim tadqiqotlar OprF mutanti bioplyonka hosil bo'lishining kamayishini ko'rsatgan bo'lsa [190], boshqalari esa OprF ning yo'qligi c-di-GMP darajasining ortishi orqali bioplyonka shakllanishining faollashuvi bilan bog'liq bo'lganini qayd etgan [193].

Bundan tashqari, OprF anaerob sharoitlarda bioplyonka hosil bo'lishining dastlabki, yopishish bosqichida yuzani "sezish"da ajralmas rol o'ynaydi [191, 192]. OprF oqsili III turdagi sekretsiya tizimi (T3SS) va uning effektor oqsillarining ifodasini hujayradan tashqari sharoitda, shuningdek, makrofag ichidagi yashash davrida modulyatsiya qilishi ham aniqlangan [189, 194]. Bu oqsil mezbon organizm immun javobini idrok etishda ham ishtirok etadi deb hisoblanadi, masalan, C3b retseptorlari yoki gamma interferon (IFN-γ) bilan o'zaro ta'sirlashib, virulentlikni nazorat qiluvchi kvorum sezish (QS) tizimlariga ta'sir o'tkazadi [186, 187, 188, 195]. Shu bilan birga, o'tkir infektsiyalar davrida OprF ning mavjudligi makrofaglar tomonidan bakteriyani yo'q qilishdan himoya qiluvchi omillardan biri sifatida namoyon bo'ladi [196].

OmpW oilasining a'zosi va ikkinchi eng kichik P. aeruginosa porin bo'lgan OprH nafas olish yo'llari infektsiyalari paytida sirt faol moddasi A (SP-A) bilan bog‘lanadi [197-198]. U aminoglikozidlar va polimiksinlarga [186] antibiotik qarshiligida ishtirok etadi va LPS [200, 201] bilan o'zaro ta'sir qilish orqali OM yaxlitligiga hissa qo'shishi mumkin. U konformatsion o'zgarishlar orqali hidrofobik molekulalar, kationlar, temir (Fe 2+) va kichik aminokislotalarni tashishda ishtirok etishi mumkin [1864, 19].

OprD (Occ) superoilasi 19 ta a’zodan iborat bo‘lib, ular yuqori darajada strukturaviy o‘xshashlikka ega bo‘lsalar-da, har biri o‘zining substrat tanlovida farqlanadi. Bu guruhdagi porinlar ikki asosiy kichik toifaga ajratiladi: OccD oilasi,

asosan, asosiy aminokislotalarning hujayraga kirishini ta’minlaydi; OccK esa manfiy zaryadlangan tsiklik birikmalarni tashishda ishtirok etadi. Ushbu guruh ichida OprD (OccD1) muhim ikkinchi darajali porin bo‘lib, u Pseudomonas aeruginosa ning karbapenem turkumidagi antibiotiklarni hujayraga o‘tkazishida, shuningdek, asosiy aminokislotalar, peptidlar va ehtimol glyukonatning transportida ishtirok etadi [186]. Bioplyonka sharoitida ajralib chiqqan tashqi membrana pufakchalari (OMV) tarkibida OprD yuqori darajada ifodalanishi aniqlangan; bu oqsil proteaz faolligini namoyon etadi va OprG ga o‘xshab laminin bilan bog‘lanish xususiyatiga ega [186, 198]. Shu bilan birga, OprQ (OccD6) porini mezbon hujayralar bilan o‘zaro ta’sirda ham muhim rol o‘ynaydi — u inson fibronektini bilan bog‘lanib, epitelial hujayralarga yopishishni kuchaytiradi [199].

Lipoproteinlar

Lipoproteinlarni vazifalariga ko'ra turli oilalarga guruhlash mumkin. Ba'zilari BamBDE yoki LptE [168] kabi OM biogenezi uchun ishlatiladigan yig'ish mashinalarining bir qismidir. Boshqalar esa OprL (eng ko'p lipoprotein) va kichik OprI [168] kabi PG bilan o'zaro ta'sir qilish orqali hujayra yaxlitligini saqlashda ishtirok etadilar . OprL shuningdek, hujayralarni oksidlovchi stressdan himoya qilishga hissa qo'shadi [200]. Yakunda shuni ta’kidlash kerakki, OprM, OprN, OprJ, OpmG, OpmB va OpmE kabi tashqi membrana oqsillari zararli moddalar, jumladan, antibiotiklar hujayradan tashqariga chiqarilishini ta’minlovchi mexanizmlarda ishtirok etadi. Bu oqsillar chiqish nasoslari tizimining bir qismi bo‘lib, Pseudomonas aeruginosa ning ko‘plab antibiotik turlariga nisbatan chidamliligini kuchaytiradi [168, 200].

2.2. Bioplyonka shakllanishi

P. aeruginosa antibiotiklarga, dezinfektsiyalash vositalariga va xo’jayin organizmi himoyasiga [194,195] yuqori darajada chidamli mustahkam bioplyonkalarni ishlab chiqish bilan mashhur bo'lib, bakterial klirensiyani buzadi va asosiy tibbiy muammo [194] bo'lgan o'ta intiluvchan surunkali infektsiyalarning paydo bo'lishiga olib keladi. Pseudomonas aeruginosa tomonidan hosil qilinadigan

hujayradan tashqari matritsaning (ECM) tarkibining yarmidan ko‘pini uch asosiy ekzopolisaxarid tashkil etadi: kapsula shaklidagi alginat polisaxaridi hamda ikkita yopishqoqlikni ta’minlovchi agregativ polisaxarid — Psl va Pel. Bundan tashqari, ECM tarkibida hujayradan tashqari DNK (eDNK) va turli oqsillar ham mavjud bo‘lib, ular bioplyonka barqarorligi va patogenlik xususiyatlariga hissa qo‘shadi. [196]. Etuk P. aeruginosa bioplyonkalari "klapanli" qo'ziqorin shaklidagi tuzilmalar va ozuqa moddalari va kislorodni tarqatuvchi va chiqindi mahsulotlarni olib tashlaydigan murakkab kanallar tarmog'i bilan ajralib turadi [196-197].

Bioplyonkaning rivojlanishi ko'p omilli. Boshlanish c-di-GMP ning ko'payishi bilan sodir bo'ladi, hujayra ichidagi ikkinchi xabarchi, adezinlar va EPS biosintezini va harakatchan plankton o'sishidan sessil bioplyonka bilan bog'liq turmush tarziga o'tish uchun zarur bo'lgan fiziologik o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. QS tomonidan boshqariladigan turli hujayradan tashqari fermentlarning (esterazalar, lipazalar va elastazlar) sekretsiyasi EPS tarkibiga, ECM xususiyatlariga va hujayra harakatiga ta'sir qiladi, shu bilan mukoid P. aeruginosa bioplyonkalarining shakllanishi va arxitekturasiga ta'sir qiladi. Yaqinda olib borilgan tadqiqotlar quorum sensing (QS) tizimi faqat bioplyonka shakllanishini emas, balki ularning tarqalish bosqichini ham boshqarishi mumkinligini ko‘rsatmoqda. Xususan, kinolon sinfidagi molekulalar tomonidan induktsiyalangan tashqi membrana pufakchalari (OMV) hosil bo‘lishi, bioplyonkadagi hujayralarning tarqalishini yengillashtirishi mumkin. Bundan tashqari, kichik RNKlar ham ushbu jarayonda muhim rol o‘ynab, bioplyonka shakllanishining genetik tartibga solinishida ishtirok etadi. Qiziqarli jihati shundaki, so‘nggi tadqiqotlar bioplyonkani shakllantirish bir necha turli yo‘llar orqali amalga oshishi mumkinligini va bu jarayonda stressga javob beruvchi genlar ifodasi, shuningdek kislorod va temir tanqisligiga moslashuv mexanizmlari hal qiluvchi ahamiyatga ega ekanini ta’kidlaydi.

Alginat

Mukoid ekzopolisaharid (MEP) deb ham ataladigan alginat eng ko'p o'rganilgan EPS va shilliq P. aeruginosa bioplyonkalarining asosiy komponentidir. Bu b1-4 bog'langan va qisman O-asetillangan D-mannuron va L-guluron kislotalarining o'zgaruvchan nisbatlariga ega bo'lgan yuqori molekulyar og'irlikdagi tasodifiy polimerdir. AlgD operoni alginat sintezi uchun zarur bo'lgan fermentlarni kodlaydi va uning ifodasi AlgT s-omil tomonidan tartibga solinadi, uning haddan tashqari ifodalanishi shilliq shtammlar uchun halokatli. Ushbu ekzopolisaharid mukoid P. aeruginosa shtammlari tomonidan ortiqcha ishlab chiqariladi va bioplyonka shakllanishi uchun talab bo'lmasa-da, uning kamolotiga, arxitekturasiga va barqarorligiga yordam beradi. Alginat trakeobronxial musinga yopishadi, muqobil adezin bo'lib xizmat qiladi. Asetil guruhlari uning yuqori viskozitesiga hissa qo'shib, suv va ozuqa moddalarini ushlab turishga imkon beradi. Muhimi, alginat P. aeruginosa ni o'pkada mezbon fagotsitozdan himoya qilish va faollashtirilgan makrofaglar va neytrofillar tomonidan chiqarilgan ROSni tozalash orqali bakterial turg'unlikka hissa qo'shadi . Bundan tashqari, alginat va Psl kuchli polimorfonukulyar leykotsitlar reaktsiyasini keltirib chiqaradi, bu o'pkaning yallig'lanishiga hissa qo'shadigan ROS ning sezilarli darajada tarqalishiga olib keladi. Nihoyat, u tobramitsin kabi aminoglikozid antibiotiklarini bog'lab, ularning bioplyonkaga kirib borishini susaytiradi va antibiotiklarga chidamliligini oshiradi.

2.3. Flagellum

Pseudomonas aeruginosa yagona qutbli flagellumga ega bo‘lib, u spiral shaklda joylashgan va polimerlangan flagellin (FliC), maxsus qoplovchi oqsil (FliD), filament ostidagi ilgak (FlgE), ikkita filament-ilgak ulovchi oqsil (FlgKL) hamda membranadan tashqarida joylashgan bir nechta komponentlardan iborat. FliC uchta strukturaviy domenga ega: konservativ va immunogen bo‘lgan D0 va D1, hamda o‘zgaruvchan D2 domenga. Ushbu oqsil ikki asosiy serotipga ajraladi: serologik jihatdan xilma-xil Fli-a va bir xil Fli-b.

Flagellum, ayniqsa, past viskoziteli yoki suvli muhitlarda P. aeruginosa’ning harakatchanligini ta’minlaydi — u aylanish orqali bakteriyani oldinga siljitadi.

Bakteriyaning CF (kist fibroz) bilan bog‘liq nafas yo‘llari epiteliyasiga biriktirilishi jarayonida kimyotaksis flagellar harakat bilan birga asosiy rol o‘ynaydi. Shu bois flagellum bakteriya virulentligi uchun muhim komponent hisoblanadi.

FliC oqsili o‘pka epiteliy yuzalariga birikishda ishtirok etadi: (i) apikal yuzadagi asialo-GM1 glikolipidlari, (ii) bazolateral sirtlarda joylashgan geparan sulfat proteoglikanlari va (iii) nafas yo‘llarining MUC1 musini (SP8 hududida) bilan o‘zaro ta’sirda bo‘ladi. Bundan tashqari, flagellar oqsillari, xususan FlgE’ni yo‘qotgan PAO1 shtammi SP-A yuzaki faol moddalarga nisbatan zaiflashganligini ko‘rsatadi, bu esa flagellumning faqat harakatchanlikda emas, balki patogenezda ham roli borligini tasdiqlaydi.

Flagellar bog‘lanish bioplyonka shakllanishining boshlang‘ich bosqichiga ko‘maklashadi, harakatchanlik esa keyingi bosqichlarda hujayralarning tarqalishini ta’minlaydi. Biroq bioplyonkaning barqaror shaklga o‘tishi uchun bu harakatni vaqtida nazorat qilish zarur. Barcha ushbu o‘zaro ta’sirlar TLR5 signal yo‘li orqali immun javobni faollashtiradi.

2.4. IV Kiprikcha turi

IV tipdagi kiprikchalar — bu qutbiy joylashgan, tortiluvchi, ipga o‘xshash, tuksimon tuzilmalar bo‘lib, minglab PilA nomli kichik monomerik oqsillardan tashkil topgan. Bundan tashqari, pilus uchida joylashgan, kamroq sonli, ammo funktsional ahamiyatga ega kichik kiprikchalar mavjud: FimU-PilVWXY1. Ular asosiy kichik kiprikchalar (kiprikchaning shakllanishi va stabilligini ta’minlovchi), yadro bo‘lmagan kiprikchalar va DNK biriktiruvchi kichik kiprikchalarga ajratiladi.

Kiprikchaning mexanik faoliyati uchta asosiy subkompleks orqali boshqariladi:

1. Sitoplazmatik vosita subkompleksi (PilBTUCD),
2. Ichki membranadagi hizalanish subkompleksi (PilMNOP),
3. Tashqi membranadagi sekretin gözenek subkompleksi (PilQF).

PilA oqsili uchta domendan tashkil topgan:

- N-terminaldagi yuqori darajada konservativ hidrofobik a-spiral qismi,
- Markaziy gipero‘zgaruvchan mintaqa,

• Disulfid ko‘priklari orqali barqarorlangan, epiteliy bilan o‘zaro ta’sirga kirishuvchi C-terminal qismi.

IV tipdagi kiprikchalar (T4P) besh guruhga (I–V) bo‘linadi va ularning har biri turli bioplyonka shakllari va ko‘p dorilarga chidamlik (MDR) bilan bog‘liqdir.

Kiprikchalarning roli va harakati:

P. aeruginosa ning IV tipdagi kiprikchalari harakatchanlik va yopishish imkoniyatini ta’minlab, infeksiya jarayonining boshlanishida muhim funksiyani bajaradi. Ushbu kiprikchalar turli sirtlarga yopishib, “seğirme” (tortilish) harakati orqali hujayraning harakatini ta’minlaydi. Bu mexanizm PilB va PilT nomli ATPaz fermentlari tomonidan boshqariladi: PilB PilA subbirliklarini zanjirga qo‘shib pilusni uzaytiradi, PilT esa ularni ajratib qisqarishni ta’minlaydi.

Pilus uchidagi PilY1 oqsili hujayra bazolateral yuzasidagi RGD-motifli integrin retseptorlarini kaltsiyga bog‘liq tarzda taniy oladi. PilY1 nafaqat yopishuvda, balki T4P strukturasining barqarorligi va ifodasini ta’minlashda, hamda tashqi kuchlanishga javob beruvchi mexanosensor sifatida ham xizmat qiladi. Shuningdek, T4P orqali PilA oqsilining C-terminal domeni yordamida asialo-GM1 va GM2 glikolipidlari bilan o‘zaro ta’sir kuzatilgan, garchi klinik izolyatlarga oid ayrim tadqiqotlarda bu bog‘lanishlar mavjud emasligi aniqlangan.

T4P bioplyonka hosil bo‘lishi, ayniqsa, “qo‘ziqorinvari” strukturalarning shakllanishida ishtirok etadi. Pilus uchidagi DNK bilan bog‘lanish qobiliyati esa, tabiiy transformatsiya va bioplyonka shakllanishi jarayonlariga ta’sir qiladi. Bundan tashqari, T4P fagotsitozga qarshilikni kuchaytirib, yallig‘lanish jarayonlarini faollashtiradi.

2.5. Protein sekretsiyasi tizimlari

P. aeruginosa infektsion jarayonda mezbon hujayralarga ta’sir etuvchi toksinlar va gidrolitik fermentlarni ajratib chiqarish uchun bir nechta sekretsiya tizimlariga ega. Bular orasida beshta asosiy tizim mavjud: T1SS, T2SS, T3SS, T5SS va T6SS.

• T1SS (I tur): Oddiy qurilmaga ega bo‘lib, fermentlarni to‘g‘ridan-to‘g‘ri hujayradan tashqi muhitga chiqaradi. Ushbu tizim orqali AprA (ishqoriy proteaza),

HasAp (gemofor), AprX (noma’lum funksiyali oqsil) va TesG (neytrofil oqimini bostiruvchi) ajratiladi.

• T5SS (V tur): Ikki bosqichli mexanizmga ega bo‘lib, EstA (esteraza), CdrA (adezin) va LepA (ekzoproteaza) kabi moddalarning sekretsiyasini ta’minlaydi.

• T2SS: Sekreton nomi bilan ham tanilgan bu tizim P. aeruginosa ning eng ko‘p qirrali sekretsiya yo‘li bo‘lib, u ichki membranadagi bazal tanadan, fimbrial strukturadan va periplazmatik komponentlardan iborat bo‘lib, ko‘plab ekzoproteinlarni tashqariga chiqaradi.

• T3SS: Mezbon hujayraning immun javobini bostirish va epiteliya hujayralarini zararlash uchun mo‘ljallangan. Ushbu tizim shpritsga o‘xshash in’ektizoma orqali ishlaydi va PscF (spiral igna), PscN (ATPaz), PscJ va PscC (membrana komponentlari) kabi oqsillardan tashkil topgan. Effektor oqsillar mezbon hujayra ichiga bevosita yuboriladi. Translokatsiya qismi PopB, PopD va ularning yig‘ilishini boshqaruvchi PcrV oqsillaridan iborat. T3SS odatda ExsA transkripsion regulyatori tomonidan nazorat qilinadi va hujayradan tashqari Ca^{2+}, past konsentratsiyali albumin yoki mezbon hujayra bilan bevosita kontakt kabi signalga javoban faollashadi. Ushbu tizim infeksiyaning og‘irligini kuchaytiradi, lekin har doim ham zarur bo‘lmaydi.

• T6SS: Eng yaqinda aniqlangan tizim bo‘lib, Hcp (TssD) naychasi va VgrG ignasi orqali ishlaydi. Bu tizim raqobatdosh bakteriyalarga qarshi ishlatiladi, ya’ni mikroflora tarkibidagi boshqa bakteriyalarni yo‘q qilish uchun Tse toksinlarini ajratadi. T6SS, shuningdek, ba’zan mezbon organizmga qarshi zaif ta’sir ko‘rsatadi. T2SS va T5SS ikki bosqichli mexanizmga asoslanadi, ya’ni oqsillar avval periplazmaga, keyin tashqi muhitga chiqariladi. Boshqa tizimlar — T1SS, T3SS va T6SS — to‘g‘ridan-to‘g‘ri (bir bosqichli) sekretsiya mexanizmlaridan foydalanadi. T3SS va T6SS esa bevosita mezbon hujayra ichiga effektorlarni kiritish orqali virulentlikni oshiradi.

Effektorga bog'liq patogenlik

T3SS orqali AOK qilingan to'rtta taniqli toksik effektorlar mavjud bo'lib, ular turli shtammlarda o'zgaruvchan tarzda ifodalanadi: ExoU, ExoT, ExoS va ExoY. Ikkita yangi effektor taklif qilingan (PemA va PemB) va boshqa oqsillar ham bu tizim orqali, masalan, flagellar oqsillari, PilA va yadro difosfat kinaz orqali ko'chirilishi mumkin.

Klinik izolyatlardan faqat 24–42 foizi ExoU ishlab chiqarsa-da, u P. aeruginosa'ning asosiy T3SS (III turdagi sekretsiya tizimi) sitotoksini hisoblanadi, chunki aynan ushbu toksin kasallik og‘irligiga eng katta ta'sir ko‘rsatadi. ExoU og‘ir o‘pka shikastlanishi, sepsis va o‘lim bilan bog‘liq. Bu toksin fosfolipaza A2 faolligiga ega bo‘lib, hujayra membranasini qaytarilmas darajada shikastlaydi va tezkor hujayra o‘limiga olib keladi. Ushbu ta'sir fagotsitlar va epiteliy hujayralarni nishonga olib, bakteriyaning tarqalishiga yordam beradi va immun tizim tomonidan yo‘q qilinishini oldini oladi. ExoU, shuningdek, epiteliya hujayralari va neytrofillar orqali eikosanoidlar ishlab chiqarilishini kuchaytirib, yallig‘lanish javobini kuchaytiradi. U NF-kB ni faollashtirib, IL-8 ajralishini rag‘batlantiradi va bu esa infektsiyalangan o‘pka to‘qimasiga neytrofillarni ko‘proq jalb qiladi.

ExoY — ikkinchi eng ko‘p uchraydigan ekzotoksin bo‘lib, u 89% dan ortiq izolyatlarda aniqlanadi. Bu toksin hujayra ichida cAMP, cCMP, cGMP va cUMP kabi siklik nukleotidlar darajasini oshiradigan adenilat siklaza sifatida faoliyat yuritadi. Natijada aktin mikrotubulalarining buzilishi, hujayra nekrozi va endoteliyal to‘siqning buzilishi kuzatiladi. Yaqinda olib borilgan tadqiqotlar ExoY mezbon hujayradagi aktin filamentlariga bog‘lana olishini ko‘rsatdi. Bundan tashqari, ExoY TAK1 kinazasining faolligini pasaytiradi va shu orqali makrofaglar hamda epiteliya hujayralarida yallig‘lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarilishini kamaytiradi.

ExoT eng keng tarqalgan ekzotoksin bo‘lib, u 92–100% klinik izolyatlar tomonidan ishlab chiqariladi. Bu toksin GAP (GTPaz faollashtiruvchi oqsil) va ADPRT (adenozin difosfat ribosil transferaza) faolligiga ega bo‘lib, fagotsitozga to‘sqinlik qiladi va epiteliyal to‘siqlarni buzadi. GAP domeni Rac, Rho va Cdc42

kabi kichik GTPazalarni inaktivlashtiradi, bu esa aktin sitoskeletining buzilishiga, hujayra harakati va bo‘linishining buzilishiga olib keladi. ExoT, ExoS bilan birgalikda effektor oqsillarning in’ektsiyasini teskari aloqa orqali nazorat qiladi. ExoT shuningdek Crk-I va Crk-II oqsillarini ADP-ribosillaydi, bu esa fagotsitoz, yopishish va hujayra harakatini buzadi. Bundan tashqari, ExoT tabiiy o‘ldiruvchi hujayralar tomonidan IFN-gamma ishlab chiqarilishini kuchaytiradi.

ExoS esa 58–72% izolyatlarda aniqlanib, surunkali infeksiyalar va sistik fibrozli (CF) bemorlarda yomon klinik prognoz bilan bog‘liq. ExoT kabi bifunksional bo‘lib, u ham GAP, ham ADPRT faollikka ega. ExoS ADPRT domeni kengroq hujayra komponentlari va signal yo‘llarini nishonga oladi: aktin sitoskeletining buzilishi, DNK sintezining inhibitsiyasi, vezikulyar transport va endotsitoz buzilishi. Infektsiyaning ilk bosqichida ExoS neytrofillarga yuboriladi va u yerda fagotsitozni inhibe qiladi. Keyinchalik esa I tipdagi pnevmositlarga o‘tib, o‘pka-tomir to‘sig‘ini buzadi. ExoS shuningdek, ezrin, radiksin va moezin (ERM) oqsillarini ADP-ribosillaydi, bu esa hujayraning shakli, harakati va yopishuviga ta’sir qiladi. U TLR2 va TLR4 yo‘llarini faollashtiradi, bu esa tug‘ma immun javobni kuchaytiradi.

Effektorlardan mustaqil patogenlik:

T3SS orqali chiqariladigan toksinlar asosiy zarar keltirsa-da, tizimning o‘zi ham patogenlikda rol o‘ynaydi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, PopB komponenti effektorlar bo‘lmasa ham IL-1b faollashuvini rag‘batlantiradi va bu bakteriyani tozalashni sekinlashtiradi. P. aeruginosa o‘zining igna strukturasi (PscF) va ichki tayoqchasi (PscI) orqali mezbonning tug‘ma immun sitozolik sensorlarini faollashtirib, IL-18 sekretsiyasini kuchaytiradi. Bu esa IL-17 ishlab chiqarilishi va o‘pka epitelial antimikrobiyal peptidlarining pasayishiga olib keladi. Natijada bakteriyalarni yo‘q qilish susayadi va o‘pka to‘qimasi ko‘proq shikastlanadi.

2.6. Boshqa chiqarilgan mahsulotlar

2.6.1. Ekzotoksin A

P. aeruginosa’ning eng xavfli virulentlik omili ekzotoksin A (ETA) hisoblanadi, bu toksin klinik izolatlarning ko’pchiligi tomonidan T2SS (tip 2 sekresiya tizimi) orqali chiqariladi va ADP-ribosil transferaz sifatida ishlaydi. ETA o’zida uchta asosiy domen va bir kichik subdomenni o’z ichiga oladi. N-terminal domeni (Ia) hujayra bilan bog’lanish uchun, o’rtadagi domen (II) esa membranani ko’chirish faolligi bilan shug’ullanadi. C-terminal domeni (III) esa toksik qismni tashkil etadi. Shuningdek, kichik Ib subdomeni toksin faolligini yo’qotmasdan olib tashlanishi mumkin.

ETA, hujayradan tashqariga chiqib, CD91 yoki a2-makroglobulin retseptorlari orqali xo’jayin organizmi hujayralari bilan bog’lanadi va keyin u hujayra ichiga kiradi, bu yerda o’zgargan konformatsiyalarda toksik faollikni keltirib chiqaradi. ADP-ribosillovchi faollik tufayli u eukaryotik cho’zilish omili 2 (eEF-2) ni faollashtirib, hujayra oqsili sintezini to’xtatadi. Buning natijasida, apoptoz jarayoni faollashadi, IL-18 sekretsiyasi to’xtaydi va boshqa yallig’lanishga qarshi sitokinlar kamayadi.

P. aeruginosa boshqa proteolitik fermentlar, masalan, LasA va LasB elastazalari, ishqoriy proteaza (AprA), IV tip proteaza (PIV), va boshqalar bilan ham hujayralarni invaziya qiladi. Bu fermentlar elastin va boshqa hujayra oqsillarini buzadi, yallig’lanishni kuchaytiradi, shuningdek, immunitetdan qochish va bakterial tozalashni oldini olishda ishtirok etadi. LasB elastazasi o’zining elastinolitik faolligi bilan mashhur bo’lib, epiteliyadagi qattiq bog’lanishlarni buzadi va yallig’lanishni kuchaytiradi. Ishqoriy proteaza (AprA) esa fibronektin, laminin, va boshqa oqsillarni parchalaydi, bu esa bakteriyalarning mukosilliar klirensini kamaytiradi.

Shuningdek, P. aeruginosa lipolitik fermentlar ishlab chiqaradi, jumladan, LipA va EstA, ular lipidlarni parchalaydi va bakteriyaning virulentlik faolligini kuchaytiradi. LipA esa chaperon faolligiga muhtoj bo’lib, atrof-muhit sharoitlariga javob sifatida ishlab chiqariladi va hujayra harakatchanligini hamda bioplyonka shakllanishini ta’minlaydi.

P. aeruginosa’ning yana bir muhim virulentlik omili — pyocyanin bo’lib, bu metabolit kasallikning zo’ravonligi va o’pka funktsiyasining pasayishi bilan bog’liq. Pyocyanin hujayra ichidagi ROS va H2O2 ishlab chiqarishni ko’paytirib, oksidlovchi stressni keltirib chiqaradi, bu esa hujayra lizisiga va infektsiyaning davom etishiga olib keladi.

2.7. Boshqa bakterial mahsulotlar

2.7.1. Ramnolipidlar

Ramnolipidlar (RL) Pseudomonas aeruginosa tomonidan ishlab chiqariladigan amfipatik ikkilamchi metabolitlar bo’lib, ular infeksiyaning tarqalishida muhim rol o’ynaydi. Bu molekulalar, asosan, bakteriyaning patogenezi, bioplyonka shakllanishi va mezbonning immun tizimini bostirish kabi jarayonlarga ta’sir qiladi. Ramnolipidlar, o’zining hidrofobik va gidrofilik guruhlari orqali bakteriya hujayralarini joylashgan muhitga moslashtiradi va kolonizatsiya jarayonlarini samarali boshqaradi.

Ularning ishlab chiqarilishi ko’pincha temirga bo’lgan ehtiyojni qondirish sharoitlarida va past temir darajalarida ko’payadi. Bu jarayonlar bakteriyaning mukozal yuzalarga yopishishini va bioplyonka hosil qilishini kuchaytiradi, shuningdek, bakteriyalarni mukosilliar klirensdan himoya qiladi. Ramnolipidlar nafaqat mikroorganizmlar orasida kolonizatsiyani kuchaytiradi, balki mezbonning immun javobini ham manipulyatsiya qiladi, masalan, polimorfonuklear leykotsitlarning nekrozini keltirib chiqaradi.

Ramnolipidlarning ortiqcha ishlab chiqarilishi bioplyonka shakllanishini kamaytirsa-da, past konsentratsiyalarida ular bakteriyaning mezbon hujayralari bilan birikishini osonlashtiradi, bu esa infeksiyaning uzoq muddat davom etishiga yordam beradi. Shuningdek, ular immunitetdan qochish mexanizmlarini ham qo’llab-quvvatlaydi, protein kinaz C orqali flagellin bilan bog’liq b-defensin 2 javobini bostiradi. Bu jarayonlar P. aeruginosaning nafas olish yo’llarida va o’pka infektsiyalarining rivojlanishida muhim rol o’ynaydi.

Shuningdek, P. aeruginosa temir olish tizimlari orqali o’zining virulentlik mexanizmlarini kuchaytiradi. Temir, bakteriya hujayralari uchun zarur bo’lgan element bo’lib, uning qabul qilinishi uchun P. aeruginosa sideroforlar, xususan, pyoverdin va piochelin ishlab chiqaradi. Bu sideroforlar temirni bog’lab, uning mavjudligini yaxshilaydi, bu esa bakteriyaning o’sishi va infeksiyani kuchaytirishi uchun zarurdir.

2.9. Kvorumni aniqlash

Kvorum sezish (QS) tizimlari P. aeruginosa kabi bakteriyalarning patogenezi va adaptiv javoblarini boshqarishda muhim rol o’ynaydi. P. aeruginosa to’rt asosiy QS tizimiga ega: Las, Rhl, Pqs va Iqs. Ushbu tizimlar hujayra-hujayra aloqasini va atrof-muhit o’zgarishlariga moslashishni tartibga soladi. Har bir tizim o’ziga xos ravishda virulentlikni boshqaradi, va ular bir-biri bilan o’zaro ta’sir qiladi, bu bakteriyaning yuqori darajadagi moslashuvchanlik va patogenlikka olib keladi.

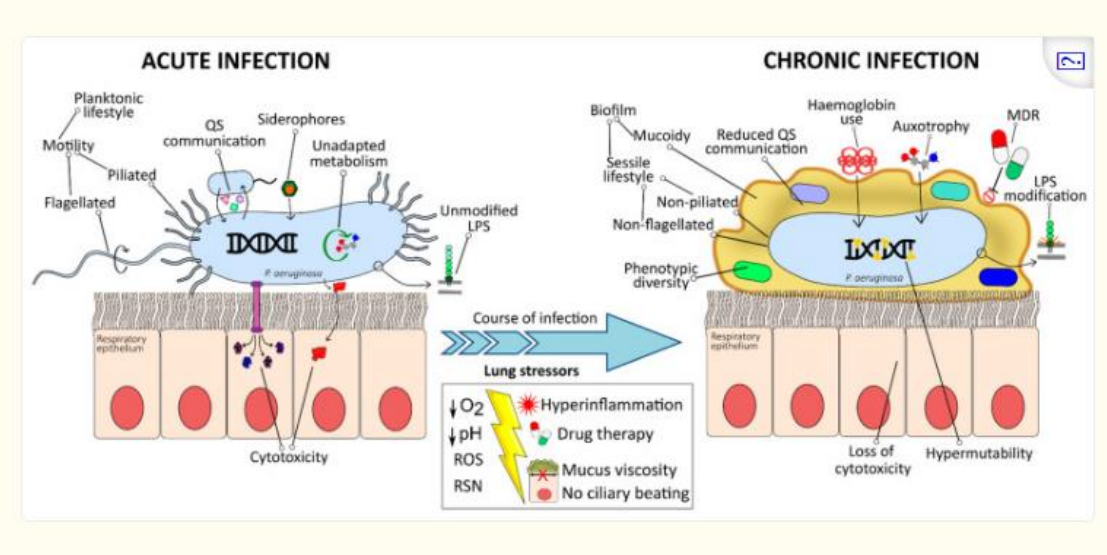
Las va Rhl tizimlari – acil-homoserin lakton (AHL) asosidagi QS tizimlaridan iborat bo’lib, ular bakteriyaning virulentlik genlarini faollashtiradi. Las tizimi yuqori darajada boshqaruvchi bo’lib, C12HSL (N-3-oksododekanoil-L-gomoserin lakton) signalizatsiya molekulasini ishlab chiqaradi. Bu signal bakteriyalarning virulentlik genlarining ifodasini kuchaytiradi, shu jumladan proteazlar, elastazlar va eksopolisaharidlarning ishlab chiqarilishini boshqaradi. Shuningdek, Rhl tizimi N-butiril-L-homoserin lakton (C4HSL) signalini sintez qilib, bioplyonka shakllanishini va bakteriyaning hujayra yuzasidagi lektinlar ishlab chiqarilishini tartibga soladi.

Pqs tizimi – P. aeruginosa tomonidan ishlab chiqarilgan alkil-4(1H)-xinolonlar (masalan, PQS va HHQ) bilan bog’liq bo’lib, bu tizim bakteriyaning virulentlik effektorlari, shu jumladan piosiyanin sintezini boshqaradi. PQS, shuningdek, temir olish, sitotoksiklik va bioplyonka shakllanishini boshqarishda muhim rol o’ynaydi. Pqs tizimi shuningdek, immunitet tizimini manipulyatsiya qiladi, IL-2 va IL-12 sekretsiyasini bostiradi va neytrofil kemotaksisini rag’batlantiradi.

Iqs tizimi – yangi kashf etilgan QS tizimi bo’lib, u 2-(2-gidroksifenil)-tiazol-4-karbaldegid (IQS) signalini ishlab chiqaradi. Iqs tizimi bakteriyaning stressga javob berishini va virulentlik omillari ishlab chiqarilishini boshqaradi. Bu tizim, shuningdek, Las tizimining funktsiyalarini qisman nazorat qiladi, lekin uning asosan apoptoz va hujayra o’sishini tartibga solishda roli bor.

P. aeruginosa o’zining yuqori darajadagi metabolik moslashuvchanligi bilan CF (cistik fibroz) kabi kasalliklar bilan kasallangan bemorlarda surunkali o’pka infektsiyalarini keltirib chiqaradi. CF kasalligi CFTR (CF transmembran o’tkazuvchanligi regulyatori) mutatsiyalari tufayli yuzaga keladi, bu esa o’pka yuzasida suvsizlangan shilliq-qonli sekretsiyalarni ishlab chiqarishga olib keladi. P. aeruginosa bu muhitda uzoq vaqt davomida yashab, doimiy infektsiyalarni rivojlantirishi mumkin..

ASL ning suvsizlanishi havo yo'llarida ko'plab o'zgarishlarga olib keladi, shu jumladan samarali zaif mukosilliar klirens, past pH va mikroblarga qarshi va immun javob mexanizmlarining buzilishi). Cilia P. aeruginosa tomonidan surunkali bakterial infektsiyani osonlashtiradigan shilimshiqni o'pkadan samarali ravishda ko'chira olmaydi . CF havo yo'llarining kislotali muhiti mutsinlarning uglevodli yon zanjirlarining noto'g'ri burmalanishiga olib keladi, bu ularning begona zarralarni bog'lash qobiliyatiga to'sqinlik qiladi va ularni hujayra bilan bog'langan mutsinlar MUC1 va MUC4 bilan bog'lanish ehtimolini oshiradi, shilliq qavatni epiteliyga yopishtiradi va shilliq qavatning tozalanishini oldini oladi. Past pH, shuningdek, havo yo'llari shilliq qavatlarining o'zgargan O-glikozilatsiyasi va sulfatlanishi bilan bog'liq, bu asosan KFdagi hujayra bo'linmalarining ishqorlanishiga bog'liq. Balg'am O-glikozilatsiyasining bu noyob fenotipi bakterial patogenlarning xo’jayin organizmining nafas olish yo'llariga yopishib olish va kolonizatsiya qilish qobiliyatini oshiradi. P. aeruginosa asialoglikoproteinga ustunlik qiladi; natijada, CFTR ning noto'g'ri ishlashi P. aeruginosa CF havo yo'llari kolonizatsiyasini oshirishi mumkin. 9-RASM



P. aeruginosa ning infektsiya jarayonida o'pkaning kist fibroziga (KF) moslashuvi. Dastlabki bosqichlarda izolyatsiyalar nafas yo'llarining kolonizatsiyasi va o'pkaning shikastlanishiga imkon beruvchi virulent omillar bilan to'liq jihozlangan. CF havo yo'lining stressli muhiti P. aeruginosa patoadaptativ o'zgarishlarini qo'zg'atadi, bu uzoq muddatli kolonizatsiya va rekalsitran infektsiyalarni o'rnatish imkonini beradi.

Antimikrobiyal peptidlarning inhibisyonu kislotali sharoitlar tufayli ham sodir bo'ladi. Pezzulo va boshqalar. ASL ning antimikrobiyal tarkibi CF va CF bo'lmagan cho'chqalarda o'xshash bo'lsa-da, CF cho'chqalarining havo yo'llari bakteriyalarni o'ldirishda samaradorlikni pasaytirishini ko'rsatdi, bu esa kuzatilgan kislotali muhitning mikroblarga qarshi molekulalarning faolligi etishmasligiga hissa qo'shishi mumkinligini ko'rsatdi. Kislotali muhitning P. aeruginosa ning patogenezi va uning CF (cistik fibroz) bilan bog'liq o'pka infektsiyalaridagi ta'siri ko'plab biologik jarayonlarga bog'liq. Kislotali sharoitlar neytral va alkali muhitdan farqli ravishda, nafaqat mikroorganizmlarning o'sishiga, balki immun tizimining javobiga ham ta'sir ko'rsatadi.

1. Neytrofil apoptozining kechikishi va Th1 hujayralari tomonidan IFN-g ishlab chiqarishni bostirish: Kislotali muhitning ta'siri, ayniqsa, neytrafilarning apoptoz jarayonlarini kechiktirishi mumkin. Bu, o'z navbatida, uzoq muddatli yallig'lanish va to'qima shikastlanishini keltirib chiqaradi, chunki o'limga uchramagan neytrofil

hujayralari uzoq vaqt davomida faol qoladi. Th1 hujayralari tomonidan IFN-gamma (interferon gamma) ishlab chiqarilishi ham kislotali sharoitda bostiriladi. IFN-gamma yallig'lanish jarayonlarini kuchaytiradigan va immun javobni boshqaradigan muhim sitokin bo'lib, uning ishlab chiqarilishi ham patogenlarga qarshi kurashda, ham immun javobni samarali tarzda boshqarishda muhimdir.

2. Neytrofillarni jalb qilish va O ning kamayishi: Polimorfonuklear leykotsitlar (PMNlar) bakteriyalarga qarshi jangda muhim rol o'ynaydi, lekin ular tomonidan ishlab chiqarilgan superoksid va azot oksidi havo yo'li shilliq qavatida kislorodning kamayishiga olib kelishi mumkin. PMNlar, asosan, bakteriyalarga bakteriostatik ta'sir ko'rsatadi, ya'ni ular bakteriyalarni o'ldirishga emas, balki ularning o'sishini sekinlashtirishga yordam beradi. Shu bilan birga, P. aeruginosa ning CF shilimshiqligidagi o'sish tezligi PMNlarning soni bilan teskari bog'liq bo'lib, ya'ni ko'proq PMNlar mavjud bo'lsa, P. aeruginosa ning o'sishi kamayadi.

3. ATP ishlab chiqarilishi va anaerobik sharoitlar: Kislorodning etishmasligi, shuningdek, P. aeruginosa ning metabolizmiga ta'sir qiladi. P. aeruginosa aerob sharoitda ATP ning eng samarali ishlab chiqarilishini amalga oshiradi. Shunday qilib, kislotali muhitda kislorodning kamayishi bakteriyaning anaerobik sharoitga moslashishini va shu tarzda o'zining bardoshli (dormant) holatiga o'tishini rag'batlantirishi mumkin. Bu holat P. aeruginosa ning uzoq muddatli infeksiyalarda yashab qolishiga yordam beradi, chunki bu bakteriya o'z faoliyatini susaytirishi, lekin hayotiyligini saqlab qolishi mumkin.

Ushbu jarayonlarning birgalikdagi ta'siri CF va boshqa surunkali infeksiyalarda P. aeruginosa ning patogenezi va immun javobni boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Kislotali sharoitlar va kislorod yetishmasligi bakteriyaning adaptiv javoblarini va surunkali infektsiyalarni boshqarishini yanada murakkablashtiradi.

CFTR ning C-terminal dumi o'simta bostiruvchi fosfataza va tensin homologining (PTEN) N-terminaliga bog'langanga o'xshaydi va CF havo yo'llarida giperinflamatuar holatni kuchaytirishi mumkin. Bunday shovqin PTEN

membranasini lokalizatsiya qilish uchun zarur bo'lishi mumkin. CF sichqonchasi modelida Riquelme va boshqalar. CF bilan bog'liq bo'lgan disfunktsional PTEN mitoxondrial suksinat dehidrogenaza faolligini bostirishi mumkin, bu esa havo yo'llarida suksinat sekretsiyasini ko'payishiga olib keladi. P. aeruginosa bu suksinatni osongina metabolize qildi, bu patogen tomonidan nafas yo'llarining kolonizatsiyasiga yordam berdi, ammo S. aureus tomonidan emas . KF bilan og'rigan bemorning uzunlamasına izolatlarida suksinatga doimiy moslashish kuzatildi. Suksinatga moslashtirilgan P. aeruginosa inson monositlari va sichqonlarida immun javobini bostirdi, bu esa CF bemorlarida qat'iylikni oshirishi mumkin.

Cistik fibroz (CF) bilan og’rigan bemorlarda antibiotiklardan tez-tez foydalanish, bakterial xilma-xillik va patogenlarning omon qolish strategiyalariga katta ta’sir ko’rsatadi. Antibiotiklar infektsiyalarni nazorat qilishda yordam beradi, ammo ular bakteriyalarning ko’plab mexanizmlari orqali o’ziga moslashishi va omon qolishi uchun qiyinchiliklar yaratishi mumkin.

1. Antibiotiklarning bakterial xilma-xillikka ta’siri: CF bemorlarining nafas yo’llarida bakterial xilma-xillikni kamaytirish, antibiotiklardan foydalangan holda amalga oshiriladi. Yosh balog’at yoshida bakterial xilma-xillikning cho’qqisi kuzatiladi, keyin esa yosh va kasallikning rivojlanishi bilan bu xilma-xillik kamayadi. O’pka funktsiyasining pasayishi va mikrobial xilma-xillikning kamayishi o’rtasidagi bog’liqlik, opportunistik patogenlarning ustunligini oshiradi. Bu holat P. aeruginosa ning CF o’pka infeksiyalaridagi dominant patogen sifatida rivojlanishiga olib keladi.

2. CF metabolizmi va bakterial xilma-xillik: CF bilan og’rigan bemorlarda metabolik holatlar ikki asosiy guruhga bo’linadi. Birinchi guruhda og’ir holatdagi bemorlarda yuqori molekulyar xilma-xillik va ko’proq P. aeruginosa mavjud. Ikkinchi guruhda esa o’pka funktsiyasi yaxshi bo’lgan bemorlarda metabolitlarning xilma-xilligi yuqori bo’lib, kamroq patogen bakteriyalar mavjud. Bu natija,

ayniqsa, o’pka infeksiyasining dastlabki bosqichlarida mikroblarning xilma-xilligi va ularning o’sish sharoitlariga qanday javob berishini tushunishga yordam beradi.

3. P. aeruginosa va aminokislotalar: Og’ir KF holatlarida P. aeruginosa ustunlik qiladi, chunki xo’jayin organizmi fermentlari tomonidan proteoliz natijasida aminokislotalarga boy muhit yaratiladi. Aminokislotalarning boyligi bu bakteriyaga o’zining afzal ko’rgan uglerod manbasini ta’minlaydi, bu esa uning o’sishi va patogenligini kuchaytiradi. Shuningdek, antibiotiklarning ta’siri bilan bu holat yanada kuchayishi mumkin, chunki antibiotiklar P. aeruginosa ning o’ziga xos adaptiv mexanizmlarini qo’llab-quvvatlaydi va uning omon qolish qobiliyatini oshiradi.

Shu bilan birga, CF bemorlaridagi bakterial xilma-xillikning kamayishi va antibiotiklarga qarshi qarshilikning oshishi, uzoq muddatli davolash strategiyalarini qayta ko’rib chiqishni taqozo qiladi. Bakteriyalar o’zgaruvchan va tez o’zgaruvchan muhitga moslashishda davom etishlari, shu jumladan, antibiotiklarga qarshilikni rivojlantirishda ham faol bo’lishi mumkin.

CF (Cistik fibroz) da nafas olish yo’llari muhitini o‘rganish juda murakkab bo‘lib, bu faqat CFTR genidagi mutatsiyalar bilan emas, balki boshqa ko‘plab omillar, xususan modifikator genlar bilan ham bog‘liqdir. Ushbu genlar CF fenotipining og‘irlik darajasi va infeksiyalarga moyillikka sezilarli ta’sir ko‘rsatadi.

1. Modifikator genlarning roli

CFTR funksiyasining buzilishi CFning asosiy sababi bo‘lsa-da, har bir bemorda kasallikning og‘irligi farq qiladi. Bu farqlanish modifikator genlar orqali tushuntiriladi. Ular nafas yo‘llari mikroiqlimiga, yallig‘lanishga va immun javobga ta’sir qilib, P. aeruginosa infeksiyasiga moyillikni ham belgilaydi.

2. SLC6A14 geni

• SLC6A14 geni nafas olish yo‘llari epiteliy hujayralarida ifodalanadi.

• Bu gen L-argininni havo yo‘llari yuzasi suyuqligidan (ASL) hujayraga olib kiradi.

• Di Paola va boshqalar tadqiqotlariga ko‘ra, ASLdagi L-arginin darajasi SLC6A14 orqali boshqariladi va bu P. aeruginosa ning yopishqoqligi va kolonizatsiyasi jarayoniga ta’sir ko‘rsatadi.

• Natijada, bu gen CF bemorlarida bakterial infeksiyaning boshlang‘ich bosqichlarini o‘zgartiradi.

3. HMOX1 geni

• HMOX1 (gem oksigenaza-1) sitoprotektiv (hujayrani himoya qiluvchi) rol o‘ynaydi.

• Uning darajasi CF bemorlarida oshadi va u P. aeruginosa infeksiyasiga qarshi himoya funksiyasini bajaradi.

• Ammo HMOX1 genidagi polimorfizmlar (genetik o‘zgarishlar) bu himoyaviy ta’sirni pasaytiradi, bu esa infeksiya fonida to‘qimalarning ko‘proq shikastlanishiga va kasallik og‘irligining ortishiga olib keladi.

4. C3 geni

• C3 geni komplement tizimining muhim komponenti bo‘lib, u tug‘ma immunitetning bir qismi sifatida P. aeruginosa ga qarshi dastlabki himoyani ta’minlaydi.

• Bu gen orqali bakteriyalarning fagotsitozga tortilishi, yallig‘lanish reaktsiyasi va hujayra lizingi (parchalanishi) rag‘batlantiriladi.

• Shunday qilib, C3 genining holati tug‘ma immunitetning samaradorligiga bevosita ta’sir qiladi.

CF bemorlarida P. aeruginosa infektsiyasining rivojlanishiga nafaqat CFTR mutatsiyasi, balki modifikator genlar (SLC6A14, HMOX1, C3) ham sezilarli darajada ta’sir qiladi. Bu genlar nafas yo‘llaridagi muhitni, immun javobni va bakteriyalar bilan o‘zaro ta’sirni o‘zgartirib, infeksiya xavfi va surunkali yallig‘lanish darajasiga hissa qo‘shadi. Shu sababli, CF terapiyasini shaxsiylashtirishda bu genetik omillarni ham hisobga olish muhimdir..

Cistik fibroz (CF) bilan og’rigan bemorlarda havo yo‘llaridagi qo‘shimcha murakkabliklardan biri jinsiy farqlilik (jinsiy dixotomiya) bilan bog‘liq. Ayollarda,

P. aeruginosa bakteriyasi havo yo‘llarida mukoid morfologiyaga aylanish xavfi yuqori, bu esa kasallikning og‘irligini kuchaytiradi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, estradiol va estriol kabi estrogenlar P. aeruginosa ning alginat ishlab chiqarishini oshiradi, bu esa bakteriyaning yopishqoqligini va kolonizatsiyasini kuchaytiradi. Estradiolga uzoq vaqt ta’sir qilganda, P. aeruginosa bakteriyasi mukoid morfologiyasini qabul qiladi, bu esa CF bemorlarida infeksiyaning yomonlashishiga olib keladi.

Bundan tashqari, Irlandiyaning CF reestri ko‘rsatadiki, og’iz kontratseptivlaridan foydalanish antibiotiklarga bo‘lgan ehtiyojni kamaytiradi. Tyrrell va boshqalar birinchi bo‘lib, estrogenning P. aeruginosa virulentligini kuchaytirish va CF bronxial epiteliy bilan bakterial o‘zaro ta’sirni kuchaytirishini tasdiqladilar. Estrogen, shuningdek, PAO1 ning bioplyonka shakllanishini kuchaytiradi, bu esa bakteriyaning nafas olish yo‘llarida o‘pkaning yallig‘lanishini yanada kuchaytiradi.

P. aeruginosa o‘pkada moslashuv

P. aeruginosa o‘pkaning immun tizimi va antibakterial terapiyaga qarshi kurashishda o‘zining virulentlik omillarini moslashtirishga muvaffaq bo‘ladi. Bu jarayonda bakteriya genetik va fenotipik moslashuvlarga duch keladi, ular esa bakteriyaning o‘pka sharoitiga moslashishini va uzoq muddatli omon qolishini ta’minlaydi.

4.1. Gipermutatorlarning paydo bo‘lishi

Gipermutatorlar — bu mutatsiyalarni tuzatish tizimlaridagi (MMR) yoki xatolardan qochish tizimlaridagi (GO) nuqsonlar tufayli spontan mutatsiya tezligini oshirgan mikroblar. Gipermutativ bakteriyalar antibiotiklar va immun tizimi tomonidan tanlanadi, ammo ular faqat o‘tkir infektsiyalar vaqtida kam uchraydi. Bu shtammlar o‘pkada uzoq muddatli omon qolishga moslashadi, chunki ular virulentlik omillarini yo‘qotadi va dori qarshiligini oshiradi.

CF bemorlarida P. aeruginosa ning mutator shtammlarining tarqalishi yuqori bo‘lib, taxminan 10-30% izolatlar MMR tizimidagi nuqsonlarni ko‘rsatadi. MutS yoki

MutL kabi mutatsiyalar va kamroq holatlarda MutU (uvrD) mutatsiyalari aniqlanadi. GO tizimida esa mutatsiyalar kamroq uchraydi.

Bu mutatsiyalar va gipermutativ shtammlar CF va KOAH bilan og‘rigan bemorlarda o‘pkaning uzoq muddatli infeksiyasida sezilarli rol o‘ynaydi.

4.2. Fenotipik xilma-xillik va morfologik variantlar

P. aeruginosa o'pka muhitida fenotipik xilma-xillikning istisno darajasini ko'rsatadi, bu muqarrar ravishda subpopulyatsiyalarning birgalikda mavjudligiga olib keladi. Bunday xilma-xillik gipermutabilligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin; o'pkada geografik izolyatsiya va fazoviy heterojenlik diversifikatsiya jarayonining asosiy omillari bo'lishi mumkin. Kichik koloniya variantlari (SCV) ko'pincha CF, KOAH yoki mexanik ventilyatsiya qilingan bemorlarning surunkali infektsiyalangan nafas yo'llaridan ajratiladi. Ular uzoq muddatli antibiotik terapiyasi tufayli paydo bo'ladi va avto-agregativ va sekin o'sadigan xatti-harakatni, giper-kiprikchaatsiyani, bir yoki bir nechta EPSni ortiqcha ishlab chiqarishni, bioplyonka hosil qilish qobiliyatini va antibiotiklarga qarshilikni ko'rsatadi, yomon klinik natijalar bilan bog'liq. Jiddiy infektsiyalarni keltirib chiqaradigan yana bir fenotip - bu rugose kichik koloniya varianti (RSCV) bo'lib, u juda ko'p miqdorda Pel va Psl va flagellar mutatsiyalar tufayli giper-bioplyonka hosil qilish qobiliyati va boshqalar c-di-GMP ortiqcha ishlab chiqarishga olib keladi. Ushbu fenotip P. aeruginosa ni xo’jayin organizmi himoyasiga nisbatan mustahkamlangan bardoshlik bilan ta'minlaydi va neytrofillardan kuchli, ammo samarasiz yallig'lanish reaktsiyasini keltirib chiqaradi, bu esa xo’jayin organizmi to'qimalarining shikastlanishiga yordam beradi. Antibiotiklarni davolashdan so'ng P. aeruginosa populyatsiyasini tiklashi mumkin bo'lgan persister hujayralari turli genetik yo'llar orqali paydo bo'lgan CF bemorlarining 56% da topilgan.

Pseudomonas aeruginosa ning CF havo yo‘llarida eng keng tarqalgan patogen bo‘lishi, uning virulentlik omillari va moslashuvchanligi bilan bog‘liq. Bu bakteriya nafaqat hosil qilingan turli xil virulentlik omillarining keng repertuariga, balki antibiotiklarga qarshi qarshilik (AMR) mexanizmlarining xilma-xilligiga ham

ega. Ushbu mexanizmlar va virulentlik omillari P. aeruginosa ga CF havo yo‘llaridagi dushman muhitga qaramay, surunkali va rekalsitran infektsiyalarni keltirib chiqarish imkonini beradi.

P. aeruginosa ning LPS (lipopolisaxaridlar) va OMPl (over-membrane proteins) kabi strukturalari, xo‘jayin organizmining immun tizimidan qochish imkoniyatini ta’minlaydi. Bakteriyaning ekzotoksinlar va proteolitik proteazalar sekretsiyasi uning himoya mexanizmlarini yanada kuchaytiradi. Bundan tashqari, uning bioplyonka hosil qilish qobiliyati bakteriyani antibiotiklardan himoya qilishga yordam beradi, bu esa bakteriyaning noqulay sharoitlarda hayotiyligini ta’minlaydi. Flagellar tizimi esa bakteriyaga turli bo‘shliqlarda kolonizatsiya qilish imkoniyatini beradi.

Bundan tashqari, P. aeruginosa ning sekretsiya tizimlari bakteriyaga toksinlarni prokaryotik va eukaryotik hujayralarga kiritish imkonini beradi. Bu, nafaqat uning immun tizimi hujumidan omon qolishiga yordam beradi, balki boshqa mikroorganizmlar bilan raqobatlashish imkoniyatini ham yaratadi. Bularning barchasi P. aeruginosani o‘ta moslashuvchan va samarali patogenga aylantiradi, chunki u bir xil fenotip uchun turli tartibga solish yo‘llarini qo‘llaydi. Shuning uchun, P. aeruginosa ning CF o‘pka muhitida omon qolishi va infektsiyalarni davom ettirishi ajablanarli emas.

So'nggi yillarda CF bemorlaridan ketma-ket va bo'ylama izolatlarning ketma-ketligi P. aeruginosa qanday rivojlanishi va boshqalarga nisbatan ba'zi virulentlik omillarini afzal ko'rish orqali xo’jayin organizmida davom etishi haqida qimmatli ma'lumotlarni taqdim etdi. Bu, shuningdek, gipermutatorlarning paydo bo'lishi, alginatning ortiqcha ishlab chiqarilishi, flagellum va kiprikcha yo'qolishi, sitotoksiklikning yo'qolishi, aloqa tizimlarining (QS) kamayishi va antibiotiklarga chidamliligini olish kabi ba'zi moslashish xususiyatlarini ta'kidlab, doimiy yoki uzatiladigan klonlarni aniqlash imkonini berdi. Genomika P. aeruginosa ning adaptiv mexanizmlarini tushuntirishga yordam berdi , ammo uning fenotiplash tadqiqotlari bilan integratsiyasi mezbon ichidagi patogenning evolyutsion

dinamikasini to'liq talqin qilishga yordam beradi. Umuman olganda, P. aeruginosa kabi qiyin patogen bilan kurashish uchun uning qurollari haqida yaxshi ma'lumotga ega bo'lish kerak, shuning uchun uning virulentlik omillari va o'pka ichidagi xatti-harakatlari haqida har tomonlama bilim P. aeruginosa infektsiyalariga qarshi har qanday terapiyani loyihalashda ustuvor ahamiyatga ega.

III.4.1 Klebsiella pneumoniae umumiy tavsifi

Gram-manfiy tayoqcha, kapsula bilan qoplangan.

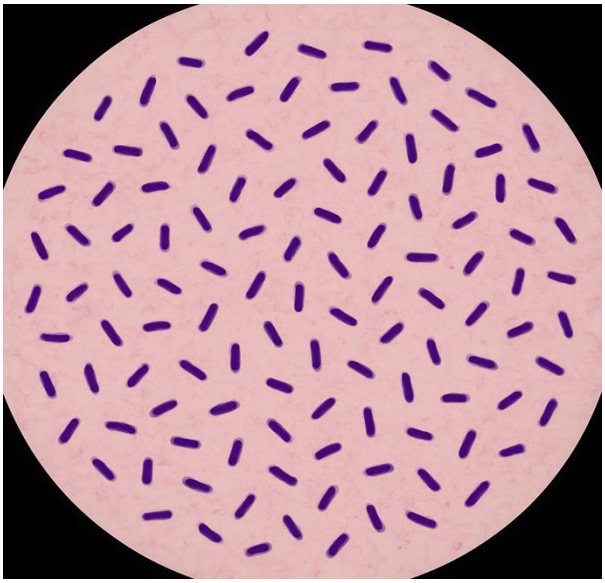
Kasalliklar:

Pnevmoniya (yiringli va og‘ir shakllari)

Jarohatlar, siydik yo‘llari infeksiyalari

Nosokomial infeksiyalar

10-RASM



Klebsiella pneumoniae gram-manfiy bakteriya bo‘lib, atrof-muhitda (suv, tuproq, shilliq qavatlar) keng tarqalgan va odam organizmida asosan oshqozon-ichak traktida hamda nazofarenksda topiladi. U hayvonlar va odamlar uchun normal flora tarkibiga kirsa-da, immun tizimi zaif bo‘lgan yoki ma’lum kasalliklardan aziyat chekayotgan bemorlarda infektsiyalarni keltirib chiqarishi mumkin.

Antibiotiklar davridan oldin K. pneumoniae qandli diabet va alkogolizm kabi holatlar bilan bog‘liq ravishda jamiyatda orttirilgan pnevmoniyaning muhim qo‘zg‘atuvchisi bo‘lgan. Keyinchalik, antibiotiklar yordamida davolash usullari rivojlanishiga qaramay, K. pneumoniae kasalxonalarda o‘ta og‘ir va tibbiy infektsiyalarning asosiy sababiga aylandi. Ayniqsa, ventilator bilan bog‘liq pnevmoniya (VAP) va intensiv terapiya bo‘limlarida olingan pnevmoniyalarda bu patogen katta xavf tug‘diradi.

Singapurda K. pneumoniae bakteriemiyasidan o‘lim darajasi 20-26% atrofida, Xitoyda esa intensiv terapiya bo‘limlarida (ICU) va ventilator bilan bog‘liq pnevmoniyalarda uning o‘rni 11,9%ni tashkil etadi. Shuningdek, Xitoyning 14 provinsiyasida o‘tkazilgan ko‘p markazli klinik tadqiqotda K. pneumoniae tomonidan qo‘zg‘atilgan karbapenemga chidamli Enterobacteriaceae (CRE) 664 ta klinik namunalarining 73,9% ni tashkil qilgan. Bu yuqori tarqalish va o‘lim darajasi mamlakat sog‘liqni saqlash tizimiga katta yuk olib kelmoqda, bu esa global sog‘liqni saqlash muammosiga aylanmoqda.

K. pneumoniae ning karbapenemga chidamliligi va kasalxonalarda keng tarqalganligi, bu bakteriyaning patogen sifatidagi xavfini yanada kuchaytiradi.

Klebsiella pneumoniae o‘zining plazmidlar va xromosoma gen lokuslarining ko‘plab yordamchi genomlari bilan mashhur. Bu bakteriyaning aksessuar genomiga qarab, K. pneumoniae shtammlari uch turga bo‘linadi: opportunistik, gipervirulent va ko‘p dori-darmonlarga chidamli (MDR). Har bir guruh o‘zining o‘ziga xos xususiyatlariga ega va turli xil infeksiyalarni keltirib chiqaradi.

Klasik K. pneumoniae (cKp) shtammlari, so‘nggi yillarda kasalxonalarda eng ko‘p uchraydigan shtammlar bo‘lib, zaif immun tizimiga ega bemorlarda infektsiyalarni keltirib chiqaradi. Bu shtammlar hvKp (gipervirulent K. pneumoniae) dan farq qiladi, chunki hvKp ning yuqori virulentlik fenotipi katta virulent plazmidlarda mavjud bo‘lib, ular integral konyugal elementlarga ega bo‘lishi mumkin. hvKp infeksiyalari ko‘pincha bir nechta organlarga tarqaladi, bu esa davolash va nazorat qilishni qiyinlashtiradi. HvKp birinchi marta Tinch okeani doirasida kashf etilgan

va diabet kasalligi bilan bog‘liq jamiyat tomonidan sotib olingan agressiv, metastatik infektsiyalarga sabab bo‘ldi, masalan, jigar absesslari, endoftalmit, meningit va yoshlardagi septik artrit.

MDR K. pneumoniae (ko‘p dori-darmonlarga chidamli) shtammlarining paydo bo‘lishi va tarqalishi, bakteriyalarning yuqori dori qarshiligi va antibiotiklarga chidamliligi bilan bog‘liq katta global muammodir. Bu shtammlar plazmidlar tomonidan kodlangan antibiotiklarga chidamlilik genlari (ARG) yordamida chidamlilikni rivojlantiradi. Plazmidlar va ko‘chiriladigan genetik elementlar orqali K. pneumoniae antibiotiklarni noto‘g‘ri ishlatish holatlarida ARGlarni to‘playdi, bu esa “super qarshilik” bilan o‘ta doriga chidamli (XDR) shtammlarning paydo bo‘lishiga olib keladi.

Shu sababli, K. pneumoniae ning virulentligi va dorilarga chidamliligi mexanizmlarini chuqur o‘rganish, uning infeksiyalari bilan samarali kurashish va yangi davolash usullarini ishlab chiqish uchun zarurdir. Bu bakteriyaning rivojlanish va tarqalishining oldini olish uchun tizimli va keng qamrovli tadqiqotlar o‘tkazilishi lozim.

2.Virulentlik

Klebsiella pneumoniae infektsiyasini amalga oshirish uchun birinchi navbatda mexanik va kimyoviy to’siqlarni engib o’tishi, shuningdek, uy egasining immun tizimi tomonidan tan olishdan qochishi kerak. Uy egasiga kirgandan so’ng, mikroorganizmlar immun hujayralari tomonidan PRR (Pattern Recognition Receptors) orqali tan olinadi va bu tanani turli immun vositalarni ishlab chiqarishga rag’batlantiradi. Fagotsitlar tizimi infektsiyaga qarshi kurashda hal qiluvchi rol o’ynaydi, chunki mononuklear fagotsitlar fagotsitoz funksiyasiga ega va sitokinlar hamda kimokinlar orqali immunitet reaktsiyasini muvofiqlashtiradi.

Immun javobda neytrofillar birinchi navbatda infektsiya joyiga kiradigan effektor hujayralardir. IL-8 va IL-23 bu jarayonda ishtirok etadigan muhim vositachilar bo’lib, ular granulotsitopoezni rag’batlantirish uchun IL-17 ishlab chiqarishni keltirib chiqaradi. IL-12 gamma-interferonni ko’paytirish orqali IL-17 darajasini

oshirishi mumkin. Bundan tashqari, IL-1β, IL-6 va TNF-α kabi yallig'lanishga qarshi omillar ham immun javobni kuchaytiradi.

Virulentlik omillari

K. pneumoniae ning virulentlik omillari asosan to‘rtta asosiy komponentga bo‘linadi: kiprikchalar, kapsula, lipopolisakkarid (LPS) va temir tashuvchilar.

1. Kiprikchalar: K. pneumoniae ning kiprikchalaridagi adezinlar 1-chi va 3-chi toifalarga bo‘linadi. Ular bakterial yopishishni ta'minlab, epiteliya, immun hujayralari va abiotik sirtlarga bakteriyalarni joylashtiradi.

2. Kapsula: Kapsula, K. pneumoniae ni uy egasining immun reaktsiyalaridan himoya qilishda muhim rol o'ynaydi. RmpA plazmidda joylashgan virulentlik omili bo'lib, kapsulyar polisaxaridlar sintezini tartibga soladi. RmpA tashuvchi shtammlar yuqori shilimshiq fenotipiga ega va yiringli to'qimalar infektsiyalari (masalan, jigar absesslari) bilan bog‘liq.

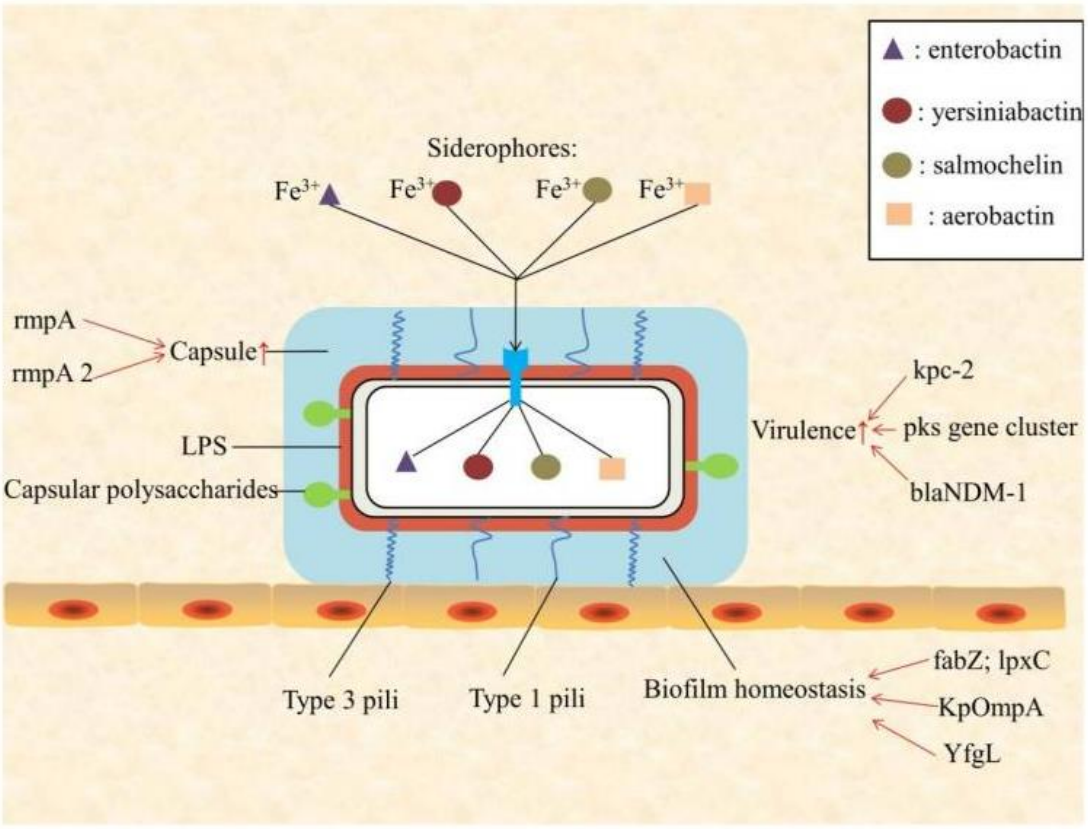
3. LPS: LPS molekulasi asosiy virulentlik omili bo'lib, K. pneumoniae ning hujayra tan olinmasligiga olib keladi. LPS modifikatsiyalari bakteriyalarni immun tizimi tomonidan kamroq tanishishiga yordam beradi. Shuningdek, LPS yordamida bakteriyalar o‘zlarini TLR4 (toll-like retseptorlar) orqali tan olishdan qochadi va bu yallig'lanishni inhibe qiladi.

4. Temir tashuvchilar: Temirning mikroorganizmlar o‘sishi uchun muhimligi sababli, K. pneumoniae o‘zining temirni yutuvchi molekulalariga ega. Ushbu temir tashuvchilar - enterobaktin, yersiniabaktin, salmochelin va aerobaktin - bakteriyaning virulentligini oshiradi. Misol uchun, enteromitsin temirni eng yuqori samaradorlik bilan yutadi va bu temirni olish tizimining asosiy komponenti hisoblanadi. Salmochelin esa invaziv kasalliklar bilan bog‘liq bo‘lib, yuqori virulentlikka ega bo‘lgan shtammlarda, masalan, jigar absessi va pnevmoniya kabi infektsiyalarda keng tarqalgan.

Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, hvKp shtammlari, virulent bo'lmagan shtammlarga nisbatan kattaroq va faolroq temirni yutuvchi

molekulalarni ishlab chiqarishga qodir bo‘lib, bu ularning virulentligini oshiradi. Bu K. pneumoniae ning o‘sishi va patogenligi uchun muhim omil hisoblanadi.

K. pneumoniae ning yuqori virulentligi, shuningdek, bakteriyaning immun tizimi tomonidan ko‘rsatilgan hujumlardan omon qolish qobiliyati va uning temir olish tizimlarining samaradorligi bilan bog‘liq bo‘lib, bu uning turli infeksiyalarni keltirib chiqarishga olib keladi..



11-RASM

Klebsiella pneumoniae virulentlik omillari va bioplyonka gomeostazining sxematik shakllanishi quyidagicha bo’lishi mumkin:

Virulentlik omillari

1. Kiprikchalar (Pili) va Kapsula:

• Kiprikchalar (3-toifa kiprikchalar) bakteriyaning mukozal yuzalarga yopishishini ta’minlaydi va infektsiyaning rivojlanishiga yordam beradi.

• Kapsula bakteriyaning immun tizimidan himoyalanishi uchun muhim bo‘lib, hujayra yadrosiga kirishni qiyinlashtiradi.

2. Temir tashuvchilar:

• Aerobaktin, salmochelin va enterobaktin kabi temir tashuvchilar temirni bakteriya uchun o‘zlashtirishda muhim rol o’ynaydi. Bu bakteriyaning o‘sishi va virulentligini oshiradi.

3. Kolibaktin va Pks gen klasterlari:

• Kolibaktin Pks gen klasterlari tomonidan kodlangan, bu esa mezbonning DNK shikastlanishiga olib keladi va bakteriyaning virulentligini oshiradi. Kolibaktin, ayniqsa, qon oqimi infektsiyalari (BSI) va boshqa jiddiy infeksiyalarni keltirib chiqaradi.

4. Karbapenemga chidamli bakteriyalar (KPC-2 gen):

• K. pneumoniae ning ayrim shtammlari KPC-2 genini ishlab chiqaradi, bu esa antibiotiklarga chidamlilikni oshiradi. Bu shtammlar yuqori tarqalishi va o’lim darajasiga olib kelishi mumkin.

5. ST klonlar (ST11, ST15, ST383):

• Ba’zi K. pneumoniae shtammlari, masalan, ST11, ST15 va ST383, yuqori dori qarshiligi va virulentlik omillari kombinatsiyasini ko‘rsatadi. Bu shtammlar katta virulent plazmidlarni tashiydi va ko’plab genlarni o’z ichiga oladi.

Bioplyonka gomeostazining shakllanishi:

K. pneumoniae bioplyonka hosil qilish qobiliyatiga ega bo‘lib, bu jarayon hujayradan tashqarida polimer moddalari matritsasida (polisaxaridlar, oqsillar va DNK) yuzaga keladi. Bu bioplyonka jarayoni bir nechta bosqichlarni o‘z ichiga oladi:

1. Hujayra yopishishi:

• Kiprikchalar bakteriyaning sirtlarga yopishishini ta’minlaydi, bu esa bioplyonka shakllanishining boshlanishiga olib keladi.

2. Bioplyonka to‘planishi:

• Kapsulalar va 3-toifa kiprikchalar bioplyonka strukturasiga hissa qo‘shadi. Kapsula bakteriyaning qo‘shni hujayralar bilan aloqaga kirishini va bioplyonka tuzilishini qo‘llab-quvvatlaydi.

3. Kvorum sezish (quorum sensing):

• Quorum sensing bakteriyalarning populyatsiyasidagi gen ekspressiyasini boshqaradigan tizim bo‘lib, bu bakteriyaning bioplyonka hosil qilish jarayonini boshqaradi. Bu mexanizm bakteriyalarga atrof-muhit sharoitlariga moslashishga yordam beradi.

4. Immun tizimidan himoya:

• Bioplyonka hosil bo‘lgan bakteriyalar immun tizimining hujumlaridan himoyalanadi. Bu matritsa antimikrobiyal peptidlar, antitanalar, komplement tizimi va fagotsitozning ta’sirini kamaytiradi.

5.Invaziv infektsiyalar:

• Bioplyonka hosil qilish K. pneumoniae ning nafas olish, oshqozon-ichak va siydik yo‘llarida kolonizatsiyaga va invaziv infektsiyalarni rivojlantirishga olib kelishi mumkin, ayniqsa, immunitet tanqisligi bo‘lgan bemorlarda.

Maxsus virulentlik omillari:

• Aerobaktin va rmpA indekslari bilan birga, bioplyonka tuzilishini yaxshilash va hvKP ni aniqlash uchun yuqori darajadagi ifoda darajasi yordam beradi.

• K. pneumoniae bioplyonka hosil qilishi va bu hujayra bilan o‘zaro ta’sir qilishda polisaxaridlar, oqsillar va DNK muhim komponentlardir.

Bioplyonka va virulentlik omillari K. pneumoniae ning o‘sishi, tarqalishi va virulentligini nazorat qilishda asosiy rol o’ynaydi. Bu jarayonlarning o‘zaro aloqasi va bakteriyaning adaptiv mexanizmlari, shu jumladan kvorum sezish, uni qiyin davolash va nazorat qilishni yanada murakkablashtiradi. Shuning uchun, K. pneumoniae ning yuqori virulentlikka ega shtammlarini chuqur o‘rganish va epidemik monitoringni o’tkazish muhimdir.

K. pneumoniae ning lpxC inhibitoriga bog'liq o'sishiga olib kelishini aniqladi , bu esa bioplyonka gomeostazini yo'qotishiga olib keladi. So‘nggi yillarda K. pneumoniae ning tashqi membrana oqsili ustida olib borilgan tadqiqotlar tadqiqotchilar e’tiborini tortdi. Hsieh va boshqalar. YfgL (BamB) lipoproteini K. pneumoniae ning bioplyonka shakllanishida va K. pneumoniae ning anti-

fagotsitozi uchun in vivo uchun muhim bo'lgan 1 turdagi kiprikcha transkripsiya ifodasida ishtirok etishi haqida xabar berdi . Bundan tashqari, K. pneumoniae ning tashqi membrana oqsili A (KpOmpA) hujayra yopishishi va hujayrani tanib olish, shuningdek, xo'jayin organizmining immun reaktsiyasida ishtirok etishi xabar qilinadi. Siz ta'kidlashni istagan Klebsiella pneumoniae ning patogeneziga oid ba'zi muhim jihatlar quyidagicha:

1. KpOmpA va L3 sayti:

• KpOmpA oqsili va uning L3 sayti K. pneumoniae ning patogenligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bu oqsil hujayra membranasining asosiy komponentlaridan biri bo‘lib, bakteriyaning virulentlikda muhim rol o‘ynaydi. L3 sayti, ehtimol, bakteriyaning hujayra bilan o‘zaro ta'sirini va hujayra o‘rtasidagi aloqa mexanizmlarini boshqarishda ishtirok etadi.

2. Oksidlanish stressi va bioplyonka:

• Oksidlanish stressi bioplyonka tuzilishini yo‘qotishga olib kelishi mumkin. Bioplyonka, o‘z navbatida, K. pneumoniae ning faoliyatini va infektiv qobiliyatini saqlab turish uchun juda muhimdir. Bioplyonka bakteriyaning immun tizimidan himoyalanishini ta'minlaydi va uning qo‘shimcha infeksion o‘zgarishlarga qarshi himoya qiladi.

3. Evolyutsion xilma-xillik va infektsiya modellari:

• K. pneumoniae ning klinik shtammlari evolyutsion xilma-xillikka ega bo‘lib, pnevmoniya, jigar absessi, va gastrointestinal ichak kolonizatsiyasi kabi infektsiyalarni keltirib chiqarishi mumkin. Ularning har biri alohida model va mexanizmlarga asoslanadi, bu esa patogenning ta'sir doirasini kengaytiradi.

4. Virulent omillarni aniqlash:

• Virulent omillarni aniqlashda yuqori samarali usullar qo‘llanilishi, K. pneumoniae ning o‘zaro ta'sirini va patogenligini o‘rganish uchun muhimdir. Bu usullar yordamida mikroorganizmlarning virulentlik mexanizmlarini va hujayra immunitetiga qarshi qanday ishlashini yaxshiroq tushunish mumkin.

5. Tug‘ma immunitet va bakteriyaning moslashuvchanligi:

• K. pneumoniae ning tug‘ma immunitet tizimi bilan o‘zaro ta’sirini va bu mikroorganizmlarning immun tizimining turli komponentlariga qanday javob berishini o‘rganish muhimdir. Bakteriya o‘zining virulentlik omillari yordamida hujayra va xo‘jayin organizmi immun reaksiyalarini yengib o‘tadi. Bu mexanizmni o‘rganish, antibiotiklarga qarshilik va klinik davolash strategiyalarini yaxshilashda yordam beradi.

6. Antibiotik qarshilik mexanizmi:

• K. pneumoniae ning antibiotiklarga qarshilik mexanizmlarini o‘rganish, uning mutatsiyalari va yangi davolash usullarini yaratish uchun muhimdir. Bu mikroorganizmlar tez-tez antibiotiklarga chidamlilikni rivojlantiradi, bu esa klinik davolashni qiyinlashtiradi.

7. Biologiya va fiziologiyani o‘rganish:

• K. pneumoniae ning biologiyasi va fiziologiyasini o‘rganish, uning patogenligini va xo‘jayin organizmiga ta’sirini yaxshiroq tushunishga yordam beradi. Bu o‘zaro ta’sirlarni chuqurroq o‘rganish, K. pneumoniae infektsiyalariga qarshi kurashda yangi yondoshuvlar va davolash metodlarini ishlab chiqish uchun asos bo‘ladi.

K. pneumoniae ning virulentlik omillarini, bioplyonka hosil bo‘lishini, immun tizimi bilan o‘zaro ta’sirini va antibiotiklarga qarshilikni o‘rganish, uning patogenligini yaxshiroq tushunishga va klinik davolash strategiyalarini takomillashtirishga imkon beradi. Bu yondoshuvlar K. pneumoniae infektsiyalariga qarshi samarali kurashishda asosiy ahamiyatga ega bo‘ladi.

IV BOB: YIRINGLI KASALLIKLARNI LABORATOR DIAGNOSTIKASI

1. Namuna olish va tashkiliy qoidalar

Yiringli kasalliklarni aniqlashda to‘g‘ri namuna olish laboratoriya diagnostikasining birinchi va eng muhim bosqichidir.

Birinchi kun.

- Namuna turlari:
- Shilliq qavat va ochiq yaradan steril tampon yordamida surtma

- Yopiq yallig‘lanishdan steril shpris yordamida namuna
- Sepsis, endokarditda 10-15ml venadan qon
- nefritda kateter yordamida siydik olinadi.
- Yiring (abscess yoki yara o‘chog‘idan)
- Qon (sepsisda)
- Siydik (piyelonefrit, sistitda)
- Jarohat eksudati, balg‘am, traxeya aspirati
- Likvor (agar menenjitga gumon bo‘lsa)
- Muhim qoidalar: Steril sharoitda olinishi kerak.
- Tahlil uchun to‘g‘ri idish (steril kolba, probirka, Petri idishi)
- Laboratoriyaga iloji boricha tez yetkazilishi shart

• Qondan tashqari barcha namunalar 0,5%li qonli agarga ekiladi. Material shtrixlab ekilib, muhitning 2 -3 marta sanchib olinadi. Kislorodni cheklash orqali kislorodga turg‘un streptolizin S va kislorodga ta'sirchan streptolizin O larni o‘zaro ta'sirini va maksimal darajada gemolitik faolligini ta'minlaydi.

370 S 24soat termostatda yoki eksikatorda yoki SO2 termostatda qoldiriladi.

• Qon setrifugalanib cho‘kmasidan surtma tayyorlanadi, Gramm usulida bo‘yab mikroskopiyalanadi. 1:10 suyultirilgan qonni 0,2%li glyukozali bulon ekiladi.

Ikkinchi kun.

• Shotmyuller bo‘yicha:

• 1) qonli agarda gemolitik streptokokk koloniya atrofida shaffof doira gemolizi hosil qiladi. Bu tur streptokokklar boshqa turlari ichida ko‘proq patogen hisoblanadi.

ß-gemoliz

Rost na krovyanom agare

2) Yashil rangli streptokokk qonli agarda yashil – kulrang koloniya, atrofida no‘xat rangdek yashil rangli zona hosil qilib o‘sadi.

3) Gemolitik xususiyatga ega bo`lmagan streptokokklar qonli agarda xech qanday gemoliz, gemometamorfoz (eritrosidni bir qismini buzilishi) o‘zgarishlari keltirib chiqarmaydi.

Katalaza reaksiya. Bajarilishi: Katalaza ishlab chiqaruvchi bakteriyalar, vodorod peroksidini parchalashi natijasida suv va kislorod hosil qiladi. Hosil bo‘lgan kislorod pufakchalar katalaza musbatligidan dalolat beradi. Streptokokklar katalaza manfiy.

- Grammanfiy gemofill mikroorganizmlardan farqlash uchun shubxali koloniyalardan surtma tayyorlab Gramm usulida bo‘yalib, mikroskopiyalanadi. Qattiq oziq muxitda streptokokklar juft, qisqa zanjir ko‘rinishida bo‘ladi (gemofil Gr- kokobasilyar yoki tayyoqcha, qisqa zanjir yoki yakka joylashgan). Morfologiyasi streptokokkga to‘g‘ri kelsa, koloniyaning qolgan qismini 10% zardobli (yirik shoxli mol zardobi) yoki 0,2% glyukozali oziqlantiruvchi bulonga ekiladi. 370S 24soat termostatda qoldiriladi.

Uchinchi kun. Probirkalar tekshiriladi. Suyuq oziq muxitida streptokokklar uzun zanjir xosil qiladi.

- 1. muxit butunlay tiniq va cho‘kmada mayda zarrachalar bo‘lsa uzun zanjir xosil qilsa(S.pyogenes).
- 2.G‘ovaksimon cho‘kma hosil qilib muhit butunlay shaffof bo‘lsa, yoki muhit pastki qismi sal loyqalanib o‘sishi(S.pneumoniae). Zanjirning qisqaligi va diffuz o‘sish (S.agalactiae, S.pyogenes ning ba'zi virulent shtammlari ,E.faecalis E.faecium) uchun xos.
- 3.Bulonning intensiv loyqalanishi va biroz miqdorda gomogen suspenziya xosil qilib o‘sishi (E.faecalis E.faecium aloxida shtamm S.agalactiae, yolg‘iz shtamm S.pyogenes).
- Probirkani yaxshilab chayqatib bak. qovuzloq yordamida material olinadi surtma tayrlanadi, Gramm usulida bo‘yab, mikroskopiyalanadi. Ajratib olingan kultura toza bo‘lsa identifikasiya qilinadi. Gemolitik streptokokklarni

identifikasiyasida tekshirishning uchinchi kuni Lansfild serologik usulida tekshiriladi.

Diagnostika. Basitrosinga segirligini aniqlash.

- Bajarilishi. basitrasin (0.04 ED) testni selektiv muhitda o‘sgan piogen streptokokk ta'siriga asoslangan.
- PYR-test
- Bajarilishi. Pirrolidonilpeptidaza (PYR-aza) fermentini ishlab chiqqaruvchi streptokokklar L- pirolidonil – ß – naftilamid (PYR)ni parchalaydi. Hosil bo‘lgan gidrolizat ß – naftilamid kimyoviy reagent (0,01% sinnamaldegid) qo‘shilishi natijasida qizil ranga bo‘yaladi.

Pnevmokokklarni ajratish

- Orqa miya suyuqligi surtmasida, yuvindi suyuqligi surtma, o‘pka to‘qimalaridan olingan yashirin surtmada grammusbat juft yoki qisqa zanjirli kapsula bilan o‘ralgan diplokokklarni ko‘rishimiz mumkin . Enterokokklardan farqlash kerak. Bu mikroorganizmlar Gramm usulida, yoki metilen ko‘kiga o‘xshagan anilin bo‘yog‘ida yaxshi bo‘yaladi. Mavjud kapsulalar maxsus bo‘yoq talab qiladi.
- Bakterialogik tekshirish uchun qon, orqa miya suyuqligi va plevra suyuqligi, sinus va o‘rta quloq aspirati, balg‘am va b.materiallar olinadi.
- Balg‘am tekshirish jarayonida asosiy diqqat namuna sifatiga qaratilishi kerak. Balg‘amni bakteriologik tekshirish ko‘rishnish maydonida qaraganda surtma gramm usulida bo‘yalganda, 25 dan ortiq leykosit bo‘g‘im yuzasi va 10dan ortiq bo‘lmagan epiteli to‘qimasi , ko‘rish maydonida kamida 20 tashkil qiladi.
- Pnevmokokklar QA ga ekilganda kapsula hosil qilish darajasiga qarab bir necha xil koloniyalar hosil qiladi. Koloniya kuchli kapsula rivojlanishi bilan, masalan serotip 3, ma'lum bir millimetr diametrida va shunchalik shilimshiq, agar yuzasida yog‘li tomchini eslatadi.ularni identifikasiya qilish muhim muammo keltirib chiqarmaydi. Kam rivojlangan kapsula kaloniya shtammlari katta bo‘lmagan o‘lchamda, lekin ularni to‘liq ajratish ma'lum qiyinchilik tug‘diradi.

• Qondan tashqari barcha namunalar 0,5% li qonli agarga ekiladi. Material shtrixlab ekilib, muhitning 2 -3 marta sanchib olinadi. Kislorodni cheklash orqali kislorodga turg‘un streptolizin S va kislorodga ta'sirchan streptolizin O larni o‘zaro ta'sirini va maksimal darajada gemolitik faolligini ta'minlaydi.

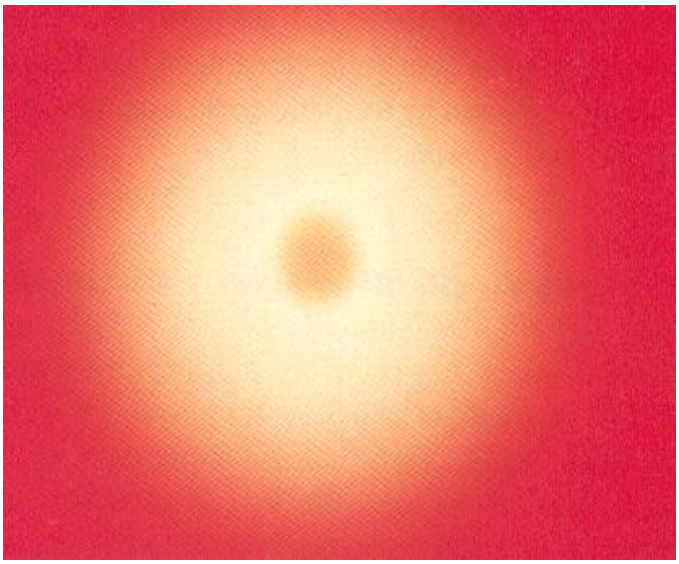
37^0 S 24 soat termostatda yoki eksikatorda yoki SO_2 termostatda qoldiriladi.

• Qon setrifugalanib cho‘kmasidan surtma tayyorlanadi, Gramm usulida bo‘yab mikroskopiyalanadi. 1:10 suyultirilgan qonni 0,2% li glyukozali bulon ekiladi.

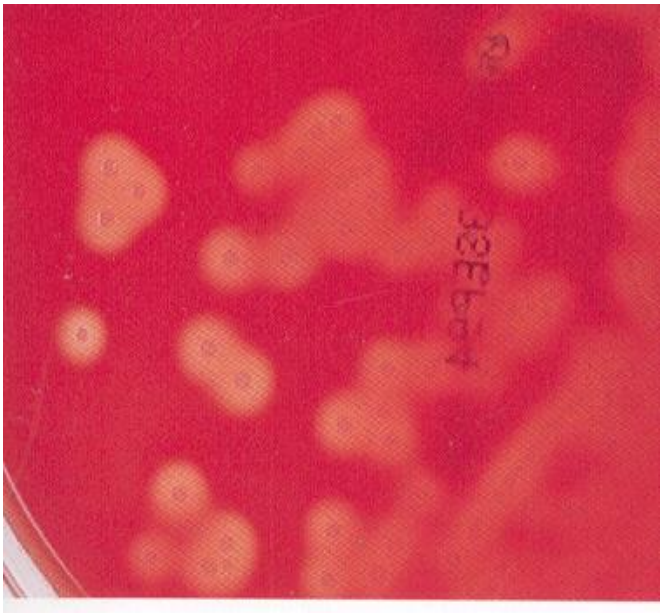
Ikkinchi kun.

• Shotmyuller bo‘yicha:

• 1) qonli agarda gemolitik streptokokk koloniya atrofida shaffof doira gemolizi hosil qiladi. Bu tur streptokokklar boshqa turlari ichida ko‘proq patogen hisoblanadi.



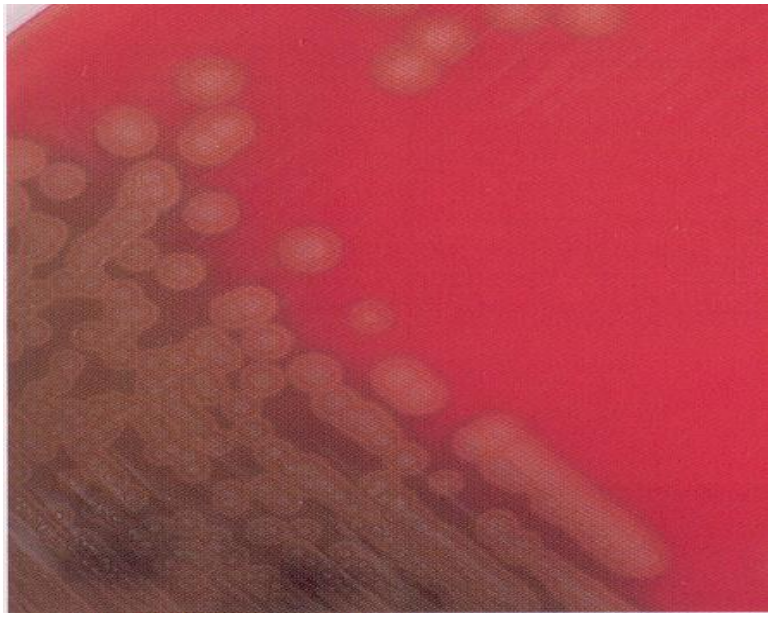
ß-гемолиз. 12-RASM



Qonli agarda o`sishi. 13 -rasm

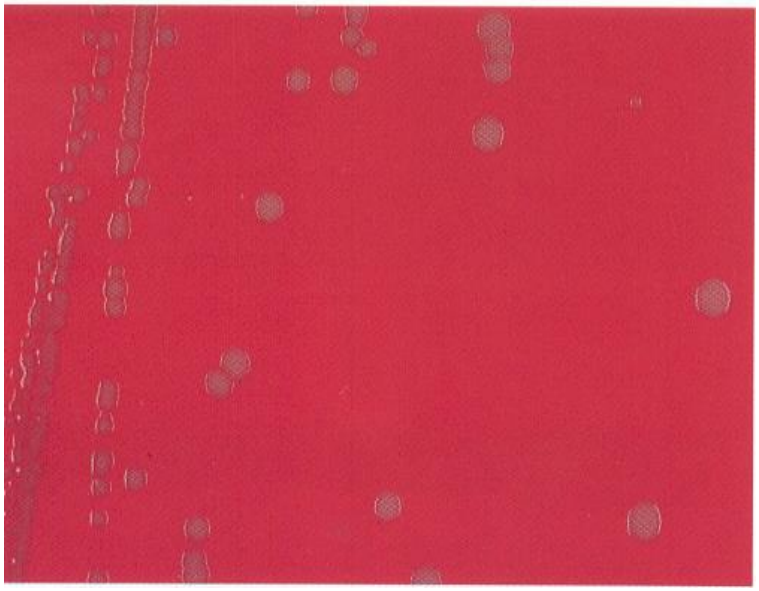
2) Yashil rangli streptokokk qonli agarda yashil – kulrang koloniya, atrofida no‘xat rangdek yashil rangli zona hosil qilib o‘sadi.

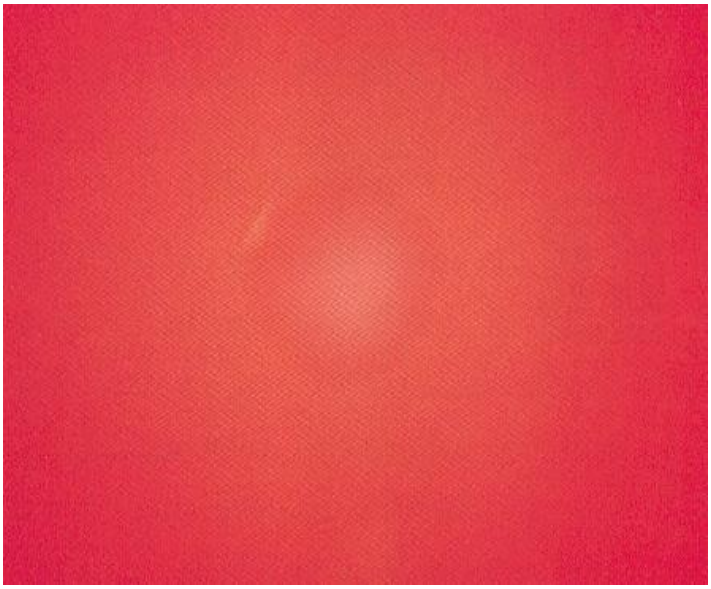
Shkaladli agarda o`sishi. α-gemoliz. 14-RASM



3) Гемолитик хусусиятга эга булмаган стрептококклар қонли агарда хеч қандай гемолиз, гемометаморфоз (эритроцидни бир қисмини бузилиши) ўзгаришлари келтириб чиқармайди.

Qonli agarda o`sishi. (15-RASM) **γ-гемолиз**





Qonli agarda o`sishi γ-гемолиз. 16-RASM

Katalaza reaksiya. Bajarilishi: Katalaza ishlab chiqaruvchi bakteriyalar, vodorod peroksidini parchalashi natijasida suv va kislorod hosil qiladi. Hosil bo‘lgan kislorod pufakchalar katalaza musbatligidan dalolat beradi. Streptokokklar katalaza manfiy.

- Grammanfiy gemofill mikroorganizmlardan farqlash uchun shubxali koloniyalardan surtma tayyorlab Gramm usulida bo‘yalib, mikroskopiyalanadi. Qattiq oziq muxitda streptokokklar juft, qisqa zanjir ko‘rinishida bo‘ladi (gemofil Gr- kokobasilyar yoki tayyoqcha, qisqa zanjir yoki yakka joylashgan). Morfologiyasi streptokokkga to‘g‘ri kelsa, koloniyaning qolgan qismini 10% zardobli (yirik shoxli mol zardobi) yoki 0,2% glyukozali oziqlantiruvchi bulonga ekiladi. 370S 24soat termostatda qoldiriladi.

Uchinchi kun. Probirkalar tekshiriladi. Suyuq oziq muxitida streptokokklar uzun zanjir xosil qiladi.

- 1. muxit butunlay tiniq va cho‘kmada mayda zarrachalar bo‘lsa uzun zanjir xosil qilsa(S.pyogenes).
- 2.G‘ovaksimon cho‘kma hosil qilib muhit butunlay shaffof bo‘lsa, yoki muhit pastki qismi sal loyqalanib o‘sishi(S.pneumoniae). Zanjirning qisqaligi va diffuz o‘sish (S.agalactiae, S.pyogenes ning ba'zi virulent shtammlari ,E.faecalis E.faecium) uchun xos.

• 3.Bulonning intensiv loyqalanishi va biroz miqdorda gomogen suspenziya xosil qilib o‘sishi (E.faecalis E.faecium aloxida shtamm S.agalactiae, yolg‘iz shtamm S.pyogenes).

• Probirkani yaxshilab chayqatib bak. qovuzloq yordamida material olinadi surtma tayrlanadi, Gramm usulida bo‘yab, mikroskopiyalanadi. Ajratib olingan kultura toza bo‘lsa identifikasiya qilinadi. Gemolitik streptokokklarni identifikasiyasida tekshirishning uchinchi kuni Lansfild serologik usulida tekshiriladi.

Diagnostika. Basitrosinga segirligini aniqlash.

• Bajarilishi. basitrasin (0.04 ED) testni selektiv muhitda o‘sgan piogen streptokokk ta'siriga asoslangan.

• PYR-test

• Bajarilishi. Pirrolidonilpeptidaza (PYR-aza) fermentini ishlab chiqqaruvchi streptokokklar L- pirolidonil – ß – naftilamid (PYR)ni parchalaydi. Hosil bo‘lgan gidrolizat ß – naftilamid kimyoviy reagent (0,01% sinnamaldegid) qo‘shilishi natijasida qizil ranga bo‘yaladi.

Pnevmokokklarni ajratish

• Orqa miya suyuqligi surtmasida, yuvindi suyuqligi surtma, o‘pka to‘qimalaridan olingan yashirin surtmada grammusbat juft yoki qisqa zanjirli kapsula bilan o‘ralgan diplokokklarni ko‘rishimiz mumkin . Enterokokklardan farqlash kerak. Bu mikroorganizmlar Gramm usulida, yoki metilen ko‘kiga o‘xshagan anilin bo‘yog‘ida yaxshi bo‘yaladi. Mavjud kapsulalar maxsus bo‘yoq talab qiladi.

• Bakterialogik tekshirish uchun qon, orqa miya suyuqligi va plevra suyuqligi, sinus va o‘rta quloq aspirati, balg‘am va b.materiallar olinadi.

• Balg‘am tekshirish jarayonida asosiy diqqat namuna sifatiga qaratilishi kerak. Balg‘amni bakteriologik tekshirish ko‘rishnish maydonida qaraganda surtma gramm usulida bo‘yalganda, 25 dan ortiq leykosit bo‘g‘im yuzasi va 10dan ortiq bo‘lmagan epiteli to‘qimasi , ko‘rish maydonida kamida 20 tashkil qiladi.

• Pnevmokokklar QA ga ekilganda kapsula hosil qilish darajasiga qarab bir necha xil koloniyalar hosil qiladi. Koloniya kuchli kapsula rivojlanishi bilan, masalan serotip 3, ma'lum bir millimetr diametrida va shunchalik shilimshiq, agar yuzasida yog‘li tomchini eslatadi.ularni identifikasiya qilish muhim muammo keltirib chiqarmaydi. Kam rivojlangan kapsula kaloniya shtammlari katta bo‘lmagan o‘lchamda, lekin ularni to‘liq ajratish ma'lum qiyinchilik tug‘diradi.

2. Mikroskopik tekshiruv

Mikroskopik usul — tezkor va dastlabki tashxis uchun qo‘llaniladi.

Gram bo‘yash usuli:

Gram-musbat va gram-manfiy bakteriyalarni ajratib beradi

Masalan:

Staphylococcus aureus — gram-musbat kokklar

E. coli, Pseudomonas — gram-manfiy tayoqchalar

Leukotsit va yiring belgilarini aniqlash:

Fagotsitlangan bakteriyalar mavjud bo‘lsa, bu aktiv infeksiyaga dalil beradi

TSil-Nilsen bo‘yash (kislotaga chidamli bakteriyalar uchun):

3. Bakteriologik usullar

Bu yiringli infeksiyalar diagnostikasining asosiy usuli bo‘lib, kasallik qo‘zg‘atuvchisini aniqlash va ularni antibiotiklarga sezuvchanligini aniqlash imkonini beradi.

Etishtirish (kulturaviy) usul:

Yiring namunasini oziqlantiruvchi muhitga (agar, bulon, qonli agar) sepiladi 24–48 soat ichida mikroblar koloniyalar hosil qiladi

Koloniya morfologiyasi:

Har bir mikroorganizmniki o‘ziga xos:

S. aureus – sarg‘ish koloniyalar

Pseudomonas – yashil-ko‘k pigmentli

Klebsiella – shilimshiq, kapsulali koloniya

Biokimyoviy testlar:

Ferment faolligi (katalaza, oksidaza, ureaza va h.k.)

Shakarlarni parchalay olish xususiyati

4. Serologik usullar

Serologik tekshiruvlar qon zardobida mikroblarga qarshi antitanalarni aniqlaydi.

Quyidagilar uchun qo‘llanadi:

Streptokokk infeksiyalari (ASLO testi – antistreptolizin-O)

Brutsellyoz, sifilis, leptospiroz

Serologik testlar odatda surunkali yoki sistematik infeksiyalar aniqlanganda foydali.

5. Molekulyar-biologik usullar

Polimeraz zanjir reaksiyasi (PZR/PCR) — mikroorganizmlarning DNK yoki RNK sini aniqlashga asoslangan usul.

Afzalliklari:

Tez (3–5 soatda natija)

Juda sezgir (kam miqdordagi DNK ni aniqlaydi)

Antibiotik bilan davolanayotgan bemorlarda ham foydali

Kamchiliklari: Maxsus jihozlar kerak, ko‘p mablag‘talab qiladi

6. Antibiotikga sezuvchanlikni aniqlash

Yiringli infeksiyalarni davolashda mikroorganizmlarning antibiotikga sezuvchanligini bilish juda muhim.

Disk-diffuziya usuli (Kirby-Bauer):

Mikrob ekilgan agar plastinkaga antibiotik disklar joylashtiriladi

24 soat ichida bakteriyaning o‘sish zonasiga qarab sezuvchanlik baholanadi

Minimal inhibitiv konsentratsiya (MIC):

Antibiotik ta’sir qiladigan eng past konsentratsiyani aniqlaydi

Avtomatlashtirilgan tizimlar:

VITEK, Phoenix kabi zamonaviy tizimlar orqali tez va aniqlik bilan antibiogram olinadi

7. Laborator tashxis qo‘yishdagi xatoliklar

Asosiy xatoliklar:

Steril bo‘lmagan idishda namuna olish

Davolanish boshlanganidan keyin namuna olish

Kam miqdorda material yuborish

Namuna yetib borguncha shikastlanish

Oldini olish choralari:

Tibbiyot xodimlari doimiy o‘qitilishi

Laboratoriya bilan samarali hamkorlik

Микробиологик текшириш

V BOB: YIRINGLI KASALLIKLARNING KLINIK KO‘RINISHLARI VA KECHISHI

1. Yiringli yallig‘lanishlarning umumiy simptomlari

Yiringli infektsiyalar organizmda umumiy va lokal belgilar bilan namoyon bo‘ladi.

Umumiy simptomlar:

Isitma (38–40 °C)

Zayiflik, bosh og‘rig‘i, holsizlik

Terida rang o‘zgarishi (qizarish yoki sarg‘ayish)

Yurak urishining tezlashishi, titroq

Lokal simptomlar:

Yallig‘langan joyda og‘riq, shish, qizarish, issiqlik

Yiringli ajralma (abscess, yara)

Harakat cheklanishi (bo‘g‘imlar, mushaklar zararlansa)

2. Teri va yumshoq to‘qimalarning yiringli kasalliklari

A) Furunkul va karbunkul

Furunkul – bitta soch follikulasining yiringli yallig‘lanishi

Karbunkul – bir necha follikulalarning birgalikda yallig‘lanishi

Keltiruvchi mikroorganizmlar: S. aureus

Klinikasi: og‘riqli tugun, qizarish, markazida yiringli boshcha

B) Panaritiy

Barmoq to‘qimalarining yiringli yallig‘lanishi

Turi: teri osti, suyakli, bo‘g‘imli

Kuchli og‘riq, shish, qiyin harakat

C) Flegmona va abscess

Abscess – chegaralangan yiring o‘chog‘i, kapsula bilan o‘ralgan

Flegmona – yiringning to‘qimalar orasida tarqalishi

Klinikasi: isitma, og‘riq, umumiy ahvolning og‘irlashuvi

3. Ichki organlarning yiringli kasalliklari

A) Pnevmoniya (yiringli o‘pka yallig‘lanishi)

Etiologiyasi: Klebsiella, Pseudomonas, S. pneumoniae

Belgilari: yo‘tal, balg‘amda yiring, nafas qisishi, isitma

Komplikatsiya: abscess, empiyema

B) Piyelonefrit

Buyrak jomida yiringli yallig‘lanish

E. coli, Proteus, Klebsiella keltiradi

Belgilari: belda og‘riq, isitma, siyish buzilishi

C) Sepsis va septik shok

Mikroblar qon oqimi orqali tarqaladi

Klinikasi: yuqori isitma, titroq, qon bosimining tushishi, hushdan ketish

O‘ta xavfli holat – zudlik bilan shoshilinch yordam kerak

4. Bolalarda yiringli kasalliklar

Neonatal sepsis: tug‘ilganidan keyin yiringli infektsiya (E. coli, S. aureus)

Otit, tonzillit, impetigo — tez-tez uchraydi

Belgilari tez rivojlanadi, asoratlar tez keladi

5. Immuniteti pasaygan bemorlarda klinik kechish

Qandli diabet, OITS, onkologik kasalliklar bilan kasallangan bemorlarda:

Yiringli infeksiya tez tarqaladi

Klinik belgilar sust bo‘lishi mumkin

Yiringli jarayon sekin tuzaladi, ko‘p hollarda polimikrobli bo‘ladi

6. Kasalliklarning asoratlari

Sepsis – infektsiyaning qon orqali tarqalishi

Gangrena – to‘qimalarning nobud bo‘lishi

Organ disfunksiyasi – yurak, o‘pka, buyraklar faoliyatining izdan chiqishi

Autoimmun reaksiya – glomerulonefrit, revmatizm (streptokokkdan keyin)

VI.BOB: Shifoxona ichi infeksiyasi xaqida ma`lumot.

Bakterial tashuvchanlik - bakteriya odam yoki hayvon organizmida mavjud bo‘lgan, ammo kasallik keltirib chiqarmaydigan holat. Bakteriyalarning qayerda yashashi, tashuvchanlikning davomiyligi va boshqalarga yuqishi mumkinligiga qarab bakteriyalarning tashuvchanliklarining har xil turlari mavjud. Ulardan ba’zilari:

Kommensial tashuvchanlik: Bakteriyalar teri yoki shilliq qavatlar yuzasida to‘qimalarga kirmasdan yoki yallig‘lanishga sabab bo‘lmasdan yashaydi. Bu sog‘liq uchun xavfli bo‘lmagan eng keng tarqalgan tashuvchanlik turi. Kommensial bakteriyalarga misollar: Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium spp., Propionibacterium acnes

Kolonizatsiya: Bakteriyalar to‘qimalarga yoki tana bo‘shlig‘iga kiradi, ammo kasallik alomatlarini keltirib chiqarmaydi. Kolonizatsiya vaqtinchalik yoki doimiy bo‘lishi mumkin, boshqa odamlar yoki hayvonlar uchun ham infeksiya manbai bo‘lishi mumkin. Bakteriyalarni kolonizatsiyalash namunalari: Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Helicobacter pylori

Latent tashuvchanlik: Bakteriyalar organizmda tinch bo‘ladi, ko‘paymaydi yoki o‘zini namoyon qilmaydi. Latent tashuvchanlik bakteriyalarning faollashtirilishi va kasallik rivojlanishi uchun sharoitlar mavjud bo‘lgunga qadar oylar yoki yillar davom etishi mumkin. Latent bakteriyalarga misollar: Mycobacterium tuberculosis, Treponema pallidum, Borrelia burgdorferi

Surunkali tashuvchanlik. Organizmda bakteriyalar doimo mavjud bo‘lib, surunkali yallig‘lanish yoki to‘qimalarning shikastlanishiga sabab bo‘ladi.

Vaqtinchalik (tranzitor) tashuvchanlik – bu qisqa muddatli holat bo‘lib, unda bakteriya odam yoki hayvonning tanasida mavjud, ammo kasallik keltirib chiqarmaydi. Vaqtinchalik tashuvchanlik patogenning virulentlik holatining pasayishi yoki tananing qarshiligi ortishi tufayli tashuvchi organizmida saqlanib qola olmasligidan kelib chiqadi. Vaqtinchalik tashuvchanlik, agar bakteriyalar kontakt, havo, oziq-ovqat yoki suv orqali yuqsa, boshqa odamlar yoki hayvonlar uchun infeksiya manbai bo‘lishi mumkin.

Tashuvchanlik iborasini tushunib oldik.

Masala: Agar shifoxona xodimi tashuvchi deb topilsa qanday chora ko`riladi:

Yana birnarsaga e’tibor beringki, tashuvchanlikni aniqlashda “Bor” yoki “Yo‘q” ya’ni sifat ko‘rsatgichidan foydalaniladi. Savolda berilganidek (10*3 daraja aniqlandi) bakteriya sonini aniqlash shart emas. Chunki gap pathogen mikroorganizmlar to‘g‘risida ketganda “Bor”mi, demak xavfli degan prinsipda ishlanadi.

Gap agar shartli patogenlar to‘g‘risida ketsa yoki normative xujjatlarda bakteriyalarning xavflilik darajasi ma’lum xajm tashuvchi obyektda ma’lum sonda belgilangan bo‘lsagina soni aniqlanadi va normativga solishtirilib xavflilik darajasiga baxo beriladi.

Xodimda St.aureus aniqlansa (nechtaligini axamiyati yo‘q) demak u tashuvchi.

Epidemiologning vazifasi - St.aureus tashuvchanligi aniqlangan xodimga nisbatan qo‘llaniladigan amallar to‘g‘risida to‘g‘ri yo‘nalish berishi kerak.

Aksar xollarda bunday xodimlarni “ishdan chetlatilsin”, “sanatsiya o‘tkazilsin”, “qayta taxlil topshirsin” degan ko‘rsatmalar beriladi.

“Ishdan chetlatilsin” demaslik kerak. “Teri butunligining buzilishi bilan bog‘liq bo‘lgan amaliyotlardan vaqtinchalik chetlatilsin va sanatsiyadan keyingi nazorat taxlili natijasi “manfiy” chiqquniga qadar yuqoridagilarga bog‘liq bo‘lmagan boshqa ishga o‘tkazdirilsin” deyilishi kerak.

Sanatsiya turi va muddatini davolovchilar o‘zlari belgilaydi. (Bak.laboratoriya aniqlab bergan antibiotikka sezuvchanlikni inobatga olib albatta).

“Qayta tahlil topshirish” esa mana shu sanatsiya tugagandan so‘ng 3 kundan keyin bo‘lishi kerak. Bu muddatda organizmdagi sanatsiyada qabul qilingan antibiotiklar chiqib ketadi.

Agar qayta tekshirishda “manfiy” natija berilsa hammasi ravshan. Lekin yana “musbat” natija aniqlansachi???

Bunda ko‘pincha epidemiologlar xodimni “Surunkali” tashuvchi deb toifalashadi va “Ishdan bo‘shatilsin” deyishgacha borishadi. Bu juda katta xato.

St.aureus ning 4 gruppaga bo‘lingan 22 turli fagotipi mavjud. Demak bir necha marta St.aureus aniqlandi degani “Surunkali tashuvchi” deyishga asos bo‘la olmas ekan.

Shuning uchun bakteriolog birinchi marta aniqlangan St.aureusdan “toza kultura” olib muzlatgichda saqlab qo‘yishi kerak.

Ikkinchi marta yana St.aureus chiqsa oldingi toza kulturaga qo‘shib (aralashtirib emas, birga demoqchiman) viloyat bakteriologiya laboratoriyasiga fagotipini aniqlashga jo‘natilishi kerak.

Nomenklatura bo‘yicha bu ularning vazifasi. (SSV №349 27.07.2004 buyrug‘i). YA’ni fagotip darajasidagi turlarni aniqlash ushbu buyruq bo‘yicha

Respublika, viloyat va tumanlarga bo‘lingan shaxar laboratoriyalarida bajarilishi ko‘rsatilgan.

Demak, bir kishidan ajratib olingan “juft” kulturani viloyatga jo‘natiladi. Agar viloyat har ikki St.aureusni ham bir tipli fagotip bersa demak xodim “surunkali tashuvchi”, boshqa – boshqa fagotip bersa – “tranzitor tashuvchi” deb tasniflanishi kerak.

Surunkali tashuvchini endi teri butunligining buzilishi bilan bog‘liq bo‘lmagan vazifalardan biriga doimiyga o‘tkazdirish kerak.

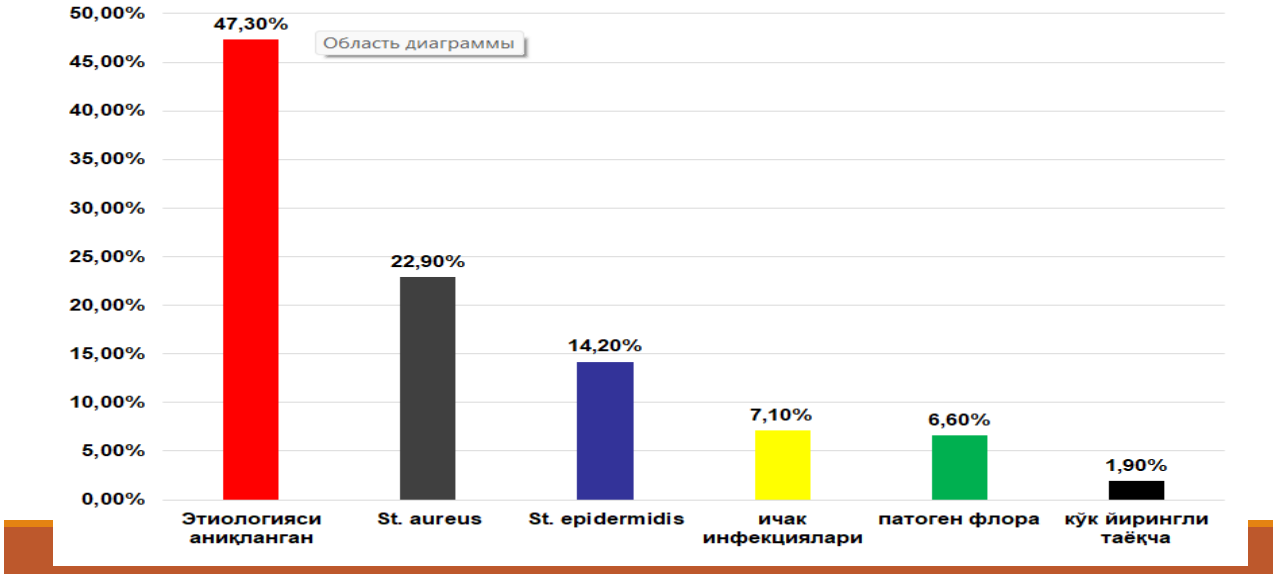
Tranzitor tashuvchi bo‘lsa – yana sanatsiya qilinadi, manfiy natija chiqsa ishini davom ettiraveradi.

Xech qaysi xolatda xodimni butunlay ishdan chetlatib bo‘lmaydi. “Kasallik varaqasi” ga ham chiqarmaslik kerak. Chunki kasallik varaqasiga hozirda kam foiz xaq to‘lanadi va bu xodimning moddiy zarar ko‘rishiga sabab bo‘ladi.

Bunday xolat bo‘lsa ushbu xodim sudga murojaat qilsa zararni undirib olish xuquqi bor.

Oxirgisi: SSV ning №200 10.07.2012 sonli buyrug‘iga e’tibor bering. Stafilokokka tashuvchanlikka tekshirishga “epidemiologik vaziyatga qarab” tekshirish ko‘rsatilgan. Bu degani agar bo‘limda yiringli shifoxona infeksiyalari bilan og‘rish xolatlari ko‘paygan taqdirdagina tekshirish kerak, agar ko‘paymagan bo‘lsa tekshirish shart emas deb tushunsangiz ham bo‘ladi.

2022-yil davomida aniqlangan shifoxona ichi infeksiyalarini etiologiyasi bo`yicha qayd etilishi



17-RASM

Zamonaviy davrda- XX asrning 40-yillarga kelib antibiotik va kimyoterapiya vositalariga chidamli bo‘lgan shifoxona ichi infeksiyalarini keltirib chiqaruvchi qo‘zg‘atuvchilar haqida xabarlar tarqaldi.

Sanitariya-gigiyena rejimining turli nuqsonlari fonida bunday patogenlarning tarqalishi nozokomial infeksiyalarga qarshi kurashni sezilarli darajada qiyinlashtiradi va ma’lum yutuqlarga qaramay, mamlakatda kasallanish darajasi yuqori bo‘lib qolmoqda.

Operatsiyadan keyingi yiringli asoratlarning chastotasi hozirda keng doirada o‘zgarib turadi: 3% dan 20-35% gacha. Bunday asoratlar ko‘pincha reanimatsiya, jarrohlik va travmatologiya (ortopedik) bo‘limlarida qayd etilgan. SHII bilan kasallanishning eng yuqori darajasi yirik kasalxonalarda (500 dan ortiq yotoq) qayd etilgan bo‘lib, ular asosida tibbiyot talabalari o‘qitiladi.

Shifoxona ichi infeksiyalarining o‘sishiga ta’sir qiluvchi omillar

1. Yirik komleksli kasalxonalarning ochilishi

-bemorlar sonining oshishi

-bemorlar bilan yaqin a’loqada bo‘luvchi tibbiyot hodimlar sonining oshishi

-Intensiv migratsiya jarayonlari

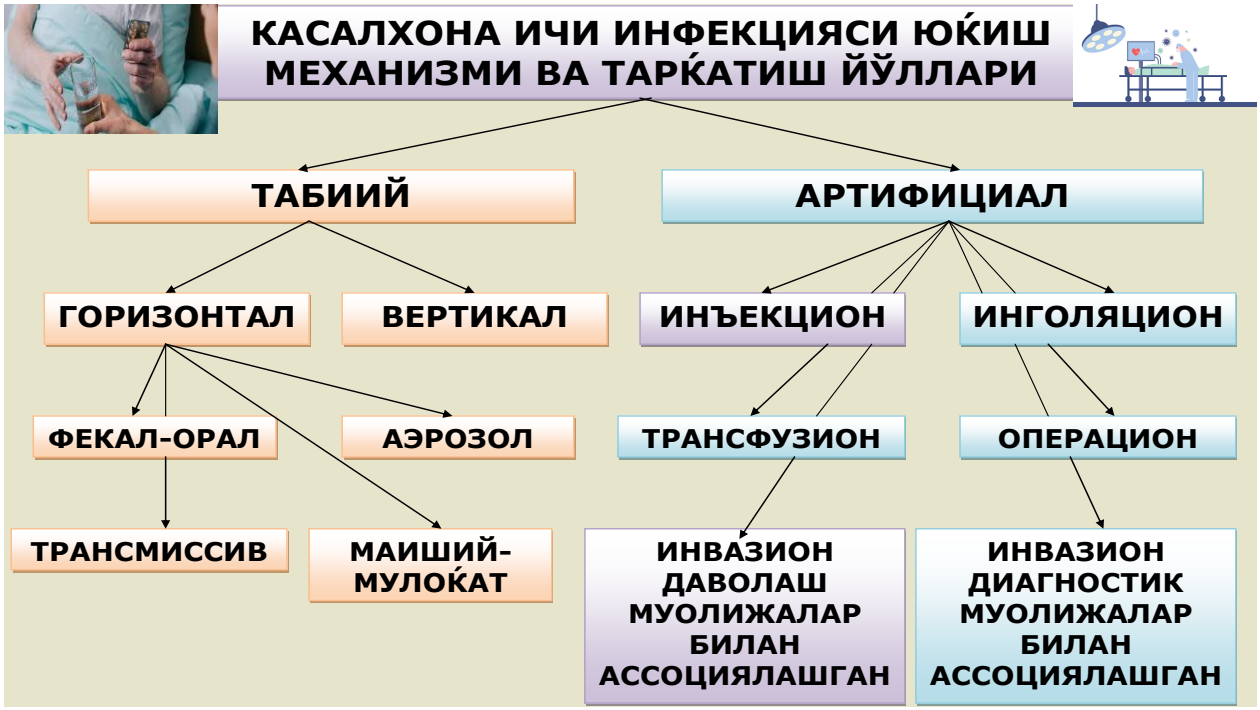
-shartli patogen mikrooraganizmlarning sirkulyatsiyasi

18-RASM

YI.6.1.SHII aniqlashda yo‘l qo‘yilayotgan kamchiliklar:

Joriy sanitariya nazorati davolash-profilaktika muassasasining yo‘nalishidan kelib chiqqan holda SEO va JSXning mutaxassislari tomonidan kompleks tekshirish o‘tkazilmayapti;

Tibbiyot markazlari va TTB markaziy shifoxonalarida o‘tkazilgan tekshiruvlarda asosan tug‘ruq, jarroxlik yo‘nalishidagi bo‘limlar va u yoki bu yordamchi bo‘limlarni tekshirish bilan chegaralanmoqda, lekin epidemiologik ahamiyatga moyil bo‘limlar ya’ni, qabul, reanimatsiya, gemodializ, yuqumli kasalliklar, qon quyish stansiyasi (bo‘limlari), bakteriologik laboratoriya, yuqori texnologik kam invaziv jarroxlik mikroxirugik bo‘limlari tekshirilmayapti.



19-RASM

SHII rivojlanish xavfi guruhiga quyidagilar kiradi:

yangi tug‘ilgan chaqaloqlar va yosh bolalar;

keksa yoshdagilar;

uzoq vaqt yotoqda yotgan bemorlar;

uzoq vaqt kasalxonada bo‘lgan va davolash muassasasining turli xodimlari bilan bevosita aloqada bo‘lgan bemorlar;

og‘ir, surunkali kasalliklarga chalingan bemorlar;

immunosupressiv va radiatsiya terapiyasini olgan bemorlar

homilador ayollar

Tibbiyot muassasasida kasallikni qayd qilish bo‘yicha sporadik yoki epidemik kasallanishlar aniqlanadi

Epidemik chaqnashga:

Kasallikning og‘ir generalizatsiyalangan shakllarining yuzaga kelishi

- yiringli-septik infeksiyalarning klinik nomoyon bo‘lgan shaklli 3 ta kasallarni aniqlanishi (tug‘ruqxonada, statsionarda so‘ngi 1 oy ichida)

-homiladorlik va tug‘ruq jarayonida mavjud bo‘lmagan yuqumli kasallik bilan bolani va onaning kasallanishi

-birxil klinik formalarning qayd qilinishi (omfalit, mastit, piyelosistit)
-SHII keng uchraydigan qo‘zg‘atuvchilarining aniqlanishi

SHII ga kirmaydi
-Bachadon ichi infeksiyasi
-yangi tug‘ilgan chaqaloqning onaning tug‘ishi davomida zararlanishi;
-inkubatsiya davri oxirida bemorni kasalxonaga yotqizilish;
-kasalxonaga yotqizilishidan oldin bemorda mavjud bo‘lgan kasallikning uzoq davom etishi
SHII ning rezervuarlari
Bemorlar va tibbiyot hodimlarining 10-20% (ba’zan 40%) da terisida stafilakokklar aniqlanadi.
Bemorlarning 13-21% da, tibbiyot hodimlarning 6-9% da ichak tayoqchasi, bemorlarning 27% da va tibbiyot hodimlarning 22% da enterokokklar aniqlanadi.
Nazofarengila bo‘shliqda
Bemorlarning 65% burun bo‘shlig‘ida stafilokokklar tashuvchi bo‘lishi

20-RASM.
mumkin, yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda tug‘ilgandan keyingi 5-kuni og‘iz bo‘shlig‘ida stafilokokklar aniqlanishi 60% ga yetadi.

Ichak - Tibbiyot muasasasidagi bemorlarning fekaliysida quyidagi qo‘zg‘atuvchilar aniqlanadi:

*** enteroviruslar,**

* salmonellalar,

* enteropatogen E. coli,

* shigellalar,

* Pseudomonas aeruginosa,

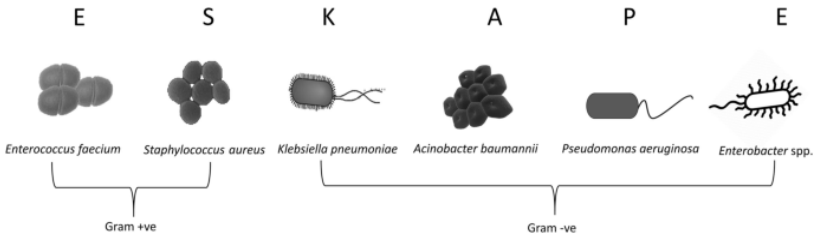
* Candida

Tibbiyot hodimlarning 0,2-3% da ichak guruhi infeksiyalarini tashuvchanlik aniqlangan, davolanayotgan bemorlarda esa bu ko‘rsatkich 18% ni tashkil qiladi.

ESKAPE patogenlari eng ko‘p asoratlar keltirib chiqaruvchi infeksiyalar

Enterococcus Faecium

21-RASM



Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumania

Acinabacter baumanii

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter species

Qulay sharoitda 1 ta bakteriya 15 minutda 1 taga ko‘payadi va 6 soatda 16 mln gacha etishi mumkin.

Fekaliy enterokokki

(Enterococcus faecalis) Tanadagi enterococcus avlodining eng keng tarqalgan bakteriyasi bo‘lib, inson va ba’zi sutemizuvchilarning oshqozon-ichak traktining normal mikroflorasini ifodalaydi.

Quyidagi kasalliklarni keltirib chiqaradi:

siydik yo‘li infeksiyalari;

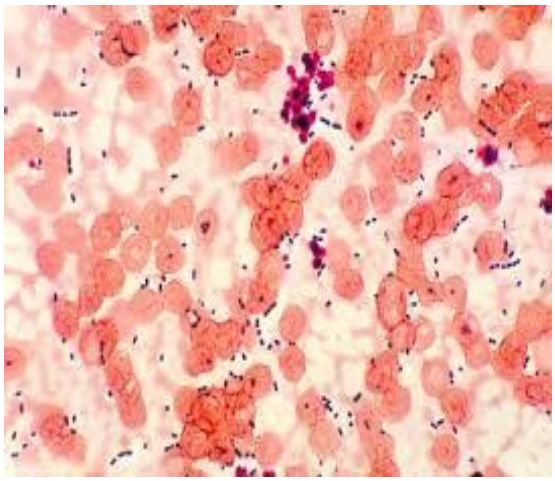
intraabdominal infeksiyalar (bakteriyalarning qorin pardaning steril joylariga kirib borishi natijasida kelib chiqadigan patologiya);

tos a’zolarining kasalliklari;

yara infeksiyalari;

endokardit (yurakning ichki qoplamining yallig‘lanishi).

22-RASM



23-RASM

Staphylococcus aureus

Metitsillinga chidamli Staphylococcus aureus (MRSA) keltirib chiqaradigan infeksiyalarning aksariyati kasalxonalarda yoki qariyalar uylari va dializ markazlari kabi boshqa tibbiy muassasalarda bo‘lgan odamlarda uchraydi.

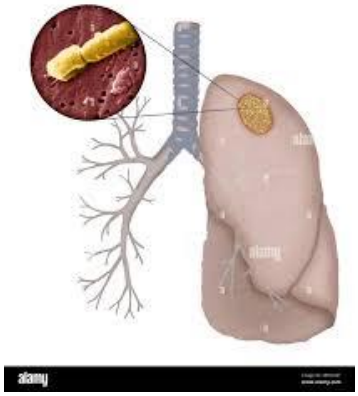
Staphylococcus aureus eng xavfli infeksiyalardan biri hisoblanadi. Agar u tananing ichki muxitiga kirsa, sepsis rivojlanishi mumkin, bu asab tizimi va embrionning ichki organlarining shikastlanishiga olib keladi. Shuningdek, tug‘ruq paytida bolani stafilokokkni yuqtirishi teri va yumshoq to‘qimalar infeksiyasini rivojlanish xavfini oshiradi.

Klebsiella pneumoniae

40-61 % gacha letal holatlarni yuzaga keltiruvchi ko‘plab antibiotiklarga nisbatan rezistentlik hosil qilgan bakteriya.

AQSH da 18 ta kasalning qonida bakteriya aniqlangan bo‘lib, 11 ta (61,1%) kasal sepsis tufayli vafot etgan.

2012 yilda izlanishlar natijasi



24-RASM

Acinetobacter

20-asrning so‘ngi yillarida Amerika qo‘shinlarining Afg‘onistonda janglari natijasida ko‘plab janchilarda o‘qjaroxatlarida rivojlangan infeksiyani aniqlashadi. Antibiotiklar bilan davolashlar natija bermagan.

Mikrobiologik tekshiruvlar natijasida gramm manfiy bakteriya aniqlangan.

Turli xil adabiyotlarda keltirilishi bo‘yicha 25-40% gacha letal holatlar aniqlangan, agar pastki nafas yo‘llari zararlangan bemorlarda aniqlanadigan bo‘lsa ularda letallik ko‘rsatkichi 60-80% ni tashkil qiladi.

2015 yil Moskva

Pseudomonas aeruginosa

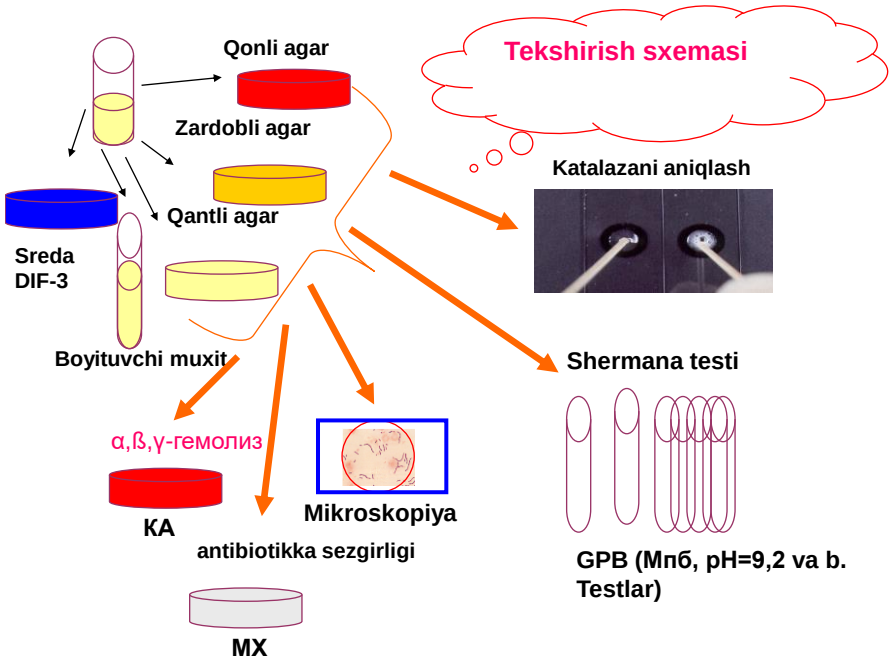
SHII (nozokomial) infeksiyalarning eng keng tarqalgan qo‘zg‘atuvchisi, xususan:

- pnevmoniya;
- Siydik va jinsiy a’zolar tizimining yallig‘lanish jarayonlari;
- yiringli jarrohlik infeksiyalari (infeksiyaning mavjudlik ko‘rsatkichi bintlarni ko‘k-yashil rangga bo‘yalishidir);

Streptokokk klassifikatsiyasi:

Lansfild guruhi	*O`ziga xos vakillari*	*Gemoliz turi*	*O`ziga xos kasallik chaqiruvchi shakli*
A	Streptococcus pyogenes	β	Angina, impetigo, saramas (roja teri kasalligi), qizilcha (skarlatina)
B	Streptococcus agalactiae	β	Chaqaloqlarda sepsis va meningit, tug‘ruqdan keyingi sepsis, siydik yo`li infeksiyasi, diabeticheskaya stopa, Infeksion endokardit
C	Streptococcus equi	β	Saramas, Infeksion endokardit
D	Enterococci: Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium Streptococci: Streptococcus bovis	Y	Siydik yo‘li infeksiyasi, jaroxat infeksiyasi, Infeksion endokardit, meningit, sepsis, peritonit, yiringli yallig‘lanish
		Y	Infeksion endokardit
G	Streptococcus canis	β	Saramas, infeksion endokardit
Не-группируемые	Yashil Streptococc: Streptococcus mutans, Streptococcus sanguis	α	Infeksion endokardit, periodontit, abssess bosh miya yiringli yallig‘lanishi
	Streptococcus intermedius: Streptococcus intermedius	β, α	bosh miya yiringli yallig‘lashi, qorin soxasi yiringli yallig‘lanishi.
	Peptostreptococci: Peptostreptococcus magnus	Y	Sinusit, pnevmoniya, empiema plevra, bosh miya yiringli yallig‘lanishi, jigar abssessi

Bakteriologik tekshirish sxematikasi:



25-RASM

Foydalanilgan adabiyotlar:

YIRINGLI KASALLANISHLARNI KELTIRIB CHIQARADIGAN MIKROORGANIZMLAR MAVZUSI BO'YICHA FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Abdiev T.A., Muhamedov I.M., Tuychiev L.N. "Mikrobiologiya, virusologiya va immunologiya asoslari". Toshkent, "O'zbekiston", 2014. 248-296 b.
2. Abdullaev A.M., Mamatqulov S.S. "Xirurgik infeksiyalar mikrobiologiyasi". Toshkent, "Tibbiyot", 2018. 58-103 b.
3. Abdurakhmanov I.K. "Tibbiy bakteriologiya". Toshkent, "Fan", 2020. 156-198 b.
4. Abramova N.N., Kirillova N.P. "Clinical Microbiology of Purulent Infections". Moscow, "Medicine", 2019. pp. 125-210.
5. Adams M.R., Moss M.O. "Food Microbiology". Cambridge, Royal Society of Chemistry, 2016. pp. 218-267.
6. Ahmedov A.Q. "Xirurgik infeksiyalarda qo'llaniluvchi zamonaviy antibiotiklar". Toshkent, "Yangi asr avlodi", 2019. 45-89 b.
7. Akramov B.R., Qodirov B.A. "Yuqumli kasalliklar va ularning profilaktikasi". Samarqand, 2016. 123-178 b.
8. Ali-zade V.A., Bahramov S.M. "Antimicrobial resistance in Streptococcus species causing purulent infections in Central Asia". Tashkent Journal of Medicine, 2021. pp. 34-56.
9. Allen V.G., Levine M.J. "Microbiology of Surgical Site Infections". Clinical Microbiology Reviews, 2020. pp. 362-401.
10. Almatov K.T. "Mikrobiologiya va immunologiya asoslari". Toshkent, "O'qituvchi", 2017. 89-136 b.
11. Aminov R.I., Mackie R.I. "Evolution and ecology of antibiotic resistance genes". FEMS Microbiology Letters, 2017. pp. 147-161.
12. Anderson D.J., Sexton D.J. "Current Definitions of Healthcare-Associated Infections". Infectious Disease Clinics of North America, 2022. pp. 1-10.

13. Anvarova Z.J., Tursunov D.X. "Yuqumli kasalliklar mikrobiologiyasi". Toshkent, "Yangi nashr", 2018. 175-211 b.
14. Arslonov A.A. "Staphylococcus aureus qo'zg'atadigan kasalliklar epidemiologiyasi". Buxoro, 2019. 45-87 b.
15. Asimshoev B.S. "Zamonaviy mikrobiologik tashxis usullari". Dushanbe, 2018. 124-156 b.
16. Aslonov M.N., Yusupov R.G. "Pseudomonas aeruginosa ning klinik ahamiyati". Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2021. 67-85 b.
17. Ataullayev S.I. "Bolalar yoshida uchrashi mumkin bo'lgan yiringli-septik kasalliklar". Toshkent, "Tibbiyot", 2017. 98-142 b.
18. Atlas R.M. "Principles of Microbiology". New York, McGraw-Hill Education, 2018. pp. 456-512.
19. Azizov Y.M. "Mikroorganizmlarning patogenlik omillari". Toshkent, "TMA nashriyoti", 2016. 78-123 b.
20. Bakhramov S.M., Ergashev V.A. "Modern approaches to pyogenic infection treatment". Central Asian Medical Journal, 2021. pp. 45-58.
21. Bakhtiyorov B.B. "Antibiotikoterapiya asoslari". Toshkent, 2020. 112-167 b.
22. Baron S. "Medical Microbiology". Texas, University of Texas Medical Branch, 2018. pp. 234-289.
23. Bartlett J.G., Gilbert D.N., Spellberg B. "Seven ways to preserve the miracle of antibiotics". Clinical Infectious Diseases, 2016. pp. 1051-1063.
24. Baymuratov T.R. "Tibbiy mikrobiologiya asoslari". Nukus, "Bilim", 2019. 175-211 b.
25. Beknazarov A.B. "Yiringli kasalliklarni davolashda foydalaniladigan zamonaviy usullar". Andijon, 2018. 34-89 b.
26. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. "Principles and Practice of Infectious Diseases". Philadelphia, Elsevier, 2019. pp. 2434-2492.
27. Berg R.D. "The indigenous gastrointestinal microflora". Trends in Microbiology, 2016. pp. 430-435.

28. Beyshenkulov M.T. "Xirurgik infeksiyalar". Bishkek, 2017. 123-178 b.
29. Bhatia R., Ichhpujani R.L. "Essentials of Medical Microbiology". New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2018. pp. 167-209.
30. Bisno A.L., Stevens D.L. "Streptococcal Infections of Skin and Soft Tissues". New England Journal of Medicine, 2016. pp. 240-245.
31. Black J.G., Black L.J. "Microbiology: Principles and Explorations". New York, Wiley, 2017. pp. 546-601.
32. Bobomuratov T.A., Maxmudov A.A. "Antibiotiklarga chidamli mikroorganizmlar epidemiologiyasi". Toshkent, "Sog'lom avlod", 2020. 124-166 b.
33. Bondarenko V.M. "Faktori patogennosti bakteriy i ix rol v razvitii infeksionnogo prosessa". Jurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii, 2017. c. 30-39.
34. Boqieva M.I., Mirzoeva F.O. "Stafilokokklar qo'zg'atadigan kasalliklar klinikasi". Dushanbe, 2017. 67-98 b.
35. Borhani M., Ahmadi F. "Biofilm formation ability of clinical isolates of Staphylococcus aureus". Iranian Journal of Microbiology, 2021. pp. 45-52.
36. Brooks G.F., Carroll K.C., Butel J.S. "Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology". New York, McGraw-Hill Medical, 2019. pp. 199-252.
37. Carroll K.C., Hobden J.A., Miller S. "Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology". McGraw-Hill Education, 2016. pp. 173-219.
38. Chauhan A., Lebeaux D., Ghigo J.M. "Pathogenesis of implant-associated infections". Academic Press, 2022. pp. 24-63.
39. Chen H., Hopper S.L. "Purulent skin infections: From diagnosis to treatment". Journal of Clinical Medicine, 2021. pp. 67-93.
40. Chernousova S.V., Kuznetsov S.L. "Pyogenic pathogens of surgical infections". Clinical Microbiology Reviews, 2020. pp. 112-134.
41. Conlon B.P., Rowe S.E., Lewis K. "Persister cells in biofilm associated infections". Advances in Experimental Medicine and Biology, 2016. pp. 1-9.

42. Cornaglia G., Courcol R., Herrmann J.L. "European Manual of Clinical Microbiology". European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018. pp. 109-153.
43. Dadajonov L.S. "Mikroorganizmlarning klinik namunalardan ajratilib olinishi va identifikatsiya qilish usullari". Farg'ona, 2019. 78-125 b.
44. Davronov A.J., Mirzajonov Q.O. "Jarohat infeksiyalari mikrobiologiyasi". Namangan, 2018. 65-98 b.
45. Doebbeling B.N. "Hospital infection control and prevention". Annual Review of Public Health, 2017. pp. 23-34.
46. Doolittle W.F. "Phylogenetic classification and the universal tree". Science, 2019. pp. 2124-2128.
47. Drlica K., Perlin D.S. "Antibiotic Resistance: Understanding and Responding to an Emerging Crisis". FT Press, 2018. pp. 45-89.
48. Dworkin M., Falkow S., Rosenberg E. "The Prokaryotes: A Handbook on the Biology of Bacteria". Springer Science & Business Media, 2016. pp. 456-513.
49. Egamberdiev Q.X., Ismoilov I.I. "Bolalar xirurgiyasida mikrobiologik nazorat". Navoiy, 2020. 45-88 b.
50. Egamberdiyeva D.M. "Antimicrobial resistance patterns in Uzbekistan: Current status and challenges". Central Asian Journal of Medicine, 2022. pp. 12-23.
51. Ergashev N.A. "Yumshoq to'qimalar yiringli infeksiyalari klinikasi va diagnostikasi". Toshkent, "Yangi nashr", 2019. 67-112 b.
52. Ericsson C.D., DuPont H.L., Steffen R. "Travelers' Diarrhea". BC Decker, 2017. pp. 57-66.
53. Farxodova X.F. "Tibbiy mikrobiologiya laboratoriya ishlari". Toshkent, "Abu Ali ibn Sino", 2021. 121-167 b.
54. Fluit A.C., Visser M.R., Schmitz F.J. "Molecular detection of antimicrobial resistance". Clinical Microbiology Reviews, 2018. pp. 836-871.
55. Forbes B.A., Sahm D.F., Weissfeld A.S. "Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology". Mosby Elsevier, 2017. pp. 315-379.

56. Foxman B. "Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs". Disease-a-Month, 2016. pp. 13-19.
57. G'aniev M.M., Tursunov H.H. "Immun tizimi kasalliklari va mikroorganizmlar". Buxoro, 2018. 45-98 b.
58. G'ofurov X.G. "Klinik bakteriologiya asoslari". Andijon, 2017. 123-175 b.
59. G'ulomov T.G'. "Yiringli jarrohlik infeksiyalarida qo'llaniluvchi zamonaviy davolash usullari". Toshkent, "Yangi asr avlodi", 2019. 156-198 b.
60. Gafurov M.B., Alikulov D.E. "Staphylococcus aureus in burn wound infections". Central Asian Journal of Medical Sciences, 2021. pp. 78-89.
61. Garifullin B.M. "Tibbiyot mikrobiologiyasi va immunologiyasi". Kazan, 2018. 187-234 b.
62. Gasanov U.G., Muminov T.A. "Clinical cases of rare pyogenic infections". Medical Journal of Uzbekistan, 2019. pp. 34-45.
63. Goering R.V., Dockrell H.M., Zuckerman M. "Mims' Medical Microbiology and Immunology". Elsevier Health Sciences, 2018. pp. 254-301.
64. Gorelik M.Z., Abduhalikov F.C. "Diagnostika i lechenie gnoynix zabolevaniy". Moskva, "Meditsina", 2020. c. 156-201.
65. Green J.M., Silverman M.A. "Acute Care Handbook for Physical Therapists". Butterworth-Heinemann, 2016. pp. 118-142.
66. Greenwood D., Barer M., Slack R. "Medical Microbiology: A Guide to Microbial Infections". Elsevier Health Sciences, 2018. pp. 175-221.
67. Guliyev B.R., Mamedov S.M. "Modern approaches to diagnosis of pyogenic infections". Baku Medical News, 2020. pp. 56-78.
68. Hakimov Z.Z., Zokirov Sh.Q. "Mikrobiologiya va immunologiya fanidan amaliy mashg'ulotlar uchun qo'llanma". Toshkent, "Yangi asr avlodi", 2017. 87-123 b.
69. Halidullayev A.M. "Yiringli jarrohlik kasalliklarini davolash usullari". Nukus, 2021. 123-156 b.

70. Hamidov S.A., Raximov D.B. "Bakteriyalarning antibiotiklararga chidamlilik mexanizmlari". Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2020. 45-67 b.
71. Hasanov F.Sh., Axmadjonov M.M. "Xirurgik infeksiyalarning antibiotiklarga sezgirligini aniqlash usullari". Urganch, 2019. 76-98 b.
72. Holt J.G., Krieg N.R., Sneath P.H.A. "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology". Williams & Wilkins, 2019. pp. 527-558.
73. Huseynov M.G. "Contemporary approaches to pyogenic infection treatment". Azerbaijanian Medical Journal, 2020. pp. 67-89.
74. Ibragimov A.Y., Toshpo'latov B.B. "Rezistent bakteriyalar bilan kurashish zamonaviy usullari". Samarqand tibbiyot jurnali, 2018. 76-98 b.
75. Ibrahim M.K., Galbraith J.M., Ellen Jo Baron E.J. "Pyogenic infections and their diagnosis". Clinical Laboratory Medicine, 2017. pp. 145-187.
76. Ikramov A.I. "Jarrohlik infeksiyalari epidemiologiyasi". Toshkent, "Tibbiyot", 2017. 67-98 b.
77. Ilhomov F.N., Musurmanov S.X. "Yiringli kasalliklarni keltirib chiqaruvchi asosiy qo'zg'atuvchilar". Jizzax tibbiyot instituti xabarnomasi, 2021. 45-67 b.
78. Inoyatov A.V., Rahimov B.B. "Yiringli yara infeksiyalarida foydalaniladigan antimikrob vositalar". Toshkent, "Adabiyot uchqunlari", 2018. 134-189 b.
79. Iskandarov T.I., Mamatkulov B.M. "Atrof-muhit va inson salomatligi". Toshkent, 2019. 176-214 b.
80. Iskandarova G.T., Shodmonova M.S. "O'tkir yiringli kasalliklar mikrobiologiyasi va immunologiyasi". Toshkent, "Yangi nashr", 2020. 78-132 b.
81. Ismailova S.X. "Klinik bakteriologiya asoslari". Dushanbe, 2018. 98-145 b.
82. Izzatullayev B.X. "Qishloq xo'jaligida qo'llaniluvchi antibiotiklar va bakterial rezistentlik muammosi". Toshkent, "Ilm ziyo", 2019. 87-112 b.
83. Jabborov U.B. "Yiringli-septik infeksiyalar mikrobiologiyasi". Qarshi tibbiyot kolleji, 2020. 76-98 b.
84. Jabborova O.I. "MRSA infeksiyasi tarqalishining zamonaviy epidemiologik xususiyatlari". Tibbiyotda yangi kun, 2021. 56-78 b.

85. Jamoldinova S.S. "Bolalar va o'smirlar gigiyenasi". Toshkent, "Ibn Sino", 2018. 123-167 b.
86. Jiyanov A.B., Eshonqulov E.S. "Mikroorganizmlarning virulentlik omillari". Qarshi, 2018. 67-93 b.
87. Juraev R.X., Mamatov S.M. "Mikrobiologik tekshirish usullari". Toshkent, "O'qituvchi", 2021. 98-156 b.
88. Kalandarova L.N. "Stafilokokk infeksiyasi keltirib chiqaradigan kasalliklar". Xorazm Ma'mun akademiyasi axborotnomasi, 2020. 45-67 b.
89. Kamal A.S., Itoh T., Ruegg P.L. "Antimicrobial resistance in bacteria causing pyogenic infections in dairy cattle". Journal of Dairy Science, 2017. pp. 3442-3452.
90. Karimov I.Z., Qurbonov A.K. "Yuqumli kasalliklar diagnostikasi". Toshkent, "Yangi asr avlodi", 2018. 156-193 b.
91. Karimov Sh.I., Berkinov U.B. "Yiringli xirurgiya". Toshkent, "Abu Ali ibn Sino", 2019. 87-134 b.
92. Kasimov S.Z., Kamilov U.R. "Staphylococcal infections in surgical practice". Medical Journal of Uzbekistan, 2020. pp. 12-24.
93. Kasimov I.R., Jalilov F.R. "Stafilokokklarning patogenlik omillari". Farg'ona tibbiyot jurnali, 2018. 78-96 b.
94. Kayumov A.A. "Streptokokk infeksiyasi diagnostikasi va davolash prinsiplari". Toshkent, "Yangi nashr", 2020. 76-98 b.
95. Khodjayeva N.I., Mamajanov U.S. "Bioplyonka hosil qiluvchi bakteriyalarga qarshi kurashish usullari". O'zbekiston tibbiyot jurnali, 2019. 34-56 b.
96. Khusanov O.M. "Peculiarities of pyogenic infections in neonates". Central Asian Journal of Pediatrics, 2022. pp. 34-45.
97. Konno R. "Practical Guide for the Determination of Culture Media for Microorganisms". Academic Press, 2019. pp. 143-189.
98. Korovina N.A., Zaharova I.N. "Antibiotic therapy of bacterial infections in children". Medical Council, 2017. pp. 89-94.

99. Kowalski T.J., Thompson L.A., Gundrum J.D. "Antimicrobial management of pyogenic skin and soft tissue infections". Infectious Diseases in Clinical Practice, 2018. pp. 12-17.
100. Kurbanov A.I., Mirzajonov M.T. "Antibiotiklarga chidamlilik fenomeni haqida". Farg'ona, 2019. 56-78 b.
101. Kurbanov J.J., Ismatullayev A.F. "Jarohat infeksiyasi qo'zg'atuvchilari va ularning antibiotiklarga sezgirligi". Samarqand tibbiyot jurnali, 2020. 45-67 b.
102. Kurmanova G.M., Duysheeva A.B. "Characteristics of burn wound infections in Kyrgyzstan". Medical Science of Kyrgyzstan, 2018. pp. 56-72.
103. Kushbakov K.A. "Klinik mikrobiologiya asoslari". Qarshi, 2018. 124-178 b.
104. Lamont R.J., Hajishengallis G.N., Jenkinson H.F. "Oral Microbiology and Immunology". ASM Press, 2019. pp. 232-267.
105. Levinson W. "Review of Medical Microbiology and Immunology". McGraw-Hill Education, 2018. pp. 432-478.
106. Lipsky B.A., Berendt A.R., Cornia P.B. "Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections". Clinical Infectious Diseases, 2017. pp. e132-e173.
107. Lorian V. "Antibiotics in Laboratory Medicine". Lippincott Williams & Wilkins, 2016. pp. 225-281.
108. Lowy F.D. "Staphylococcus aureus infections". New England Journal of Medicine, 2016. pp. 520-532.
109. Madigan M.T., Martinko J.M., Bender K.S. "Brock Biology of Microorganisms". Pearson, 2017. pp. 415-469.
110. Mahmudov R.M. "Kuyish jarohatlarida rivojlanadigan yiringli asoratlar profilaktikasi". Toshkent, "Yangi asr avlodi", 2022. 67-94 b.
111. Makeyev O.G., Zubkov V.G. "The role of extracellular DNA in the formation of biofilms by opportunistic microorganisms". Journal of Microbiology, 2019. pp. 34-45.

112. Makhmudov F.A., Eshchanov A.M. "Postoperative wound infections in abdominal surgery". Surgery of Uzbekistan, 2021. pp. 45-56.
113. Mamatkulov A.B., Otabekov N.O. "Bolalarda uchraydigan yiringli-septik kasalliklar". Namangan, 2017. 87-125 b.
114. Mamatova N.T. "Infeksiya nazorati tamoyillari". Toshkent, "Tibbiyot", 2019. 123-175 b.
115. Mamedova L.P., Kerimov S.G. "Pathogenic properties of Pseudomonas aeruginosa isolated from burn wounds". Medical Journal of Azerbaijan, 2020. pp. 67-76.
116. Mansurov X.X., Kurbonov K.M. "Xirurgik kasalliklar". Dushanbe, 2018. 89-143 b.
117. Marakaeva A.V., Salimov S.T. "Modern methods of pyogenic infection control". Kazan Medical Journal, 2021. pp. 78-94.
118. Marrazzo J.M., Cates W. "Sexually transmitted infections". Journal of the American Medical Association, 2016. pp. 746-754.
119. Masson-Meyers D.S., Andrade T.A.M., Caetano G.F. "Experimental models and methods for cutaneous wound healing assessment". International Journal of Experimental Pathology, 2020. pp. 21-37.
120. Mavlyanov I.R., Ashirmetov A.X. "Zamonaviy farmakologiya asoslari". Toshkent, "O'zbekiston", 2019. 198-234 b.
121. Mayor S. "Bypassing clinical trials for new antibiotics will harm patients". British Medical Journal, 2017. pp. 23-24.
122. Mazzola P.G., Jozala A.F., Novaes L.C.D.L. "Minimal inhibitory concentration (MIC) determination of disinfectant and/or sterilizing agents". Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018. pp. 517-529.
123. McPherson R.A., Pincus M.R. "Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods". Elsevier Health Sciences, 2017. pp. 1128-1175.
124. Miyajima S., Akaike T., Matsumoto K. "Matrix metalloproteinases induction by pseudomonal virulence factors". Microbes and Infection, 2017. pp. 1561-1570.

125. Mooney M.L., Zuckerbraun B.S., Mirza R. "Targeting wound healing and fibrosis in surgical disease". Annals of Surgery, 2021. pp. 456-462.
126. Moore B.A., Augusti A., Donelli G. "Antimicrobial resistance in biofilms". Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019. pp. 121-131.
127. Muhamedov I.M., Mamatkulov A.B. "Yuqumli kasalliklar mikrobiologiyasi, virusologiyasi va immunologiyasi". Toshkent, "Tibbiyot", 2020. 167-198 b.
128. Murodov N.O., Shodmonov A.A. "Yiringli kasalliklarning epidemiologik xususiyatlari". Buxoro, 2018. 98-123 b.
129. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. "Medical Microbiology". Elsevier Health Sciences, 2020. pp. 265-317.
130. Musaev A.I., Jumayeva L.M. "Modern approaches in treatment of purulent-inflammatory diseases". Bishkek Medical Journal, 2021. pp. 45-58.
131. Nabiyev A.N., Qosimov O.Q. "Mikrobiologiya va immunologiya asoslari". Toshkent, "Ibn Sino", 2016. 143-175 b.
132. Najmiddinov A.J. "Stafilokokk infeksiyalari epidemiologiyasi va profilaktikasi". Toshkent, "Adabiyot uchqunlari", 2021. 76-98 b.
133. Namazova I.K., Hajiyev J.N. "Soft tissue infections caused by Streptococcus pyogenes". Scientific Journal of Azerbaijan Medical University, 2021. pp. 45-57.
134. Nasiba K.S., Shuhrat X.X. "Bolalarda yiringli jarohat infeksiyalarning zamonaviy tashxisi". Buxoro tibbiyot jurnali, 2020. 96-123 b.
135. Nastayeva N.A., Dusheeva B.M. "Antibiotikam rezistenttigin bakteriyaların molekulyardık negizi". Journal of Kyrgyz Medicine, 2018. b. 45-67.
136. Naveen Kumar K.R., Siddesh G. "Management of Infectious Diseases". Clinical Microbiology, 2018. pp. 234-251.
137. Nazarova F.Sh., Musayev U.Y. "Tibbiy mikrobiologiya va immunologiya". Toshkent, "Ibn Sino", 2019. 156-189 b.
138. Nizomov S.A., Akilov X.A. "Yiringli-septik infeksiyalar xirurgiyasi". Toshkent, "Yangi asr avlodi", 2018. 112-156 b.

139. Nojibayev A.G', Matkarimov B.D. "Stomatologik kasalliklarda uchraydigan yiringli infeksiyalar". Andijon, 2020. 45-89 b.

140. Norimov A.M., Ruzmetov S.A. "Gospital infeksiyalar va ularni nazorat qilish". Urganch, 2017. 78-123 b.

141. Normatova S.F., Yusupov S.A. "Bolalar yuqumli kasalliklari". Toshkent, "Ibn Sino", 2019. 145-187 b.

142. Norrby R., Nord C.E., Finch R. "Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health". The Lancet Infectious Diseases, 2018. pp. 115-119.

143. Novikov D.K., Novikov P.D. "Clinical Immunopathology: A Handbook". Moscow, "Medical Literature", 2019. pp. 201-243.

144. Nuridinov A.T., Qurbonov A.K. "Bolalar chirurgik infeksiyalari mikrobiologiyasi va davolash tamoyillari". Toshkent, "Tibbiyot", 2018. 45-76 b.

145. Ochilova G.S., Niyazmetov B.A. "Maktab yoshidagi bolalarda uchraydigan streptokok infeksiyalari". Pediatriya, 2020. 87-103 b.

146. Odilova G.M., Sobirov J.G. "Stafilokokk infeksiyalarining laboratoriya tashxisi". Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi, 2017. 56-78 b.

147. Olimova N.I., Nizomov M.F. "Akusherlik va ginekologiyada uchraydigan yiringli-septik kasalliklar". Toshkent,

148.Winstanley C., O'Brien S., Brockhurst MA Pseudomonas aeruginosa Kistik fibrozning surunkali o'pka infektsiyalarida evolyutsion moslashuv va diversifikatsiya. Mikrobiol tendentsiyalari. 2016;24:327–337. doi: 10.1016/j.tim.2016.01.008.

149.Kubes JN, Fridkin SK. Amerika Qo'shma Shtatlarida antibiotiklarga chidamli sog'liqni saqlash bilan bog'liq infektsiyalarning geografik o'zgaruvchanligiga ta'sir qiluvchi omillar, CDC Antibiotiklarga chidamlilik bemorlarning xavfsizligi atlasi yordamida. Yuqtirish. Nazorat. Xosp. Epidemiol. 2019;40:597–599. doi: 10.1017/ice.2019.64.

150.Wiehlmann L., Vagner G., Cramer N., Siebert B., Gudowius P., Morales G., Köhler T., van Delden C., Weinel C., Slickers P. va boshqalar. Pseudomonas aeruginosa populyatsiyasining tuzilishi. Proc. Natl. akad. Sci. AQSh. 2007;104:8101–8106. doi: 10.1073/pnas.0609213104.

151.Jahon Sog‘liqni saqlash tashkiloti . Sog'liqni saqlash muassasalarida karbapenemga chidamli Acinetobacter baumannii va Pseudomonas aeruginosa ning oldini olish va nazorat qilish bo'yicha ko'rsatmalar. Jahon Sog‘liqni saqlash tashkiloti; Jeneva, Shveytsariya: 2017.

152.Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet DL, Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y. va boshqalar. Yangi antibiotiklarni kashf qilish, tadqiq qilish va ishlab chiqish: JSSTning antibiotiklarga chidamli bakteriyalar va sil kasalliklarining ustuvor ro'yxati. Lancet infektsiyasi. Dis. 2018;18:318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.

153.Botelho J., Grosso F., Peixe L. Pseudomonas aeruginosadagi antibiotiklarga qarshilik - Mexanizmlar, epidemiologiya va evolyutsiya. Giyohvand moddalarga qarshilik. Yangilash. 2019;44:100640. doi: 10.1016/j.drup.2019.07.002.

154.Moradali MF, Ghods S., Rehm BH turmush tarzi: moslashish, omon qolish va qat'iyatlilik uchun paradigma. Old. Hujayra infektsiyasi. Mikrobiol. 2017;7:39. doi: 10.3389/fcimb.2017.00039.

155.Maurice NM, Bedi B., Sadiko RT Pseudomonas aeruginosa bioplyonkalari: o'pka infektsiyalarida xo’jayin organizmining javobi va klinik ta'siri. Am. J. Respir. Hujayra Mol. Biol. 2018;58:428–439. doi: 10.1165/rcmb.2017-0321TR.

156.Frensis VI, Stevenson EC, Porter SL Pseudomonas aeruginosa virusliligi uchun zarur bo'lgan ikki komponentli tizimlar. FEMS mikrobiol. Lett. 2017;364 doi: 10.1093/femsle/fnx104.

157.Sainz-Mejías M., Jurado-Martin I., McClean S. Pseudomonas aeruginosa-xo’jayin organizmi o'zaro ta'sirini tushunish: samarali vaktsina uchun davom etayotgan qidiruv. Hujayralar. 2020;9:2617. doi: 10.3390/cells9122617.

158.Riquelme SA, Ahn D., Shahzoda A. Pseudomonas aeruginosa va Klebsiella pneumoniae o'pkada tug'ma immunitetni tozalash mexanizmlariga moslashish. J. Tug'ma immunitet. 2018;10:442–454. doi: 10.1159/000487515.

159.Elborn JS Kistik fibroz. Lanset. 2016;388:2519–2531. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.

160.Riquelme SA, Xopkins BD, Wolfe AL, DiMango E., Kitur K., Parsons R., shahzoda A. Kistik fibroz Transmembran o'tkazuvchanligi regulyatori o'simta bostiruvchi PTENni membranaga biriktiradi va Pseudomonas aeruginosaga qarshi immunitetni kuchaytiradi. Immunitet. 2017;47:1169–1181. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.010.

161.Reece E., Segurado R., Jekson A., McClean S., Renwick J., Greally P. Aspergillus fumigatus va Pseudomonas aeruginosa bilan birgalikda mustamlaka qilish kistik fibrozli bemorlarning sog'lig'ining yomonlashishi bilan bog'liq: Irlandiya ro'yxatga olish kitobi tahlili. BMC Pulm. Med. 2017;17:70. doi: 10.1186/s12890-017-0416-4.

162.Cigana C., Lore NI, Riva C., De Fino I., Spagnuolo L., Sipione B., Rossi G., Nonis A., Cabrini G., Bragonzi A. Nafas olish yo'llari infektsiyalari paytida Pseudomonas aeruginosaga immunopatologik javobni kuzatish. Sci. Rep. 2016;6:21465. doi: 10.1038/srep21465.

163.Smit EE, Bakli DG, Vu Z., Saenfimmachak C., Hoffman LR, D'Argenio DA, Miller SI, Ramsey BW, Speert DP, Moskowitz SM va boshqalar. Pseudomonas aeruginosa tomonidan kistik fibrozli bemorlarning havo yo'llariga genetik moslashuvi. Proc. Natl. akad. Sci. AQSh. 2006;103:8487–8492. doi: 10.1073/pnas.0602138103.

164.Ximenez PN, Koch G., Tompson JA, Xavier KB, Cool RH, Quax WJ Pseudomonas aeruginosadagi virulentlikni tartibga soluvchi bir nechta signalizatsiya tizimlari. Mikrobiol. Mol. Biol. Vahiy 2012;76:46–65. doi: 10.1128/MMBR.05007-11.

165.Balasubramanian D., Schneper L., Kumari H., Mathee K. Dinamik va murakkab tartibga soluvchi tarmoq Pseudomonas aeruginosa virulentligini aniqlaydi. Nuklein kislotalari Res. 2013;41:1–20. doi: 10.1093/nar/gks1039.

166.Montor WR, Huang J., Xu Y., Hainsworth E., Lynch S., Kronish JW, Ordonez CL, Logvinenko T., Lory S., LaBaer J. Pseudomonas aeruginosa tashqi membranasi oqsilining immunogenligini o'z-o'zini yig'uvchi oqsil mikroarraylari yordamida genom bo'ylab o'rganish. Yuqtirish. Immun. 2009;77:4877–4886. doi: 10.1128/IAI.00698-09

167.Remans K., Vercammen K., Bodilis J., Cornelis P. Pseudomonas aeruginosadagi lipoproteinlarning genom bo'yicha tahlili va adabiyotga asoslangan tadqiqoti. Mikrobiologiya. 2010;156:2597–2607. doi: 10.1099/mic.0.040659-0.

168.Bianconi I., Alcala-Franco B., Scarselli M., Dalsass M., Buccato S., Colaprico A., Marchi S., Masignani V., Bragonzi A. Genomga asoslangan yondashuv Pseudomonas aeruginosaga qarshi emlash nomzodlarini taqdim etadi. Old. Immunol. 2018;9:3021. doi: 10.3389/fimmu.2018.03021.

169.Pang Z., Raudonis R., Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Pseudomonas aeruginosadagi antibiotiklarga qarshilik: Mexanizmlar va muqobil terapevtik strategiyalar. Biotexnologiya. Adv. 2019;37:177–192. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.

170.Maldonado RF, Sá-Correia I., Valvano MA Surunkali infektsiya paytida gram-manfiy bakteriyalarda lipopolisakkarid modifikatsiyasi. FEMS mikrobiol. Vahiy 2016;40:480–493. doi: 10.1093/femsre/fuw007.

171.Huszczynski SM, Lam JS, Xursigara CM Pseudomonas aeruginosa lipopolisaxaridining bakterial patogenez va fiziologiyadagi roli. Patogenlar. 2019;9:6. doi: 10.3390/patogenlar9010006.

172.King JD, Kocíncova D., Westman EL, Lam JS Pseudomonas aeruginosada lipopolisakkarid biosintezi. Tug'ma immunitet. 2009;15:261–312. doi: 10.1177/1753425909106436.

173.Yan F., Li V., Jono H., Li Q., Chjan S., Li JD, Shen H. Reaktiv kislorod turlari Pseudomonas aeruginosa lipopolisakkaridlari tomonidan qo'zg'atilgan MUC5AC musin ifodasini PKC-NADPH oksidaza-ROS-TGF-alfa orqali inson hujayralarining havo uzatish yo'li orqali tartibga soladi. Biokimyo. Biofizika. Res. Kommun. 2008;366:513–519. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.11.172.

174.Li V., Yan F., Chjou X., Lin X., Vu Y., Chen C., Chjou N., Chen Z., Li JD, Shen HP aeruginosa lipopolisakkaridlari tomonidan qo'zg'atilgan MUC5AC va CLCA3 ifodasi qisman in vitro va in vivo Duox1 orqali. PLoS ONE. 2013;8:e63945. doi: 10.1371/journal.pone.0063945.

175.Eutamene H., Theodorou V., Schmidlin F., Tondereau V., Garcia-Villar R., Salvador-Cartier C., Chovet M., Bertrand C., Bueno L. LPS tomonidan qo'zg'atilgan o'pka yallig'lanishi epiteliya o'tkazuvchanligini oshirish bilan bog'liq: MLCK roli. evro. Nafas olish. J. 2005;25:789–796. doi: 10.1183/09031936.05.00064704.

176.Wieland CW, Siegmund B., Senaldi G., Vasil ML, Dinarello CA, Fantuzzi G. Pseudomonas aeruginosa lipopolisakkarid, fosfolipaz C va ekzotoksin A tomonidan qo'zg'atilgan o'pka yallig'lanishi: 1-infektsiyani tartibga soluvchi interferon omilining roli. Immun. 2002;70:1352–1358. doi: 10.1128/IAI.70.3.1352-1358.2002.

177.Lam JS, Teylor VL, Islom ST, Hao Y., Kocíncova D. Pseudomonas aeruginosa lipopolisakkaridining genetik va funktsional xilma-xilligi. Old. Mikrobiol. 2011;2:118. doi: 10.3389/fmicb.2011.00118.

178.Park BS, Li JO TLR4 komplekslari tomonidan lipopolisakkarid naqshini tan olish. Exp. Mol. Med. 2013;45:e66. doi: 10.1038/emm.2013.97.

179.Florez C., Raab JE, Kuk AC, Schertzer JW Pseudomonas kinolon signalining membrana taqsimoti Pseudomonas aeruginosada tashqi membrana pufakchalarini ishlab chiqarishni modulyatsiya qiladi. mBio. 2017;8 doi: 10.1128/mBio.01034-17.

180.Alshalchi SA, Anderson GG Lipopolisaxarid biosintezi genining lpxD ifodasi Pseudomonas aeruginosa bioplyonka shakllanishiga ta'sir qiladi. Ark. Mikrobiol. 2015;197:135–145. doi: 10.1007/s00203-014-1030-y.

181.Pieterse E., Rother N., Yanginlar C., Hilbrands LB, van der Vlag J. Neytrofillar Turli xil bakterial manbalarning lipopolisakkaridlarini ajratadi va neytrofil hujayradan tashqari tuzoqlarni tanlab chiqaradi. Old. Immunol. 2016;7:484. doi: 10.3389/fimmu.2016.00484

182.Murphy K., Park AJ, Hao Y., Brewer D., Lam JS, Xursigara CM O polisaxaridlarining Pseudomonas aeruginosa PAO1 da bioplyonka rivojlanishi va tashqi membrana pufakchalari biogeneziga ta'siri. J. Bakteriol. 2014;196:1306–1317. doi: 10.1128/JB.01463-13

183.Lindhout T., Lau PCY, Brewer D., Lam JS Lipopolisakkaridning asosiy oligosakkaridididagi kesish, hujayra yuzasi biriktirilishining modulyatsiyasi orqali Pseudomonas aeruginosa PAO1 da flagella vositachiligiga ta'sir qiladi. Mikrobiologiya. 2009;155:3449–3460. doi: 10.1099/mic.0.030510-0.

184.Jamasbi RJ, Teylor NM Pseudomonas aeruginosa klinik izolatlarining lipopolisakkarid ifodasi va yopishqoqligi o'rtasidagi korrelyatsiya. Laboratoriya. Med. 2010;41:24–30. doi: 10.1309/LM2UYWSOBDJWHYSU.

185.Chevalier S., Bouffartigues E., Bodilis J., Maillot O., Lesouhaitier O., Feuilloley MGJ, Orange N., Dufour A., Cornelis P. Pseudomonas aeruginosa porinlarining tuzilishi, funktsiyasi va regulyatsiyasi. FEMS mikrobiol. Vahiy 2017;41:698–722. doi: 10.1093/femsre/fux020.

186.Kassin EK, Tseng BS Konvertdan tashqariga chiqish: Pseudomonas aeruginosa bioplyonka shakllanishi va patogenligida OprF ning potentsial rollari. J. Bakteriol. 2019;201:e00050-19. doi: 10.1128/JB.00050-19.

187.Navare AT, Chavez JD, Zheng C., Weisbrod CR, Eng JK, Siehnel R., Singh PK, Manoil C., Bruce JE Pseudomonas aeruginosa hujayralarining oqsil o'zaro ta'siri tarmog'ini kimyoviy o'zaro bog'lovchi massa spektrometriyasi orqali tekshirish. Tuzilishi. 2015;23:762–773. doi: 10.1016/j.str.2015.01.022.

188.Fito-Boncompte L., Chapalain A., Bouffartigues E., Chaker H., Lesouhaitier O., Gicquel G., Bazire A., Madi A., Connil N., Véron W. va boshqalar. Pseudomonas aeruginosa ning to'liq virulentligi OprF ni talab qiladi. Yuqtirish. Immun. 2011;79:1176–1186. doi: 10.1128/IAI.00850-10.

189.Buxari SI, Aleanizy FS OprF mutant assotsiatsiyasi va Pseudomonas aeruginosadagi bioplyonka va pyocyanin virulentligining buzilishi. Saudiya Pharm. J. 2020;28:196–200. doi: 10.1016/j.jsps.2019.11.021.

190.McClean S. Sakkiz torli B-barrel va tegishli tashqi membrana oqsillari: bakterial patogenezdagi roli. Protein Pept. Lett. 2012;19:1013–1025. doi: 10.2174/092986612802762688.

191.Song F., Vang H., Sauer K., Ren D. Cyclic-di-GMP va OprF Pseudomonas aeruginosa ning Polidimetilsiloksan (PDMS) old tomoniga biriktirilishi paytida materialning qattiqligiga javob berishda ishtirok etadi. Mikrobiol. 2018;9:110. doi: 10.3389/fmicb.2018.00110.

192.Bouffartigues E., Moscoso JA, Duchesne R., Rosay T., Fito-Boncompte L., Gicquel G., Maillot O., Bénard M., Bazire A., Brenner-Weiss G. va boshqalar. Pseudomonas aeruginosa OprF oqsilining yo'qligi c-di-GMP darajasining o'zgarishi orqali bioplyonka shakllanishining kuchayishiga olib keladi. Old. Mikrobiol. 2015;6:630. doi: 10.3389/fmicb.2015.00630.

193.Garai P., Berri L., Mussouni M., Bleves S., Blanc-Potard AB Ichkaridan o'ldirish: mgtC va OprF mutantlari tomonidan aniqlangan makrofaglar ichidagi Pseudomonas aeruginosa taqdirida T3SS ning hujayra ichidagi roli. PLoS patogi. 2019;15:e1007812. doi: 10.1371/journal.ppat.1007812.

194.Mishra M., Ressler A., Schlesinger LS, Wozniak DJ OprFni Pseudomonas aeruginosa yuzasida C3 bog'lovchi qabul qiluvchi molekulalarni to'ldiruvchi komponent sifatida aniqlash. Yuqtirish. Immun. 2015;83:3006–3014. doi: 10.1128/IAI.00081-15.

195.Mussouni M., Berry L., Sipka T., Nguyen-Chi M., Blanc-Potard AB Pseudomonas aeruginosa OprF o'tkir infektsiya davrida makrofaglarni tozalashga

qarshilik ko'rsatishda rol o'ynaydi. Sci. Rep. 2021;11:359. doi: 10.1038/s41598-020-79678-0.

196.Qadi M., Lopez-Kausape C., Izquierdo-Rabassa S., Mateu Borrás M., Goldberg JB, Oliver A., Albertí S. Surfaktant oqsili A tashqi membrana oqsili OprH ni Pseudomonas aeruginosa izolatlari bilan tan oladi. J. Yuqtirish. Dis. 2016;214:1449–1455. doi: 10.1093/infdis/jiw387.

197.Paulsson M., Su YC, Ringwood T., Uddén F., Riesbeck K. Pseudomonas aeruginosa nafas olish yo'llari infektsiyasi va teri yaralari paytida lamininga yopishish uchun bir nechta retseptorlardan foydalanadi. Sci. Rep. 2019;9:18168. doi: 10.1038/s41598-019-54622-z.

198.Arhin A., Boucher C. Tashqi membrana oqsili OprQ va Pseudomonas aeruginosa ning inson fibronektiniga yopishishi. Mikrobiologiya. 2010;156:1415–1423. doi: 10.1099/mic.0.033472-0.

199.Panmanee V., Gomez F., Vitte D., Pancholi V., Britigan BE, Hassett DJ OprL peptidoglikan bilan bog'langan lipoprotein OxyR transaktivatoridan mahrum bo'lgan Pseudomonas aeruginosa mutantini vodorod peroksid vositachiligida bioplyonka hosil bo'lishidan va planktonik kulturadan himoya qilishga yordam beradi. J. Bakteriol. 2008;190:3658–3669. doi: 10.1128/JB.00022-08.

200.Auda IG, Ali Salman IM, Auda JG Efflux Gram-manfiy bakteriyalarning qisqacha nasoslari. Gen vakili 2020;20 doi: 10.1016/j.genrep.2020.100666.

201.Kucharska I., Liang B., Ursini N., Tamm LK Lipopolisakkaridning Pseudomonas aeruginosa dan tashqi membrana oqsili bilan molekulyar o'zaro ta'siri NMR eritmasi bilan tekshiriladi. Biokimyo. 2016;55:5061–5072. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00630

202.Li J., Patel DS, Kucharska I., Tamm LK, Im W. OprH-LPS o'zaro ta'sirini molekulyar simulyatsiyalar bilan takomillashtirish. Biofizika. J. 2017;112:346–355. doi: 10.1016/j.bpj.2016.12.006.