

ТОШКЕНТ КИМЁ ХАЛҚАРО УНИВЕРСИТЕТИ

Эргашева Хилола Иркиновна

**ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
ИММУН ТИЗИМ, ТЕРИ ВА ИЧАК МИКРОБИОТАСИ ҲОЛАТИ ВА
УЛАРНИ КОРРЕКЦИЯ ҚИЛИШ ЙЎЛЛАРИ**

(Монография)

Тошкент-2025

Х.И. Эргашева// Қандли диабет билан касалланган беморларда иммун тизим, тери ва ичак микробиотаси ҳолати ва уларни коррекция қилиш йўллари. 2024. **112 б.**

Муаллиф:

Эргашева Х.И. Тошкент вакцина ва зардоблар илмий тадқиқот институти бактериология лабораторияси етакчи илмий ходими

Тақризчилар:

Қосимов О.Ш. Тошкент вакцина ва зардоблар илмий тадқиқот институти Бактериология лабораторияси катта илмий ходими, т.ф.д.

Рахматова М.Х. Кимё Халқаро Техника университети Тиббий биологик фанлар кафедраси мудир, т.ф.д.

Услубий монография магистрантлар, ординатура ва резидентура, терапевтик амалиёт шифокорлари учун тақдим этилган. Монографияда қандли диабетга чалинган беморларда иммун тизимнинг ҳолати, тери ва ичак микробиотасида юзага келадиган ўзгаришлар адабиётлардан тўпланган маълумотлар асосида таҳлил қилинган. Шахсий тажрибаларда қандли диабет билан оғриган беморларда иммун тизим, ичак ва тери микробиотасини ўрганиш ва ушбу патология билан оғриган беморларни даволашнинг самарали усули ишлаб чиқилган.

ИСБН

© Эргашева Х.И. 2025

АННОТАЦИЯ

Сўнги йилларда қандли диабет билан касалланиш дунё бўйича кенг тарқалиб бораётган касалликлардан бири бўлиб юрак қон-томир касалликларидан кейинги 3 ўринни эгаллаб турибди. Шу сабабли диабет тиббиётнинг етакчи тиббий-ижтимоий муаммоларидан бири бўлиб, унинг муваффақиятли ҳал этилиши саломатлик ҳолатини яхшилаш, ногиронлик ва ўлимни камайтириш, умр кўриш давомийлигини оширишга хизмат қилади.

Маълумки, инсон танаси гомеостази асаб, эндокрин ва иммун тизимлар, шунингдек, нормал микробиота томонидан бошқарилади. Ушбу тизимлардан бирининг ўзгариши муқаррар равишда бутун организм фаолиятининг бузилишига олиб келади. Қандли диабет билан оғриган беморларнинг гуморал (гликозилланган антителалар антиген боғлаш қобилятини йўқотади) ва хужайравий (хемотаксис ва фагоцитар депрессия) иммун тизимидаги ўзгаришлар иммун жавобни қийинлаштириб қўяди ва бу бевосита ичак ва тери микрофлорасидаги ўзгаришларга сабаб бўлиши кўплаб тадқиқотларда аниқланган бўлсада, бир қатор масалалар ҳозиргача ўз ечимини топмаган. Шунингдек иммуно- ва биокорректорларни алоҳида ва комбинацияланган ҳолда қўллаш имкониятлари ўрганилмаган. Шу нуқтаи назардан, қанди диабет билан оғриган беморларда иммун тизим, ичак ва тери микробиотасини ўрганиш долзарб ҳисобланади ва ушбу патология билан оғриган беморларни даволаш учун кенг қамровли усулни ишлаб чиқиш имконини беради.

МУНДАРИЖА

ҚИСҚАРТМАЛАР ВА ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР РЎЙХАТИ.....	6
КИРИШ.....	7
I БОБ. ҚАНДЛИ ДИАБЕТ, МИКРОБИОТА ВА ИММУН ТИЗИМ, УЛАРНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ ҲАҚИДА ИЛМИЙ АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.....	13
1.1. Қандли диабетда - ҳазм тизимининг баъзи умумий хусусиятлари.....	13
1.2. Ичак ва терининг нормал микрофлораси ва унинг иммун тизими билан боғлиқлиги.....	17
1.3. Турли касалликларда ичак ва тери микрофлорасининг хусусиятлари...	26
1.4. Қандли диабет билан оғриган беморлар учун иммунокорректив терапия.....	32
I бобга хулоса.....	37
II БОБ. ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ИММУН ТИЗИМ, ТЕРИ ВА ИЧАК МИКРОБИОТАСИ ҲОЛАТИНИ АНИҚЛАШНИНГ МАТЕРИАЛИ ВА МЕТОДИ.....	39
2.1. Қандли диабет билан оғриган беморларнинг клиник хусусиятлари	
2.2. Йўғон ичак микрофлорасининг миқдорий ва сифат таркибини ўрганиш	
2.3	Иммунологик усуллар.....
2.4	Олинган ма'лумотларни статистик қайта ишлаш.....
III БОБ. 1 ТИП ҚАНДЛИ ДИАБЕТ КАСАЛЛИГИДА ИММУН СИСТЕМАСИ, ИЧАК ВА ТЕРИ МИКРОБИОТАСИ ХОЛАТИ	
3.1. 1 тип қандли диабет билан оғриган беморларда тери ва ичак микробиотаси хусусиятлари ва микроорганизмларнинг патогенлик омиллари.....	
3.2 1 тип қандли диабет билан оғриган беморларда иммун тизимнинг кўрсаткичлари.....	
3.3 1 тип қандли диабет билан оғриган беморларни даволаш режимида эубиотик ва иммудомодулятор препаратларни киритиш натижалари.....	

IV БОБ. 2 ТИП ҚАНДЛИ ДИАБЕТ КАСАЛЛИГИДА ИММУН СИСТЕМАСИ, ИЧАК ВА ТЕРИ МИКРОБИОТАСИ

4.1. 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда ичак ва тери микрофлорасининг миқдорий хусусиятлари ва патогенлик омиллари.....

4.2. 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда иммунитетнинг хужайра ва гуморал параметрларининг ҳолати.....

4.3. 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларни даволаш режасига эубиотик ва иммудомодулятор препаратларни киритиш натижалари.....

ХОТИМА.....

ХУЛОСА.....

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РУЙҲАТИ.....

ҚИСҚАРТМАЛАР ВА ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР РЎЙХАТИ

АТЕХ - антиген тақдим этувчи ҳужайралар

ББ – эубиотиклар

СД – Кластер детерминант

СД₃ – Т-лимфоцит

СД₄ – Т-хелпер

СД₁₉ – В-лимфоцит

ГЭРК - гастрозофагиал рефлюкс касаллиги

Иг – иммуноглобулин

ИМ – иммуномодулин

ИРИ – иммунорегулятор индекс

ИЯК - ичакларнинг яллиғланишли касалликлари

КБ – Корреляцион боғлиқлик

КХҚБ – колония ҳосил қилувчи бирлик

ЛСИТ – лактозасалбий ичак таёқчаси

ЛМИТ – лактозамусбат ичак таёқчаси

МИЙ – меъда ичак йўли

МҚП - микробларга қарши пептидлар

НФФ – Нейтрофилларнинг фаготцитар фаоллиги

ОИТ – Ошқозон-ичак тракти

ҚД – Қандли диабет

ШАР - шаклни аниқлаш рецепторлари

ШПМ – шартли патоген микробиота

СТ -супрессор-цитотоксик Т-лимфоцит

ТИС - таъсирланган ичак синдроми

КИРИШ

Мавзунинг долзарблиги. Қандли диабет (ҚД) эндокринологик касалликлар орасида энг кенг тарқалган касаллик ҳисобланиб ЖССТ маълумотларига кўра 2014 йилда 18 ёш ва ундан катталар орасида диабет касаллиги 8,5%ни ташкил этган. 2019 йилда ҚД 1,5 миллион аҳолининг бевосита ўлими сабабчиси бўлди ва 70 ёшгача бўлганларнинг 48% да содир бўлди. Яна 460000 минг ўлим диабет билан боғлиқ буйрак касалликларидан келиб чиққан. 2000 йилдан 2019 йилгача диабетдан ўлим даражаси 3% га ошган, ўртача даромади паст бўлган мамлакатларда ушбу кўрсаткич 13% деб ҳисобланади (w^ho.com). Қандли диабет билан касалланиш миқдори сўнги 40 йилга яқин вақт давомида 5 мартагача кўпайиб, 530 миллиондан ошди ва унинг оғир асоратлари сабабли йиллик ўлим миқдори эса 7 миллионга яқинлашмоқда. Халқаро диабет федерацияси ҳисоб-китобларга кўра ҚД билан касалланишнинг ҳозирги тенденцияси инобатга олинган ҳолда 2045 йилга қадар касалланганлар миқдори салкам 800 миллионга, ўлим миқдори эса 10 миллионга яқинлашиши тахмин қилинмоқда [6].

Ўзбекистон аҳолиси орасидаги ҚД тарқалиши ҳақидаги эпидемиологик изланишлар оз ва уларнинг информативлиги ҳам паст. Лекин, мавжуд маълумотлар ҳам охирги йилларда мамлакатимиз аҳолиси орасида ҚД билан касалланиш даражаси ортиб бораётганини кўрсатади. Халқаро диабет федерациясининг Ўзбекистон ҳудуди бўйича ҚД билан касалланган беморлар сони 2021 йилги маълумотларига асосан катта ёшдаги аҳолининг 6,3%да қайд этилган. Республика ихтисослаштирилган Эндокринология ИАТМ берган маълумотга кўра 2023 – йилда 363585 нафар аҳоли қандли диабет ташхиси билан рўйхатга олинган (газета.уз).

Ушбу кўрсаткичлар 2005 – йилда Х.М.Жафаров ва ҳаммуаллифлари томонидан берилган маълумотларга кўра, ҚД билан диспансерлар рўйхатида 75600 дан ортиқ беморлари турган. Булар орасида 10006 нафари (13,2%) касалликнинг енгил даражаси билан, 49813 (65,9%) нафари касалликнинг ўрта оғир шакли билан ва 15725 (20,9%) нафари касалликнинг оғир даражаси билан

касалланган. Республикамизда ҚД аниқланган барча беморларининг 15774 (20,9%) нафари I типга, 59780 (79,1%) нафари II типга мансуб бўлган (Жафаров Х.М., Дадаев Ш.А., Нажмиддинов Л.Т., Абдумажидов А.Ш., Файзиллаева З.Р. - 2005). Демак касалланиш кўрсаткичи 20 йилда 5 баробарга ошган.

Касалланган беморларнинг ёши бўйича солиштириганда 18 ёшдан 50 ёшгача аҳоли 39,5% ни, 50 ёшдан юқори аҳоли 61,5% ни ташкил этади. Республика бўйича ҚД беморларининг ўлим кўрсаткичи 4,7% ни ташкил этади. ҚД беморларининг ўлими сабаблари орасида биринчи ўринда юрак қон томир системасининг зараланиши, иккинчи ўринда бош миёда қон айланишининг бузилиши турса, учинчи ўринда бактериал йирингли асоратлар туради (Жафаров Х.М., Дадаев Ш.А., Нажмиддинов Л.Т., Абдумажидов А.Ш., Файзиллаева З.Р. - 2005).

Таъкидлаш жоизки, организмда инсулин етишмовчилиги ёки организмнинг инсулиндан етарлича самарали фойдалана олмаслиги натижасида юзага келадиган ҚД касаллиги асосан 2 типга таснифланади. Шунингдек, I ва II тип ҚД дан ташқари, меъда ости безининг экзокрин касаллиги, кимёвий ёки тиббий диабет, моноген диабет синдромига ўхшаш сабабларга кўра юзага келадиган айрим турдаги диабет, ҳамда ҳомиладорлик ҚД кабилар ҳам қўшимча тасниф сифатида эътироф этилади [5]. Моддалар алмашинувининг деярли барча бўғимларида ўзгаришларга сабаб бўлиб, организмнинг аъзо ва тўқималарида оғир шикастланишларни юзага келиши оқибатида асосан меҳнатга лойиқ аҳоли қатлами орасида ногиронлик ва ўлимга сабаб бўлувчи жиддий асоратлар ривожланиши мумкин. Хусусан, кетоацидоз, оғир гипогликемия, сурункали ретинопатия, нефропатия, юрак-қон томир тизими билан боғлиқ асоратлар, невропатия ва суяк-бўғим тизимидаги оғир шикастланишлар шулар жумласидандир [11, 12, 13, 14, 15]. Юқорида таъкидланган касалланиш миқдори аҳолининг барча ёш қатламини эгаллаганлиги, жиддий асоратлари сабабли ногиронлик ва ўлим миқдорининг етарлича кўплиги сабабли ҚД бугунги кунда соғлиқни сақлашнинг энг катта муаммоларидан бири ҳисобланади [6, 7, 8, 9, 10].

Қандли диабетнинг асоратларини бартараф этиш беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда уларнинг меҳнат фаолиятига қисман ёки тўлиқ қайтишини таъминлаш чора тадбирлари ҳам етарлича катта маблағ сарфини талаб қилади. Бу эса дунё бўйлаб ҳар йили 700 миллиард доллардан юқори баҳоланган соғлиқни сақлаш харажатларини келтириб чиқаради (16). Шунинг учун, ҚД нафақат тиббий балки, ижтимоий-иқтисодий муаммо ҳамдир.

Микробиота бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида эришилган сўнгги ютуқлар шуни кўрсатдики, ичак микробиотаси нафақат пассив қўзғатувчи, балки циркад цикл, озиқ-овқат реакциялари, ўзида метаболизм ва иммунитетни мужассамлаштирган организмнинг қўллаб-қўлловчи функцияларига фаол таъсир кўрсатади [44, 45]. Ичак микробиотаси нафақат ўзининг фаолияти ёки тузилиш бирлиги орқали, балки иммунитетга жавоб берувчи тузилмаларнинг меъёрида ишлаши учун ҳам муҳим ҳисобланади. Айнан ичак микробиотасининг нормал фаолияти туфайли маҳаллий ва тизимли туғма иммунитетининг ишлашига таъсир қилувчи антиген тақдим этувчи хужайралар (АТЕХ), нейтрофиллар ва бошқа турдаги хужайраларнинг ривожланиши ва функциясини таъминлайди. АТЕХлар микробиота билан биргаликда ва қайсидир даражада ҳамкорликда ривожланиб, нормал ичак микробиотасига иммун толерантлигини сақлаган ҳолда организмни инфекциядан ҳимоя қилиш қобилиятини шакллантиради [91-97]. Ичакларда бўлгани каби, терида яшовчи ҳамда тери микробиотасини ташкил этувчи миллионлаб бактериялар, замбуруғлар ва вируслар ҳам терининг саломатлигини сақлаш ёки турли касалликларнинг юзага келишига сабаб бўлади. Инсон терисида безлар ҳамда соч фолликулаларининг тарқалиши ва хилма-хиллиги соҳаларга мос равишда фарқланади ва физик ёки кимёвий фарқлар микробиотанинг ўзига хос таркибини юзага келишига сабаб бўлади [46-53].

Барча аъзо ва тизимларда бўлгани каби тери ва ичак микробиотасининг иммун тизими элементлари билан ўзаро таъсири мавжуд ва ушбу таъсир тизимли иммунитет реакцияларининг ривожланишига ҳисса қўшади.

Адабиётларда таъкидланганидек, тери ва ичакда жойлашган микрофлоралар организмни ташқи таъсирлар ва бошқа омиллардан химоя қилишда иштирок этувчи асосий тўсиқ вазифасини бажаради. Ушбу тўсиқ гомеостазни сақлаш, симбиоз ва патоген микроблар билан ўзаро таъсир қилишда муҳим аҳамият касб этади ва маълум касаллик ҳолатларида унинг фаолияти янада сезиларли бўлади. Ушбу мураккаб муносабатлардаги бузилишлар эса тери, МИЙ ва тизимли иммунитетнинг кўплаб касалликларига сабаб бўлиши мумкин [109, 110, 111].

Нормал микробиотанинг ўзгариши сабаб юзага келадиган бундай касалликлар гуруҳига тизимли метаболик касалликлар, хусусан семириш ва 2 тип диабет киради. Ичак микробиотасининг семириш ривожланишидаги аҳамияти тадқиқотот шароитида ўрганилган, ҳамда бунда метаболик семириб кетган ва лептин генидаги мутацияга учраган сичқонлар микробиотаси ва мутациясиз сичқонлар микробиотаси орасида сезиларли даражада фарқлар кузатилган. ҚД юзага келишида генетик омиллар билан бир қаторда бошқа омиллар ҳам иштирок этадиган мураккаб касаллик бўлиб, унинг ривожланишидаги хавфларга ичак микробиотасининг таркиби ҳам сабаб бўлиши хусусида маълумотлар ортиб бормоқда. Олиб борилган тадқиқотлар асосида ҳам 2 тип ҚД билан оғриган иштирокчиларнинг ичак микробиотаси назорат гуруҳидан биров фарқ қилиши ва бунда асосан метаболик жиҳатдан фойдали ҳисобланган бактериялар сонининг камайиши кузатилган. Бундан шундай хулосага келиш мумкинки, 2 тип диабетнинг патофизиологиясида микроорганизмларнинг ҳар қандай ўзига хос тури эмас, балки функционал дисбиоз ҳолати юзага келишининг бевосита таъсири тавсифланган [126-133].

1 типдаги ҚД касаллиги асосан генетик омиллар билан боғлиқ равишда ривожлансада, ичакдаги микробиота сурункали яллиғланиш ва иммун реакцияси билан узвий боғлиқлигини аниқлаш борасида тадқиқотлар ортиб бормоқда. Кўпгина тадқиқотларда 2 тип ҚДда бўлгани каби 1 типдаги ҚД билан оғриган беморларда оғиз ва нажас микробиотасининг таркибида соғлом одамларникига нисбатан хилма-хиллик кузатилган [141-148]. Ичакдаги

микробиота таркибий қисмларининг айимлари яллиғланшга олиб келувчи цитокинлар даражасига таъсир кўрсатиш орқали сурункали яллиғланиш жараёнини рағбатлантиради. Ruminococcaceae ва Ruminococcus бактериялари миқдори юқори бўлган 1 типдаги ҚДи бор беморлар қон плазмасидаги ИЛ-6 даражасининг соғлом одамларга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги сўзимизни тасдиқлайди. Айнан, 1 тип ҚДда яллиғланиш чақирувчи цитокинлар ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва ТНФ- α даражаси яллиғланишга қарши ИЛ-10 ва ИЛ-13 цитокинлар даражасидан анча юқори бўлади [141-148].

ҚД касаллиги келиб чиқиши, ривожланиши ва кечишига кўра фарқлансада, комплекс даволаш тамойиллари асосан беморларда гликемик назорат кўрсаткичларини мақсадли қийматлар доирасида барқарор сақлаш, микро ва макроваскуляр асоратларни ривожланишининг олдини олиш, асоратлар юзага келганда беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган. Хусусан, 1 тип ҚД учун асосий гипогликемик восита инсулин ҳисобланади, 2 тип ҚДларда эса анъанавий оғиз орқали қабул қилинадиган, қондаги қанд миқдорини мақсадли миқдоргача камайтирувчи воситалардан фойдаланилади (155,156). ҚДдаги иммун тизим билан боғлиқ бузилишларни бартараф этишнинг бугунги куннинг энг истиқболли йўналишларидан бири ичак микробиотаси таркибининг миқдор ва сифат кўрсаткичларини меъёردа бўлишини таъминлаш ҳисобланади. Меъда-ичак тизимидаги микробиота ва иммун тизимнинг ўзаро узвий боғлиқлиги хусусида тўпланган катта масштабли маълумотлар ҳам ушбу фикримизни тасдиқлайди. Шундай қилиб, пробиотиклар билан даволашда улардан оқилона фойдаланиш соғлиқни сақлаш бўйича истиқболли тадқиқот соҳаларидан бири ҳисобланади. Чунки, айнан пробиотикларнинг ўзи ёки пребиотиклар билан биргаликда ичак микробиотаси ва инсон иммунитет реакцияларини модуляция қилиш потенциалига эга. Шунингдек, пробиотиклар бир қатор вирусга қарши хусусиятларни ҳам намоён қилиш орқали туғма иммунитет шаклланишига ижобий таъсир кўрсатади ва бу келажақда тиббиёт соҳасида ва инсон

саломатлигини яхшилаш учун асосий йўналишлардан бирига айланади [176, 177, 178, 179, 180].

Тадқиқот мақсади. Қандли диабет билан оғриган беморларда тери ва ичак микробиотаси, иммун тизимининг ҳолатини ўрганиш, биокоррекция усуллари ишлаб чиқиш.

Тадқиқот вазифалари.

1. Қандли диабет билан оғриган беморларда йўғон ичак ва тери микрофлорасидаги бузилишларнинг табиатини баҳолаш.
2. Қандли диабетда иммунитетнинг нospесифик ҳимоя омилларини, ҳужайра ва гуморал компонентларидаги ўзгаришларни аниқлаш.
3. Қандли диабетда эубиотиклар қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги ва самарадорлигини аниқлаш.

Тадқиқот объекти. Тадқиқот иши Тошкент тиббиёт академияси 3 клиникаси эндокринология бўлимида қандли диабет билан даволанаётган 179 нафар беморларда ва 20 нафар соғлом одамларда олиб борилди.

Тадқиқот предмети сифатида беморларнинг веноз қони иммунологик тадқиқотлар учун, ҳамда теридан суртма ва нажаси бактериологик тадқиқотлар учун олинди.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотда клиник, бактериологик, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги.

илк бор қандли диабетда бифидобактерияларнинг етишмаслиги ва гемолитик, лактоза-салбий *E.соли*, *Сандида spp.*, авлоди замбуруғлари каби факультатив, шартли патоген микроорганизмлар сонининг кўпайиши билан тавсифланган ичак дисбиози ривожланиши аниқланди. Ушбу беморларда тери микробиотасининг бузилиши, оппортунистик ва патоген микроорганизмлар сонининг кўпайиши билан тавсифланади.

илк бор қандли диабет декомпенсацияланган босқичида иммун тизимнинг бузилиши, ҳужайравий иммун тизимнинг фалажланиши, оғир

дисиммуноглобулинемия ва неспецифик ҳимоя омиллари етишмовчилиги билан изоҳланади.

илк бор йўғон ичак ва тери микробиоценозидаги бузилишлар ва иммунитет тизимининг ҳолати ўртасида боғлиқлик мавжудлиги, биокорректив даволашдан кейин микробиотанинг тикланиши ва иммун статуснинг яхшиланганлиги билан исботланган.

илк бор қандли диабетни комплекс даволашга эубиотикларни киритиш мақсадга мувофиқлиги, эубиотикларни дозалаш тартиби ва даволаш самарадорлиги исботланган.

Илмий-амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти қуйидагилардан иборат: Қандли диабет билан оғриган беморларда дисбиоз пайдо бўлиши барча ҳолатларда исботини топди ва бу аспороген-анаэроб микроорганизмлар танқислиги ва шартли патоген микроорганизмлар миқдорининг кўпайиши аниқланган.

Қандли диабетда иккиламчи иммунитет танқислиги юзага келади, бу Т - лимфоцитлар тизимининг фалажланиши ва В - лимфоцитлар тизимининг фаоллашуви, иммуно-регуляцион индекснинг номутаносиблиги, шунингдек, номахсус иммун ҳимоя омилларининг пасайиши билан тасдиқланади.

Эубиотик препаратларнинг ичак микробиотаси, тери ва иммунитет ҳолатига ижобий таъсири, ушбу препаратларни қандли диабетнинг комплекс даво стандартига киритишга тавсия қилиш имкониятини беради.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагилардан иборат: қандли диабет билан оғриган беморларда ичак ва тери микробиотаси ҳолати, унинг миқдор ва сифат кўрсаткичларини аниқлаш, организмнинг иммун статусини таҳлил қилиш даволаш самарадорлигини оширишга, асоратларни камайитиришга ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилашга ёрдам беради.

қандли диабетда ичак дисбиозини олдини олиш ёки тузатиш учун эубиотик препаратларни профилактик ва даволаш мақсадида, жумладан эубиотикларни 5 дозадан кунига 2 марта 12-14 кун давомида қўллаш тавсия этилади.

Монографиянинг тузилиши ва ҳажми. Монография 96 бетдан иборат бўлиб, кириш, адабиётлар шарҳи, тадқиқотнинг материал ва усуллари, шахсий изланиш натижалари баён этилган 2 та боб, хотима, хулоса, амалий тасвиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Монографияда 14 та жадвал, 2 та диаграммадан фойдаланилган. Фойдаланилган адабиётлар рўйхати 180 та бўлиб, улардан 27 таси Ўзбекистон ва МДХ ҳудудидаги муаллифлар илмий ишлари, 60 таси хорижий муаллифлар илмий ишларидир.

II БОБ. ҚАНДЛИ ДИАБЕТ, МИКРОБИОТА ВА ИММУН ТИЗИМ, УЛАРНИНГ ЎЗАРО БОҒЛИҚЛИГИ ҲАҚИДА ИЛМИЙ АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ

§1.1. Қандли диабетда хазм тизимининг баъзи умумий хусусиятлари.

Юқумли бўлмаган метаболик касаллик сифатида эътироф этиладиган ҳамда сурункали кечувчи қандли диабет (ҚД) касаллиги инсулин таъсир самараси, унинг секрецияси ёки бир вақтда иккала жараённинг бузилиши натижасида юзага келади [1, 2]. Генетик, яшаш тарзининг салбий таъсирлари хусусан гиподинамия, стресс, семизлик ёки овқатланиш рационидаги қўпол бузилишлар ва атроф-муҳит омиллари таъсири, меъда ости бези Лангерганс оролчаларининг шикастланишига сабаб бўлиши мумкин. Бу эса ўз навбатида, инсулин секрециясининг пасайиши, глюкозадан фойдаланишнинг камайиши ёки глюконеогенезнинг кучайиши оқибатида гипергликемия ва оксил, ёғ алмашинувининг бузилиши туфайли турли органларда зарарли ўзгаришларга олиб келади [3, 4]. Таъкидлаш жоизки, организмда инсулин етишмовчлиги ёки организмнинг инсулиндан етарлича самарали фойдалана олмаслиги натижасида юзага келадиган ҚД касаллиги асосан 2 та типга таснифланади. Шунингдек, 1 ва 2 тип ҚД дан ташқари, меъда ости безининг экзокрин касаллиги, кимёвий ёки тиббий диабет, моноген диабет синдромига ўхшаш сабабларга кўра юзага келадиган айрим турдаги диабет, ҳамда ҳомиладорлик қандли диабетлари кабилар ҳам қўшимча тасниф сифатида эътироф этилади [5]. ҚД билан касалланиш миқдори сўнги 40 йилга яқин вақт давомида 5 мартагача кўпайиб, 530 миллиондан ошди ва унинг оғир асоратлари сабабли йиллик ўлим миқдори эса 7 миллионга яқинлашмоқда. Халқаро диабет федерацияси ҳисоб-китобларга кўра ҚД билан касалланишнинг ҳозирги тенденцияси инобатга олинган ҳолда 2045 йилга қадар касалланганлар миқдори салкам 800 миллионга, ўлим миқдори эса 10 миллионга яқинлашиши тахмин қилинмоқда. Юқорида таъкидланган касалланиш миқдори аҳолининг 18 дан 99 ёшгача бўлган қатламини эгаллаганлиги, жиддий асоратлари сабабли ногиронлик ва

Ўлим миқдорининг етарлича кўплиги сабабли ҚД бугунги кунда соғлиқни сақлашнинг энг катта муаммоларидан бири ҳисобланади [6, 7, 8, 9, 10]. Моддалар алмашинувининг деярли барча звеносида ўзгаришларга сабаб бўлиб, организмнинг аъзо ва тўқималарида оғир шикастланишларни юзага келиши оқибатида асосан меҳнатга лаёқатли аҳоли қатлами орасида ногиронлик ва ўлимга сабаб бўлувчи жиддий асоратлар ривожланиши мумкин. Хусусан, кетоацидоз, оғир гипогликемия, сурункали ретинопатия, нефропатия, юрак-қон томир тизими билан боғлиқ асоратлар, невропатия ва суяк-бўғим тизимидаги оғир шикастланишлар шулар жумласидандир [11, 12, 13, 14, 15].

Айнан юқорида қайд этилган асоратларни бартараф этиш беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ҳамда уларнинг меҳнат фаолиятига қисман ёки тўлиқ қайтишини таъминлаш чора тадбирлари ҳам етарлича катта маблағ сарфи билан амалга оширилади. Бу эса дунё бўйлаб ҳар йили 700 миллиард долларга яқин баҳоланган соғлиқни сақлаш харажатларини келтириб чиқаради [16]. Шундай қилиб, ҚД нафақат тиббий балки, ижтимоий-иқтисодий муаммо бўлиб, амалда организмдаги деярли барча аъзо ҳамда тизимларга таъсир қилади ва аъзоларнинг шикастланиш даражаси касалликнинг давомийлиги ва оғирлигига, шунингдек бошқа қўшимча ёндош касалликларга боғлиқ бўлади. Деярли барча аъзо ва тизимларда бўлгани каби меъда ичак йўли (МИЙ)да ҳам қатор ўзгаришлар ёки бузилишлар оқибатида ушбу тизим билан боғлиқ турли даражадаги патологиялар юзага келади. Маълумки, МИЙ оғиз бўшлиғидан туғри ичаккача чўзилган умумий яхлит тизим бўлиб, озиқ моддаларини қабул қилиш, парчалаш ва ҳазм қилиш, озиқ моддаларининг сўрилишини енгиллаштириш, ортиқча моддаларни тайёрлаш ва йўқ қилиш каби организм учун зарур ҳаётий муҳим вазифаларни бажаради. ҚД нинг МИЙ га таъсири ушбу тизимнинг ҳар бир қисмида намоён бўлади, иккала тоифадаги диабет ҳам ўзининг салбий таъсири билан соғлиқни сақлаш харажатлари, хусусан ташхислаш ва даволаш билан боғлиқ муаммоларни келтириб чиқаради. Оғиз бўшлиғи ҳам ҚД таъсирида шикастланган ёки зарар кўрган аъзо ва тизимлар қаторига киради ҳамда салбий таъсирлар оқибатида турли тиббиёт соҳаларига

хос жиддий касалликлар юзага келиши билан намоён бўлади. Диабет билан боғлиқ кўплаб оғиз касалликларини ташхислаш, даволаш ва олдини олишда стоматологлар, эндокринологлар ва оилавий шифокорлар каби соғлиқни сақлаш ходимлари эътиборида бўлиши талаб этилади. ҚД билан боғлиқ оғиз бўшлиғи касалликлари асосан асоратлар сифатида юзага келади ва беморлар учун ноқулайликлар касаллик кечишида талайгина қийинчиликларни намоён бўлишига сабаб бўлади. Асоратлар орасида куруқ оғиз ксеростомия, милкларнинг яллиғланиши, тишларнинг коронкаси ва илдизидаги парчаланиш ёки яллиғланишлар, оғиз кандидози, таъмининг ўзгариши, тил географиясининг ўзгариши, тилда карашлар ва ёриқлар юзага келишидан беморлар кўпроқ азият чекишади. Ушбу асоратларнинг интенсивлиги одатда гипергликемия даражаси ва давомийлигига мутаносиб бўлиб, қонда қанд миқдорини қатъий назорат қилиш орқали уларнинг юзага келиши ҳамда кечишини енгиллаштиришга эришиш мумкин [17, 18, 19, 20].

Соғлом организмда ҳазм қилиш тизимининг асосий вазифаларидан бири озиқ моддаларни парчалаш, ҳазм қилиш орқали уларни аъзо ва тизимлар учун зарур энергияга айлантиришдан иборат. ҚДнинг ҳазм тизимига салбий таъсирини тушуниш организмни озиқ-овқат ва ичимликлар таркибидаги шакар ва энергияни қандай ўзлаштиришини билишни тақозо этади. Ораганизмга озиқ-овқат ва ичимликлар орқали кирадиган углеводлар парчаланиб, соғлом шакар тури ҳисобланган глюкозага айланади бу хужайраларни энергия билан таъминлайди ёки кейинчалик фойдаланиш учун ёғ сифатида танадаги турли аъзолар ва улар атрофида тўпланади. Ушбу глюкоза сабаб ҳосил бўладиган энергияни аъзо ва тизимлар жисмоний машқлар, фикрлаш, ўсиш ва ривожланиш каби кўплаб ҳаётини муҳим вазифаларни бажаришда фойдаланади. Организм глюкозадан оқилона фойдаланиши бевосита инсулин секрецияси билан боғлиқ бўлиб, айнан инсулин етишмовчилиги сабабли юқорида таъкидланган глюкоза билан боғлиқ барча ҳаётини муҳим фаолият турларида ўзгаришлар юзага келади. МИЙ шикастланиши оғиз бўшлиғидан ташқари қизилўнгачнинг ҳаракатланишини бузилиши, гастроэзофагеал

рефлюкс касаллиги (ГЕРК), гастропарез, энтеропатия, алкогольсиз жигар гепатози касаллиги ва гликоген гепатопатиялар билан намоён бўлиши мумкин [21, 22, 23]. Қайд этилган касалликлар орасида ГЕРКнинг оғирлиги гликемия лўрсаткичига тескари пропорционалдир ва даволаш чора тадбирлари сифатида прокинетиклар ва протон насос ингибиторлари қўлланилади. Меъданинг ғайритабиий секин бўшатилиши ёки диабетик гастропарез энг кенг ўрганилган ҳолат ҳисобланади ва эрта тўйинганлик ҳисси, қусиш, қорин оғриғи ҳамда бекарор гликемик назорат сифатида намоён бўлади. Ушбу ҳолатда меъдада йиғилган жамланманинг ғайритабиий даражада кўпайиши кўнгил айниши, қусиш каби диспептик белгилар, овқат қабулидан кейин тўйиш ҳисси, қоринда шиш ва эрта тўйишга хос белгиларнинг юзага келишига сабаб бўлиши мумкин. Таъкидлаш жоизки, меъда бўшатилишининг постпрандиал гликемия билан ўзаро боғлиқлиги мавжуд ва бўшатиш тезлиги овқат қабулига гликемик реакцияни белгиловчи асосий омил ҳисобланади. Шу сабабли қонда глюкоза миқдорининг ортиши меъдани бўшатилишини секинлаштиради. Бу эса 2 тип диабетда овқатдан кейинги гликемик назоратни яхшилаш учун парҳез ва қисқа таъсир қилувчи ГПП-1 рецепторлари антагонистларини қўллашга хос фармакологик ёндашувларни ишлаб чиқишни рағбатлантиради [24, 25, 26, 27]. Шунини алоҳида таъкидлаш жоизки, ҚД таъсирида МИЙ да юзага келадиган ҳар бир ўзгариш ёки патологик жараёнларнинг ривожланиши маълум бир механизмлар асосида амалга ошади. Қандли диабет билан оғриган беморларда меъда ичаклардаги меъёрий физиологик жараёнларнинг бузилиши жумладан, ичак фаолияти ва идрокини бошқарадиган нервларга таъсир қилувчи нервларнинг шикастланиши (нейропатия) ривожланиши мумкин. Айнан ушбу ривожланган нейропатиялар меъда ва ичакларнинг ҳаракати билан боғлиқ бузилишлар ва бунинг оқибатида ГЭРК, гастропарез ёки энтеропарез каби ҳолатлар юзага келишига сабаб бўлади. Ушбу юзага келган функционал бузилишлар эса ошқозон ва ичакларга, шунингдек қорин бўшлиғининг бошқа аъзоларига салбий таъсир қилиши мумкин [28, 29]. Инсон организмида юзага келадиган сурункали касалликлар организм аъзо ва тизимларини шикастлаши

билан бир қаторда организмнинг умумий қаршилиги ҳамда иммун тизими фаолиятининг пасайишига олиб келади. Бу эса ўз навбатида, асосий касалликка қўшимча равишда ёндош касалликларни ривожланиши ёки иккиламчи инфекция қўшилиши эҳтимоллигини оширади. Организмнинг умумий қаршилиги ёки иммун тизими фаолияти меъёрида кечишини таъминлашда организм бўшлиқларининг микрофлорала тузилиши жумладан, МИЙда жойлашган микробиологик таркиб ҳам муҳим аҳамиятга эга [30, 31, 32, 33].

Айнан шу сабабли, оғиз бўшлиғи микробиотаси тарбидаги ўзгаришлар ҚД да юзага келган патологик жараёнларнинг оғирлашишига ёки даволаш самарадорлигининг пасайишига олиб келади. МИЙ да жойлашган микробиологик таркиблардан энг аҳамиятлиси ичак микробиотаси ҳисобланади ва диабет каби метаболик касалликларни даволашда муҳим рол ўйнайди. Озиқланиш вақтида ҳамда ундан кейинги даврда углеводлар ва липидлар алмашинувини тартибга солувчи бир нечта гормонларнинг ичакка хос келиб чиқиши хусусида маълумотлар муҳим диагностик аҳамиятга эга янги маркерлардан фойдаланиш имконини беради. Шу муносабат билан, олимлар ва даволовчи шифокорлар ичакдаги яллиғланиш билан кечувчи касалликлар, гиперинсулинемия ва диабет билан бевосита боғлиқ ҳолатларда ичак микроэкологиясига асосий эътиборни қаратишни лозим деб топишмоқда. Шунини инобатга олган ҳолда, бугунги кунда 2 тип ҚД ва ичак микробиотаси ўртасидаги боғлиқлик бўйича олиб борилган тегишли тадқиқотлар натижалари бир-бирига зид бўлсада, кенг миқёсда илмий изланишлар ўтказилган. Олиб борилган тадқиқотлар асосида 2 тип ҚД билан оғриган беморларда энтерококклар кўпайишини ва бактероидлар, бифидобактериялар ва лактобактерияларнинг камайишини кузатилган. Шу билан бирга, қон плазмасидаги наҳорги глюкоза даражасининг энтерококк билан ижобий ва бифидобактериялар, бактероидлар ҳамда лактобактериялар билан салбий боғлиқлик мавжудлиги аниқланган. Ушбу, фақат кенг тарқалган бактериялар асосида ўтказилган тадқиқот микробиота дисбиозининг 2 тип ҚД билан

оғриган беморларда касалликнинг оғирлиги билан боғлиқлиги ўрганилган. ҚД да ичак микробиотаси ва ичак–жигар тизимининг роли ҳақида бир қатор кашфиётлар қилинган ва ҚД ҳамда унинг асоратларини даволашда пробиотикларни қўллашнинг терапевтик самарадорлиги бўйича эса кенг қўламли илмий тадқиқот ишлари давом эттирилмоқда [34 - 39].

§1.2. Ичак ва терининг нормал микрофлораси ва унинг иммун тизими билан боғлиқлиги.

Инсон аъзо ва тизимларида, хусусан ичак, тери, турли бўшлиқлар ва бошқа шиллиқ пардаларда жуда кўп миқдордаги микроорганизмлар колонизацияси мавжуд бўлиб, улар биргаликда микробиота деб аталади. Ушбу экотизим бактериялар, замбуруғлар, вируслар, паразитлар ва бошқа микроорганизмларнинг коллектив геномларини ўзида мужассамлаштирган бўлиб, сўнгги йигирма йил ичида уларни тадқиқ қилиш тобора ортиб бормоқда [40, 41]. Симбиоз микробиота ва сутэмизувчилар иммун тизимининг ривожланиши, ҳаётий фаолиятининг меъёрида кечишида ўзаро таъсир-гомеостаз мавжуд бўлиб, касаллик ҳолатларида ҳам ушбу тизим муносабатлари муҳим аҳамият касб этади. Шу муносабат билан, микробиота организмнинг туғма ва адаптив ёки ортринган иммун тизимининг асосий таркибий қисмларини шаклланишида ҳал қилувчи рол ўйнайди. Айнан генетик жиҳатдан сезгир организмда турли зарарли омиллар таъсирида юзага келган микробиота ва иммунитетнинг ўзаро таъсиридаги номутаносиблик кўплаб иммунитет воситачилигидаги касалликларнинг ривожланишига ёрдам беради. Микробиота ва иммунитетнинг ўзаро таъсирининг ўзига хос хусусиятлари, уларнинг соғлиқ ва касалликдаги аҳамиятини кўриб чиқиш орқали, келажакда микробиотага йўналтирилган терапевтик аралашувларни ишлаб чиқиш каби истиқболли натижаларга эришиш мумкин [42, 43]. Микробиота бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида эришилган сўнгги ютуқлар шуни кўрсатдики, ичак микробиотаси нафақат пассив қўзғатувчи, балки циркад цикл, озиқ-овқат реакциялари, ўзида метаболизм ва

иммунитетни мужассамлаштирган организмнинг кўплаб функцияларига фаол таъсир кўрсатади [44, 45].

Барча аъзоларда бўлгани каби, терида яшовчи ҳамда тери микробиотасини ташкил этувчи миллионлаб бактериялар, замбуруғлар ва вируслар ҳам терининг саломатлигини сақлаш ёки турли касалликларнинг юзага келишига сабаб бўлади. Инсон терисида безлар ҳамда соч фолликулаларининг тарқалиши ва хилма-хиллиги соҳаларга мос равишда фарқланади ва физик ёки кимёвий фарқлар микробиотанинг ўзига хос таркибини юзага келишига сабаб бўлади. Умуман олганда, терининг микробиотаси Актиномицетлар, Бактероидлар, Цианобактерия, Фирмикутес ва Протей бактерияларидан иборат. Улар инсон териси микробиотаси бактерияларининг аксарият 90% дан ортиғини ва улар орасида коагулазонегатив стафилококклар, айниқса *Staphylococcus epidermidis*, анаэроб *Lactobacterium*, *Corynebacterium*, *Micrococcus*, *Streptococcus* ва *Acetivobacter* доминант турлари асосий қисмини ташкил этади. Ҳисоб-китобларга кўра, *Lactobacterium*, *Staphylococcus* ва *Corynebacterium* авлодлари терининг деярли барча жойларида жойлашган бўлиб, бутун тери микробиотасининг 80 фоизга яқин қисмини ташкил қилиши мумкин. Терининг микробиом таркиби терининг физиологияси ҳамда ёшга боғлиқ равишда ҳам турли омилларга боғлиқ бўлади, хусусан нам, қуруқ ва ёғли микромуҳит билан боғлиқ бактериал таксонларнинг нисбий ва сифат миқдорининг хилма хиллиги кузатилади. Теридаги ёғ безларида липофил турдаги Пропионибактериум, нам муҳитда асосан тирсак ва оёқ бурмаларида *Staphylococcus* ва *Corynebacterium* турлари кенг тарқалган [46-53]. Шундай қилиб, тери микроорганизмлар учун нам, ёғли ва қуруқ учта асосий яшаш муҳитидан иборат ва ҳар бир муҳит учун ўзига хос микробиота таркиби хос бўлади. Юз, кўкрак ва орқа томоннинг ёғли терисининг бактериал таркибини асосан *Lactobacterium* (илгари *Propionobacterium* деб аталган), *Staphylococcus* бактериялари ташкил этади. Ёғ секрецияси ёғ безлари микробиотасининг ривожланиши ва доимий таркибини сақлашда асосий ҳаракатлантирувчи куч вазифасини бажаради ва айнан ёғ

ишлаб чиқариш кўпаядиган балоғат даврида ушбу микробиоталари таркиби кескин ўзгаради. Қуруқ тери хос бўлган қўллар ва оёқларда *Lactobacterium aknes* ва *Staphylococcus* турлари ҳамда, қўшимча равишда гаммапротеобактериялар ва бетапротеобактериялар етарлича катта миқдорда мавжуд. Кўпроқ ўзгарувчан хоссага эга терининг нам соҳалари хусусан, тер безлари кўп бўлган бармоқнинг доимий нам юзаси коринебактериялар учун қулай муҳит ҳисоблансада, нисбатан қуруқроқ саналган тирноқлар мембранаси стафилококклар учун қулай ҳисобланади. Шунингдек, соч фолликулалари, ёғ ва тер безлари мавжуд терининг инвагинацияли соҳалари махсус микро муҳит ва кислород градиентини ҳосил қилиш орқали кислородга чидамли анаэроблар *Lactobacterium* ҳамда факультатив анаэроблар стафилококклар учун қулай ўсиш муҳитини ташкил этади [54, 55, 56, 57].

Бактериал таркибдан фарқли равишда замбуруғларнинг сифатий ва миқдорий таркиби тери физиологиясидан қатъий назар, тананинг барча асосий жойларида нисбатан бир хилликка эга бўлади. Терининг турли соҳаларида тарқалиши бўйича бактериялар нисбатан кенг тарқалган, замбуруғлар аксинча кам тарқалганлиги олиб борилган тадқиқотлар асосида тасдиқланган [58, 59, 60]. Тери микробиотасининг яна бир муҳим таркибий қисми ҳисобланган вируслардан асосан *Полёмавиридае* ва *Папилломавиридае*лар жойлашган бўлиб, уларнинг локализация ёки тана таркибига боғлиқ бўлмаган ҳолда одамлар орасида юқори хилма-хилликни намойиш этади [61]. Мухтасар қилиб айтганда, барча аъзолардаги микроорганизмлар сингари, тери микроорганизмлари ҳам организмни патогенлардан ҳимоя қилиш, иммунитет тизимини шаклланиши ва табиий маҳсулотларни парчалашда муҳим рол ўйнайди. Тери фойдали микроорганизмлар томонидан колонизация қилинади ва патоген микроорганизмларнинг организмга кириши учун тўсиқ бўлиб хизмат қилади, бу тўсиқ бузилиши оқибатида турли тери касалликлари ёки тизимли касаллик ривожланиши мумкин [62-67].

Терида яшайдиган аэроб, аэротолерант анаэроблар ёки факультатив анаэроб бактериялардан фарқли ўлароқ, ичакларда асосан *Бастероидетес* ва *Фирмисутес* турига хос анаэроблар колонизация қилинади. Терининг микробиал таркиби асосан ёғ безлари мавжуд ёки мавжуд эмаслиги каби атроф-муҳит омиллари билан баҳоланса, ичак микробиотаси асосан жойлашув жойи ва парҳез каби ташқи омилларга боғлиқ бўлади. Жойлашув дейилганда теридан фарқли равишда, ичакларнинг юқори, ўрта ва пастки қисмлари, ёки ингичка ва ёғон ичаклардаги жойлашув назарда тутилади. Хусусан, одамларда микробиота таркиб жиҳатидан йўғон ичак ингичка ичакка нисбатан юқори микроб хилма-хиллиги ва зичлигига эга ва ингичка ичакнинг микробиал таркиби йўғон ичак таркибига қараганда анча ўзгарувчан ҳисобланади. Кун давомида катта вақт оралиғида ёнбош ичакнинг микробиал таркибий қисмларида юзага келадиган ўзгаришлар юз бериши ушбу фикрни тасдиқлайди. Ингичка ичакнинг микробиал таркибини аниқлаш борасида йўғон ичакка нисбатан камроқ тадқиқотлар олиб борилган, йўғон ичакнинг эса деярли ҳар бир қисмига хос микробиом таркиби ўрганилган. Шу асосида айтиш мумкинки, факультатив анаэроб бактериялар *МИЙ*нинг деярли барча қисмида, лактобактериялар, стрептококклар ва энтерококклар ингичка ва ёнбош ичакда кўпроқ аниқланган. Ингичка ва йўғон ичакда шунингдек асосий таксономик бирлик саналган факультатив анаэроблардан ташқари, облигат анаэроб бактериялар ҳам аниқланган [68, 69, 70, 71]. Шундай қилиб, ичакдаги микроорганизмлар миқдори одам ҳужайралари миқдоридан 10 мартагача кўп бўлиб, ичак микробиотаси миқдор жиҳатидан факультатив анаэроблар ва аэроб микроорганизмлардан деярли 100 мартагача ортиқ бўлган асосан қатъий анаэроблардан иборат. Уларнинг бугунги кунга қадар 50 дан ортиқ тури борлиги аниқланган бўлсада, ичак микробиотасида фақат 2 тури *Бастероидетес* ва *Фирмисутес*лар устунлик қилади. Бундан ташқари, баъзи адабиётларда буларга қўшимча равишда *Астинобастерия* ва *Веррусомисробия*нинг ҳам ичак микробиотаси таркибининг етарлича кўпроқ қисмини ташкил этиши хусусида эътироф этилган. Инсон ичакларида мавжуд

бактериялар турларининг миқдори турли хил тадқиқотларда жуда фарк қилади, аммо умумий нисбатда одамларда 1000 дан ортиқ микроб даражасидаги филотиплар мавжудлиги таъкидланган [72, 73, 74]. Ичаклардаги микробиота таркибидаги микроорганизмлар бутун ичаклар бўшлиғида, шиллик қаватларида, эпителий ёки лимфоид тўқималарда яшайди ва уларнинг яшаш жойи ва муҳити кўп жиҳатдан бактерияларнинг хусусиятларига боғлиқ бўлади. Хусусан, йўғон ичак шиллик қаватининг ташқи қатлами “шилимишқ билан боғлиқ” ўзига хос бактериал таркибдан ташкил топган. Эпителий билан боғлиқ бактериялар эса ичак бактерияларининг камроқ қисмини ташкил қилади, чунки улар ичаклар шиллик қаватига камроқ миқдорда кира олади. Бундан ташқари, *B.фрагилисга* ўхшаган анаэроб бактериялар асосан ичак шиллингида ва ичак крипталарида ҳатто кислороднинг наномоляр концентрациясида яхши ўсади [75, 76, 77, 78].

Шу ўринда алоҳида таъкидлаш зарурки, юқорида тавсиф этилган микрофлора таркиби катта ёшдаги одамлар ичаги учун хос ҳисобланади. Чақалоқларда эса ичак микробиотаси таркибидаги нисбат тартибсиз кўринишга эга бўлади ва 3 ёш ҳамда ундан кейинг даврда катталар флорасига ўхшай бошлайди. Шу сабабли, микроорганизмларнинг бутун МИЙ бўйлаб тарқалишида инсон ҳаёти давомида вақтинчалик ва ҳар бир юза ёки бўшлиққа хос фарқлар мавжуд бўлади. Ҳозирги геном кетма-кетлиги ва биоинформатика технологияларининг ривожланиши даврида ушбу микроорганизмлар, уларнинг вазифалари ва инсон организми билан ўзаро муносабатларини соғлиқ ва касаллик шароитида батафсил ўрганиш имконини беради. Айнан ичак микробиотаси ва инсон саломатлиги ўртасида ўзаро боғлиқлик мавжудлиги ҳамда бугунги кунда соғлом ичак ёки тери флораси асосан инсон ёки ҳўжайин организмнинг умумий саломатлиги учун жавобгарлиги хусусида етарлича асосли далиллар келтирилган. Хусусан, ичак микробиотаси инсон организми учун жуда муҳим ҳисобланган кўплаб вазифаларни бажариши билан бир қаторда, ичак шиллик қавати тўсиғининг структуравий яхлитлигини сақлашда аҳамият касб этади. Ичак микробиотасининг озиқ моддаларининг,

ксенобиотиклар ва дори воситаларининг метаболизми, иммуномодуляция ҳамда патогенлардан ҳимоя қилиш каби ўзига хос функциялари унинг асосий вазифалари сифатида эътироф этилади. Ичак микробиотасининг шаклланишида эса туғруқ усули ёки йўли, гўдаклик даврида ва балоғат ёшида овқатланиш тури ҳамда тартиби, табиий ҳамда синтетик усулда ёки ичак симбиозлари фаолияти асосида олинган антибиотиклар ёки антибиотикларга ўхшаш молекулалардан фойдаланишдек бир қанча омиллар асосий роль ўйнайди. Айниқса антибиотиклардан фойдаланиш нормал соғлом ичак микробиотасининг узоқ муддатли ўзгариши ва қаршилик генларининг горизонтал узатилиши кўплаб дори воситаларига чидамли организмлар резервуарининг шаклланишига олиб келиши мумкин [79, 80, 81, 82].

Доимий ташқи муҳит таъсирларига дучор бўлувчи тери ва ичак иммунитет тизимининг фаол аъзолари ҳисобланади ва улар ўзида бактериялар, вируслар, замбуруғлар ва паразитларни сақловчи комменсал ва турли хил патоген микробиоталарни қўллаб-қувватлайди. Тери ва ичак эпителийси юзаларида доимий мавжуд бўлган турли хил симбионт организмлар гомеостазни сақлаш ва патоген микроблардан ҳимоя қилишнинг қўп қиррали механизмларига эга ҳисобланади. Ташқи муҳитнинг тери ёки ичак билан ўзаро гомеостазини уларнинг эпителий хужайралари томонидан ҳосил қилинадиган физик, механик ва кимёвий тўсиқлар ҳамда фойдали симбионт микробиота ва тўқималарда яшаб, инфильтрация қилувчи иммунитет хужайралари ташкил этади. Тери ва ичакнинг тўсиқ юзалари симбиоз микробиотанинг яшаш жойи бўлиши билан бир қаторда, ўзида бактериялар, вируслар, замбуруғлар ва паразитларни сақлаган патогенлар учун потенциал кириш жойи ҳисобланади. Эпителий тўқимаси тўсиғи ва микробиота ўртасидаги бевосита ўзаро таъсир-тўсиқни қоплаган эпителий хужайралари ва резидент иммунитет хужайралари учун хавфли патогенларни симбиозлардан ажратиш ва мувофиқ равишда жавоб бериш вазифаси юклатилади. Бу эса, организм аъзо ва тўқималари ҳамда уларда яшовчи микроорганизмлар ўртасида нозик мувофиқлаштиришни таъминлайдиган мураккаб тартибга солиш механизмлари ривожланишини

таъминлайди [83, 84, 85, 86]. Иммуниетга жавоб берувчи тизим туғма ва орттрилган компонентларнинг мураккаб тармоғи бўлиб, организмнинг кўплаб таъсирларга мослашишини таъминлайди. Ўзаро таъсирни бошқаришдек конституциявий функциясининг муҳим қисмини бажарувчи ушбу тизим жисмоний тўсиқни ташкил этади ва микроблар ҳамда иммуниет хужайралари ўртасидаги алоқани таъминловчи структуравий ва иммунологик компонентларни ишлаб чиқаради. Эътироф этилган ушбу тўсиқ шиллик қават, эпителия хужайралари, секретор иммуноглобулин А (IgA), микробларга қарши пептидлар ва махсус иммуниет хужайраларидан ташкил топган. У ўзаро салбий алоқа ва микроблар транслокацияни чеклайди, шунингдек, симбионт ген экспрессиясига таъсир қилиш орқали бактерияларни ёпишишни олдини олади. Жисмоний тўсиқни бир маромда сақлашда эса, ўзида турли хил эпителия хужайраларини сақловчи бир қаватдан иборат ихтисослашган функцияларга эга ичак эпителияси муҳим аҳамият касб этади. Эпителий хужайралари патогенларга қарши курашда муҳим саналган **алфа-дефензинлар**, фосфолипазалар ва лизоцим С каби микробларга қарши пептидларни ишлаб чиқаради. Эпителий хужайраларининг тез тез янгиланиб туриши эса патогенларнинг ёпишишини ва ичакда колония ҳосил қилишини чеклайди. Шу билан бирга, шилимшиқ ишлаб чиқарувчи **гоблет** хужайралари эпителий қопламани мойлайди ва ҳимоя қилади ва турли антителаларга қарши антиген муҳит яратади [87, 88, 89, 90].

Ичак микробиотаси нафақат ўзининг фаолияти ёки тузилиш бирлиги орқали, балки иммуниетга жавоб берувчи тузилмаларнинг меъёردа ишлаши учун ҳам муҳим ҳисобланади. Айнан ичак микробиотасининг нормал фаолияти туфайли маҳаллий ва тизимли туғма иммуниетининг ишлашига таъсир қилувчи антиген тақдим этувчи хужайралар (АТЭХ), нейтрофиллар ва бошқа турдаги хужайраларнинг ривожланиши ва функциясини таъминлайди. АТЭХлар микробиота билан биргаликда ва қайсидир даражада ҳамкорликда ривожланиб, нормал ичак микробиотасига иммун толерантлигини сақлаган ҳолда организмни инфекциядан ҳимоя қилиш қобилятини шакллантиради.

Айнан шундай фаолият туфайли Пейер пилакчаларидан дендритик хужайралар талокдаги мос хужайраларга нисбатан яллиғланишга қарши ва Т-хужайраларни тартибга солиш орқали гомеостазни сақлашда муҳим аҳамиятга эга юқори даражадаги ИЛ-10 ҳосил қилади. Бундан ташқари, ичак макрофаглари иммунитет толерантлигини ривожлантиришида муҳим аҳамиятга эга микробиял стимулларга жавобан яллиғланишни юзага келтирувчи цитокинларни ишлаб чиқаради. Ичак микробиотаси, шунингдек, ичак муҳитидан ташқарида жойлашган АТЭХ мажмуасига ҳам таъсир қилиши хусусида етарлича асосли маълумотлар келтирилган. Дендрит хужайраларини рағбатлантириши орқали микроблар томонидан ишлаб чиқарилган аденозинтрифосфат Тх17 хужайраларининг дифференциациясига олиб келиши аниқланган. Ушбу хужайралар яллиғланиш жараёнини ва бевосита микромуҳитни рағбатлантириш ёки сусайтириш, турли хил цитокинлар, ичак микробиотаси ва қисқа ҳалқали ёғ кислоталарининг ўзаро таъсири, Тх17 хужайралари ва уларни тартибга солувчи Т хужайралар орасида мувозанатни таъминлайди. Микробиота микробларга қарши жуда муҳим ҳисобланган нейтрофиллар фаолиятини назорат қилишда ҳам тизимли таъсир кўрсатади. Шу билан бир қаторда, ичак микроблари пептидогликанини таниб олиш орқали суяк илиги нейтрофилларининг ўлдириш фаоллигини ошириши аниқланган. Ичак микробиотаси семиз хужайраларга ўхшаш табиий қотил ҳисобланган бошқа турдаги туғма хужайраларнинг ривожланишида ҳам иштирок этади. Бироқ, юқорида келтирилган маълумотларга қарамай, ичак микробиотасининг нейтрофил хужайралар фаолиятини тартибга солиш, уларни рағбатлантириш ёки бостириши билан боғлиқ яққол таъсири хусусида маълумотлар мавжуд эмас. Бу эса ўз навбатида ушбу йўналишда чуқур ва кенг қамровли илмий изланишлар олиб боришни тақозо этади [91-97].

Туғма иммунитет тизими ва микробиота ўртасидаги ўзаро боғлиқликни аниқлаш шуни кўрсатдики, микробиота ва туғма иммунитет ўзаро икки томонлама алоқада асосида шаклланади. Туғма иммунитет ингичка ичак шиллиқ қаватининг махсус секретор хужайралари ҳисобланган **Панет**

хужайралари томонидан ишлаб чиқариладиган микробларга қарши пептидлар (МҚП) тизими орқали юзага келади. Айнан ичак МҚПлари микробиота билан кўп томонлама ўзаро таъсирларни намоиш этади ва МҚПларнинг конфигурациясини шакллантиришда муҳим таркибий қисм ҳисобланади. Олиб борилган тадқиқот натижалари ҳам МҚПларнинг меъда ости бези асинуслари томонидан секретцияланиши ичак гомеостазини сақлаб қолиш учун жуда муҳимлиги таъкидланган [98, 99, 100]. Иммуни жавоб ривожланишида иммунитет шаклланишига жавоб берувчи турли хужайралар билан ўзаро алоқани таъминловчи шаклни аниқлаш рецепторлари (ШАР) мавжуд бўлиб, улар ҳимоя хусусиятига эга хужайраларни таниб олиш ва улар билан алоқани таъминлаш вазифаларини бажаради. **Толл-симон** рецепторлар ҳимоявий иммуни жавоб реакцияларида иштирок этади ва уларнинг шаклланишида ичак микробиотаси иштирок этади. Ушбу рецепторлар шаклланишида муҳим ҳисобланган полисахарид А инсон организмида симбиоз ҳолда бўлган *fragilis* томонидан ишлаб чиқарилади. ШАРга қўшимча равишда нуклеотидга билан боғланувчи олигомераза домени ҳам туғма иммунитет шаклланишида муҳим аҳамият касб этади. Ушбу домен ингичка ичакда яллиғланиш ривожланишига тўсқинлик қилади ва симбиоз *Bacteroides vulgatus* томонидан ишлаб чиқарилади [101, 102, 103, 104]. *Trihomonas mussulis* эса иммунитетни рағбатлантирувчи ва ичакларни бактериал инфекциялардан ҳимояловчи дендрит Т_х1 ва Т_х17 ларни ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради. Таъкидлаш жоизки, энг муҳим ҳаётий гомеостатик роль ўйновчи туғма иммунитет эффе́ктор хужайралари ҳисобланган моноцитлар ва макрофаглар симбиоз микробиота билан ўзаро алоқа маҳсули ҳисобланади [105, 106]. Шундай қилиб, микробиота хўжайин иммуни тизимининг индукцияси, шаклланиши, мослашувчанлиги ва нормал фаолиятида асосий муҳим омиллардан бири ҳисобланади. Ўз навбатида, туғма ва асосан орттирилган иммуни тизими ҳам кўплаб хилма-хил микроблар билан таъсир натижасида шаклланган симбиоз муносабатларини сақлаб қолиш воситаси сифатида ривожланди. Иммуни тизими ва микробиота

муносабатларининг оптимал ишлаши орқали организмнинг патогенларга қарши ҳимоя реакцияларини шаклланиши ва зарарсиз антигенларга нисбатан бағрикенгликни сақлашда иштирок этишни тартибга солиш йўллари сақлаб туради. Бироқ, шуни ҳам инобатга олиш зарурки, антибиотиклардан ортиқча ёки палапартиш фойдаланиш, турли кўринишдаги диеталар, нематодаларни даволашда қўлланиладиган дори воситалари мувозанатли иммунитет реакцияларини ўзгариши ва ҳимоя учун муҳим микроорганизмларнинг камайишига олиб келди. Ушбу ҳолат эса микробиота оламида симбиоз муносабатлардан энг кўп зарар кўрган қисмларида аутоиммун ва яллиғланиш касалликларининг кескин ўсиши билан тушунтирилади [107, 108].

§1.3. Турли касалликларда ичак ва тери микрофлорасининг хусусиятлари.

Инсон танасида триллионлаб микроблар мавжуд бўлиб, улар одатда хўжайин билан симбиоз ҳолда яшайди ва организмнинг муҳим фаолиятларини бажаришда уларнинг ҳам етарли даражада ўз улуши мавжуд. Барча аъзо ва тизимларда бўлгани каби, тери ва ичак микробиотасининг иммун тизими элементлари билан ўзаро таъсири мавжуд ва ушбу таъсир иммунитет реакцияларининг тизимли ривожланишига ҳисса қўшади. Адабиётларда таъкидланганидек, тери ва ичакда жойлашган микрофлоралар организмни ташқи таъсирлар ва бошқа омиллардан ҳимоя қилишда иштирок этувчи асосий тўсиқ вазифасини бажаради. Ушбу тўсиқ гомеостазни сақлаш, симбиоз ва патоген микроблар билан ўзаро таъсир қилишда муҳим аҳамият касб этади ва маълум касаллик ҳолатларида унинг фаолияти янада сезиларли бўлади. Ушбу мураккаб муносабатлардаги бузилишлар эса тери, МИЙ ва тизимли иммунитетнинг кўплаб касалликларига сабаб бўлиши мумкин [109, 110, 111]. Хусусан, вабо вибрионининг бактериал токсини таъсирига жавобан ичакда аденилатциклаза ферментини рағбатлантирилиши, трицикликденозинмонофосфат ишлаб чиқаришнинг кўпайиши, бу эса ўз навбатида хлорид ионларининг секрецияси, ичак юзасида суюқлик

тўпланишини ва кейинчалик оғир диареяни рағбатлантиради. Ушбу тўсик фаолияти ёки бутунлигининг бузилиши ичакда ўтказувчанликнинг ошишига ва бактериялар таъсирга сезгирлигининг ўзгаришига олиб келади. Натижада МИЙлари шикастланиши билан боғлиқ оғир яллиғланиш ва патологик ўчоқлар юзага келиши билан кечувчи Крон касаллиги юзага келишига сабаб бўлади. Шуларни инобатга олган ҳолда, ҳатто, сўнгги изланишларнинг истиқболли натижалари асосида ушбу микробиота ўзгаришларини Крон касаллигини аниқлаш маркерлари сифатида эътироф этиш таклиф қилинган [112, 113].

Сўнгги йилларда илм фан ривожини, илғор аналитик усуллар каби янги технологиялардан фойдаланиш барча соҳаларда бўлганидек тиббиёт учун ҳам истиқболли натижаларга эришиш имконини бермоқда. Ушбу эришилган ютуқлар асосида 16С рРНК генининг кетма-кетлигини тез аниқлаш орқали ичак микробиомасининг индивидуал компонентларини ва миқдорини аниқлаш амалга оширилган. Ушбу тадбирлар микробиотанинг инсон саломатлиги ва кўплаб касалликлари билан боғлиқлигини таҳлил қилиш имконини бермоқда. Ичак микробиотаси билан симбиоз муносабатларнинг бузилиши аутоиммун ёки иммунитет воситачилигидаги касалликлар, ичак ва ичакдан ташқари касалликлар билан боғлиқ ичак микроорганизмларининг дисбиёзи юзага келишини таъкидловчи далиллар миқдори доимий равишда ортиб бормоқда. Шунингдек, ичак микробиотасидаги бузилишлар таъсирланган ичак синдроми (ТИС), яллиғланишли касалликлари (ЙИК), целиакия, колоректал саратон ва кўплаб ичак касалликлари каби МИЙ касалликларини ривожланиши мумкин. Ичакдан ташқари касалликлар сифатида, эса семизлик ва диабет каби метаболик касалликлар, марказий асаб тизимининг касалликлари, псориаз, тизимли қизил **югурук** ёки **бўрича** ва ревматоид артритга ўхшаш кўплаб аутоиммун касалликлар юзага келади. Мухтасар қилиб айтганда, тери ва ичак микробиотаси ва инсон организми орасидаги ўзаро симбиоз муносабатларнинг бузилиши натижасида сурункали МИЙ касалликлари ва метоболизм бузилиши ёки тизимли касалликлар ривожланиши мумкин. Қуйида юзага келиши

мумкин бўлган у ёки бу касалликлар хусусида сўнги йилларда келтирилган адабиётлар маълумотлари таҳлилни баён қиламиз. Яққол иммунитет воситачилигидаги касалликлардан ичакларнинг ИЙК ҳисобанади ва кўплаб тадқиқотларда ИЙКда Firmicutes ва *Bacteroides* турларининг камайиши ва протеобактерияларнинг ҳаддан ташқари кўпайиши каби микробиота таркибидаги ўзгаришлар кузатилиши билан тавсифланади. Шунингдек, ИЙКда *F. prausnitzii* нинг камайиши ичак касалликлари билан оғриган беморларда жарроҳлик амалиётидан кейинги қайталаниш эҳтимоллигини ошириши, ушбу бактериянинг касаллик патогенезидаги аҳамият касб этишини англатади. Бу эса табиий **киллер-кβнинг** фаоллашуви ва ИЛ-8 ишлаб чиқаришни блоклайдиган метаболитларнинг секрецияси натижасида юзага келиши билан изоҳланади. Бундан ташқари, *B. fragilis*, ва бошқа *Bacteroides* лар қисқа занжирли ёғ кислоталари яллиғланишга қарши ИЛ-10 ишлаб чиқариш ва пероксид пролифератори томонидан фаоллаштирилган γ-рецепторнинг ядро экспортини кучайтириш каби механизмлар орқали колит кечишини яхшилаши мумкин [114-119]. Микробиота таркибидаги ўзгаришлар ҳам сабаб бўладиган функционал ичак касалликлари гуруҳи мансуб касалликлардан бири бу ТИС ҳисобланади ва асосан ноқулайлик ёки дефикация билан боғлиқ қорин оғриғи ёки тартибсиз дефекация каби белгилар намоён бўлади. Шу сабабли ҳам ушбу касалликнинг диареяли, қабзиятли ва аралаш турлари таснифланади, шунингдек, таснифланмаган турлари ҳам эътироф этилади. Эътиборли жиҳати шундаки, ТИС билан бутун дунё бўйлаб катталар ва ўсмирларнинг тахминан 10% дан 20% гача қисми касалланган ва ушбу миқдор секин аста ортиб бормоқда. Айтиш жоизки, ТИС яққол этиологияси номаълум бўлиб, юзага келишида кўплаб омиллар муҳим ўрин тутади. Генетик омиллар, МИЙ ҳаракат функциясининг бузилиши, виссерал юқори сезувчанлик, турли инфекциялар, яллиғланиш ва иммун тизимидаги ўзгаришлар ҳамда психопатологик омилларга ТИСнинг ривожланиш сабаблари сифатида қаралади. Санаб ўтилган омиллар билан бир қаторда, ичак микробиотасининг ўзгарувчанлиги ҳам кам даражада бўлсада ушбу синдром

билан боғлиқ бўлган ичак яллиғланишининг сабабларидан бири ҳисобланади. Чунки, одатда соғлом ичакда ичак микробиотаси бевосита бактерицид таъсирига эга ҳисобланиб, патоген бактерияларнинг меъда-ичак деворига ёпишишни олдини олади. Бундан ташқари, ичакдаги микробиал номутаносиблик туфайли юзага келадиган дисбиоз ТИС ривожланишига олиб келадиган ичак патогенларини бириктиришга ёрдам беради. Бунда ТИС билан касалланган беморларда нормал микробиота таркибидаги таркибий ҳамда сифатий ўзгаришлар ва йўғон ичакдаги ферментациянинг бузилиши ушбу синдром белгиларининг ривожланишида муҳим рол ўйнаши хусусида маълумотлар келтирилган. Айнан, ТИС билан оғриган беморларда нормал ичак микробиотасига нисбатан *Fermicutes* ва *Bacteroidites* нисбатидаги фарқ 2 мартадан кўпни ташкил этади. [120-125].

Нормал микробиотанинг ўзгариши сабаб юзага келадиган касалликларнинг кейинги гуруҳига тизимли метаболик касалликлар хусусан семириш ва 2 тип диабет киради. Ичак микробиотасининг семириш ривожланишидаги аҳамияти тадқиқот шароитида ўрганилган ҳамда бунда метаболик семириб кетган ва лептин генидаги мутацияга учраган сичқонлар микробиотаси ва мутациясиз сичқонлар микробиота орасида сезиларли даражада фарқлар кузатилган. Ушбу метаболик семиз сичқонлар ичак микробиотаси таркибида *Fermicutes* ва *Bacteroidites* нисбатида *Fermicutes* миқдори ортган бўлса, аксинча ориқ сичқонларда *Bacteroidites* миқдори кўплиги аниқланган. Кейинчалик ушбу йўналишдаги тадқиқотлар одамларда олиб борилганда ҳам метаболик семириб кетган одамларда ичак микробиотасининг таркиби нормал вазнли одамларга нисбатан ўзгарганлиги ва қайд этилган ўзгаришлар тана вазнидаги ўзгаришларга мутаносиб равишда эканлиги кузатилган. Микробиотанинг таркибий ва сифатий ўзгаришлари натижасида ривожланадиган метаболик семизликнинг салбий оқибати шундаки, унинг натижасида бутун дунё бўйлаб соғлиқни сақлашнинг асосий муаммосига айланган 2 тип диабет юзага келиш эҳтимоллиги ортади. ҚД юзага келишида генетик омиллар билан бир қаторда бошқа омиллар ҳам иштирок

этадиган мураккаб касаллик унинг ривожланишида хавфлар ичак микробиотасининг таркиби ҳам сабаб бўлиши хусусида маълумотлар ортиб бормоқда. Олиб борилган тадқиқотлар асосида ҳам 2 тип диабет билан оғриган иштирокчиларнинг ичак микробиотаси назорат гуруҳидан биров фарқ қилиши ва бунда асосан метаболик жихатдан фойдали ҳисобланган бактериялар сонининг камайиши кузатилган. Бундан шундай хулосага келиш мумкинки, 2 тип диабетнинг патофизиологиясида микроорганизмларнинг ҳар қандай ўзига хос тури эмас, балки функционал дисбиоз ҳолати юзага келишининг бевосита таъсири тавсифланган [126-133]. 2-тифа ҚД билан оғриган беморларда назорат гуруҳига нисбатан *Fermicutes* ва *Clostridies* сони сезиларли даражада камайганлиги бундан ташқари, *Bacteroides* ва *Fermicutes* гуруҳлари, *Bacteroides-Prevotella* гуруҳи ва *C.coccoides-E.pectale* гуруҳининг нисбати қондаги глюкоза даражаси билан ижобий боғлиқлиги кузатилган. Шу билан бирга қатор муаллифлар томонидан 2-тип ҚД бор беморларда, *Fasalibacterium* ва *Roseburea* лар, қисқа занжирли ёғ кислоталари ишлаб чиқарадиган бактериялар сони сезиларли даражада камайганлиги таъкидланган. 2 тип ҚД ривожланишига ҳисса қўшишда яллиғланиш, ичак ўтказувчанлиги ва глюкоза метаболизмининг модуляцияси кабилар ичак микробиотасининг асосий молекуляр механизмлари сифатида қайд этилган. Одатда, 2 тип ҚДда яллиғланишни юзага келтирувчи молекулаларнинг қўпайиши кузатилади ва шу билан бирга яллиғланишнинг ривожланишига ёрдам берувчи липополисахаридлар даражаси ҳам ортади. Эътироф этилган омиллар яллиғланишни рағбатлантириш билан бир қаторда инсулин секрециясининг ингибирланишига ҳам олиб келади. Маълумки, ичак микробиотаси бирламчи ва иккиламчи ўт кислоталарининг метаболизмида ҳам иштирок этади ва улар махсус рецепторлар билан боғланиб, инсулин сезгирлиги ва глюкозага толерантликни оширади. Шунинг учун ичак микробиотасининг дисбиози глюкоза метаболизмига таъсир қилиб, ўт кислотаси метаболизмининг бузилишига олиб келиши мумкин. Ичак микробиотасининг муҳим метаболитларининг яна бир гуруҳига мансуб қисқа занжирли ёғ кислоталари

кўплаб сигнализация йўллари орқали глюкоза метаболизми ва инсулин сезгирлигига воситачилик қилишда муҳим рол ўйнайди. Шу сабабли қисқа занжирли ёғ кислоталари ишлаб чиқарадиган бактериялар сонининг камайиши 2 тип ҚД ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин бўлган омиллардан бири ҳисобланади [134-140].

1 тип ҚД касаллиги асосан генетик омиллар билан боғлиқ равишда ривожлансада, ичакдаги микробиота сурункали яллиғланиш ва иммун реакцияси билан узвий боғлиқлигини аниқлаш борасида тадқиқотлар ортиб бормоқда. Кўпгина тадқиқотларда 2 тип ҚДда бўлгани каби 1 типдаги ҚД билан оғриган беморларда оғиз ва нажас микробиотасининг таркибида соғлом одамларникига нисбатан хилма-хиллик кузатилган. Гроот ва бошқа муаллифлар томонидан 1 тип ҚД бор беморларнинг нажас намуналарида *Christensenella* ва *Bifidobacteria* борлиги ва оғиз стрептококклари билан ижобий, нажас стрептококклари билан эса тескари корреляцияга эгаллиги аниқланган. Бундан ташқари, 1 тип ҚД билан оғриган беморларда сурункали яллиғланишни камайтириш ва ичак гомеостазини сақлашнинг асосий омили сифатида эътироф этиладиган бутират ишлаб чиқарувчи бактерияларнинг камайиши ҳам ушбу фикрни тасдиқлайди. Бу ўз навбатида 1 тип ҚД билан касалланган беморларда *P. Fasies*, *F. Prausnitezi*, *Intestinomonas* лар даражасининг соғлом одамларга нисбатан пастлиги билан ҳам асослаб берилган. Маълумки, микробиота иммун жараёнларини модуляция қилади ва айнан ушбу жараённинг модулятсияси 1 типдаги ҚД ривожланишига ҳисса қўшади. 1 типда ҚД меъда ости бези Лангерганс ороллариининг сурункали яллиғланиши натижасида келиб чиққан аутоиммун касаллик сифатида тавсифланади ва микробиота сурункали яллиғланишни бошлашда иштирок этиш орқали ҳам касаллик ривожланишига олиб келади. Ичакдаги микробиота таркибий қисмларининг айимлари яллиғланшга олиб келувчи цитокинлар даражасига таъсир кўрсатиш орқали сурункали яллиғланиш жараёнини рағбатлантиради. *Puminooccus* бактериялари миқдори юқори бўлган 1 типдаги ҚД бор беморлар қон плазмасидаги ИЛ-6 даражасининг соғлом

одамларга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги сўзимизни тасдиқлайди. Айнан, 1 тип ҚДда яллиғланиш чакирувчи цитокинлар ИЛ-1 β , ИЛ-6 ва ТНФ- α даражаси яллиғланишга қарши ИЛ-10 ва ИЛ-13 цитокинлар даражасидан анча юқори бўлади [141-148].

Шундай қилиб, ўнлаб йиллар давомида олиб борилган изланишлар самараси ўлароқ, турли аъзо ва тизимларда жойлашган микробиотанинг инсон саломатлиги ҳамда касаллик юзага келишидаги аҳамияти аста-секинлик билан ўрганилиб, бугунги кунда салмоқчи натижаларга эришилди. Олиб борилган илмий изланишлар шуни кўрсатадики, микробиота хўжайин организм фаолиятининг деярли барча жиҳатларига таъсир қилади ва унинг дисбиози натижасида эса турли хил касалликлар ривожланиш эҳтимоллиги ортади. Айнан бугунги илғор тадқиқот технологиялари туфайли микробиотанинг инсон саломатлигини қай йўсинда қўллаб-қувватлаши ва касаллик патогенезга ҳисса қўшиши хусусида етарли илмий ютуқларга эришилган. Терида жойлашган микробиоталар инсон терисини ташқи муҳитнинг турли зарарли омиллари ёки салбий таъсирларидан ҳимоя қилиш ва унинг ноқулай атроф-муҳит шароитига мослашувчанлигини таъминлашда иштирок этади. Шу билан бирга теридаги ўзгаришлар ёки касалликларда ҳам маълум аҳамият касб этиши аниқланган. Эришилган илмий ютуқлар асосида терида юзага келадиган дерматитлар хусусан атопик дерматит [149], себориялар [150], аллопеция [151], псориаз [152], розеола [153] ва ҳаттоки тери ўсмаларининг [154] юзага келишидаги аҳамияти кўплаб тадқиқотлар билан асослаб берилди. Тери микробиотасидан фарқли равишда, ичак микробиотасининг юзага келиши, ривожланиши, вазифалари ва касалликлар юзага келишидаги аҳамияти борасида ранг барангликлар мавжуд. Инсоннинг ичак микробиотаси ҳаёти давомида ривожланиб, кўплаб ижобий функцияларни бажаради, хўжайин ёки инсон организмни патогендан ҳимоя қилиш ва иммунитет тизимини модулятция қилиш кабилар шулар жумласидандир. Шу муносабат билан, ичак микробиотасининг дисбиотик ҳолати, метоболизм бузилиши ва тизимли шикастланишлар билан боғлиқ семириш, ҚД, ИЙК, атопик

ҳолатларни юзага келишига ҳисса қўшади. Ушбу касалликларнинг юзага келишида микробиотанинг аҳамияти хусусида юқорида батафсил баён қилинган бўлиб, қуйида биз эришилган ютуқлар асосида юзага келган касалликларни коррекциялашда уларнинг аҳамияти хусусида қисқача сўз юритамиз. Айнан, хўжайин-микробиота муносабатларини чуқурроқ тушуниш микробиал симбиозларни манипуляция қилиш ва бактериомодуляция каби микробиотага асосланган даволаш чора тадбирларини ишлаб чиқишга имкон беради. Такдим этилган шарҳимизнинг кейинги қисмида аянан микробиота таркибий ва сифатий бузилишига ҳисса қўшадиган метоболик касалликларни даволашда иммунокорректив терапиянинг аҳамияти ва долзарблиги хусусида адабиётлар таҳлили натижалари тасвирланган. Шу ўринда алоҳида таъкидлаш жоизки, микробиота таркиби хилма-хил компонентлардан ташкил топган бўлиб, ҳозирги кунгача асосан бактериал компонент хусусидаги маълумотлар кенг кўламда ўрганилган бўлиб, замбуруғлар, вируслар ва бошқа микробларнинг соғлиқ ва касалликдаги аҳамияти ноаниқлигича қолмоқда. Бундан ташқари, микробиота дисбиози кўпинча касаллик ҳолатларида кузатилсада, микробиота таркибини ташкил қилувчи ва етарлича улушга эга бўлган бошқа компонентларнинг сабабчи роли ёки механизмлари ҳали аниқланмаган. Бинобарин, бу соҳада ҳали кўп саволларга жавоб берилмаган бўлиб, бу ўз навбатида илмий фаолият соҳибларига, келгусида микробиота таркибини ташкил қилувчи ҳар бир компонентни алоҳида тадқиқ қилиш, уларнинг турли ҳолатлардаги вазифаларини чуқур ўрганиш взаифасини юклайди [140, 142, 144, 145, 147].

§1.4. Қандли диабет билан оғриган беморлар учун иммунокорректив терапия.

Бугунги кунда глобал эпидемия даражасига етган мураккаб тиббий, ижтимоий ва иқтисодий муаммо ҳисобланган ҚД ўзининг тизимли қон томир асоратлари билан, беморларда ногиронлик ва ўлим каби хавфли оқибатлар юзага келишига сабаб бўлмоқда. ҚД касаллиги келиб чиқиши, ривожланиши ва кечишига кўра

фарқлансада, комплекс даволаш тамойиллари асосан беморларда гликемик назорат кўрсаткичларини мақсадли қийматлар доирасида барқарор сақлаш, микро ва макроваскуляр асоратларни ривожланишининг олдини олиш, асоратлар юзага келганда беморлар ҳаёт сифатини яхшилашга қаратилган. Хусусан, 1 тип ҚД учун асосий гипогликемик восита инсулин ҳисобланади, 2 тип ҚДларда эса анъанавий оғиз орқали қабул қилинадиган қондаги қанд миқдорини мақсадли миқдоргача камайтирувчи воситалардан фойдаланилади. Бироқ, иккала тоифадаги ҚД қўлланиладиган воситалар тана вазнини оширмаган ҳолда, гипогликемия ривожланиш хавфи, юрак, буйрак, жигарга салбий таъсир кўрсатмасдан, бета ҳужайраларининг секретор функциясини сақлаб қолиш билан бир қаторда узоқ муддатли гликемик назоратни таъминлашга қодир эмас. Бу эса ҚД ва унинг асоратларини даволашда асосий гуруҳ воситалардан ташқари қўшимча гуруҳ дори воситаларидан фойдаланиш заруратини юклайди. Жумладан, ҚДда ичак микробиотасининг ўзгариши сабаб юзага келадиган ёндош ҳолатларда ҳам, ҳар бир ривожланган қўшимча патологик ҳолатни бартараф этишга эътибор қаратилади. Диабетик гастропарез юзага келган ҳолларда даволаш чора тадбирлари сифатида диетани ўзгартириш, гипогликемия, прокинетиклар қўллаш, эндоскопик ва жарроҳлик амалиётлари амалга оширилади [155, 156, 157, 158]. Ҳозирги кунда ичак микробиотасининг инсон иммун тизимининг барча таркибий қисмларига катта таъсирини, метаболик ва иммун тизимлар ўртасидаги узвий алоқаларни тасдиқловчи кўплаб асосли далиллар мавжуд. Айнан ҚДга ичак микробиотасининг бевосита таъсирини инобатга олган ҳолда иммунокорректив даволаш усулларини тадбиқ қилиш кенг йўлга қўйилмоқда. Узоқ продромал даврга эга аутоиммун касаллик сифатида эътиорф этиладиган 1 тип ҚДни даволашнинг энг истиқболли йўналишларидан бири ҳам айнан иммунотерапия ҳисобланади. Бундай ёндашувлар охирги 50 йилдан ортиқ вақт давомида такомиллашиб келмоқда ва иммунотерапия ҚДни даволаш стратегияси таркибига киритилган. Бироқ, ҳозирги вақтда умумий қабул қилинган терапия, клиник амалиётга касаллик ривожланишининг мураккаб

механизмларини етарлича яққол тушунмаслик туфайли ҚДни даволашга қаратилган барча беморлар учун, ёки ҚД учун махсус ягона иммунотерапия препарати жорий этилмаган [159, 160, 161].

Маълумки, иммунодепрессантлар иммунитет шаклланиши учун муҳим ҳисобланаган иммун жавобнинг бир қанча қисмларини модулятция қилиши мумкин. Бунда асосан лимфоцитлар ҳаракати учун зарур оқсилларни кодловчи генларнинг транскрипция тезлигига таъсир қилиши оқибатида антитана титрини ва уларнинг яқинлик даражаси каби гуморал жавобнинг охириги босқичларини тартибга солади. Шунга мувофиқ равишда, клиник амалиётда кортикостероидлар (глюко ва минаералокортикоидлар), ностероид яллиғланишга қарши дори воситалари, гистамин антагонистлари ва ҳужайра сигнализация ингибиторлари кенг доирада аутоиммун касалликларни даволашда қўлланилади. Имуномодулятор хоссага эга дори воситаларининг кенг қўламли ва турли туманлиги уларнинг юқори даражада ташкил этилганлиги, энг таниқли эканлиги ёки қўллашда юқори истикболга эғалигини англатмайди, чунки уларнинг таъсири тўқима ёки муайян ҳужайра учун селектив эмас. Шунингдек, уларни қўллаш билан боғлиқ, айниқса давомли фойдаланилганда қўплаб ножўя таъсирга юзага келиши мумкин [162, 163, 164, 165, 166].

Шу сабабли, иммунотерапевтик дори воситалари уларнинг паст жавоб даражаси ва терапевтик таъсирни сақлаб қолишдек бир нечта асосий муаммолар доимий равишда клиник олди ва клиник ривожланиш босқичида бўлишни тақозо этади. Сабелло-Олмо М. ва бошқа қатор ҳаммуаллифлар таъкидлаганидек ҚД билан касалланган беморларда иммунотерапиянинг мақсади реактив Т ҳужайраларини ингибирлаш ёки β ҳужайраларида антигени эпителига Т ҳужайраларининг толерантлигини юзага келтиришдан иборат. Кўпгина иммунотерапевтик дори воситалари ва цитокинларнинг таъсири Т ҳужайралари, Т бошқарувчилар, В ҳужайралари ва дендрит ҳужайраларига йўналтириш орқали Т ҳужайраларининг бардошлилигини келтириб чиқариш орқали аутоиммун жараённи тартибга солади [167, 168].

1 тип диабетда имунотерапия олиб боришнинг бугунги кундаги замонавий ҳолати шундан иборатки, 1 тип ҚДнинг имунотерапия стратегиялари антигенга боғлиқ ва антигенга боғлиқ бўлмаган даволаш тадбирларни ўз ичига олади. Иммуносупрессия чакирувчи дори воситалари, поликлонал В ёки Т хужайраларини йўқ қилишга имкон берувчи антитаналарга асосланган терапия, цитокинлар асосида даволаш ва толероген дендрит хужайралари ва поликлонал Т - тартибга солувчи хужайралар миқдорини ошириш кабилар антигенга боғлиқ бўлмаган ёки антигенга хос бўлмаган даволаш тадбирларига киради. Антигенга боғлиқ ёки антигенга хос даволаш стратегиялари эса бета-хужайралардан олинган аутоантигенларга асосланган вакциналардан фойдаланиш, адаптив узатиш стратегиялари ва антигенларнинг тақдимот механизмларига таъсир қилиш орқали аутореактив Т-хужайра клонини махсус бостириш кабилардан ташкил топган. 1 тип ҚДнинг ривожланиш механизмлари мураккаблиги туфайли, бир вақтда имунотерапияга асосланган турли хил аралашувларни бирлаштириш энг самарали стратегия ҳисобланади [169, 170, 171, 172].

ҚДдаги иммун тизим билан боғлиқ бузилишларни бартараф этишнинг бугунги кундаги энг истиқболли йўналишларидан бири ичак микробиотаси таркибининг миқдор ва сифат кўрсаткичларини меъёрга бўлишини таъминлаш ҳисобланади. Меъда-ичак тизимидаги микробиота ва иммун тизимнинг ўзаро узвий боғлиқлиги хусусида тўпланган кенг қўламли маълумотлар ҳам ушбу фикримизни тасдиқлайди. Чунки, турли ноқулай атроф-муҳит ва иқлим шароитлари, стресс ҳолатлар, алиментар касалликлар ва дори воситаларини, айниқса антибактериал воситаларни суъистемол қилиш каби ҳолатларда ҳам иммун тизими билан боғлиқ муаммолар юзага келади. Шу муносабат билан, иммун тизимга таъсир қилувчи махсус дори воситалари билан бир қаторда ичак микробиотасини маълум даражада меъёрга бўлиши ёки ўзгарган миқдорининг коррекцияси ҳам ҚД да иммун бузилишларни бартараф этишда муҳим аҳамият касб этади. Айнан микробиота таркиби миқдор ва сифат кўрсаткичларининг яхшиланиши организм иммун

тизимининг яхшиланиши ва касалликка нисбатан ижобий иммун жавобнинг шаклланишига олиб келади. Юқорида баён қилинган фикрларни тасдиғи сифатида ичак микробиотасини яхшиловчи биокорректорлардан фойдаланиш амалиётга тадбиқ қилинган. Эубиотиклар, лактобактерин каби воситалар нафақат турли дисбиоз ҳолларида балки ҚДда ҳам ичак микробиотасига таъсир қилиш орқали иммун тизимнинг фаолиятини муқобиллаштириши кузатилган. Бироқ, иммуно- ва биокорректорлардан комбинатцион шаклда фойдаланиш имкониятлари олиб борилган илмий тадқиқотлар миқдори камлиги сабабли тўлалигича ўз ечимини топмаган [173, 174, 175].

Шу сабабли, бугунги кунга қадар ҚДдаги иммун бузилишларни бартараф этишда иммунитет аралашувларидан ташқари, бошқа давом этаётган тадқиқотларда турли ёндашувлар ёрдамида инсулин секрециясини тиклаш билан бирга иммун тизим фаолиятини яхшилаш йўллари ўрганилмоқда. ҚД айниқса 1 типдаги ҚДнинг гетерогенлиги туфайли уларни даволаш стратегияларининг келажаги кўпроқ ҳар бир бемор учун шахсийлаштирилган ёндашув йўналиши бўлиши мумкин. Дори воситаларини нишон аъзо, тўқима ёки хужайраларга етказиб беришнинг такомиллаштирилган стратегиялари иммунотерапиядан самарали фойдаланиш ва унинг самарадорлигини оширишга имкон беради, шу билан бирга юзага келиши мумкин бўлган ножўя таъсирларни камайтиради. Ушбу дори воситалари синфларидан янги бирикмаларни ишлаб чиқиш ҳозирда қўлланилаётган молекулаларга нисбатан асосан уларнинг селективлигини, шунингдек, фармакодинамик ва фармакокинетик хусусиятларини яхшилашга қаратилган. Пробиотикларнинг соғлом ичак микробиотасини муқобиллаштириш ва симбиоз бактериялар ва иммунитет хужайралари ўртасидаги мувозанатни таъминлашга қўшган ҳиссаси диққатга сазовордир. Пробиотиклар билан даволашда ичак микробиотасининг сезиларли ўзгарувчанлиги, пробиёттик штаммига хос функция ва узоқ тўқималарга ёки қон оқимида бактериялар транслокация кабилар билан яллиғланиш реакцияларининг бошланишини тушунтириш мумкин. Ушбу омилларни инобатга олган ҳолда ичак ўтказувчанлиги юқори ва

иммунитети заиф беморларга пробиотикларни юборишдан олдин унинг хавфсизлиги хусусида фикр юритиш талаб этилади. Бундан ташқари, исталган касалликда қўллаш истиқболига эришиш мақсадида пробиотикларнинг аниқ молекуляр таъсир механизмларини аниқлаш, мақсадли терапия учун мос бактерия штаммини танлаш ва энг самарали дозани аниқлаш заруратини юклайди. Шундай қилиб, пробиотиклар билан даволашда улардан оқилона фойдаланиш соғлиқни сақлаш соҳасида истиқболли тадқиқот соҳаларидан бири ҳисобланади. Чунки, айнан пробиотикларнинг ўзи ёки пребиотиклар билан биргаликда ичак микробиотаси ва инсон иммунитет реакцияларини модуляция қилиш потенсиалига эга. Шунингдек, пробиотиклар бир қатор вирусларга қарши хусусиятларни ҳам намоён қилиши орқали туғма иммунитет шаклланишига ижобий таъсир кўрсатади ва бу келажақда тиббиёт соҳасида ва инсон саломатлигини яхшилаш учун асосий йўналишлардан бирига айланади [176, 177, 178, 179, 180].

I БОБГА ХУЛОСА

Ҳозирги кунда қандли диабет билан касалланишнинг кенг тарқалаётгани, касалликнинг барча ёш гуруҳларида учраши ва турли оғир асоратларга олиб келиши жаҳон ҳамжамиятида бу касалликни долзарб тиббий-ижтимоий муаммога айлантирди. Аллақачон ҚД нафақат эндокринолог шифокорларнинг муаммоси, балки оғир асоратлар ва турли ёндош касалликлар ривожланишига олиб келганлиги сабабли барча мутахассис шифокорларнинг муаммосига айланиб улгурган.

Лусилла С. ва бир қатор бошқа олимларнинг (Лусилла Сруделе, **Тхелансет-2023**) олиб борган тадқиқот натижалари асосида 2 тип ҚД билан оғриган беморларда энтерококклар миқдори кўпайиши ва бактероидлар, бифидобактериялар ва лактобактериялар миқдорининг камайиши кузатилган. Шу билан бирга, қон плазмасидаги наҳорги глюкоза даражасининг энтерококк билан ижобий ва бифидобактериялар, бактероидлар ҳамда лактобактериялар билан салбий боғлиқлик мавжудлиги аниқланган. Ушбу, фақат кенг тарқалган бактериялар асосида ўтказилган тадқиқот микробиота дисбиозининг 2 тип ҚД билан оғриган беморларда касалликнинг оғирлиги билан боғлиқлиги аниқланган.

Тери ва ичак микробиотаси ва инсон организми орасидаги ўзаро симбиоз муносабатларнинг бузлиши натижасида ҳазм системасининг сурункали касалликлари ва метаболизм бузилиши ёки тизимли касалликлар ривожланиши мумкинлиги тадқиқотлар давомида исботини топмоқда.

Микробиота бўйича ўтказилган тадқиқотлар асосида эришилган сўнгги ютуқлар шуни кўрсатадики, ичак микробиотаси **циркад цикл**, ҳазм қилиш реакциялари, метаболизм ва иммунитетни мужассамлаштирган организмнинг кўплаб функцияларига фаол таъсир кўрсатади (Ж.Б. Лйнч, Э. Й.Хсиао, Ссиенсе 365 - 2019). Микробиота хўжайин иммун тизимининг индукцияси, шаклланиши, мослашувчанлиги ва нормал фаолиятида асосий муҳим омиллардан бири ҳисобланади. Иммун тизими ва микробиота

муносабатларининг оптимал ишлаши орқали организмнинг патогенларга қарши ҳимоя реакцияларини шаклланиши ва зарарсиз антигенларга нисбатан резистентликни сақлашда иштирок этишни тартибга солиб туради.

ҚДдаги иммун тизим билан боғлиқ бузилишларни бартараф этишнинг бугунги кундаги энг истиқболли йўналишларидан бири ичак микробиотаси таркибининг миқдор ва сифат кўрсаткичларини меъёрга бўлишини таъминлаш ҳисобланади. Меъда-ичак тизимидаги микробиота ва иммун тизимнинг ўзаро узвий боғлиқлиги хусусида тўпланган кенг қўламли маълумотлар ҳам ушбу фикримизни тасдиқлайди. Иммун тизимга таъсир қилувчи махсус дори воситалари билан бир қаторда ичак микробиотасини маълум даражада меъёрга бўлиши ёки ўзгарган миқдорининг коррекцияси ҳам ҚД да иммун бузилишларни бартараф этишда муҳим аҳамият касб этади.

ҚД ҳамда унинг асоратлари учун эубиотик ёки пробиотикларни қўллашнинг терапевтик самарадорлиги бўйича кенг қўламли илмий тадқиқот ишлари давом эттирилмоқда. Юқорида баён қилинган фикрларни тасдиғи сифатида ичак микробитасини яхшиловчи биокорректорлардан фойдаланиш амалиётга тадбиқ қилинган. Эубиотиклар, лактобактерин каби воситалар нафақат турли дисбиоз ҳолларида балки ҚДда ҳам ичка микробиотасига таъсир қилиш орқали иммун тизимнинг фаолиятини муқобиллаштириши кузатилган. Бироқ, иммун ва биокорректорлардан комбинатсион шаклда фойдаланиш имкониятлари олиб борилган илмий тадқиқотлар миқдори камлиги сабабли тўлалигича ўз ечимини топмаган (Хуанг, М., Чен, W., Ванг, М. эт ал. БиоДругс - 2023).

ҚД	Беморлар сони	Жинси (абс/%)		Ёши, йилларда (абс/%)			
		Э	А	20-29	30-39	40-49	50-59
Стандарт даволанишдаги беморлар динамикаси							
1 тип	45	23/51,1	22/48,9	9/20,0	15/33,3	12/26,7	9/20,0
2 тип	49	20/40,8	29/59,2	-	2/4,0	21/43,0	26/53,0
Биокоррекциядан кейинги беморлар динамикаси							

1 тип	14	1/7,1	6/43,0	3/21,4	3/21,4	1/7,1
2 тип	14	-	7/50,0	1/7,1	5/35,7	1/7,1

Изоҳ: - Кўрсаткичлар абсолют сон (абс) ва фоизларда берилган

Беморлар ҚД декомпенсацияланган босқичида касалхонага ётқизилган. Касалликнинг оғирлигига қараб, улар қуйидагича тақсимланди: оғир даража - 1 тип ҚД билан 64 нафар (35,8%) 2 тип ҚД билан 14 нафар (7,8%), ўртача оғир даражадаги ҚД билан мос равишда 24 (13,4%) ва 77 (43,0%) нафар беморлар ташхисланган. Енгил диабет билан касалланган беморлар йўқ эди.

Барча беморлар тўлиқ клиник текширувдан ўтказилди. Кўрсатмаларга кўра тегишли мутахассислар билан маслаҳатлашувлар, кўкрак қафаси рентгенограммаси, ички аъзоларнинг ультратовуш текшируви, иридодиагностика, ёндош касалликларни аниқлаш ва ихтисослаштирилган даволаш ишлари олиб борилди. Қандли диабетнинг манифест шаклларида энг кўп учрайдиган аломатлар диабетнинг умумий белгилари, масалан, заифлик, оғиз қуриши, полидипсия ва полиурия, вазн йўқотиш ёки семириш, оёқ оғриғи ва бошқалар.

Даволаш қандли диабетнинг тури ва оғирлигига, органлар ва тизимларнинг шикастланишига, асоратларнинг мавжудлигига, бирга келадиган касалликларнинг табиатига қараб амалга оширилди ва тадқиқот мақсадини ҳисобга олган ҳолда, 9- ва 9а сонли стол парҳезини ўз ичига олади. Бундан ташқари, беморлар А, Б, С гуруҳи витаминлари ва анаболик стероидларни олдилар. Микроангиопатиялар учун никотин кислота, ангиопротекторлар, гепарин ва реополиглюкин буюрилган.

Стационар даволанишга қабул қилинган беморларнинг дастлабки текширув гуруҳидаги глюкоза миқдори оч қоринга 1 тип ҚДда – $11,7 \pm 0,51$ ммол/л, 2 тип диабетда – $10,47 \pm 0,47$ ммол/л, чиқарув эпикризидида мос равишда - $8,41 \pm 0,34$ (1); $8,28 \pm 0,41$ (2) ни ташкил этди.

§2.2 Йўғон ичак микрофлорасининг миқдорий ва сифат таркибини ўрганиш

Нажас йиғиб олингандан сўнг 2 соат ичида стерил идишларда лабораторияга етказилди. Таҳлил А.З. Смолянская ва Г.И. Гончарованинг услубий тавсияномасига асосланиб олиб борилди (А.З. Смолянская, Г.И. Гончарова ва бошқ., - 1984). Тадқиқотнинг асосий қисми Н.М. Грачеванинг модификацияланган усули бўйича (Леч. врач, - 1999) Тошкент тиббиёт академияси учинчи клиникаси илмий тадқиқот лабораторияси микробиология бўлимида олиб борилди.

Микробиал пейзажни ўрганиш учун биз аспороген анаэробларнинг умумий сонини, жумладан бифидобактерияларни, лактобактерияларни ва аэроб микробларнинг (стафилококклар, стрептококклар, *E.coli* ва замбуруғлардан *Candida spp.* ва бошқ.) умумий сонини аниқладик.

Аэроб микроорганизмларни ажратиш олиш учун 5% қонли агар, Эндо, Сабуро муҳити ва маннитли агар ишлатилган. Аспороген-анаэроб ва микроаэрофил турларни ажратиш олиш учун улар Блаурокка (бифидобактериялар ва анаэробларнинг умумий сони учун) муҳитига, лактобактериялар ва сутни ачитувчи стрептококклар МРС-4 муҳитига экилган.

Аспороген анаэроблар экилган муҳит пакетчаларга жойланиб, пропан газни ёрдамида кислород сиқиб чиқарилди ва анаэроустатларга жойлаштирилиб, 37°C да термостатга қўйилди, натижалар 3-4 суткадан кейин таҳлил қилинди. Аэроб ва факультатив анаэроб микроорганизмлар селектив ва дифференциал диагностик озук муҳитлардан фойдаланилган ҳолда стандарт усуллар билан ажратилди. МРС-4 ли петри косачалари экилгандан сўнг ёқилган шам билан эксикаторга жойлаштирилди ва 24 соат давомида термостатда 37°C ҳароратда 2-3 кун қолдирилди. Белгиланган вақтдан сўнг, селектив ва дифференциал диагностик озук муҳитида ўсишига ва Грамм усулида бўялишига асосланиб, расмий кўрсатмаларга мувофиқ микроорганизмларнинг ажратилган колонияларининг тури ва гуруҳга мансублиги аниқланди.

Staphylococcus aureus ва *Staphylococcus epidermidis* ни фарқлаш учун аэроб шароитда уларнинг гемолизин, плазмакоагулаза, летцитиназа ва маннитни парчалош реакциясидан фойдаланилган. Агар бу хусусиятлар

мусбат бўлса, ўрганилган културалар *Staphylococcus aureus* деб таснифланади. *Staphylococcus epidermidis* бундай белгилар кузатилмайди.

Ичак ва теридан ажратилган стрептококкларни фарқлаш учун бир қатор тестлардан фойдаланилди. Д Гуруҳ стрептококклар маннитни парчалаши, 40% сафро, 6,5% натрий хлоридда ўсиши, метилен кўки билан 1% сутни парчалайдиган штаммларни киритдик, шунингдек, Р. Ленсфильд бўйича серологик идентификация реакцияси ҳам ўтказилди.

Модификацияланган усул ёрдамида ишлашда охириги суялтиришдан олинган бактерия ўсиши олинди. Уларнинг сони қуйидаги формула бўйича ҳисобланади:

$$K = A \times 200 \times P \text{ (КХҚБ/г)},$$

бу ерда: К - маълум бир турнинг колониялари сони;

А - петри косачасидаги колониялар сони, охириги суялтиришдан экилган микробларнинг ўсиши;

200 – ўзгармас катталиқ

Р - суялтириш даражаси.

Ҳар бир турнинг бактериялар сони Lg КХҚБ/г да ифодаланган.

Йўғон ичак дисбиози даражасини баҳолаш Н. М. Грачева таснифига мувофиқ амалга оширилди.

Биз ичак микробиотасининг ажратилган штаммларида патогенлик омилларини биокимёвий усулда ўргандик. Микробларнинг ферментатив фаоллигини ўрганиш учун умумий қабул қилинган усуллар қўлланилди:

- гемолитик хоссалари - ўрганилган суткалик културани 5% қонли агарга экиш;

- плазмакоагулятцион хоссаси - ўрганилаётган суткалик културани тузли эритмада 1:5 нисбатда суялтирилган цитратланган қуён плазмасига санчиб экиш;

- летцитиназа фаоллиги - ўрганилаётган микроб штаммининг маннитли тузли агар юзасига инокуляцияси ва колониялар атрофида ёрқин ҳалқаланиш мавжудлиги ёки йўқлиги, сўнгра лойқаланиш кузатилади;

- фибринолитик фаоллик - Кристи-Чапман бўйича Смородинцев томонидан модификацияланган усулда пробиркаларда амалга оширилди, текширилаётган культуралар устига одам плазмасининг 0,25% эритмасидан солининб 48 соат давомида термостатда сақланади, фибриноз қуйқанинг ҳосил бўлишига қараб натижа баҳоланади;

- гиалуронидаза фаоллиги - А. М. Смирнова ва ҳаммуаллифлари томонидан модификацияланган Мак-Клин усули бўйича, ўрганилаётган микроб штаммига гиалурон кислотаси ва 15% сирка кислотаси қўшгандан сўнг, муцин лахтасининг ҳосил бўлиши ёки йўқлигини аниқлашга асосланган;

- Кандида жинсига мансуб ачитқисимон замбуруғларнинг псевдомицелий ҳосил қилиш қобилияти 48 соатдан кейин глюкоза билан ГПБдан олинган суртмаларда ўрганилди.

Икки ёки ундан ортиқ патогенлик омиллари бўлган культуралар потенциал патогенлик эҳтимоли юқори деб ҳисобланди.

Тери микрофлорасини ўрганиш усуллари

Тери микрофлорасини ўрганиш учун биз П. Уилямсон, А. М. Клигманнинг (Уилламсон Р., Клигман А. ва бошқ., Методический рекоминдации. 1989) суртма олиш усулидан фойдаландик. Амалиёт озуқа бульонга 1 см² тери юзасидан (тирсакнинг ички юзаси) стерил пахта тампон ёрдамида олинган суртма ёрдамида амалга оширилди.

Экиш селектив муҳитларда: маннитли-тузли агар, Сабуро ва Эндо муҳитлари, шунингдек, стрептококкларни ажратиб олиш глюкоза ва ўт суюқлиги қўшилган муҳитларда амалга оширилди. Аэроб флоранинг умумий миқдорини ҳисоблаш учун 5% қонли агардан фойдаланилди.

Микроорганизмларни идентификациялаш Берджининг таснифи (Определитель бактерий Берджи., 1997) ёрдамида амалга оширилди. 5 % қонли агарда ўсган колониялар ҳисоблаб чиқилди ва 1 см² тери юзасидаги аэроб флоранинг умумий миқдорини аниқлаш учун қайта ҳисобланди. Гемолитик стафилококклар ва стрептококклар ва грам-манфий энтеробактерияларнинг колониялари сони алоҳида ҳисобланди. Миқдорий ҳисобга олинмаган

микрофлоранинг тўлиқ ўсиши терининг аутофлораси ҳолатининг ўзгаришини кўрсатди.

§2.3 Иммунологик усуллар

Периферик қондан лимфоцитларни ажратиш.

5 мл микдоридаги гепаринланган веноз қон (1 мл да 100 ЭД гепарин) 199 муҳити билан 1:2 нисбатда суялтирилди, эҳтиёткорлик билан фиколл верографин ($n = 1,077$) ажратувчи эритмасига қатламланади ва 30 дақиқа давомида хона ҳароратида 1500 ай/мин. тезликда центрифуга қилинди. Пробирканинг ўрта қисмида оқ қатлам шаклида тўпланган лимфоцитлардан иборат ажратиш эритмаси дозатор билан йиғилди ва 199 муҳит билан 1000 ай/мин. тезликда хона ҳароратида 5 дақиқа давомида ювилди. Лимфоцитлардан иборат чўкма Ҳанкс муҳитида 2×10^6 мл концентрациягача суялтирилди [143].

Иммун ҳужайралар фенотиби моноклонал антителалар (Россия Иммунология институти томонидан ишлаб чиқарилган) ёрдамида, СД₃ (Т-лимфоцитларнинг асосий рецептори), СД₄ (Т-хелперлар), СД₈ (цитотоксик Т-супрессорлар), СД₁₉ (В-лимфоцитлар) маркерларга дифференциация қилинди (Боюм А., тиссуе Антигенс.- 1974).

Периферик қондан ажратилган лимфоцитларнинг ҳаётийлиги Б.В. Брондз усули (Б.В. Брондз Полиспецифичность иммунных лимфоцитов и механизмы их взаимодействия с клетками мишенями, дисс., 1973) ёрдамида аниқланди. Бунда 0,1 мл лимфоцит суспензиясига 1,9 мл 0,1% эозин эритмаси (дистилланган сувда эритилган) ва 1,9 мл 0,15% трипан кўки (4 карра Рингер эритмаси) қўшилди. Ўлик ҳужайралар кўк рангга бўялди, тирик ҳужайралар бўялмади. Лимфоцитларнинг умумий сонидagi ўлик ҳужайралар фоизи қоплагич ойна остидаги қалин томчида микроскопия қилиш йўли билан ҳисоблаб чиқилди.

Моноклонал антитаналар ёрдамида лимфоцитлар популяциялари ва субпопуляцияларини микдорий аниқлаш усули.

Диагностикум тайёрлаш. Ҳар бир лимфоцит маркерининг моноклонал антителалари, 50% 1 гуруҳ резус манфий инсон эритроцитларининг суспензиясига 0,3% хром хлорид эритмасидан фойдаланган ҳолда юкланди. Улар икки марта 1500 айланиш тезлигида 199 муҳити билан ювилди ва диагностик консентрацияси 2,5% гача кўтарилди.

Реакциянинг бориши: 0,1 мл лимфоцитлар суспензиясига ҳар битта лимфоцит маркери учун диагностикум қўшилди, 800 ай/мин тезликда (5 минут) центрифуга қилинди ва 4° С да 1 соат давомида инкубация қилинди, реакцияни тормозлаш учун 2,5 % глутаральдегид қўшилди, чайқатилди ва 10 минут 4° С да қолдирилади. Кейин намуналар 800 ай/мин тезликда 5 дақиқа давомида центрифугада айлантилди ва чўкмалардан буюм ойначаларига суртмалар тайёрланиб 96% спиртда фиксацияланди. Суртмалар Романовский Гимза бўйича бўялган. 200 та лимфоцитлар ҳисобланганда, уч ёки ундан ортиқ лимфоцитлар билан ўралган эритроцитлар розетка сифатида баҳоланган. Розетка ҳосил қилувчи хужайралар сони лимфоцитлар сонига нисбатан фоиз сифатида ифодаланган. Лимфоцитлар ичида "0" лимфоцитлар Фроланд (Фроланд С.С., Трансплант. Рев. - 1973) бўйича билвосита усул билан аниқланган.

М, А ва G синф иммуноглобулинлари Манчини (Манчини Г., Наш Д.Р., Кереманс Ж.Э. 1964) бўйича радиал иммунодиффузия усули билан аниқланган.

Иммунитетнинг фагоцитар кўрсаткичи бир кунлик стафилококк културалари ёрдамида аниқланди (Қараулов А.Б., Хроманков Й.И., Иммунология 1988).

Қон зардобидаги лизоцим миқдорини аниқлаш учун Ш.Р.Алиев ва Д.А.Умарова (1994) томонидан тавсия этилган стерил қоғоз дисклар усули бўйича агарли диффузия усули қўлланилди.

§2.4 Олинган маълумотларни статистик қайта ишлаш

Ичак микрофлорасининг рақамли кўрсаткичлари log га айлантирилди (Ашмарин И.Г., Воробев А.А., Статистические методы в микробиологических исследованиях-1962.). Бактериологик ва иммунологик тадқиқот натижаларини статистик қайта ишлашда «Statistica for Windows 10,0» персонал компютерининг амалий дастурлар пакети ва ОригинПро 8 статистик дастурлари (ОригинЛаб Корпоратион, АҚШ) тўпламидан фойдаланган ҳолда вариацион статистик таҳлил ва корреляция таҳлили амалга оширилди.

III БОБ. 1 ТИП ҚАНДЛИ ДИАБЕТ КАСАЛЛИГИДА ИММУН СИСТЕМАСИ, ИЧАК ВА ТЕРИ МИКРОБИОТАСИ ХОЛАТИ

Монографиянинг бу боби шахсий изланиш натижаларидан иборат бўлиб, 1 тип ҚД билан касалланган беморларнинг тери ва ичак микробиотаси ҳолати, сифат ва миқдорий кўрсаткичлари, дисбиоз даражаси ва унга олиб келган микроорганизм гуруҳлари, патогенлик омиллари, беморларда ҳужайравий ва гуморал иммунитет ҳолати, Т ва В – лимфоцитлар, иммуноглобулинлар миқдоридаги ўзига хослик ва ўзгаришлар, нейтрофиллар фаоллиги, 1 тип диабетда ичак микробиотасини биокоррекциялаш ва унинг микробиота ва иммун системага таъсири ёритилган.

§3.1. 1 тип қандли диабет билан оғриган беморларда тери ва ичак микробиотаси хусусиятлари ва микроорганизмларнинг патогенлик омиллари

Эндокринология бўлимида ҚД 1 типи билан даволанаётган 88 нафар беморларнинг барчасидан ичак микробиотаси таҳлили учун нажас таҳлили олинди. Беморларда нажас микробиотасининг миқдорий ва сифатли таркибини таҳлил қилганда, назорат гуруҳига нисбатан ҚД билан касалланганларда анаэроб микробита миқдорий кўрсаткичларининг камайганлиги, аэроб микробиота миқдорининг ортганлиги эътиборимизни тортди. Айниқса анаэробларнинг асосий вакили бифидобактериялар миқдорининг 2,2 баробаргача ($4,84 \text{ Lg KXQB/г}$ гача, $P < 0,05$) кескин камайганлиги аниқланди. Бу анаэробларнинг умумий сонига таъсир кўрсатиб, миқдори $8,51 \pm 0,18 \text{ Lg KXQB/г}$ ни ташкил этди, соғлом одамларда эса бу кўрсаткич $10,18 \pm 0,25 \text{ Lg KXQB/г}$ га тенг бўлди.

Лактобактериялар сони сезиларли ўзгаришларга дуч келмади ($p > 0,05$), бу беморларнинг овқатланиш хусусиятлари билан боғлиқ эди. Шундай қилиб, бифидобактериялар танадаги ўзгаришларга энг сезгир бўлиб чиқди. Бизнинг фикримизча, ичак дисбиёзи асосан диабет ёки иккиламчи иммунитет

танқислиги билан оғриган беморларда юзага келадиган турли хил яллиғланиш жараёнлари учун антибиотиклар ёки бошқа кимёвий моддаларни тез-тез назоратсиз қўллаш билан боғлиқ (3.1 - жадвал).

3.1-жадвал.

1 тип диабет билан оғриган беморларда ичак микробиотсенозининг холати (М+м)

Микроорганизмлар	1г нажасдаги микроорганизмлар сони (лг КХҚБ/г)		
	Назорат n=20	Қабул қилинганда n=45	Ст. даводан кейин n=25
Анаэр. ум. миқдори	10,18±0,25	8,51±0,18*	8,29±0,21
Бифидобактериялар	9,71±0,41	4,84±0,34*	6,77±0,35**
Лактобактериялар	7,35±0,52	6,8±0,28	6,40±0,27
Анаэроб кокклар	0,75±0,02	3,4±0,37*	3,7±0,40
Аэроб.ум. миқдори	7,31±0,30	8,32±0,14	7,76±0,19
E.coli (ЛМ)	7,22±0,11	6,38±0,23*	6,26±0,43
E. coli (ЛС)	1,52±0,3	5,91±0,29*	4,97±0,41
Гемолитик E. coli	1,44±0,4	2,0±0,25	1,4±0,22
Протейлар	2,15±0,2	4,05±0,18*	4,2±0,16
Клебсиеллалар	0,58±0,03	2,7±0,29*	3,7±0,25**
Цитробактерлар	0,48±0,05	3,8±0,17*	2,8±0,35**
“Д” гуруҳ стрептококклар	6,42±0,32	5,69±0,3	5,06±0,46
шундан гем. Стрептококк	1,17±0,2	2,1±0,23	2,6±0,12
Стафилококклар	4,71±0,02	5,61±0,22	5,89±0,41
Дифтероидлар	0	2,5±0,34	2,3±0,33
Актиномицетлар	0,42±0,01	2,5±0,43*	3,5±0,5
Candida spp.	2,82±0,42	5,49±0,32*	5,42±0,38

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат билан солиштирганда ишонарли фарқ мавжудлиги ($P<0,05$); **- асосий гуруҳлар орасидаги ишонарли фарқ.

Беморларнинг ушбу тоифаси учун энг характерли ҳолат лактоза-манфий ичак таёқчалари (ЛСИТ - $5,91 \pm 0,29$ ($P < 0,05$)) ва гемолитик ичак таёқчалари ($2,0 \pm 0,25$ Lg КХҚБ/г) сонининг мос равишда 3,9 ва 1,4 баробарга ошиши билан бир қаторда, *E. coli* нинг лактоза-мусбат штаммлари сонининг $6,38 \pm 0,23$ Lg КХҚБ/г ташкил қилиб 1,1 баробаргача камайиши бўлди. Шунингдек, патоген стафилококклар ($5,61 \pm 0,22$ Lg КХҚБ/г), *Proteus* авлоди ($4,05 \pm 0,18$ Lg КХҚБ/г) бактериялари ва *Candida* авлоди замбуруғлари ($5,49 \pm 0,32$ Lg КХҚБ/г) миқдорининг ҳам ишонарли ($P < 0,05$) кўпайиши кузатилди (назорат гуруҳида бу кўрсаткичлар мос равишда $4,71 \pm 0,02$ Lg КХҚБ/г, $2,15 \pm 0,2$ Lg КХҚБ/г ва $2,82 \pm 0,42$ Lg КХҚБ/г эди). Патоген энтеробактериялар гуруҳидаги *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Actinomicet* ва бошқаларнинг нормал кўрсаткичлардан 7,9 гача ошганлиги, стандарт даволанишдан кейин ҳам ушбу патогенлар миқдорининг тескари потенциалда ошиши кузатилди.

Биз қандли диабетни даволаш динамикасида микробиотанинг ҳолатини ўрганганимизда, анъанавий патогенетик даволаш фонида ичак микробиотценозининг бузилиши ёмонлашгани алоҳида қизиқиш уйғотади. Ичак микрофлорасининг анаэроб қисмига келсак, у ўзгаришсиз қолди, бифидобактериялар бундан мустасно, уларнинг сони (3.1-жадвалга қаранг) деярли 1,4 мартага ортди. Кўринишидан, бу инсулиннинг иммуномодулятцион хусусиятлари билан изоҳланади. Ичак микрофлорасининг бошқа кўрсаткичлари сезиларли даражада ўзгармади. Шунини та'кидлашни жоизки, биз барча беморларда шунга ўхшаш манзарани кузатганмиз.

Бактериологик таҳлил олиб боришда ичак гуруҳидаги бактерияларни ажратиб олишнинг сифат кўрсаткичларида анаэроб бактерияларнинг учраши назорат гуруҳида 95% дан ва даволанишдан кейинг беморларда 88% дан кам бўлмади. ЛМ ичак таёқчалари миқдори назорат гуруҳидагиларнинг барчасидан (100%), стандарт даволанишдан кейин эса 92% аниқланди. Гемолитик ва ЛС ичак таёқчаси назорат гуруҳида 10% дан ошмаган бўлса, стационарга қабул қилинганларда 73,3% ва 93,3% қисмида, даволанишдан кейинги беморларнинг мос равишда 68% ва 76% қисмида аниқланиб I

даражали дисбиознинг асосий қўзғатувчилари қаторида тавсифланди. Стафилококklar миқдори назорат гуруҳида (85%) ҳам асосий гуруҳ даволанишдан кейинги беморларда (92%) ҳам юқори фоиз кўрсаткичларида учраганлиги муҳим сифатий кўрсаткич ҳисобланади. Патоген (*Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*) ва шартли патоген (*Proteus spp.*) энтеробактериялар миқдори ҳам даволанишдан кейинги ҳолатдаги кўплаб беморлар ичак микробиотасида учраганлиги II ва ундан юқори даражали дисбактериоз ривожланишининг асосий элементлари сифатида қаралди (3.2 - жадвал).

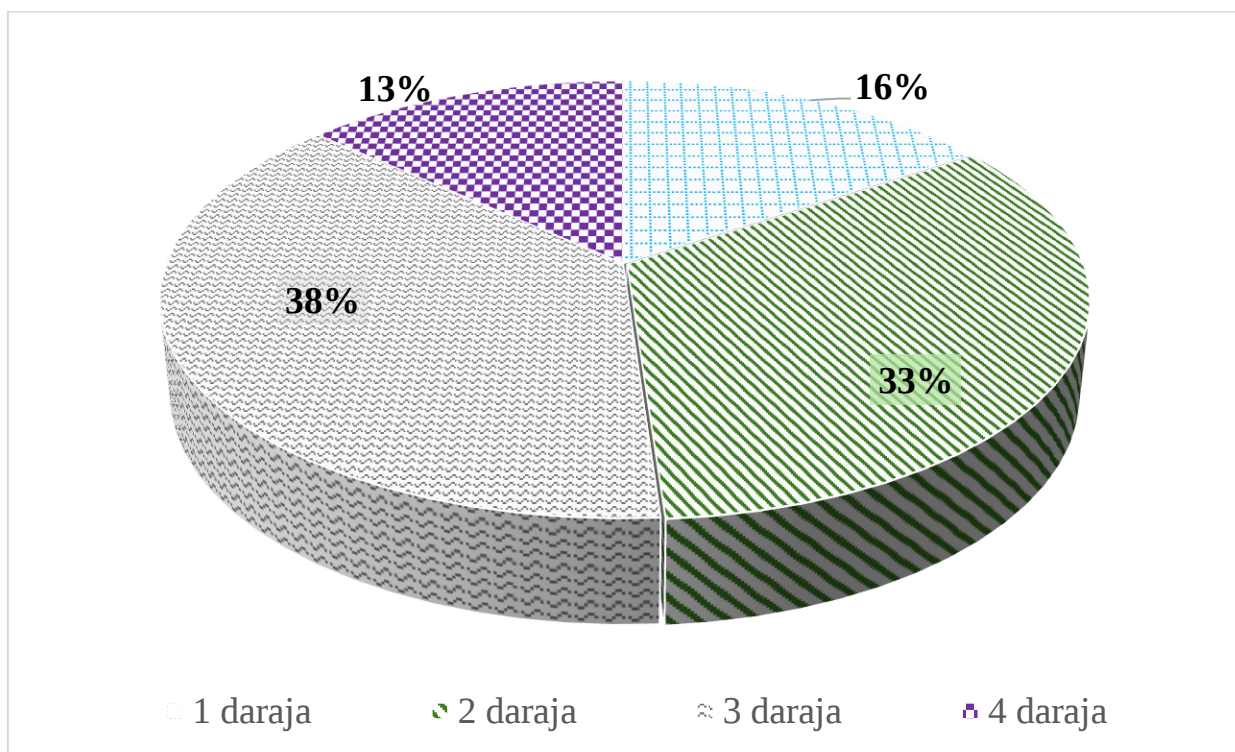
3.2-жадвал.

Анъанавий даволаш динамикасида 1-тур диабет билан оғриган беморларнинг ичакларида микроорганизмларни аниқлаш давомийлиги

Микроорганизмлар	1 г нажасдаги микроорганизмлар сони (лг КХҚБ/г)					
	Назорат n=20		Қабул қилинганда n=45		Ст. даводан кейин n=25	
	Абс	%	абс	%	Абс	%
Бифидобактериялар	19	95	37	82,2	22	88
Лактобактериялар	19	95	43	95,5	24	96
Анаэроб кокklar	4	20	16	35,5	9	36
E.coli (ЛМ)	20	100	41	91,1	23	92,0
E.coli (ЛС)	2	10	42	93,3	19	76,0
Гемолитик E.coli	2	10	33	73,3	17	68,0
Протейалар	8	40	41	91,1	24	96,0
Клебсиеллалар	2	10	7	15,5	6	24,0
Цитробактерлар	0	-	16	35,5	9	36,0
“Д” гуруҳ стрептококklar	18	90	41	91,1	22	88,0
шундан гем. Стрептококк	3	15	28	62,2	14	56,0
Стафилококklar	17	85,0	45	100	23	92,0
Дифтероидлар	0	-	11	24,4	5	20,0
Актиномитцетлар	1	5	15	33,3	7	28,0

Candida spp.	3	15,0	39	86,6	22	88,0
--------------	---	------	----	------	----	------

Н.М.Грачева бўйича ичак дисбиозини баҳолашда I даражали дисбиоз (3.1-расм) фақат 15,6% беморларда, II даражали дисбиоз беморларнинг 33,3% да аниқланган. Қолган 37,8% ва 13,3% 1-тоифа диабет билан оғриган беморларда III ва IV даражали ичак дисбиози қайд этилган, бу анаэроб микроорганизмларнинг кескин камайиши фонида аэробик микроорганизмлар миқдори ва сифатининг ўзгариши билан тавсифланади. Шу билан бирга, беморларнинг 46,6 %да стафилококклар 10^6 ва ундан кўп суялтирилганда, гемолитик хусусиятга эга бўлган ичак таёкчалари - 10^3 ва ундан ортиқ суялтирилганда ҳам беморларнинг 35,5 %да топилди. Candida spp. замбуруғлари беморларнинг 73,3 фоизида 10^4 ва ундан ортиқ суялтиришда аниқланган.



3.1-расм. 1-тоифа диабет билан оғриган беморларда дисбиёз даражаси (Н.М. Грачевага бўйича)

Шундай қилиб, 1-тоифа диабет билан оғриган беморларда ичак дисбиози аниқланиб, бунда, бифидобактериялар сони 5 мартагача камайди, ЛСИТ сони 4 мартага, Кандида замбуруғлари 3 мартага ва ундан кўп даражага ошди ва

E.coli гемолитик штамmlарининг пайдо бўлиши қайд этилди. Кўриниб турибдики, ичак дисбиозининг ривожланиши ва оғирлик даражаларининг ортиши, ўз навбатида, асосий касалликнинг янада оғир кечишига туртки беради ва беморларнинг аҳволи ёмонлашишига олиб келади.

Шундай қилиб, 1 тип диабет билан оғриган беморларнинг барчасида ичак микробиотасида турли даражадаги дисбиотик ўзгаришлар ривожланади, бу анаэробларнинг камайиши ва деярли барча ўрганилган аэроб микроорганизмларнинг, шу жумладан ШПМнинг кўпайиши билан намоён бўлади. Қандли диабетнинг оғир ҳолатларида ичак дисбиози янада аниқроқ кўринади. Касалхонада ўтказиладиган стандарт терапия дисбиотик ўзгаришларни нормаллаштирмаслиги ва баъзи ҳолларда бу ўзгаришларнинг кучайишига олиб келиши, стационар даволанишдан кейинги кунларда беморлар кўпинча диспептик белгилар, беқарор нажас ва метеоризм кабилардан қийналишларини маълум қиладилар. Бу яна бир бор эубиотикларни 1 тип диабет билан оғриган беморларни комплекс даволашга киритиш нафақат мақсадга мувофиқ, балки зарур эканлигини тасдиқлайди.

Кўплаб олимларнинг тадқиқот натижалари асосида тўпланган маълумотлар, инсон танасининг турли қисмлари микробиотасидаги ўзгаришларнинг синхронлигини кўрсатади. Шунинг учун, 1 тип диабет билан оғриган беморларда ичак дисбиозини аниқлаш билан бир қаторда, биз уларнинг тери микробиотаси ҳолатини ўргандик (3.3-жадвал).

3.3-жадвал.

И тип ҚД билан оғриган беморларда терининг микробиал манзараси ($M \pm m$)

Микроорганизмлар	Микроблар миқдори, КХҚБ/1см тери ва уларнинг учраши					
	Соғлом n=20		Қабул қилинганда n=20		Ст. даводан кейин n=20	
	КХҚБ	%	КХҚБ	%	КХҚБ	%

Тилларанг стафилококк	-	0	15,3±0,9	55	12,4±0,8	50
Эпидермал стафилококк	12,4±1,4	100	28,5±1,0*	100	33,2±2,1	100
А гуруҳ стрептококк	-	0	21,5±1,5	40	20,4±1,7	45
Микрококк	10,2±0,6	70	26,5±1,9*	85	27,4±0,8	70
Ногем.стрептококк	5,3±0,4	25	28,9±1,1*	35	28,0±2,3	30
Дифтероид	8,4±08	35	28,3±1,0*	65	21,1±1,5**	55
Актиномицет	-	0	17,6±0,5	25	21,4±0,9**	25
Кандида авлоди	4,5±0,7	15	20,0±1,2*	50	19,9±1,9	55
Ичак таёқчаси	-	0	19,0±2,0	15	21,3±2,7	15

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат билан солиштирганда ишонарли фарк мавжудлиги ($P<0,05$); **- асосий гуруҳлар орасидаги ($P<0,05$) ишонарли фарк.

Натижалар шуни кўрсатдики, ичак микробиотасида дисбактериал ўзгаришлар мавжуд бўлганда, текширилганларнинг 90% тери юзасида микробларнинг юқори даражаси қайд этилган (1 см² териға 30-40 колония), нормал ичак микробиотаси кўрсаткичларида, терининг ифлосланиши 2-3 баробар паст бўлди.

Тери микрофлораси таркибини ўрганиш шуни кўрсатдики, эпидермал стафилококклар миқдори 28,5±1,0 ($P<0,05$) КХҚБ/см², Candida spp. - 20,0±1,2 КХҚБ/см² гача ($P<0,05$), дифтероид таёқчаларнинг учраши 65% гача, гемолизламайдиган стрептококклар 35% гача, тери аутофлорасига хос бўлмаган микроорганизмлар – “А” гуруҳи стрептококклари, E.coli, актиномицетлар ҳам таҳлилларда аниқланди.

Шуни таъкидлаш керакки, стандарт даволаш динамикасида терининг маълум микроблар билан ифлосланиши, яъни уларнинг сони ва пайдо бўлишининг ортиши кузатилди (3.3 – жадвалға қаранг).

Шундай қилиб, ичак дисбиози билан бирга келадиган 1 тип ҚД билан оғриган беморларда терининг микрофлорасида бузилишлар аниқланиб, унинг

тур таркибидаги ўзгаришлар ва соғлом одамлар терисининг аутофлорасига хос бўлмаган микроорганизмларнинг пайдо бўлиши кузатилди.

Маълумки, ичакларда яшовчи ШПБ орасида турли хил патогенлик омилларини ишлаб чиқаришга қодир турлар мавжуд. Микроорганизмларнинг гемолитик, плазмакоагуляцион ва фибринолитик фаоллигини, шунингдек, анъанавий даволанишни олган беморлардан ва соғлом одамлардан ажратилган Кандида авлоди замбуруғлари томонидан псевдомитселий ҳосил бўлишини қиёсий баҳолаш маълум штаммларни ишлаб чиқаришга қодир эканлигини кўрсатади. Патогенлик омиллари 1 тип диабет билан оғриган беморларнинг ичак микробиотасидан кўпроқ ажратилди ва назорат гуруҳларида нисбатан кам учради.

Индивидуал патогенлик омилларини ишлаб чиқариш қобилятини ўрганишда олинган маълумотларнинг рақамли таҳлили шуни кўрсатдики, соғлом одамлардан ажратилган бактерияларнинг барча штаммлари гемолитик хусусиятлари билан беморларда аниқланган ўхшаш вакилларида фарқ қилади. Қандли диабет билан оғриган беморларда даволанишдан олдин ичак микробиоценозида назорат гуруҳига нисбатан гемолизин ишлаб чиқариш қобиляти сезиларли даражада бўлган *E.coli*, стафилококклар ва Кандида авлодининг замбуруғлари устунлик қилди. Плазмокоагуляция хусусиятига эга бўлган изоляцияланган стафилококкларни ўрганиш шуни кўрсатдики, 45 та штаммдан 9 таси (20,0%) коагулаза фаоллигига эга. 78 та *E.coli* штаммидан 23 таси (29,5%) лактоза-салбий, 33 та штамми (42,3%) гемолитик хусусиятга эга эди. Кандида авлоди замбуруғларининг 43 та штаמידан 11 тасида (25,6%) псевдомитселий ҳосил қилиш қобиляти мавжуд бўлса, соғломларда бу кўрсаткич 1 та (6,2%) ҳолатда учради.

Лецитиназа фаоллиги – соғлом одамларнинг нажасидан ажратилган стафилококкнинг 20 штаммидан фақат 2 тасида (10%), даволаш пайтида 1 тип ҚД билан оғриган беморларнинг 45 тасидандан 19 тасида (42,2%) аниқланди.

Стафилококклар ва стрептококкларнинг фибринолитик фаоллиги соғлом одамларга қараганда 2 барабар юқори эди. Даволанишдан кейин бу нисбат сақланиб қолди.

Соғлом одамларнинг ичакларидан ажратилган стафилококкларда гиалуронидаза фаоллиги беморлардан ажратилган стафилококклар штаммлари орасида деярли фарқ қилмаган.

Стандард даволанишдан сўнг бу кўрсаткичлар ўзгармади ва назорат гуруҳидагиларга қараганда юқори бўлиб қолди.

Шундай қилиб, юқорида айтилганларнинг барчаси 1 тип диабет билан оғриган беморларнинг ичакларида соғлом одамларга қараганда патоген хусусиятларга эга микроорганизмлар тез-тез учрайди деган хулосага келишимизга имкон беради.

§3.2. 1 тип қандли диабет билан оғриган беморларда иммун тизимнинг кўрсаткичлари

Организмда турли соматик ва юқумли касалликларнинг ривожланишида иммун системанинг бевосита иштироки ҳозирги вақтгача ўз исботини топган. Қандли диабет организмда моддалар алмашинуви бузилиши билан кечувчи касаллик эканлигини ва юқоридаги бобда олинган натижалар асосида ҚДда ичак дисбиози ривожланиш кўрсаткичлари билан бир қаторда, патологик жараённинг иммунитет ҳолатига катта боғлиқлигини ҳисобга олиб, биз 1 тип диабет билан оғриган беморларда носпецифик ва специфик ҳимоя омиллари кўрсаткичларини ўргандик. Бунда Т ва В лимфоцитларнинг нисбий кўрсаткичлари, иммунорегулятор Т лимфоцитлар субпопулятсияси (СД₄ ва СД₈), 0-лимфотситлар, IgA, М синфларига мансуб иммуноглобулинлар ва, нейтрофилларнинг фагоцитар фаоллиги (НФФ), қон зардобдаги лизоцим миқдорининг иммунорегуляцион хусусиятлари аниқланди (3.4 - жадвал).

3.4-жадвал.

Анъанавий даволаш динамикасида 1 тип қандли диабет билан оғриган беморларда иммунитет тизимининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=20	Қабул қилинганда n=30	Ст. даводан кейин n=30
СД ₃ , %	65,2±1,6	43,7±1,8*	51,5±2,2**
СД ₄ , %	36,0±1,1	24,1±1,1*	27,3±1,4
СД ₈ , %	19,0±0,7	11,2±0,4*	13,6±0,9
СД ₁₉ , %	19,2±0,1	24,2±0,7*	21,6±1,6
О – лимфовит, %	15,6±2,1	32,3±1,6*	26,9±1,9**
IgA, г/л	1,6±0,2	2,54±0,13*	2,05±0,1
IgM, г/л	0,98±0,2	1,27±0,1	1,13±0,1
IgG, г/л	12,7±0,7	10,5±0,4	10,6±0,7
НФФ %	59,1±1,8	46,3±1,2*	48,1±2,4
Лизоцим фаоллиги, мг%	27,4±2,3	13,2±0,6*	14,9±1,3
ИРИ	1,8±0,1	2,06±0,1	2,1±0,2

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; * - назорат билан солиштириганда ишонарли фарк мавжудлиги ($P<0,05$); ** - асосий гуруҳлар орасидаги ($P<0,05$) ишонарли фарк.

Жадвалдан кўриниб турибдики, касалхонага ётқизилган беморларда ҚДнинг декомпенция босқичида СД₃ лимфоцитлар ўртача даражаси 43,7±1,8% ($P<0,05$), назорат гуруҳида 65,2±1,6% да учради, яъни ҚД беморларда бу кўрсаткич нормадан 1,5 марта кам бўлди. Айтиш керакки, периферик қонда СД₁₉ лимфотцитлар сони сезиларли даражада 24,0±0,7% ($P<0,05$) ошиб, назорат гуруҳига 19,2±0,1% нисбатан 1,2 марта юқорироқ эканлиги аниқланди.

Иммунитетнинг Т-бўғини - СД₄ ва СД₈ лимфотцитларнинг иммунорегуляцион субпопуляция даражасини ўрганиш қизиқиш уйғотди. 3.4 – жадвалга қарасак, СД₄ таркиби 24,1±1,1%, ($P<0,05$), назорат гуруҳи кўрсаткичидан (36,0±1,1%) ($P<0,05$) 1,5 марта паст бўлди. Шунингдек, ушбу тоифадаги беморларда СД₈ сони 11,2±0,4% ($P<0,05$) га камайганлигини, назорат гуруҳида эса 19,0±0,7% ни ташкил этганини, яъни 1,6 мартага камайганлигини аниқладик.

CD₄/CD₈ иммунорегуляцион индекс ҳам сезиларли даражада ўзгарди. Агар соғлом одамларда CD₄/CD₈ нисбати $1,8 \pm 0,1$ бўлса, 1-тип диабет билан оғриган беморларда бу кўрсаткич $2,06 \pm 0,1$ бўлди. Бу CD₈ сонининг камайиши туфайли юзага келади. Соғлом одамларда О-лимфоцитлар популяцияси $15,6 \pm 2,1\%$ бўлиб ($P < 0,05$), 1-тип ҚДда бу кўрсаткич 2,2 бараварга кўпайиб, $32,3 \pm 1,6\%$ га етди, бу CD₃ ва унинг субпопуляцияси даражасининг пасайиши билан боғлиқ.

Шундай қилиб, олинган маълумотларга асосланиб, биз 1-тип диабет билан оғриган беморларда ҳужайра иммунитетини нисбий кўрсаткичларининг пасайиши фонида чуқур иммунитет танқислиги ҳолати мавжуд деган хулосага келишимиз мумкин.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи гуморал иммунитет ҳолатини ўрганиш бўлди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, асосий иммуноглобулинлар синфларининг даражаси жуда ўзгарувчан эди. Шундай қилиб, 1-тоифа диабет билан оғриган беморларда қон зардобиди IgA ($2,54 \pm 0,13$ г/л, $P < 0,05$) ва IgM ($1,27 \pm 0,1$) статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошди ($P < 0,05$), бу иммуноглобулинларни (хусусан, CD₁₉) ишлаб чиқариш учун масъул бўлган иммунокомпетент ҳужайраларнинг реактивлигини кўрсатади.

IgA нинг биологик хусусиятларини ва уларнинг маҳаллий иммун жавобдаги аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, IgA даражасининг ошиши микроорганизмларнинг қонга тез-тез кириб бориши ва уларнинг ичак шиллиқ қаватида локализатсияси билан боғлиқ деб ҳисоблаш учун асос бўлади. Стандарт даволанишдан кейин ҳам IgA ва IgM нинг юқори даражалари сақланиб қолди (мос равишда $20,1 \pm 2,05$ ва $1,13 \pm 0,1$ г/л). Шуни таъкидлаш керакки, IgG миқдорида даволашдан олдинги ва кейинги таҳлилларда сезиларли даражада фарқлар аниқланмади (даволашдан олдин $10,5 \pm 1,3$ г/л, ($P < 0,05$) ва даволашдан кейин $10,6 \pm 0,7$ г/л).

Бундан, 1 тип ҚД билан оғриган беморларда стандарт даволанишдан сўнг IgA, Ig M даражасининг ошиши ва IgG контсентрациясининг пасайиши уларда дисиммуноглобулинемия мавжудлигидан дарак беради. Иммунитет

тизимининг ривожланишида нospесифик ҳимоя омилларининг инкор этиб бўлмайдиган ахамиятини ҳисобга олган ҳолда, биз ҚД билан оғриган беморларнинг қон зардобдаги НФФ ва лизоцим фаоллигини ўрганишни мақсадга мувофиқ деб ҳисобладик. Бизнинг олган натижаларимиз ишончли тарзда НФФнинг сезиларли - $46,3 \pm 1,2$ гача ($P < 0,05$) ва лизоцим фаоллигини - $13,2 \pm 0,6$ мг/% гача пасайишини кўрсатди. Эҳтимол, бу диабет билан оғриган беморларда йирингли-яллиғланиш жараёнларининг тез-тез пайдо бўлиш механизмини тушунишга ёрдам беради. Анъанавий терапия маълум иммунограмма параметрларига ижобий таъсир кўрсатади, аммо уларни нормаллаштирмаслигини тадқиқотларимиз ёрдамида яна бир бор исботладик.

Биз иммун тизими ҳолатининг ичак микробиотаси ҳолатига узвий боғлиқлигини аниқладик. I ва II даражали ичак дисбиози аниқланган беморларда иммун ҳужайра субпопуляцияларининг номутаносиблиги камроқ аниқланди. Бунда, СД₃ лимфоцитлар сони I даражали дисбиозда - $54,5 \pm 2,5\%$, II даража дисбиозда - $43,7 \pm 3,3\%$ ($P < 0,05$), яъни 1,1 ва 1,5 мартага камайганлиги, III ва IV даражали дисбиозли беморларда бу кўрсаткичлар 1,7 марта ва 1,8 мартага камайганлиги аниқланди, худди шу ҳолат бошқа иммун кўрсаткичларга ҳам тегишли бўлди.

Қизиғи шундаки, I даража дисбиоз фонида лизоцимнинг 1,7 барабар камайиши (асосий гуруҳда - $27,4 \pm 2,4$ м/г, назорат гуруҳида - $16,4 \pm 2,1$), ушбу тизимнинг илгари ингибиция қилинганлигидан дарак беради, эҳтимол бу ШПМ кўпайишининг эҳтимолий сабабларидан бири бўлиши мумкин. ҚД билан оғриган беморларда IgG концентрациясига келсак, ичак дисбиози I даражасида консентрациянинг ишонарли ошиши ($P < 0,05$) ва дисбиознинг II, III, IV даражалари билан у камайиши аниқланди. IgA даражаси дисбиознинг I босқичида ($1,1 \pm 0,1$ мг/л) ўзгармади, II, III ва IV босқичларида эса $2,1 \pm 0,1$, $2,04 \pm 0,2$ ва $2,2 \pm 0,1$ мг/л гача кўтарилди ($P < 0,05$), (нормада $1,6 \pm 0,2$ мг/л).

IV даражали ичак дисбиози билан оғриган беморларда НФФ $40,2 \pm 0,9\%$ ни ташкил этди ва бу нормал кўрсаткичдан ($59,1 \pm 1,8\%$) 1,4 марта кам эди, II,

III даража дисбиозларда эса 1,2 ва 1,3 мартага пасайиш кузатилди. I даражали дисбиозда НФФ да айтарли фарқлар учрамади (3.5 - жадвал).

3.5-жадвал.

1 тип ҚД билан оғриган беморларда ичак дисбиози даражасига қараб иммунитет тизимининг кўрсаткичлари (М±м)

Кўрсаткичлар	Норма n=20	I n=8	II n=8	III n=8	IV n=6
СД ₃ , %	65,2±1,6	54,5±2,5*	43,7±3,3**	38,5±2,0**	36,4±2,1**
СД ₄ , %	36,0±1,1	28,6±1,8*	25,2±2,9	21,5±0,9**	20,4±1,3**
СД ₈ , %	19,0±0,7	12,4±0,4*	11,9±1,04	10,6±0,3**	9,3±1,05**
СД ₁₉ , %	19,2±0,1	22,5±1,6	23,9±1,2	24,7±1,0	25,0±1,7
О – лимфоцит, %	15,6±2,1	23,0±1,8*	32,4±3,3**	36,7±1,9**	38,5±1,8**
IgA, г/л	1,6±0,2	1,1±0,1	2,1±0,1**	2,04±0,1**	2,2±0,1**
IgM, г/л	0,98±0,2	1,07±0,1	1,3±0,5	1,3±0,1	1,7±0,1**
IgG, г/л	12,7±0,7	13,2±0,5	11,5±0,6**	9,6±0,5**	8,9±0,6**
НФФ %	59,1±1,8	53,2±1,25*	48,1±1,2**	42,1±2,3**	40,2±0,9**
Лизоцим ак., мг%	27,4±2,3	16,1±1,01*	14,1±1,1	11,4±0,7**	10,5±0,8**
ИРИ	1,8±0,1	2,2±0,2	2,05±0,1	1,9±0,1	2,1±0,2

Изох: n—текширилган беморлар сони; * - назорат гуруҳи билан солиштирганда ишонарли фарқ ($P<0,05$) мавжудлиги; I гуруҳдан ишонарли фарқ ($P<0,05$).

Шундай қилиб, 1 тип ҚД декомпенсация босқичидаги беморларда иккиламчи иммунитет танқислиги ҳолати ва дисиммуноглобулинемия пайдо бўлади. Биз иммунитет тизимининг ҳолати ва дисбиоз даражаси ўртасидаги аниқ, ишончли муносабатларни аниқладик. Шубҳа йўқки, бу иммунологик ўзгаришлар, айниқса СД₃, НФФ етишмовчилиги ва лизоцим фаоллиги, микроорганизмлар ва уларнинг токсинлари ёки иккиламчи иммун танқислиги ҳолатидан келиб чиқадиган турли хил асоратларнинг кечиши ва

ривожланишига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин. Буларнинг барчаси анъанавий даволаш усулларининг самарадорлигини сезиларли даражада оширадиган терапевтик чора-тадбирлар комплексига иммуномодулятор препаратларни киритишни талаб қилади.

§3.3 1 тип ҚД билан оғриган беморларни даволашга эубиотик препаратларни киритиш натижалари

Қандли диабетнинг декомпенсация босқичида беморлар турли даражадаги ичак дисбиозини бошдан кечирадилар, бу касалликнинг кечишини оғирлаштиради ва турли асоратларнинг тез ривожланишига замин яратади. Дисбиоз ривожланиши 1 тип диабет билан оғриган беморларнинг йўғон ичагида ШПМ сонининг кўпайиши, анаэроблар, хусусан, ичак микрофлорасининг асосий қисмини ташкил этувчи бифидобактериялар сонининг камайиши фонида содир бўлишини аниқладик. ҚД билан оғриган беморларни анъанавий даволашда ичак ШПМнинг мумкин бўлган бостирилишини ҳисобга олган ҳолда, биз биринчи марта кимётерапевтик дориларнинг, шу жумладан антибиотикларнинг ножўя таъсирини тузатиш мақсадида эубиотикларни даволаш режимига киритдик.

Эубиотик препаратларни қўллашда кўпроқ маҳаллий препаратларга таянишга қарор қилдик, чунки кўплаб олимларимизнинг фикрига кўра, маҳаллий келиб чиқадиган микроб штаммлар, уларнинг рецептор аппарати маҳаллий аҳолининг ичак эпителиал хужайралари билан кўпроқ ўхшашлиги туфайли, импорт препаратларга нисбатан афзалликларга эга бўлиши мумкин. Мавжуд маълумотларга кўра, эубиотик препаратлар аминокислота, ёғлар ва витаминлар билан бойитилади, ўзгарган микрофлорани тиклайдиган ва патоген микроорганизмларнинг ўсишини тўхтатадиган юқори сезгир хужайраларни ўз ичига олади.

Биокорректорнинг ичак микрофлорасига таъсири декомпенсация босқичида 1 тип қандли диабет билан оғриган 14 нафар беморда ўрганилди. Ушбу гуруҳдаги беморларни даволаш, анъанавий дори-дармонларга қўшимча

равишда, эубиотикларни 5 дозадан кунига 2 мартотаба, овқатдан 30 дақиқа олдин 12-14 кун давомида қабул қилишни ўз ичига олади. Таққослаш гуруҳи касалхонада ўтказиладиган анъанавий патогенетик даволаш динамикасида текширилган 1 тип диабетга чалинган турли даражадаги дисбиозли 44 нафар бемордан иборат. Беморларда биокоррекциядан олдин ва кейин дисбиоз даражаси аниқланган. Эубиотиклар билан даволаш натижалари шуни кўрсатдики, диабет билан оғриган барча беморларда ижобий таъсирга асосан 10 кун ичида эришилган. Клиник жиҳатдан, 5- кундан бошлаб, беморлар ичак фаолиятининг яхшиланишини, жумладан диспептик ҳислар йўқолишини ва метеоризмнинг камайишини қайд этдилар.

Йўғон ичак дисбиозининг енгил шакллари (I ва II даражалар) аниқланган беморлар даволаниш бошланганидан кейин бир ҳафта ичида ичак функциясининг тўлиқ нормаллашганлигини қайд этдилар. Биокоррекциядан сўнг беморларимизда IV даражали дисбиоз аниқланмади. 1 тип диабетли беморларнинг 14,3% да III даражали ичак дисбиози кузатилди. 35,7% беморларда II даражали дисбиоз ва қолган 50% беморларда I даража ичак дисбиози аниқланди.

1 тип ҚД билан қабул қилинган беморларда биокоррекциядан кейин анаэроб микрофлора таркиби бирмунча яхшиланди. Бифидобактериялар ($7,87 \pm 0,21$ Lg КХҚБ/г) 1,6 марта ва лактобактериялар ($7,48 \pm 0,25$ Lg КХҚБ/г) сони 1,1 мартагача ошишига эришилди ва бу нормал кўрсаткичларга яқин бўлди. Аэробларнинг умумий сони нормал қийматларга яқинлашди, ЛС *E.coli* миқдорини ($3,75 \pm 0,27$ Lg КХҚБ/г) 1,5 баробар камайитиришга эришилган бўлсада, нормал кўрсаткичлардан юқори эди. *Candida spp.*, замбуруғлари сони 1,5 мартага камайди ва мос равишда $3,56 \pm 0,49$ Lg КХҚБ/г ни ташкил этди. Гемолитик *E.coli*, Протейлар, Д гуруҳ стрептококклар миқдори назорат гуруҳидаги нормал кўрсаткичлардан фарқ қилмади ва ҳатто стафилококклар миқдори ($3,67 \pm 1,42$ Lg КХҚБ/г) назорат гуруҳига ($4,71 \pm 0,02$ Lg КХҚБ/г) нисбатан камайишининг янада яхшироқ тенденциясига эришилди (3.6-жадвал).

Шундай қилиб, 1 тип ҚД билан оғриган беморларда ичак дисбиозини яхшилаш учун эубиотик препаратдан анъанавий терапия билан биргаликда фойдаланиш йўғон ичак микрофлораси ва унинг аэроб қисмини нормаллаштириш орқали тиклашга ёрдам берди, бу патоген микроорганизмлар сонининг камайишига олиб келди. Биокоррекциядан сўнг диабет билан оғриган беморларнинг нажасидан ажратилган микроорганизм штамmlарининг патогенлик омилларини ўрганиш шуни кўрсатдики, патогенлик омиллари мажмуасини ҳосил қилувчи штамmlар миқдори биокоррекция олмаган беморларга нисбатан камайган. Шунингдек, гемолитик фаолликка эга бўлган ичак таёқчалари штамmlари сони стандарт даражаларга сезиларли даражада камайди.

3.6-жадвал.

1-тур диабет билан оғриган беморлар даволаш режасига эубиотиклар кўшилганда ичак микрофлорасининг кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Микроорганизмлар	1г нажасдаги микроорганизмлар сони (лг КҲҚБ/г)		
	Назорат n=20	Қабул қилинганда n=45	Биокоррекциядан кейин n=14
Анаэр. ум. миқдори	10,18±0,25	8,51±0,18*	9,26±0,34
Бифидобактериялар	9,71±0,41	4,84±0,34*	7,87±0,21*
Лактобактериялар	7,35±0,52	6,80±0,28	7,48±0,25
Анаэроб кокклар	0,75±0,02	3,3±0,52*	2,3±0,3
Аэроб.ум. миқдори	7,31±0,30	8,32±0,14	7,77±0,23
<i>E.coli</i> (ЛМ)	7,22±0,11	6,38±0,23	7,05±0,31
<i>E.coli</i> (ЛС)	1,52±0,3	5,91±0,29*	3,75±0,27**
Гемолитик <i>E.coli</i>	1,44±0,4	2,0±0,25	1,41±0,38
Протейлар	2,15±0,2	4,05±0,18*	2,14±0,21**
Клебсиеллалар	0,58±0,03	3,6±0,42*	3,5±0,6

Цитробактерлар	0,48±0,05	4,2±0,48*	2,0±0,2**
“Д” гуруҳ стрептококклар	6,42±0,32	5,69±0,30	6,43±0,29
шундан гем. Стрептококк	1,17±0,2	2,4±0,05	0,9±0,12*
Стафилококклар	4,71±0,02	5,61±0,22	3,67±1,42
Дифтероидлар	1,28±0,3	2,6±0,36	2,6±0,4
Актиномитсетлар	0,42±0,01	2,8±0,56*	2,3±0,2
Candida spp.	2,82±0,42	5,49±0,32*	3,56±0,4

n - текширилган беморлар сони; *- ишонарли фарқ мавжудлиги ($P<0,05$); ** - қабул қилинган беморларга нисбатан ишонарли фарқ ($P<0,05$)

Даволаш режасига эубиотиклар киритилган беморларнинг тери микробиотаси аухтохтон ва аллохтон таркибий кўрсаткичлари ўрганилди. Беморларнинг маълум қисмида тери микробиотаси кўрсаткичлари ҳам сезиларли даражада яхшиланганлиги аниқланди (3.7 - жадвал).

3.7 - жадвал

ҚД 1 тип беморларга эубиотик препаратлар берилгандан кейинги тери микробиотаси манзараси

Микроорганизмлар	Микроблар микдори, КХҚБ/1см тери ва уларнинг учраши							
	Соғлом n=20		Қабул қилинганда n=20		Стандарт даводан кейин n=20		Даволашга эубиотик қўшилгандан кейин n=20	
	КХҚБ	%	КХҚБ	%	КХҚБ	%	КХҚБ	%
Тилларанг стафилококк	-	0	15,3±0,9	55	12,4±0,8	50	10,0±0,8**	28,6
Эпидермал стафилококк	12,4±1,4	100	28,5±1,0*	100	33,2±2,1	100	18,1±0,9**	100
А гуруҳ стрептококк	-	0	21,5±1,5	40	20,4±1,7	45	17,0±1,3**	28,6
Микрококк	10,2±0,6	70	26,5±1,9*	85	27,4±0,8	70	18,9±1,8**	50
Ногем.стрептококк	5,3±0,4	25	28,9±1,1*	35	28,3±2,3	30	26,0±1,4	7,1
Дифтероид	8,4±0,8	35	28,3±1,0*	65	21,1±1,5**	55	20,3±1,8**	50
Актиномитсет	-	0	17,6±0,5	25	21,4±0,9**	25	13,2±1,2**	28,6
Кандида авлоди	4,5±0,7	15	20,0±1,2*	50	19,9±1,9	55	27,5±1,0**	71,4
Ичак таёқчаси	-	0	19,0±2,0	15	21,3±4,7	15	23,6±1,7**	35,7

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат билан солиштирганда ишонарли фарқ мавжудлиги ($P < 0,05$); **- асосий гуруҳлар орасидаги ишонарли фарқ ($P < 0,05$).

3.7-жадвалдан кўришимиз мумкинки, эубиотиклар билан даволаш курси охирида терининг умумий ифлосланиши ва унинг индивидуал кўрсаткичлари, шу жумладан терида асосий йирингли жараёнларга сабаб бўлувчи тилларанг ($10,0 \pm 0,8$ КХҚБ/см², $P < 0,05$) ва эпидермал ($18,1 \pm 0,9$ КХҚБ/см², $P < 0,05$) стафилококк микдорлари даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 1,5 мартага пасайган. Ногемолитик ва А гуруҳдаги стрептококклар микдори стандарт даволашдаги кўрсаткичларга нисбатан 1,2 мартагача камайди. Тери йирингли инфекцияларини келтириб чиқарувчи бошқа вакиллардан актиномицетлар микдори $13,2 \pm 1,2$ КХҚБ/см² гача камайган бўлса, Кандида авлоди замбуруғлари ($27,5 \pm 1,0$ КХҚБ/см²), ва ичак таёкчалари сони ($23,6 \pm 1,7$ КХҚБ/см²) 1,3 тага кўтарилди.

Тилларанг стафилококкларнинг баъзи култураларида патогенлик омиллари мажмуасини ишлаб чиқариш қобиляти сақланиб қолди, аммо уларнинг микдори стандарт қийматлардан ошмади. Кандида замбуруғларнинг 25 тасидан фақат 8 таси (32%) псевдомитселий ҳосил қилиш қобилятига эга эканлиги аниқланди.

Буларнинг барчаси ҚД билан оғриган беморларнинг микрофлорасининг нафақат микдорий, балки сифат таркибига нисбатан қўлланиладиган препаратнинг юқори самарадорлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Баъзи тадқиқотчилар [15,106,107,108] маълумотларига кўра, нормал ичак микрофлораси иммунитет тизимининг ишлашига сезиларли таъсир кўрсатади. Бизнинг ишимизда эубиотик препаратларнинг ичак микробиотаси коррекциясидан кейинги таъсирини ўрганиш вазифаси туғилди. Бундай дориаларнинг терапевтик таъсири бифидобактериялар ва лактобактерияларнинг оппортунистик ва патоген флорага антагонистик таъсир кўрсатиш қобиляти, шунингдек кислотали муҳит ва витамин ҳосил қилувчи фаоллиги билан боғлиқлиги бизга маълум. Ушбу микробларнинг иммунитет тизимига таъсир қилиш қобиляти ҳақидаги савол ҳалигача ўзининг тўлиқ ечимини топгани йўқ.

Ичак микробиотасининг иммунитет реакциясига рағбатлантирувчи таъсири кўплаб тадқиқотчилар томонидан қайд этилган, хусусан 1992 йилда Русь ва ҳаммуаллифлари томонидан “антибиотиклар ва кимётерапия” журналининг 12-сонида чоп қилинган мақола эътиборимизни тортди. Унга кўра ичак микробиотасининг аухтохтон вакиллари Пеер пилакчалари каби антигенга сезгир хужайралар клонларининг ҳосил бўлишини рағбатлантиради ва уларнинг дифференциациясини келтириб чиқаради, натижада IgA синтези кучаяди. Муаллиф юқумли касалликларга қарши резистентлик шаклланишини носпецифик иммунитетнинг антигенга боғлиқ бўлмаган стимуляция билан изоҳлайди.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, муаммоимизни ҳал қилиш учун диабет билан оғриган беморларда ичак микробиотасини биокоррекцияси билан параллел равишда иммунологик кўрсаткичлар таҳлилини ўтказдик (3.8 - жадвал).

3.8-жадвал.

1 тип қандли диабет билан оғриган беморларда биокоррекциядан кейинги иммун тизимининг кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=20	Қабул қилинганда n=30	Биокоррекциядан кейин n=14
СД ₃ , %	65,2±1,6	43,7±1,8*	53,3±2,2**
СД ₄ , %	36,0±1,1	24,1±1,1*	26,6±1,5
СД ₈ , %	19,0±0,7	11,2±0,4*	13,3±0,9
СД ₁₉ , %	19,2±0,1	24,2±0,7*	21,1±1,3
О – лимфотсит, %	15,6±2,1	32,3±1,6*	25,6±1,4**
IgA, г/л	1,6±0,2	2,54±0,13*	2,01±0,1
IgM, г/л	0,98±0,2	1,27±0,1	1,2±0,1
IgG, г/л	12,7±0,7	10,5±0,4	10,7±0,5
НФФ %	59,1±1,8	46,3±1,2*	50,4±2,1

Лизоцим фаоллиги, мг%	27,4±2,3	13,2±0,6*	17,2±1,2
ИРИ	1,8±0,1	2,06±0,1	2,06±0,2

Изох: n—текширилган беморлар сони; *- назорат билан солиштирганда ишонарли фарқ мавжудлиги ($P<0,05$); **- асосий гуруҳлар орасидаги ($P<0,05$) ишонарли фарқ.

Шундай қилиб, 1 тип диабет билан оғриган беморларда СД₃ сони 53,3±2,0 ($P<0,05$) гача кўтарилди, ҳолбуки эубиотиксиз анъанавий даволанишни олган беморлар гуруҳида бу кўрсаткичлар 43,7±1,8 ни ташкил этган эди ($P<0,05$). СД₄ ва СД₈ сони 1 типда 26,6±1,5 ва 13,3±0,9 ($P<0,05$) гача ошди. В-лимфоцитлар таркибининг ва қондаги иммуноглобулинлар миқдорининг пасайиши кузатилди, аммо ўрганилган кўрсаткичлар назорат қийматига етиб бормади. Нейтрофиллар фагоцитар фаоллиги (50,4±2,1) ва лизоцим (17,2±1,2) фаоллигининг ошиши бирламчи носпециффик иммун жавоб реакцияларининг яхшиланганлигидан дарак беради.

Анъанавий даволаш билан таққослаганда, эубиотиклар билан даволашдан кейин олинган натижалар қуйидагиларни кўрсатди: ҳужайравий ва гуморал иммунитетнинг деярли барча кўрсаткичлари, шунингдек, ўзига хос бўлмаган қаршилик кўрсаткичлари эубиотикларни қабул қилмаган беморларда норматив кўрсаткичлардан сезиларли даражада узоқлашган. Эубиотик қабул қилгандан сўнг иммунологик кўрсаткичларнинг бироз яхшиланганлиги таҳлил натижаларида асосланди.

IV БОБ. 2 ТИП ҚАНДЛИ ДИАБЕТ КАСАЛЛИГИДА ИММУН СИСТЕМАСИ, ИЧАК ВА ТЕРИ МИКРОБИОТАСИ

Сўнгги йиллардаги маълумотларга асосланган бўлсак ҚД билан касалланган беморларнинг 90% қисми 2 тип диабетдан азият чекади. Бу эса юрак қон томир касалликларига чалиниш хавфини 4 баробаргача, семизликка мойилликни 7 баробаргача оширади. Ўз навбатида ушбу хасталик ичак микробиотаси ва иммун тизимида ҳам ўзига хос анормал ҳолатларнинг ривожланишига сабаб бўлиши тадқиқот давомида тўпланган адабиётлар шарҳида ҳам баён қилинди. Монографиянинг IV бобида шахсий изланиш натижаларини давом эттириб, 2 тип ҚД билан касалланган беморларнинг тери ва ичак микробиотаси, дисбиоз ва организмнинг иммун ҳолати, ичак микробиотасини биокоррекциялашнинг 2 тип ҚДда ўзига хослиги ёритилган.

§4.1. 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда ичак ва тери микрофлорасининг микдорий хусусиятлари ва патогенлик омиллари

Қандли диабет билан оғриган беморларнинг ҳазм тизимидаги бузилишлар дисбиознинг ривожланиши билан бирга иммун ҳолатидаги ўзгаришларга ҳам олиб келиши тадқиқотнинг III бобида маълум маънода ўз исботини топди. Кўпинча, иккиламчи пайдо бўлган дисбиоз ҳолати нозологик мустақилликка эга бўлиб, беморларда субъектив белгиларнинг ошишига ва асосий касалликни даволашда бирмунча мураккабликларга сабаб бўлади. Дисбиоз ташхисотини асослаш учун биз, анаэроб ассоциациядаги эубиотик микробиота вакиллари – бифидобактериялар ва лактобактерияларни, аэроб ассоциациядан эса энтеробактериялар, кокксимон микрофлора ва Кандида авлоди замбуруғларини ҳисобга олдик.

4.1-жадвалдан кўриниб турибдики, ҚД билан касалланган беморлар ичак микробиотасида анаэроб бактерияларнинг умумий сони $8,57 \pm 0,16$ гача камайиши, биринчи навбатда, бифидобактериялар микдорининг 1,5 мартага камайиши ($6,63 \pm 0,35$ КҲҚБ/г) ($P < 0,05$) ҳисобига ҳам содир бўлди. Беморлар

нажасидаги лактобактериялар сонининг ҳам нормага нисбатан 1,1 мартага камайиши аниқланди ва ўртача $6,66 \pm 0,29$ Лг КХҚБ/г миқдорда қайд этилди.

4.1-жадвал.

2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда ичак микробиотасининг миқдорий ҳолати (М+м)

Микроорганизмлар	1г нажасдаги микроорганизмлар сони (лг БХҚБ/г)		
	Назорат n=20	Қабул қилинганда n=49	Ст. даврдан кейин n=27
Анаэр. ум. миқдори	$10,18 \pm 0,25$	$8,57 \pm 0,16^*$	$7,93 \pm 0,22$
Бифидобактериялар	$9,71 \pm 0,41$	$6,63 \pm 0,35^*$	$5,55 \pm 0,36$
Лактобактериялар	$7,35 \pm 0,52$	$6,66 \pm 0,29$	$6,69 \pm 0,39$
Анаэроб кокклар	$0,75 \pm 0,02$	$3,67 \pm 0,33^*$	$3,7 \pm 0,26$
Аэроб.ум. миқдори	$7,31 \pm 0,30$	$8,51 \pm 0,11$	$7,78 \pm 0,24^{**}$
E.coli (ЛМ)	$7,22 \pm 0,11$	$6,32 \pm 0,33^*$	$6,02 \pm 0,56$
E.coli (ЛС)	$1,52 \pm 0,3$	$5,36 \pm 0,35^*$	$5,22 \pm 0,62$
Гемолитик E.coli	$1,44 \pm 0,4$	$2,30 \pm 0,27^*$	$3,10 \pm 0,2$
Протейлар	$2,15 \pm 0,2$	$4,39 \pm 0,04^*$	$4,33 \pm 0,2$
Клебсиеллалар	$0,58 \pm 0,03$	$3,2 \pm 0,42^*$	$3,2 \pm 0,52$
Ситробактерлар	$0,48 \pm 0,05$	$3,6 \pm 0,34^*$	$4,0 \pm 0,3$
“Д” гуруҳ стрептококклар	$6,42 \pm 0,32$	$5,8 \pm 0,35$	$4,69 \pm 0,49$
шундан гем. Стрептококк	$1,17 \pm 0,2$	$2,17 \pm 0,27^*$	$2,5 \pm 0,5$
Стафилококклар	$4,71 \pm 0,02$	$5,15 \pm 0,27$	$5,42 \pm 0,44$
Дифтероидлар	0	$2,7 \pm 0,4$	$3,0 \pm 0,5$
Актиномитсетлар	$0,42 \pm 0,01$	$3,0 \pm 0,51^*$	$3,2 \pm 0,3$
Candida spp.	$2,82 \pm 0,42$	$5,05 \pm 0,29^*$	$5,11 \pm 0,44$

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат билан солиштирганда ишонарли фарқ мавжудлиги ($P < 0,05$); **- асосий гуруҳлар орасидаги ишонарли фарқ ($P < 0,05$).

Энг кўп ва муҳими бифидобактериялар гуруҳининг миқдорий етишмовчилиги ва лактобактериялар миқдорий кўрсаткичининг пасайиши

тананинг иммунитет тизимининг ёшга боғлиқ пасайиши ёки оғиз орқали гипогликемик дориларни қўллаш билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу йўғон ичакдаги аэроб ассоциациялар ортиши, улар таркибида ШПМлар (протей ва бошқ.) кўпайиши билан содир бўлишига олиб келади. Аэроб микроорганизмларнинг кўпайиши, биринчи навбатда, 2-тур диабет билан оғриган беморларнинг катта қисмида нормал ичак таёқчалари микдорининг 1,2 баробар камайиши асносида, биологик хусусиятлари ўзгарган *E.coli* штаммларининг (гемолизловчи *E.coli* – 2,2 марта, лактоза салбий *E.coli* – 3,4 мартага ортган) юқори микдори мавжудлигида намоён бўлди.

Коккларни ўрганиш –гемолитик стафилококклар сони $Lg\ 5,15 \pm 0,27$ г КХҚБ, ва гемолитик стрептококклар сонининг $2,17 \pm 0,27\ Lg$ КХҚБ/г гача, анаэроб кокклар сонининг $3,67 \pm 0,33\ Lg$ КХҚБ/г гача кўпайиш тенденцияси аниқланди ($P < 0,05$).

Candida spp. авлодининг ачитувчи замбуруғларга ўхшаш штаммлари сонининг $5,05 \pm 0,29\ Lg$ КХҚБ/г ($P < 0,05$) гача, яъни меъёрдан 1,8 мартага кўпайиши (соғлом одамларда $2,82 \pm 0,42\ Lg$ КХҚБ/г) актиномитсетлар, Клебсиелла, Цитробактер каби бактериал штаммлар пайдо бўлиши билан тавсифланади.

Шундай қилиб, 2 тип диабет билан оғриган барча текширилган беморларда ЛМ, гемолитик ичак таёқчаси ва Кандида замбуруғларининг кескин кўпайиши билан бирга бифидобактерияларнинг етишмаслиги билан тавсифланган ичак дисбиози аниқланди. Анъанавий даволашдан сўнг олиб борилган ичак микробиотаси ҳолатини ўрганиш натижаларида микробиоценозда аэробларнинг умумий сони ортишидан ташқари ҳеч қандай ўзгаришлар аниқланмади (4.1-жадвалга қаранг).

Бактериологик тадқиқотда ичак гуруҳидаги бактерияларни сифатий кўрсаткичлари таҳлили 1 тип ҚД да аниқланган кўрсаткичлардан деярли фарқ қилмади. Анаэроб флора асосий вакили -бифидобактерияларни ажратиб олиш нисбати 91,8%, анаэроб кокклар нисбати 37% (назорат гуруҳига нисбатан 1,8 марта юқори) беморларда аниқланди. ЛМ ичак таёқчалари назорат

гуруҳидагиларнинг барчасида (100%), стационарга қабул қилинганларни 95,9% ва стандарт даволанишдан кейинги ҳолатдаги беморларнинг 85,2% да учради. ЛС ва гемолитик ичак таёқчалари сифат кўрсаткичлари, стационарга қабул қилинганда мос равишда 75,5% ва 69,4% стационар даводан кейин 70,4% ва 66,7% аниқланди (4.2-жадвал). Ичак таёқчалари гуруҳида асосий фарқланиш қабулдаги таҳлилларда ЛС *E.coli* ажратилишининг 1 тип қандли диабетдаги худди шу кўрсаткичдан 1,2 мартага пастлиги бўлди.

4.2-жадвал.

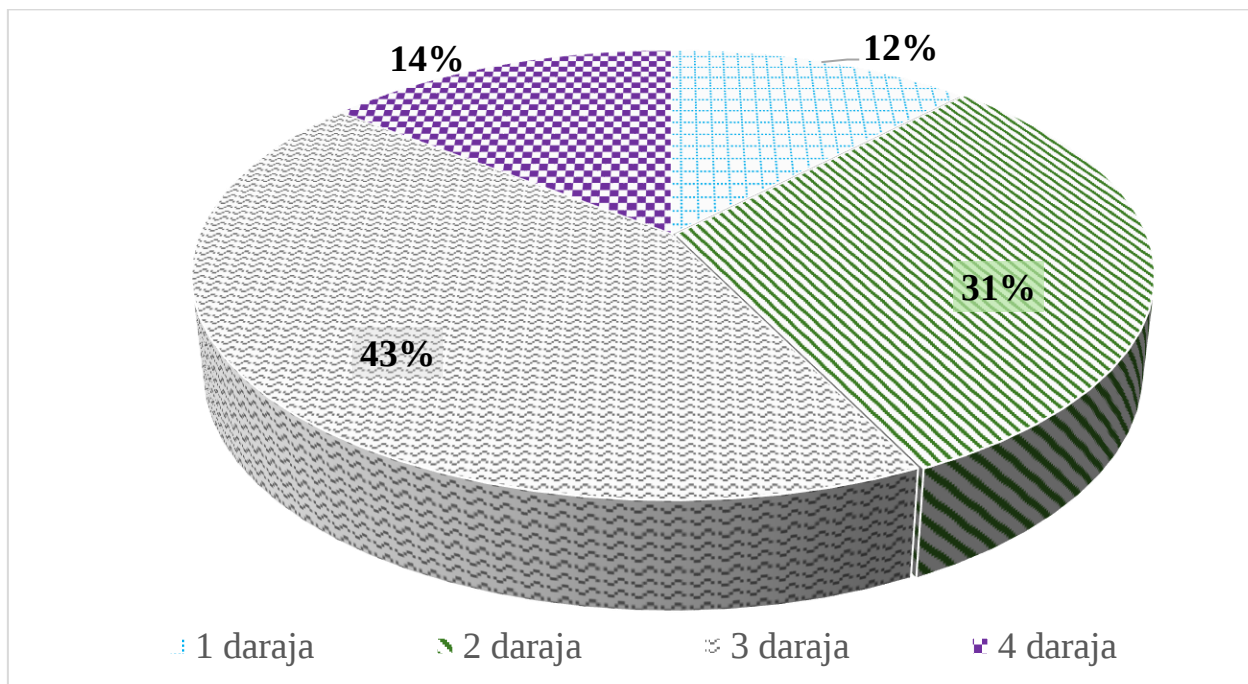
**2-тоифа диабет билан оғриган беморларнинг ичакларида
микроорганизмларнинг учраши**

Микроорганизмлар	Микроорганизмларни учраши					
	Назорат n=20		Қабул қилинганда n=49		Ст. даводан кейин n=27	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Бифидобактериялар	19	95	45	91,8	25	92,6
Лактобактериялар	19	95	47	95,9	26	96,2
Анаэроб кокклар	4	20	18	36,7	10	37
<i>E.coli</i> (ЛМ)	20	100	47	95,9	23	85,2
<i>E.coli</i> (ЛС)	2	10	37	75,5	19	70,4
Гемолитик <i>E.coli</i>	2	10	34	69,4	18	66,7
Протейалар	8	40	42	85,7	23	85,2
Клебсиеллалар	2	10	8	16,3	4	14,8
Цитробактерлар	0	-	16	32,6	9	33,3
“Д” гуруҳ стрептококклар	18	90	43	87,7	22	81,4
шундан гем. Стрептококк	3	15	29	59,1	16	59,2
Стафилококклар	17	85,0	45	91,8	24	88,8
Дифтероидлар	0	-	9	18,4	6	22,2
Актиномитсетлар	1	5	6	12,2	4	14,8
<i>Candida spp.</i>	3	15,0	44	89,7	25	92,6

Шунингдек, 1 тип диабет билан қиёсланганда 2 тип диабетда патоген клелбсиеллаларни ажратиб олиш кўрсаткичлари стационар даводан кейин нисбатан камайди, актинамицетлар учрашида ҳам сезиларли фарқлар кузатилди.

Бинобарин, 2 тип диабет билан оғриган беморларда гликемияни камайтиришга қаратилган стандарт даволаш ҳам ичак дисбиозини бартараф этмайди. Текширилаётган беморларда метаболик жараёнларда фаол иштирок этадиган микроорганизмларнинг потенциал патоген штаммларининг ичакларида сақланиб қолиши билан бирга келадиган диспептик синдром ва метеоризмнинг мавжудлиги ичак микробиоценозини тиклашга қаратилган даволаш усуллари кўллаш зарурлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, 2 тип диабетга чалинган деярли барча беморларда турли даражадаги ичак дисбиози мавжуд. Шу билан бирга, I даражадаги дисбиоз беморларнинг атиги 12,2% да қайд этилган, 30,6% ва 42,9% беморларда II ва III даражали дисбиоз юзага келди ва беморларнинг 14,3% IV даражали дисбиозга эга эканлиги аниқланди (4.1-расм).



4.1-расм. 2 тип ҚД билан оғриган беморларда дисбиоз даражаси
(Н.М.Грачева бўйича).

Бу беморлар қорин дам бўлиши, метеоризм ва ичак бўйлаб оғриқлардан кўп шикоят қилишлари тасдиқланади. Кузатишлар шуни кўрсатадики, анъанавий терапия қонда қанд миқдорини камайтириш ва ҳужайра метаболизми жараёнларини яхшилашга қаратилган ва ичак дисбиозини бартараф этмайди.

Адабиётларда инсон танасининг турли қисмларида аутофлорадаги ўзгаришларнинг синхронлиги ҳақида маълумотлар мавжуд. Олимлар аутофлора микробларининг, хусусан, тери микрофлорасининг миқдори ва сифати умумий кўрсаткич эканлигини таъкидлайдилар. Тананинг реактивлиги, унинг саломатлиги инфекцияга қарши чидамлилиқнинг умумий ҳолатини тавсифлайди. Тери аутофлорасининг табиатига асосланиб, касалликдан олдинги ҳолатни ташхислаш мумкин.

Бироқ, диабетга чалинган беморларда тери ва ичак аутофлораси ўртасидаги муносабатлар адабиётда етарли даражада ёритилмаган. Шунга асосланиб, биз ичак дисбиозини билан бирга келадиган 2 тип ҚД билан оғриган беморларда тери микрофлорасини параллел равишда ўргандик.

Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, (4.3-жадвал) бифидобактерияларнинг сезиларли даражада етишмаслиги ва факультатив микроорганизмлар гуруҳи миқдорининг ортиши билан боғлиқ ичак микробиотасининг бузилиши барча ҳолатларда терида микроблар умумий сонининг кўпайиши билан бирга келишини биланнинг ички юзасидан олинган суртмалар тасдиқлади.

4.3-жадвал.

2 тип диабет билан оғриган беморларда терининг микробиал манзараси ($M \pm m$)

Микроорганизмлар	Микроблар миқдори, КХҚБ/1см тери ва уларнинг учраши					
	Соғлом n=20		Қабул қилинганда n=20		Ст. даврдан кейин n=20	
	КХҚБ	%	КХҚБ	%	КХҚБ	%

Тилларанг стафилококк	-	0	11,6±1,1	76,2	11,7±0,8	80,9
Эпидермал стафилококк	12,4±1,4	100	40,7±1,8*	100	41,6±1,7	100
А гуруҳ стрептококк	-	0	14,7±1,4	66,6	16,1±1,1	71,4
Микрококк	10,2±0,6	70	25,6±1,3*	95,2	26,3±1,5	90,5
Ногем.стрептококк	5,3±0,4	25	14,7±1,1*	66,6	15,9±1,3	66,6
Дифтероид	8,4±0,8	35	21,3±1,1*	71,4	19,8±1,1**	66,6
Актиномитсет	-	0	13,4±1,7	38,1	17,1±1,5**	33,3
Кандида авлоди	4,5±0,7	15	20,3±1,4*	61,9	19,6±1,1	66,6
Ичак таёқчаси	-	0	11,1±1,8	28,6	12,7±2,4	28,6

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат билан солиштирганда ишонарли фарк мавжудлиги ($P<0,05$); **- асосий гуруҳлар орасидаги ($P<0,05$) ишонарли фарк.

Микробларнинг микдорий таркибини ўрганишда тери аллохтон микрофлорасига хос микроорганизмлар турларининг пайдо бўлишига эътибор қаратилди, масалан, *Staphylococcus aureus*, А гуруҳи стрептококклари, ичак таёқчалари, актиномицетлар, уларнинг сони мос равишда $11,6\pm1,1$, $14,7\pm1,4$ ва $11,1\pm1,8$, $13,4\pm1,7$ КХҚБ/см² учради. Эпидермал стафилококклар сони $40,7\pm1,8$ КХҚБ/см² аниқланиб, нормадан ($12,4\pm2,4$ КХҚБ/см²) 3 мартага ошганлиги, Кандида авлодининг замбуруғлари $20,3\pm1,4$ КХҚБ/см², меъёрий микдордан 4,5 баробар юқорилиги аниқланди. Анъанавий даволанишдан сўнг, бу кўрсаткичларнинг ҳеч бири сезиларли даражада ўзгармади.

Шундай қилиб, 2 тип диабет билан оғриган беморларда терининг микробиал кўрсаткичларида сезиларли бузилишлар мавжуд бўлиб, улар анъанавий даволанишдан кейин тикланмайди. Кўриниб турибдики, терининг ифлосланишининг кучайиши, ичак таркибидаги бифидобактерияларнинг етишмаслиги натижасида тананинг ўзига хос бўлмаган ҳимоя омиллари пасайганида кузатилади, бу эса ШПМ сонининг тўсқинликсиз кўпайишига олиб келади. Олинган натижалар ичак ва терининг бузилган микробиотасидан келиб чиқадиган потенциал хавфни ва клиникада диабет билан оғриган

беморларда ўтказиладиган анъанавий терапия ёрдамида бу ўзгаришларни бартараф этишнинг иложи йўқлигини кўрсатади. Юқорида айтилганларнинг барчаси эубиотиклар ёрдамида ичак микробиотасини биокоррекция қилишнинг самарали схемаларини ишлаб чиқиш зарурлигини тақозо этади.

ШПМ патогенлигининг белгиларидан бири уларнинг агрессив омилларини ишлаб чиқариш қобилятидир. Шу сабабли, ишимизнинг кейинги босқичи 2 тип диабет билан оғриган беморларнинг ичакларидан ажратилган микроорганизмлар томонидан патогенлик омиллари мажмуасини ишлаб чиқариш қобилятини ўрганиш бўлди.

Олинган маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларнинг нажасидан ажратилган микроорганизмлар штаммлари назорат гуруҳига қараганда патогенлик омиллари комплексини ишлаб чиқариш қобиляти юқори. Ажратиб олинган микроб штаммларнинг гемолитик фаоллиги умуман олганда сезиларли даражада ўзгарган, 2 тип диабет билан оғриган беморларда бу кўрсаткич назорат гуруҳига қараганда анча юқори эди. Энг юқори фаоллик стафилококк штаммларининг 45%да, стрептококкларнинг 22% штаммида ва ичак таёқчаси штаммларининг 23,8% да кузатилди. Беморларнинг ичакларидан ажратилган стафилококк штаммларида плазмакоагулаза ишлаб чиқариш қобиляти назорат гуруҳидан 2 баробар ошди. Беморларнинг нажасидан ажратилган стафилококк штаммларида лецитиназа фаоллиги одатда назорат кўрсаткичларидан 2,1 баравар юқори эди. Фибринолитик фаоллик фақат биз ўрганган стафилококк штаммларида қайд этилган ва қандли диабет билан оғриган беморларда у соғломларга қараганда юқори бўлган. 45 та изоляция қилинган стафилококк культураларининг 10 та (22,2%) штаммлари гиалуронидаза фаоллигига эга эканлиги аниқланди.

Кандида авлодининг ачитқисимон замбуруғларининг 46 та штаммидан 12 таси (26,1%) псевдомитселий ҳосил қилиш қобилятига эга эди. Анъанавий даволанишдан сўнг беморлардан ажратилган микроорганизм штаммларининг ферментатив фаоллигини ўрганиш шуни кўрсатдики, уларнинг барчаси

кўрсатилган патогенлик омилларини фаол равишда ишлаб чиқаришда давом этди.

Шундай қилиб, бизнинг натижаларимизга кўра, 2 тип қандли диабет билан оғриган беморлардан ажратилган микроорганизмлар штаммлари соғлом одамлардан ажратилган шу турдаги штаммларга қараганда кўпроқ патогенлик омиллари мажмуасини ҳосил қилган. Худди шу тенденция клиникада ўтказилган даволанишдан кейин текширилган беморлардан ажратилган штаммларда ҳам давом этди. Юқорида айтилганларнинг барчаси 2 тип диабет билан оғриган беморларда ичак микробиотасида патогенлик омилларини ишлаб чиқарувчи микроорганизмлар сони кўпаяди деган хулосага келишимизга имкон беради.

§4.2. 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда хужайравий ва гуморал иммунитетининг ҳолати

Ҳозирги вақтда ҚДнинг клиник кечиши иммун тизимининг функционал ҳолатига боғлиқлиги ҳақида маълумотлар жуда кўп. III бобда 2 тип ҚДли беморларда иммун тизим ҳолати ҳақида маълум янгиликларни ёритиб ўтдик. Ушбу бўлимда хужайравий ва гуморал иммунитет кўрсаткичларини, шунингдек, 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда специфик ва носпецифик иммун жавоб ҳолатини ўрганиш натижалари келтирилган. Шунингдек, ҚДда организм иммун тизимининг CD_3 ва CD_{19} тартибга солувчи субпопуляциялари (CD_4 ва CD_8) кўрсаткичлари, О-лимфоцитлар (табиий киллерлар) ва иммунорегуляция индексининг (CD_4/CD_8) нисбий кўрсаткичлари кўрсатилган (4.4 - жадвал).

4.4-жадвал.

Қандли диабетга қарши стандарт даволанишдан кейин 2 тип диабет билан оғриган беморларда иммун тизим кўрсаткичлари динамикаси

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=20	Қабул қилинганда n=20	Ст. даводан кейин n=20
--------------	------------------------	-----------------------------	---------------------------

СД ₃ , %	65,2±1,6	44,3±1,9*	46,0±1,8
СД ₄ , %	36,0±1,1	28,2±1,4*	28,1±1,2
СД ₈ , %	19,0±0,7	14,1±0,7*	14,4±1,1
СД ₁₉ , %	19,2±0,1	24,6±1,0*	23,7±1,4
О – лимфоцит, %	15,6±2,1	31,1±1,8*	30,3±1,4
IgA, г/л	1,6±0,2	2,14±0,1*	2,04±0,1
IgM, г/л	0,98±0,2	1,55±0,1*	1,49±0,11
IgG, г/л	12,7±0,7	19,9±1,1*	18,1±1,85
НФФ %	59,1±1,8	44,2±1,7*	45,0±2,5
Лизоцим фаоллиги, мг%	27,4±2,3	12,2±0,6*	14,7±1,07
ИРИ	1,8±0,1	2,10±0,2	2,0±0,1

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат гуруҳи билан солиштирганда ишонарли фарқ мавжудлиги ($P<0,05$);

Даволашдан олдин беморларда ўтказилган текширув иммун гомеостазда кўп йўналишли ўзгаришларни аниқлади. Бу кўпроқ специфик бўлмаган қаршилиқ ва ҳужайра иммунитетига ва камроқ даражада гуморал иммунитетга тегишли бўлди.

Шундай қилиб, диабетнинг декомпенсацияси даврида барча беморларда СД₃ нинг нисбий кўрсаткичлари 44,3±1,9% ($P < 0,05$)га тенг бўлиб, назорат гуруҳидаги 65,2±1,6% кўрсаткичдан 1,4 марта пасайди. Стандарт даволашдан сўнг уларнинг миқдори 46,0±1,8% гача кўтарилди, аммо фарқлар сезиларли эмас эди. Умуман олганда, бу кўрсаткичлар пасайганлигича қолди, шунинг учун айтишимиз мумкинки, ҚД учун компенсация уларнинг нормаллашуви билан бирга бўлмади.

СД₈ лимфоцитларнинг миқдорий таркибини ўрганишда улар 14,1±0,7% га камайганлиги аниқланди, меъёр эса 19,0±0,7% ($p<0,05$), яъни бунда ҳам СД₃ каби 1,4 мартага пасайиш бор. Даволаш курсидан сўнг ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўсиши тенденцияси кузатилди, аммо улар ишончсиз бўлиб, назорат гуруҳидаги каби кўрсаткичларга тенглашмади. СД₄ лимфоцитларнинг

нисбий сони ҳам 1,3 баравар камайди, лекин даволанишдан кейин ўзгариш аниқланмади.

Буларнинг барчаси ИРИнинг $2,1 \pm 0,2\%$ гача ўзгаришига таъсир кўрсатди, СД₄ тананинг антиген бириктириш хусусияти билан иммунитетни оширишга кодир ва СД₈ иммунитет реакциясининг давомийлиги ва интенсивлигини назорат қилади, Т – лимфоцитларнинг хужайра субпопуляцияси мувозанатини маълум даражада тартибга солишни таъминлайди, ҚД билан оғриган беморларда иммунитетни тартибга солишдаги нуқсон, эҳтимол инсулин етишмовчилиги билан изоҳланади. Шу сабабли, СД₄ хужайраларнинг аниқланган пасайиши тананинг химоя реакциясининг заифлашишини исботлайди.

Маълумки, СД₁₉ лимфоцитлар СД₃ билан бирга тананинг иммун реакцияларида муҳим рол ўйнайди. СД₁₉ сонининг $24,6 \pm 1,0\%$ гача кўтарилиши ичак ва тери микробиотасида ШПМ миқдори ошишига реактив жавобни акс эттиради. Бунинг билвосита тасдиғи IgA нинг $2,14 \pm 0,1$ г/л гача ва IgG нинг $19,9 \pm 1,1$ г/л га сезиларли даражада ошиши ҳисобланади. Ушбу тенденция анъанавий даволанишдан кейин ҳам сақланиб қолди. Беморлар ва назорат гуруҳидаги соғлом одамлар ўртасида IgM даражасидаги фарқ сезиларли эмас эди. Шуни ҳам таъкидлаш керакки, беморларнинг қонида 0-лимфоцитлар миқдори 2 баробар кўпайган. Бу, эҳтимол, СД₃ нинг камайиши туфайли содир бўлади ва аутоиммун жараёнлар ривожланишига шароит яратади.

Шундай қилиб, олинган иммунограммаларга асосланиб, биз 2 тип диабет билан оғриган беморларда СД₃ хужайраларнинг нисбий кўрсаткичларининг пасайиши, ИРИнинг пасайиши ва СД₁₉ сонининг ҳамда зардобда кўпроқ даражада IgG, IgA концентрациясининг ошиши билан хужайравий иммун жавобда чуқур ўзгаришлар мавжуд, деган хулосага келишимиз мумкин.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи номахсус химоя омиллари - НФФ ва қон зардобдаги лизоцим концентрациясини ўрганиш бўлди. ҚДда, айниқса, декомпенсация даврида фагоцитоз фаоллиги пасаяди. Бунинг

тадқиқотларимиз ҳам тасдиқлади. 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда НФА нормаси $59,1 \pm 1,8\%$ бўлган ҳолатда, беморларда $44,2 \pm 1,7\%$ ($P < 0,05$) ни ташкил этди. Лизоцимнинг концентрацияси беморларда $12,6 \pm 0,6$ мг% гача аниқланиб, ($P < 0,05$) нормадан ($27,4 \pm 2,3$ мг%) 2,2 баробар паст нисбатни ташкил этди. Стандарт даволашдан кейинги таҳлилда ҳам бу кўрсаткичлар сезиларли даражада ўзгармади.

Бу ҳолатда, декомпенсация босқичида 2 тип ҚД билан оғриган беморларда хужайравий иммунитет танқислиги ҳолати, дисиммуноглобулинемия, НФФ ва лизоцимнинг пасайиши кузатилади. Стандарт даволанишдан сўнг баъзи иммунограмма кўрсаткичлари бироз яхшиланди, аммо назорат гуруҳи даражасидаги кўрсаткичларга етиб бормади.

Клиник ва лаборатор тадқиқот натижалари турли патологик шароитларда иммун бузилиш ҳолати ва ичак дисбиози ўртасида маълум бир параллеллик мавжудлигини кўрсатади. Буни ҳисобга олиб, ичак дисбиози даражасига қараб иммун тизимининг ҳолатини ҳам аниқладик (4.5-жадвал).

4.5-жадвал.

Ичак дисбиози даражасига қараб 2 тип диабет билан оғриган беморларда иммун тизимининг кўрсаткичлари ($M \pm m$)

Кўрсаткичлар	Норма n=20	I n=6	II n=6	III n=11	IV n=7
СД ₃ , %	$65,2 \pm 1,6$	$55,3 \pm 3,1^*$	$51,37 \pm 3,6^{**}$	$42,1 \pm 1,8^{**}$	$32,4 \pm 2,8$
СД ₄ , %	$36,0 \pm 1,1$	$35,2 \pm 2,5$	$32,7 \pm 1,8$	$26,5 \pm 1,6^{**}$	$21,1 \pm 3,0$
СД ₈ , %	$19,0 \pm 0,7$	$16,3 \pm 2,0$	$15,2 \pm 1,9$	$13,8 \pm 1,1$	$11,6 \pm 1,0$
СД ₁₉ , %	$19,2 \pm 0,1$	$21,3 \pm 2,1$	$22,3 \pm 1,0$	$25,1 \pm 1,4$	$28,6 \pm 2,3^{**}$
О - лимфоцит, %	$15,6 \pm 2,1$	$23,3 \pm 2,3^*$	$26,3 \pm 4,6$	$32,8 \pm 2,2^{**}$	$39,0 \pm 3,6^{**}$
IgA, г/л	$1,6 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,1$	$1,96 \pm 0,1$	$2,25 \pm 0,1^{**}$	$2,36 \pm 0,1^{**}$
IgM, г/л	$0,98 \pm 0,2$	$1,78 \pm 0,2^*$	$1,4 \pm 0,1$	$1,51 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1^{**}$
IgG, г/л	$12,7 \pm 0,7$	$13,2 \pm 0,6$	$19,95 \pm 0,8^{**}$	$20,8 \pm 1,4^{**}$	$24,0 \pm 1,4^{**}$

НФФ %	59,1±1,8	54,2±1,3*	51,8±2,5	41,5±1,8**	33,4±1,6**
Лизоцим активлиги, мг%	27,4±2,3	13,2±2,1*	14,8±1,2	11,1±0,5	10,7±0,9**
ИРИ	1,8±0,1	2,3±0,7	2,28±0,3	1,98±0,2	1,94±0,4

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат гуруҳи билан солиштирганда ишонарли фарқ ($P<0,05$) мавжудлиги; И гуруҳдан ишонарли фарқ ($P<0,05$).

Жадвалдан кўриниб турибдики, III, IV даражали ичак дисбиози Т-иммун тизимининг янада аниқ сони билан тавсифланган. Таҳлилларда СД₃ лимфоцитлар миқдори III даража дисбиозда - $42,1 \pm 1,8$ ва IV даража дисбиозда - $32,4 \pm 2,8\%$ гача, СД₄ лимфотситлар III даража дисбиозда - $26,5 \pm 1,6$, IV даража дисбиозда - $21,1 \pm 3,0\%$ гача камайди. СД₈ хужайралар миқдори III ва IV даражали ичак дисбиози билан оғриган беморлар учун мос равишда $13,8 \pm 1,1$ ва $11,6 \pm 1,0\%$ ни ташкил этди, СД₄ ва СД₈ лимфотситлар миқдори I ва II даражали дисбиозларда назорат гуруҳидан сезиларли даражада фарқ қилмади лекин ИРИ нинг $2,3 \pm 0,7$ ва $2,3 \pm 0,3$ га ошишига таъсири қилди.

Маълумки, фагоцитлар фаоллиги ва лизоцим даражаси ҳам нормал, ҳам патологик микроорганизмларга анча осон таъсир қилади. Бу қоида бизнинг кузатишларимиз билан ҳам тасдиқланади. Хужайравий ва гуморал иммунитетга нисбатан кичик даражадаги ўзгаришлар аниқланган, I даража ичак дисбиози бўлган беморларда лизоцимнинг фаоллиги деярли 2 баравар, НФФ $54,2 \pm 1,3\%$ гача (норма - $59,1 \pm 1,8$) камайди ($P < 0,05$).

СД₁₉ миқдори барча гуруҳлардаги беморларда кўпайди, аммо III - IV даражали ичак дисбиози аниқланган беморларда бу сезиларли даражада - 1,3 ва 1,5 мартага юқорироқ бўлди. Буларнинг барчаси гуморал иммунитет ҳолатига билвосита таъсир кўрсатди, хусусан дисбиознинг III даражасида IgG концентрацияси ўзгармади, II, III ва IV даражаларда эса $19,9 \pm 0,8$, $20,8 \pm 1,4$ ва $24,0 \pm 1,4$ г/л, гача ($P < 0,05$) (норма $12,7 \pm 0,7$ г/л) кўтарилди. IgA даражаси III, IV даражали дисбиоз аниқланганларда кескин, I, II даражали ичак дисбиозиди биров ошди. IgM таркибига келсак, I даража дисбиоз кузатилганларда унинг миқдори 1,8 баравар ошди ва бошқа дисбиоз даражаларида камайди.

Юқоридагилардан хулоса қилсак, ичак дисбиози аниқланган, 2 тип ҚД декомпенсация босқичидаги беморларга иккиламчи иммунитет танқислиги ҳолати ва дисиммуноглобулинемия ҳамроҳлик қилади, шунингдек, чуқурлиги дисбиоз даражасига боғлиқ бўлган номахсус иммун қаршиликни сусайиши кузатилади. Иммунитет танқислиги ҳолатида, айниқса СД₃ танқислиги, НФФ, лизоцим фаоллигининг пасайиши, диабетнинг кечишига ва давомийлигига,

ШПМлар келтириб чиқарадиган асоратлар ривожланишига олиб келади. Даволашда гипогликемик, сульфаниламид препаратлари ва антибиотиклардан фаол фойдаланиш, диабет касаллигида тез-тез учрайдиган ҳазм системасидаги бузилишлар ва дисбиозни сезиларли даражада оғирлаштириши ва шу билан иммунитет тизимини сусайтириши мумкин. Буларнинг барчаси ичак микробиоценози ва иммунитет тизимига самарали таъсир кўрсатадиган эбиотик препаратларни стандарт даволаш мажмуасига киритишни талаб қилади.

§4.3 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларни даволаш режасига эубиотик препаратларни киритиш натижалари

Юқорида айтиб ўтилганидек, декомпенсация босқичида диабет билан оғриган беморларда турли даражадаги ичак дисбиози кузатилди, бу касалликнинг клиник кечишини оғирлаштиради. Дисбиоз ривожланиши билан диабетнинг 2 типиди ҳам 1 типдаги каби беморларнинг йўғон ичак микробиотасида ШПМ сонининг кўпайиши анаэроблар, хусусан, ичак микрофлорасининг асосий қисмини ташкил этувчи бифидобактериялар сонининг камайиши билан намоён бўлди. Қандли диабет 2 типиди ичак ва тери микробиотасини биокоррекциялаш, иммун системани рағбатлантириш мақсадида эубиотик препаратларни стандарт даволаш режасига киритдик.

Биокорректорнинг ичак микрофлорасига таъсири 2 тип қандли диабетнинг декомпенсация босқичи ташхиси билан даволанаётган 14 нафар беморда ўрганилди. Ушбу гуруҳдаги беморларни даволаш ҳам 1 тип диабетдаги сингари, стандарт давога қўшимча равишда эубиотик гуруҳ препаратларни 2 дозадан кунига 5 марта овқатдан 30 дақиқа олдин 12-14 кун давомида қабул қилишни ўз ичига олди. Таққослаш гуруҳи касалхонада ўтказиладиган анъанавий патогенетик даволаш динамикасида текширилган турли даражадаги дисбиоз аниқланган 49 нафар бемордан иборат бўлди.

Текширилган беморларда биокоррекциядан олдин дисбиоз даражаси А.М. Грачеванинг илгари тасвирланган усули бўйича аниқланган. Эубиотик

даволаш натижалари шуни кўрсатдики, диабет билан оғриган барча беморларда биокорректор сифатида қўлланган препаратларнинг ижобий таъсирига асосан 14 кун ичида, 7 - кундан бошлаб эришилган. Бемор шикоятларида асосан ич келишининг камайиши ва диспептик белгиларнинг йўқолишини аниқланган.

Дисбиознинг енгил шакллари (I ва II даражалар) тузатиш осонроқ кечди, беморлар даволаниш бошланганидан кейин биринчи ҳафта охирида ва 10 – кунларда ичак функциясининг тўлиқ нормаллашганлигини қайд этилди.

4.6-жадвал.

2 тип диабет билан оғриган беморларда биокоррекциядан кейинги ичак микрофлорасининг кўрсаткичлари, (M±m)

Микроорганизмлар	1г нажасдаги микроорганизмлар сони (LgKXҚБ/г)		
	Назорат n=20	Қабул қилинганда n=49	Биокорректив даводан кейин n=14
Анаэр. ум. миқдори	10,18±0,25	8,57±0,16	9,46±0,17
Бифидобактериялар	9,71±0,41	6,63±0,35*	9,47±0,24**
Лактобактериялар	7,35±0,52	6,66±0,29	7,51±0,36
Анаэроб кокклар	0,75±0,02	3,6±0,44*	3,0±0,4
Аэроб.ум. миқдори	7,31±0,30	8,51±0,11	7,83±0,2
E.coli (ЛМ)	7,22±0,11	6,32±0,33*	7,22±0,23
E.coli (ЛС)	1,52±0,3	5,36±0,35*	3,11±0,36**
Гемолитик E.coli	1,44±0,4	2,3±0,27	1,86±0,5
Протейлар	2,15±0,2	4,39±0,04	3,19±0,34
Клебсиеллалар	0,58±0,03	3,2±0,42*	2,0±0,03**
Цитробактерлар	0,48±0,05	3,6±0,34	3,0±0,2**
“Д” гуруҳ стрептококклар	6,42±0,32	5,8±0,35	6,41±0,24
шундан гем. Стрептококк	1,17±0,2	2,1±0,04	1,2±0,2*

Стафилококклар	4,71±0,02	5,15±0,27	4,19±0,29*
Дифтероидлар	1,28±0,3	3,0±0,51*	2,3±0,03
Актиномитсетлар	0,42±0,01	5,05±0,29*	1,6±0,3*
Кандида spp.	2,82±0,42	5,49±0,32*	3,22±0,34

n - текширилган беморлар сони; *- ишонарли фарқ мавжудлиги ($P<0,05$); ** - қабул қилинган беморларга нисбатан ишонарли фарқ ($P<0,05$)

III ва IV даражали дисбиоз аниқланган беморлар ичак дисфункцияларининг 10-15 кунларда яхшиланишни қайд этдилар. Биокоррекциядан сўнг беморларимизда IV даражали дисбиоз аниқланмади. 2 тип ҚД билан оғриган беморларнинг 7,1% III даражали ичак дисбиози, 35,8% беморларда дисбиоз II даража аниқланди, беморларнинг қолган қисмида ичак дисбиозини I даражасигача яхшиланиш тенденцияси кузатилиб, 1 нафар (7,1%) беморда ичак дисбиозини тўлиқ даволашга эришилди.

Юқоридаги 4.6 - жадвалдан кўришимиз мумкинки 2 тип диабетли беморларда бифидобактериялар миқдори – $9,47 \pm 0,24$ Lg КХҚБ/г, лактобактериялар миқдори – $7,51 \pm 0,36$ Lg КХҚБ/г гача ошириш тенденциясига эришилди. Аэробларнинг умумий миқдори ҳам меъёрий қийматларга яқинлашди. Гемолитик E.coli ҳамда ЛС E.coli миқдори сезиларли даражада камайди. Кандида авлоди замбуруғлари миқдорининг 1,7 мартага камайишига эришилди ва $3,22 \pm 0,34$ Lg КХҚБ/г ни ташкил этди.

Демак, 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда ичак дисбиозини тузатиш учун, эубиотикдан анъанавий терапия билан биргаликда фойдаланиш микробиотани, унинг анаэроб қисмини нормаллаштириш орқали тиклашга ёрдам беради. Биокоррекциядан сўнг диабет билан оғриган беморларнинг нажасидан ажратилган микроорганизм штамmlарининг патогенлик омилларини ўрганиш шуни кўрсатдики, уларда патогенлик омиллари мажмуасини ҳосил қилувчи штамmlар биокоррекция олмаган беморларга нисбатан камайган, шунингдек, гемолитик фаолликка эга бўлган E.coli штамmlари сони стандарт кўрсаткичларгача камайди.

Ичак микрофлорасида яхшиланиш тенденцияси кузатилиши билан тадқиқотдаги вазифаларимизнинг бир қисми ҳисобланган тери микрофлорасидаги бактериал манзарани биокоррекатив терапиядан кейин яна бир бор таҳлил қилдик. Қуйидаги 4.7-жадвалдан кўриниб турибдики, эубиотик билан даволаш курси охирида терининг умумий бактериал ифлосланиши ва унинг индивидуал кўрсаткичлари, шу жумладан тилларанг – $8,5 \pm 0,8$ КХҚБ/см² ва эпидермал $22,2 \pm 0,8$ КХҚБ/см² стафилококк миқдорлари сезиларли

даражада, ишонарли ($P < 0,05$) пасайган. Кандида авлоди замбуруғлари миқдори эса 2 тип қандли диабет билан касалланганларнинг 71,4% да $13,6 \pm 1,4$ гача ишонарли ($P < 0,05$) камайди (4.7 - жадвал).

4.7 – жадвал

Қандли диабет III тип беморларнинг биокорректив терапиядан кейинги тери микробиотаси манзараси

Микроорганизмлар	Микроблар микдори, КХҚБ/1см тери ва уларнинг учраши							
	Соғлом n=20		Қабул қилинганда n=20		Стандарт даводан кейин n=20		Даволашга эубиотик қўшилгандан кейин n=14	
	КХҚБ	%	КХҚБ	%	КХҚБ	%	КХҚБ	%
Тилларанг стафилококк	-	0	11,6±1,1	76,2	11,7±0,8	80,9	8,5±0,8**	57,1
Эпидермал стафилококк	12,4±1,4	100	40,7±1,8*	100	41,6±1,7	100	22,2±1,3**	100
А гуруҳ стрептококк	-	0	14,7±1,4	66,6	16,1±1,1	71,4	13,5±1,4	71,4
Микрококк	10,2±0,6	70	25,6±1,3*	95,2	26,3±1,5	90,5	22,3±1,4	64,3
Ногем.стрептококк	5,3±0,4	25	14,7±1,1*	66,6	15,9±1,3	66,6	14,7±1,3	57,1
Дифтероид	8,4±0,8	35	21,3±1,1*	71,4	19,8±1,1**	66,6	23,8±1,7	42,8
Актиномитсет	-	0	13,4±1,7	38,1	17,1±1,5**	33,3	15,0±1,3	28,6
Кандида авлоди	4,5±0,7	15	20,3±1,4*	61,9	19,6±1,1	66,6	13,6±1,4**	71,4
Ичак таёқчаси	-	0	11,1±1,8	28,6	12,7±2,4	28,6	15,0±1,0	14,3

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат билан солиштирганда ишонарли фарқ мавжудлиги ($P < 0,05$); **- асосий гуруҳлар орасидаги ишонарли фарқ ($P < 0,05$).

Шунингдек, терининг аллохтон микрофлораси таркибига кирувчи А гуруҳдаги стрептококклар микдори қабулдаги беморларнинг 67% қисмида $14,7 \pm 1,4$ Lg КХҚБ/г, стандарт даволанишдан кейинги беморларнинг 71,4%да - $16,1 \pm 1,1$ Lg КХҚБ/г гача ошган. Биокоррекциядан кейин ушбу бактериялар $13,5 \pm 1,4$ Lg КХҚБ/г микдоргача пасайди. Актиномицетлар сифатий ва микдорий кўрсаткичларида ҳам стандарт даволанишдан кейинги (33%, $17,1 \pm 1,5$ Lg КХҚБ/г) натижаларга нисбатан биров пасайиш (28,6%, $15,0 \pm 1,3$ Lg КХҚБ/г) аниқланди. Буларнинг барчаси қандли диабет билан оғриган беморларда стандарт даволаниш билан бирга биокорректив даволаш юқори самарадорлик беришини яна бир бор тасдиқлайди.

Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, 1 тип ҚДдаги каби ичак микрофлораси биокоррекциясига параллел равишда иммунологик таҳлил ўтказдик (4.8 - жадвал).

4.8 – жадвал

2 тип қандли диабет билан оғриган беморларнинг биокорректив терапиядан кейинги иммун тизими кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=20	Қабул қилинганда n=20	Биокоррекциядан кейин n=14
СД ₃ , %	$65,2 \pm 1,6$	$44,3 \pm 1,9^*$	$49,4 \pm 2,5^{**}$
СД ₄ , %	$36,0 \pm 1,1$	$28,2 \pm 1,4^*$	$30,3 \pm 1,5^{**}$
СД ₈ , %	$19,0 \pm 0,7$	$14,1 \pm 0,7$	$16,9 \pm 0,9$
СД ₁₉ , %	$19,2 \pm 0,1$	$24,6 \pm 1,0$	$22,1 \pm 1,3$
О – лимфоцит, %	$15,6 \pm 2,1$	$31,1 \pm 1,8^*$	$25,6 \pm 1,4^{**}$
IgA, г/л	$1,6 \pm 0,2$	$2,14 \pm 0,1$	$2,01 \pm 0,1$
IgM, г/л	$0,98 \pm 0,2$	$1,55 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$
IgG, г/л	$12,7 \pm 0,7$	$19,94 \pm 1,1$	$10,7 \pm 0,5$
НФФ %	$59,1 \pm 1,8$	$44,23 \pm 1,7^*$	$50,4 \pm 2,1$
Лизотцим фаоллиги, мг%	$27,4 \pm 2,3$	$12,2 \pm 0,6^*$	$22,9 \pm 1,2$

ИРИ	1,8±0,1	2,16±0,2	1,98±0,2
-----	---------	----------	----------

Изоҳ: n—текширилган беморлар сони; *- назорат билан солиштирганда ишонарли фарқ мавжудлиги ($P<0,05$); **- асосий гуруҳлар орасидаги ($P<0,05$) ишонарли фарқ.

Шундай қилиб, 2 тип диабет билан оғриган беморларда СД₃ хужайралар сони $49,4\pm2,5\%$ гача кўтарилди ($P<0,05$), ҳолбуки эубиотиксиз анъанавий даволанишни олган беморлар гуруҳида бу кўрсаткичлар $44,3\pm1,9\%$ ни ташкил этди ($P<0,05$). СД₄ ва СД₈ сони, мос равишда $30,3\pm1,5$ ва $16,9\pm0,9$ ($P<0,05$) га ошди. В-лимфотситлар таркиби, иммуноглобулинлар миқдори ва нейтрофиллар фагоцитар фаолигининг пасайиши кузатилди, аммо ўрганилган кўрсаткичлар назорат қийматига етиб бормади.

Демак, стандарт терапия фонида эубиотиклар билан даволаш Т ва В лимфоцитлар миқдорининг меъёрий кўрсаткичларга яқинлашишига замин яратсада, иммуноглобулинлар миқдоридаги ўзгаришларга сезиларли таъсир кўрсатмайди.

Боб сўнгида хулоса ўрнида 2 тип қандли диабетга чалинган беморларнинг барчасида турли даражадаги дисбиоз ҳолатлари ривожланади. Дисбиоз ривожланишида ШПМлар асосий гуруҳни ташкил этди ҳамда ичак ва тери микробиотасида патоген бактериялар кўпайиши учун маълум шароитларни ҳосил қилади. Дисбиоз беморларда диабетга хос бўлмаган субъектив симптомкомплекс шаклланишига олиб келади ва иммунтизимда, хусусан хужайравий иммун жавоб реакцияларининг сусайишига сабаб бўлади. ҚДда ичак микробиотасини, хусусан унда бифидобактериялар миқдорини нормал кўрсаткичларгача тикланишига қаратилган биокорректив профилактика ва даволаш, иммун системага ҳам рағбатлантирувчи таъсир кўрсатади, натижада беморларда турли диабетга хос асоратлар ривожланиши камаёди, беморлар ҳаёт сифати яхшиланади.

ХОТИМА

Организмда инсулин етишмовчилиги ёки организмнинг инсулиндан етарлича самарали фойдалана олмаслиги натижасида юзаг келадиган ҚД касаллиги асосан 2 типга таснифланади. Шунингдек, 1 ва 2 тип ҚД дан ташқари меъда ости безининг экзокрин касаллиги, кимёвий ёки тиббий диабет, моноген диабет синдромига ўхшаш сабабларга кўра юзага келадиган айрим турдаги диабет, ҳамда ҳомиладорлик қандли диабетини кабилар ҳам қўшимча тасниф сифатида эътироф этилади [5]. ҚД нафақат тиббий, балки, ижтимоий-иқтисодий муаммо бўлиб, амалда организмдаги деярли барча аъзо ҳамда тизимларга таъсир қилади ва аъзоларнинг шикастланиш даражаси касалликнинг давомийлиги ва оғирлигига, шунингдек бошқа қўшимча ёндош касалликларга боғлиқ бўлади [17, 18].

Соғлом организмда ҳазм қилиш тизимининг асосий вазифаларидан бири озиқ моддаларни парчалаш, ҳазм қилиш орқали уларни аъзо ва тизимлар учун зарур энергияга айлантиришдан иборат. ҚДнинг ҳазм тизимида салбий таъсирини тушуниш организмни озиқ-овқат ва ичимликлар таркибидаги шакар ва энергияни қандай ўзлаштиришини билишни тақозо этади. Ҳазм тизимининг шикастланиши оғиз бўшлиғидан ташқари қизилўнгачнинг ҳаракатланишини бузилиши, гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги (ГЭРК), гастропарез, энтеропатия, алкогольсиз жигар гепатози касаллиги ва гликоген гепатопатиялар билан намоён бўлиши мумкин [21, 22, 23].

Инсон организмда юзага келадиган сурункали касалликлар организм аъзо ва тизимларини шикастлаши билан бир қаторда организмнинг умумий қаршилиги ҳамда иммун тизими фаолиятининг пасайишига олиб келади. Бу эса ўз навбатида, асосий касалликка қўшимча равишда ёндош касалликларни ривожланиши ёки иккиламчи инфекция қўшилиши эҳтимоллигини оширади. Организмнинг умумий қаршилиги ёки иммун тизими фаолияти меъёردа кечишини таъминлашда организм бўшлиқларининг микрофлора тузилиши жумладан, МИЙда жойлашган микробиологик таркиб ҳам муҳим аҳамиятга

эга [30, 31, 32, 33].

ҚД да ичак микробиотаси ва ичак-жигар ўқининг роли ҳақида бир қатор кашфиётлар қилинган. ҚД ҳамда унинг асоратлари учун пробиотикларни қўллашнинг терапевтик самарадорлиги бўйича кенг қўламли илмий тадқиқот ишлари давом эттирилмоқда [34 - 39]. Айнан пробиотикларнинг ўзи ёки пребиотиклар билан биргаликда ичак микробиотаси ва инсон иммунитет реакцияларини модулятция қилиш потенциалига эга. Шунингдек, пробиотиклар бир қатор вирусга қарши хусусиятларни ҳам намоён қилиш орқали туғма иммунитет шаклланишига ижобий таъсир кўрсатади ва бу келажақда тиббиёт соҳасида ва инсон саломатлигини яхшилаш учун асосий йўналишлардан бирига айланади [176, 177, 178, 179, 180].

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, биз ўз олдимизга иммунитет ҳолатининг асосий параметрларининг бузилиши билан, ичак ва тери микробиоценозининг ҳолати ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш ва диабет билан оғриган беморларда ичак дисбиози ва иммунологик реактивликни тузатишга қаратилган даволаш усуллари ишлаб чиқишни мақсад қилиб қўйдик. Иш давомида 179 нафар бемор текширилди, шундан 88 нафар бемор 1-тип, 91 нафар бемор 2-тип қандли диабет билан касалланган. Натижалар шуни кўрсатдики, барча текширилган диабет декомпенсация босқичи билан касалланган беморларда иммунитетнинг Т-тизими – 1тип диабетда $43,5 \pm 1,8\%$ ва 2 тип диабетда $46,0 \pm 1,8\%$ гача сусайган.

Бизнинг натижаларимиз бошқа тадқиқотчиларнинг маълумотларига мос келади [169, 170, 171, 172], хусусан диабетнинг иккала турида, айниқса 1 тип диабетда СД₃ лимфоцит субпопуляцияларининг миқдорий таркибини ўрганиш, уларнинг сезиларли номутоаносиблигини кўрсатди. Бизнинг кузатув маълумотларимиз аутоиммун касалликлар патогенезининг классик назарияси доирасига мос келади: супрессор механизмнинг етишмаслиги иммунитет тизимидаги яширин бузилишларнинг "очиқ" аутоагрессияга айланишига олиб келади [104].

Маълумки, СД₁₉ лимфоцитлари ҳам СД₃ каби тананинг иммун

реакцияларида муҳим рол ўйнайди. Беморларимизда СД₁₉ лимфоцитлар таркибини ўрганиш натижаларида, уларнинг нисбий кўрсаткичлари 1 тип диабетда 3,5 марта ва 2 тип диабетда 5,2 марта ишонарли даражада ошганлиги аниқланди. СД₁₉ лимфоцитлар сонининг бу кўпайиши турли бактериал антигенларнинг организмга киришига жавобдир. 0 – лимфоцитлар (табiiй киллерлар) сони ҳам 1 тип ҚДда $33,3 \pm 1,6\%$ гача, 2 тип ҚДда $31,1 \pm 1,8\%$ гача кўтарилди.

СД₁₉ нинг функционал фаоллигини ўрганиш учун биз иммуноглобулинлар асосий синфларининг миқдорий таркиби бўйича тадқиқотлар ўтказдик. IgA даражасининг сезиларли ўсиши 1 типдаги ҚДда $2,54 \pm 0,1$ г/л ва 2 типдаги ҚДда $2,14 \pm 0,1$ г/л гача аниқланди, бу уларнинг маҳаллий иммунитет учун жавобгарлиги билан изоҳланиши мумкин. IgM миқдорининг таҳлилида унинг кам миқдорда ошиш кузатилди, бу уларнинг бирламчи иммун жавобдаги ўрни билан боғлиқ. IgG миқдорида эса 1 тип диабетда пасайиш ва 2 тип диабетда кўпайиш кузатилди.

1 тип қандли диабет билан оғриган беморларда НФФ $46,3 \pm 1,2\%$ гача кескин камайганлиги аниқланди, бу 1 тип диабетдаги юқори глюкомик даражага боғлиқ бўлиши мумкин; 2 тип диабет билан оғриган беморларда иммунитет тизимининг номутаносиблиги аниқланди, бу иммун ҳужайралар етишмовчилиги ва дисиммуноглобулинемия билан тавсифланади. Бундай ўзгаришлар узоқ муддатли антиген стимуляциясига, иммун реакцияларининг бузилиши ёки иммунокомпетент ҳужайраларнинг камайиши ва уларнинг адекват реакциясининг ўзгариши натижаси сифатида талқин қилиниши мумкин. Ишнинг мақсад ва вазифаларига кўра, барча текширилган беморларда йўғон ичак микрофлораси ҳам ўрганилди.

Қандли диабет билан оғриган беморлар нажасининг миқдорий ва сифатий микробиал таркибини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, уларнинг барчасида ичак дисбиози мавжуд бўлиб, у 1 тип ҚДда бифидумбактерияларнинг $4,84 \pm 0,34$ Lg КХҚБ/г гача ва 2 тип ҚДда $6,63 \pm 0,35$ Lg КХҚБ/г гача ишонарли ($P < 0,05$) камайиши ҳамда лактоза-салбий

ва гемолитик *E.coli* миқдори мос равишда 4,1 ва 2 баробарга, *Candida spp.*, замбуруғлари 3,4 баробарга, “Д” гуруҳидаги гемолитик стрептококклар миқдори 1 баробаргача кўпайиши билан тавсифланади. Бу ўзгаришлар анаэроб ва аэроб ичак микробиотаси ўртасидаги нормал (10:1) миқдорий нисбатларнинг бузилишига олиб келади.

Бифидобактерияларнинг миқдорий етишмовчилиги ва лактобактериялар сонининг бироз камайиши, адабиёт маълумотларига кўра [64], ичакнинг секретор функциясига, сўрилиш жараёнларига салбий таъсир қилади, яъни улар дисфункцияни ривожланиши учун шароитларнинг пайдо бўлишига ёрдам беради. Ошқозон-ичак тракти, ичак шиллиқ қаватининг яллиғланиш жараёнлари ва бунинг натижасида ичак деворидаги ҳалокатли ўзгаришларга олиб келади. Кандида авлоди замбуруғлари миқдорининг кескин кўпайиши, бизнинг фикримизча, оғиз орқали қабул қилинадиган гипогликемик сульфаниламид препаратларини қўллаш билан назоратсиз антимикробиал терапиянинг натижасидир. М. Н. Грачева усулидан фойдаланган ҳолда дисбиоз даражасини баҳолаш шуни кўрсатдики, 179 бемордан 1 тип диабет билан оғриган беморларнинг 15,6 фоизиди дисбиознинг I даражаси ва 2 тип диабет билан касалланган беморларнинг 12,2 фоизиди дисбиознинг II даражаси кузатилган; мос равишда III ва IV даражали дисбиоз 33,3% ва 30,6% беморларда қайд этилган.

III даража дисбиоз, беморларда бифидо (10^6 - 10^7) ва лактобактериялар (10^5 - 10^6) нинг сезиларли даражада пасайиши, ичак микрофлораси таркибидаги ному таносиблик ва вирулент ШПМ сонининг кўпайиши билан тавсифланган шунингдек, 1 тип ҚД ташхисланган беморларнинг - 37,8% ва 2 тип ҚД аниқланган 42,9% беморларда ичак микробиотасига хос бўлмаган патоген микроорганизмлар ҳам бир вақтнинг ўзида аниқланган.

IV даражали дисбиозда, бифидо- ва лактофлоранинг кескин камайиши ёки йўқлиги, аутофлорага хос бўлмаган патоген микроблар сонининг кўпайиши билан ШПМнинг кўпайиши 1 тип диабет билан оғриган беморларнинг 13,3 фоизиди ва 2 тип диабет аниқланган беморларнинг 14,3%да

кузатилган. Шунга ўхшаш натижалар баъзи муаллифлар томонидан 1 тип қандли диабет билан касалланган болаларда (Касаткина Э.П., И др. Журн. Микробиол., эпидемиол. и иммунобио. №6.-1996), ва 2 тип диабет билан касалланган катталарда (У.К. Нобл, Медицина 1986) аниқланган.

Анъанавий терапиянинг ичак микробиотасидаги дисбактериал ўзгаришларга таъсирини ўрганиш учун биз патогенетик даволаш динамикасида ичак микробиотасидаги ўзгаришларни баҳоладик. Маълум бўлишича, даволаниш гликемиянинг пасайиши билан диабетни симптомларини яхшиланишига ёрдам беради, аммо ичак микробиотасига сезиларли таъсир кўрсатмайди. Шундай қилиб, шифохонада олиб бориладиган одатий даволаш ичак микробиотасини нормаллаштиришга ёрдам бермади ва беморлар диспептик симптомлардан (ич қотиши, метеоризм, ичак бўйлаб оғриқ) шикоят қилишда давом этдилар.

Ичак микрофлорасидаги дисбиотик анормалликларни тўлиқ тавсифлаш учун биз микроорганизмларнинг изоляция қилинган штаммларининг патогенлик омиллари мажмуасини (гемолизин, плазмакоагулаза, летситиназа, фибринолизин, гиалуронидаза, псевдомитселия шаклланиши) ҳосил қилиш қобилиятини ўргандик. Кузатишлар шуни кўрсатдики, улар соғлом одамлардан ажратилган шунга ўхшаш штаммларга қараганда кўпроқ патогенлик омилларини ишлаб чиқарадилар, буларнинг ичида стафилококк штаммлари юқори фаолликка эга бўлди.

Олинган натижалар, қандли диабет билан оғриган беморларнинг ичакларида микроорганизмларнинг потенциал патоген штаммлари кўпайишини кўрсатди, бу ушбу беморларнинг ичак микробиотасида нафақат миқдорий, балки сифат жиҳатидан ҳам ўзгаришлар юз беришини яна бир бор тасдиқлайди.

Тери микрофлорасини параллел равишда ўрганиш шуни кўрсатдики, ичак дисбиози билан деярли барча беморларда терининг *Staphylococcus aureus*, А гуруҳи стрептококклари, *Escherichia coli*, *Candida spp.*, замбуруғлари каби микроорганизмлар билан ифлосланиши, актиномицетлар пайдо бўлиши

аниқланган. Анъанавий даволанишдан сўнг тери микрофлораси ауто- ва аллохтон вакиллариининг баъзи кўрсаткичлари ортиб борди, бу бизнинг фикримизча, нозокомиал инфекциянинг мавжудлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин ва бунда ичак ҳамда тери дисбиози анъанавий даволанишдан кейин ҳам сақланиб қолади.

Қандли диабет билан оғриган беморларда иммунитет тизими ва ичак микрофлораси ҳолатининг миқдорий ва сифат кўрсаткичларини ўрганиш шуни кўрсатдики, носпецифик ҳимоя омилларининг ингибицияси билан иммунорегуляцион субпопуляцияларнинг энг аниқ номутаносиблиги дисбиознинг III ва IV даражаларида кузатилади. Гуморал ҳимоя омиллари, шунингдек, дисбиознинг ушбу даражасида энг катта фаолликни кўрсатди, ҳар иккала турдаги диабетда IgA даражаси ва 2 тип диабетда IgG, IgM даражаси ошади. 1 тип қандли диабетда IgG миқдори камайди, 0-лимфоцитлар сони эса барча таҳлилларда кўпайди. НФФ миқдори ҳам III, IV даража дисбиоз аниқланган, 1 тип ҚД беморларда $41,5 \pm 3,3$ ва $33,4 \pm 1,5$, 2 тип ҚД беморларда $45,4 \pm 2,1$ ва $40,9 \pm 2,1$ га тенг бўлган. Дисбиознинг II босқич ҳолати шунга ўхшаш бўлди, аммо иммун статусда камроқ ўзгаришлар кузатилди. Ва ниҳоят, дисбиоз I даражасида хужайравий иммунитетнинг ҳолатида кам ўзгаришлар аниқланиши, ҳамда гуморал иммунитет кўрсаткичлари назорат қийматлари доирасида ўзгариб туриши кузатилди.

Носпецифик ҳимоя омиллари - НФФ ва лизоцим концентрацияси кескин пасайганлигича қолди, бу уларнинг танадан ташқарида ҳам, ичида ҳам содир бўладиган ўзгаришларга нисбатан сезгирлигини кўрсатади. Бинобарин, биз аниқлаган ичак микробиоценози ва иммунитет ҳолатидаги бузилишлар дисбактериознинг намоён бўлиши, иммунитет тизимидаги бузилишлар ва асосий касалликнинг оғирлиги ўртасидаги аниқ боғлиқликдан далолат беради. Бизнинг тадқиқотларимиз натижалари шуни кўрсатдики, микробиота таркибидаги ўзгаришлар, иммунитет ҳолати ва диабетнинг кечиши бир бутун сифатида кўриб чиқилиши керак, бунда ушбу учликнинг ҳар қандай таркибий қисми кўзғатувчига айланиши мумкин. Буларнинг барчаси ичак дисбиози,

тери ва иммунитет танқислигини даволашга қаратилган ёндашуни комплекс ишлаб чиқишни талаб қилади.

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, биз диабет билан оғриган беморларни даволашга биокорректив даволаш схемасини қўшдик ва бунда эубиотиклардан кенг фойдаландик. Даволаш натижаларига кўра микробиологик ва иммунологик натижалар сезиларли даражада ижобий томонга ўзгарди.

Ичак микрофлорасини биокоррекция қилиш мақсадида биз ичак дисбиози аниқланган, 1 тип қандли диабет билан оғриган 14 нафар беморда ва 2 тип қандли диабетли 14 нафар беморда эубиотик препаратларидан фойдаландик. Эритилган шаклдаги эубиотик қуйидаги схема бўйича буюрилади: 12-14 кун давомида овқатдан 30 дақиқа олдин кунига 2 марта 5 дозадан. Даволаш пайтида асосий касалликни тавсифловчи клиник кўрсаткичлар ва беморларнинг ичаклари ҳолати баҳоланди (нажаснинг мунтазамлиги, метеоризм, кўнгил айниши ва йўғон ичак бўйлаб оғрик). Биологик маҳсулот даволаш режимига киритилганда клиник таъсир даволаш бошланганидан кейин ўртача 10 кун ичида кузатилди; беморлар қорин оғриғи, кўнгил айниши, ич қотиши ва метеоризмдан халос бўлишди.

Биз эубиотиклардан фойдаланишда ҳеч қандай ножўя реакцияларни кузатмадик.

Биокоррекциядан сўнг нажаснинг микробиологик тадқиқот маълумотларини таҳлил қилиш ичак микробиоценозининг тур таркибининг яхшиланишини аниқлади. Шу билан бирга, IV даражали дисбиозни йўқ қилишга эришилди ва 1 тип беморларнинг фақат 14,3% ва 2 тип беморларнинг 7,1% да III даражали ичак дисбиози сақланиб қолди. II даража дисбиози диабет типларига мос равишда 35,7% ва 35,8% беморларда аниқланган ва беморларнинг 50% да ичак дисбиози I даражаси аниқланган. 2 тип қандли диабет билан оғриган 7,1% беморда ичак дисбиози аниқланмади.

Ичак ва тери микробиотасининг бузилиши, терида турли кўринишдаги дерматитларга [149,150] сабаб бўлиши ҳақида маълумотлар мавжуд. Қандли

диабетда эса ушбу жараёнларнинг ривожланиши иккиламчи инфекциялар ҳисобига йирингли жараёнларнинг ривожланишига шароит яратади. Шу сабабли тери микробиотасини нормаллаштириш қандли диабет билан касалланган беморларда даволашнинг муҳим бўғинини ташкил этади деган фикрдамиз. Қандли диабетнинг иккала типига биопрепаратлар билан даволаш курсининг охирида терининг умумий бактериал манзараси ва микробиотанинг алоҳида вакиллари, шу жумладан тилларанг ($10,0 \pm 0,8$; $8,5 \pm 0,8$ КХҚБ/см²) ва эпидермал ($18,1 \pm 0,9$; $22,2 \pm 1,3$ КХҚБ/см² гача) стафилококклар миқдорида сезиларли пасайиш қайд этилди ва тери микробиотаси яхшиланди. Шу билан бирга 2 тип қандли диабет, I ва II даражали ичак дисбиозини билан оғриган беморларда тери микробиотасининг тўлиқ нормаллаштирилишига эришилди. Биокоррекциядан сўнг тери микробиотасининг параллел яхшиланиши бошқа муаллифлар томонидан ҳам тасвирланган [140-147].

Шундай қилиб, юқорида айтилганларга асосланиб, қандли диабет билан оғриган беморларга эубиотиклар қўлланилиши ичак ва терининг микробиотасига коррекцияловчи таъсир кўрсатади, бу эса ўз навбатида беморларнинг умумий ҳолатига ва қандли диабетнинг клиник кечимиغا ижобий таъсир қилади.

Юқорида айтиб ўтилганидек, нормал ичак микробиотасини инсон иммун тизимининг ривожланиши ва фаолиятида муҳим рол ўйнайди, бу эубиотиклар таъсири остида бўлган беморларда ҳужайра ва гуморал иммунитет омилларининг ҳолатини ўрганиш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Эубиотиклар билан даволанишнинг 12-14-кунларида ўтказилган такрорий тадқиқот иммунитетнинг асосий параметрларида яхшиланишни аниқлади. Бунда, СД₃ лимфоцитлар миқдори фоиз кўрсаткичларида ҚД 1 типига - $53,3 \pm 2,0\%$ ва ҚД 2 типига - $49,4 \pm 2,5\%$ гача кўтарилди ($P < 0,05$), стандарт усул билан даволанган беморлар гуруҳида эубиотиксиз бу кўрсаткичлар мос равишда $43,7 \pm 1,8\%$ ва $44,3 \pm 1,9\%$ эди ($P < 0,05$). СД₄ ва СД₈ лимфоцитлар сони ортиб, 1 тип ҚДда $26,6 \pm 1,5$ ва $13,3 \pm 0,9\%$ ва 2 тип ҚД билан $30,3 \pm 1,5\%$ ва $16,9 \pm 0,9\%$ ишонarli ($P < 0,05$) кўрсаткичга етди ҳамда ва СД₁₉

лимфоцитларнинг миқдори камайиши қайд этилди. Ушбу кўрсаткичлар хужайравий иммун тизим ҳолатининг биров бўлсада яхшиланганидан далолат беради.

Қон зардобдаги асосий иммуноглобулинлар синфларнинг таркибини ўрганиш шуни кўрсатдики, IgA ва IgM сезиларли ўзгаришларга дуч келмади ва IgG даражаси 2 тип қандли диабетда $18,1 \pm 1,7$ г/л гача пасайди лекин ҚД 1 типда сезиларли даражада ўзгармади.

Носпецифик ҳимоя омиллари қаторида НФФ ва лизоцим фаоллиги кўрсаткичларида сезиларли даражада ўзгариш 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда кузатилди ва НФФ – $46,6 \pm 3,6$ мг% га, лизоцим фаоллиги $15,6 \pm 1,5$ мг% га етди ($P < 0,05$).

Шундай қилиб, тадқиқот натижаларимиз бизга ўрганилган кўрсаткичларнинг баъзилари мақсадли кўрсаткичларга етиб бормаган бўлса ҳам, эубиотикларни диабет билан оғриган беморларнинг даволаниш режимида киритиш нормал ичак микробиотасини, тери микробиотасини тиклашга ёрдам беради ва иммун тизимининг турли қисмларига билвосита таъсир кўрсатиб, қоннинг иммунологик кучини яхшилайдди, деган хулосага келишимизга имкон беради.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи биокоррекциядан сўнг диабет билан оғриган беморларнинг нажасидан ажратилган микроорганизм штаммларининг патоген хусусиятларини ўрганиш бўлди ва натижаларда патогенлик омилларини ишлаб чиқарувчи штаммларнинг сезиларли даражада камайиши аниқланди. Биокорреция ва стандарт даволашдан кейин гемолизин ишлаб чиқарувчи *E.coli* сони 3 барабар камайди, худди шу нарса *Candida spp.* нинг авлодларига ҳам тегишли бўлиб, уларда гемолизин синтез қилувчи ва мицелия ҳосил қилувчи штаммлар сони 2 барабар камайди.

Шундай қилиб, диабетнинг комплекс терапиясида эубиотикларни қўллаш терининг автофлорасини нормаллаштиришга, патоген ва ШПМ сонини камайтиришга олиб келади. Қандли диабет билан оғриган беморлар учун патогенетик даволаш режимининг самарадорлигини оширишда

бикорректив препаратларнинг қўшилиши ичак микробиотаси, иммунитет тизимини яхшилашга ишончли тарзда ёрдам беради. Эубиотикларни қўллаш нафақат ичак микробиотасининг балки иммунитет тизими кўрсаткичларининг биров ошиши билан теридаги микробиота таркибий қисмларининг бирида ҳам ижобий натижага эришилади ва учлик (патологик жараён, дисбиоз ва иммунитет) мувозанати нормаллаштиради.

Хулоса қилиш учун қуйидагиларни таъкидлаш керак: қандли диабет билан оғриган беморларда йўғон ичакда дисбактериал характердаги ўзгаришлар ва терининг патоген ва ШП микроорганизмлар билан ифлосланишининг кучайиши, ҳужайравий ҳамда гуморал иммунитетнинг шунингдек, номахсус ҳимоя омилларининг аниқ номутаносиблиги кучайади. Анъанавий терапия ушбу беморларда ичак дисбиозини бартараф этмайди, бу эса даволаш режимида био-иммунокорректив таъсирга эга дори-дармонларни киритиш зарурлигини тақозо қилади. Бундан ташқари, 1 тип қандли диабет билан оғриган беморларда ва III, IV даражали ичак дисбиози бўлган 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларда энг аниқ ижобий таъсирга биокорректор воситаларни стандарт терапияга киритиш ва бир вақтда қўллаш орқали эришиш мумкин. I ва II даражали ичак дисбиози бўлган беморларни даволашга фақат биокоррекция етарли. Ушбу мақсадга эришиш учун маҳаллий препаратлар - эубиотиклардан фойдаланиш мумкин.

ХУЛОСА

Қандли диабет билан оғриган беморларнинг ичак микробиотасида дисбиотик ўзгаришлар мавжуд бўлиб, улар бифидобактерияларнинг 3 ёки ундан ортиқ логорифмик етишмовчилиги ва шартли патоген микроорганизмлар сонининг кўпайиши билан намоён бўлади. Қандли диабет декомпенсацияланган босқичидаги текширилган беморларда иммун тизимнинг бузилиши юзага келиб, бу СД₃ ҳужайралар тизимининг фалажланиши, оғир дисиммуноглобулинемия ва носпецифик ҳимоя омиллари етишмовчилиги билан тавсифланади. Бир вақтнинг ўзида қандли диабет ва ичак дисбиози билан оғриган беморларда терининг микробиоценозида ҳам бузилишлар кузатилади ва стандарт терапиядан кейин тикланиш тенденциясига эга бўлмади. Тери дисбиозининг асосий қўзғатувчилари сифатида *Staphylococcus spp.*, (*St.aureus*, *St.epidermidis*), *Candida spp.*, ва *E.coli* авлодига кирувчи микроорганизмлар тасдиқланди. Эубиотиклардан фойдаланиш, ҳам анаэроб, ҳам аэроб микрофлоранинг таркибини нормаллаштиришга ёрдам беради, иммун системага билвосита фаоллаштирувчи ва иммунокорректив таъсир кўрсатади. IV даражали дисбиоз ҳолатини бутунлай бартараф қилишга, яъни дисбиоз ҳолати II, III даражагача пасайишига эришилди. I ва II даражали дисбиоз аниқланган 2 тип қандли диабетли беморларда ичак микробиоценозининг тўлиқ нормаллашиши кузатилади, бу диабетнинг кечишига ижобий таъсир кўрсатди, аммо тери микробиотаси таркибининг яхшиланиши кутилган натижаларни бермади. Қандли диабет билан оғриган беморларда этиопатогенетик терапияни яхшилаш ва асоратларни олдини олиш учун иммунитет ҳолатини ўрганиш билан бирга ичак микробиотасени бақтериологик ўрганиш муҳимдир. Ичак дисбиози I ва II босқични тузатиш учун 2 тип қандли диабет билан оғриган беморларга эубиотиклар камида 12-14 кун давомида 5 дозадан 2 марта оғиз орқали қабул қилишни буюриш тавсия этилади.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Ahmad R, Haque M. Oral Health Messiers: Diabetes Mellitus Relevance. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021 Jul 1;14:3001-3015. doi: 10.2147/DMSO.S318972.
2. Shi BY. The importance and strategy of diabetes prevention. *Chronic Dis Transl Med.* 2016 Dec 20;2(4):204-207. doi: 10.1016/j.cdtm.2016.11.013.
3. Blaslov K, Naranda FS, Kruljac I, Renar IP. Treatment approach to type 2 diabetes: past, present, and future. *World J Diabetes.* 2018;9(12):209–219. doi: 10.4239/wjd.v9.i12.209
4. Aynalem SB, Zeleke AJ. Prevalence of diabetes mellitus and its risk factors among individuals aged 15 years and above in Mizan-Aman Town, Southwest Ethiopia, 2016: a Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:9317987. doi: 10.1155/2018/9317987
5. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Suppl 1):S15–S33. doi: 10.2337/dc21-S002
6. World Health Organization. Health topics/diabetes. 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland: WHO Press, World Health Organization; 2021. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. Accessed April 17, 2021.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387:1377–1396.
8. IDF Diabetes Atlas Group Update of mortality attributable to diabetes for the IDF Diabetes Atlas: estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109:461–465.
9. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138

10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: Belgium (2021).
11. Ferreira PL, Morais C, Pimenta R, Ribeiro I, Amorim I, Alves SM and Santiago L (2024) Knowledge about type 2 diabetes: its impact for future management. *Front. Public Health* 12:1328001. doi: 10.3389/fpubh.2024.1328001
12. Nickerson HD, Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(4): 375–379. doi: 10.1007/s12265-012-9388-1
13. Maugeri G, Bucolo C, Drago F, et al. Attenuation of high glucose-induced damage in RPE cells through p38 MAPK signaling pathway inhibition. *Front Pharmacol.* 2021;12:684680. doi: 10.3389/fphar.2021.684680
14. Hap K, Biernat K, Konieczny G. Patients with diabetes complicated by peripheral artery disease: the current state of knowledge on physiotherapy interventions. *J Diabetes Res.* 2021;2021:5122494. doi: 10.1155/2021/5122494
15. Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L, et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. adult patients with type 1 diabetes: a Real-World Study. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2220–2227. doi: 10.2337/dc19-0830
16. Diedisheim M., Carcarino E., Vandiedonck C., Roussel R., Gautier J.-F., Venticlef N. Regulation of inflammation in diabetes: From genetics to epigenomics evidence. *Mol. Metab.* 2020;41:101041. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101041.
17. González-Moles MÁ, Ramos-García P. State of Evidence on Oral Health Problems in Diabetic Patients: A Critical Review of the Literature. *J Clin Med.* 2021 Nov 18;10(22):5383. doi: 10.3390/jcm10225383.
18. Rohani B. Oral manifestations in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2019 Sep 15;10(9):485-489. doi: 10.4239/wjd.v10.i9.485.
19. Khan T. Oral manifestations and complications of diabetes mellitus: A review. *Int J Med Health Res.* 2018;4:50–52.

20. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22:e586–e594.
21. Marathe CS, Rayner CK, Wu T, et al. Gastrointestinal Disorders in Diabetes. [Updated 2024 Feb 22]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553219/>
22. Diabetes and the Gut. <https://badgut.org/information-centre/a-z-digestive-topics/diabetes-and-the-gut/>
23. Krishnan B, Babu S, Walker J, Walker AB, Pappachan JM. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013 Jun 15;4(3):51-63. doi: 10.4239/wjd.v4.i3.51.
24. Quan C, Talley NJ, Jones MP, Spies J, Horowitz M. Gain and loss of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus: associations with psychiatric disease, glycemic control, and autonomic neuropathy over 2 years of follow-up. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103:2023-2030.
25. Talley NJ, Young L, Bytzer P, Hammer J, Leemon M, Jones M, Horowitz M. Impact of chronic gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus on health-related quality of life. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96:71-76.
26. Jalleh RJ, Jones KL, Nauck M, Horowitz M. Accurate Measurements of Gastric Emptying and Gastrointestinal Symptoms in the Evaluation of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Ann Intern Med* 2023; 176:1542-1543.
27. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Archives of internal medicine* 2001; 161:1989-1996.
28. Azpiroz, F., Malagelada, C. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia* 59, 404–408 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3831-1>

29. Yarandi SS, Srinivasan S (2014) Diabetic gastrointestinal motility disorders and the role of enteric nervous system: current status and future directions. *Neurogastroenterol Motil* 26:611–624.
30. Petropoulou P, Kalemikerakis I, Dokoutsidou E, Evangelou E, Konstantinidis T, Govina O. Oral Health Education in Patients with Diabetes: A Systematic Review. *Healthcare*. 2024; 12(9):898. <https://doi.org/10.3390/healthcare12090898>
31. Van Syoc E, Nixon MP, Silverman JD, Luo Y, Gonzalez FJ, Elbere I, Klovins J, Patterson AD, Rogers CJ, Ganda E. Changes in the Type 2 diabetes gut mycobiome associate with metformin treatment across populations. *bioRxiv* [Preprint]. 2023 Nov 3:2023.05.25.542255. doi: 10.1101/2023.05.25.542255.
32. Zhang L, Chu J, Hao W, Zhang J, Li H, Yang C, Yang J, Chen X, Wang H. Gut Microbiota and Type 2 Diabetes Mellitus: Association, Mechanism, and Translational Applications. *Mediators Inflamm*. 2021 Aug 17;2021:5110276. doi: 10.1155/2021/5110276.
33. Bielka W, Przekaz A, Pawlik A. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(1):480. <https://doi.org/10.3390/ijms23010480>
34. Lucilla Crudele, Raffaella Maria Gadaleta, Marica Cariello, Antonio Moschetta. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *The lancet*. Volume 97, 104821, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.10482>
35. He, Ql., Wang, Hc., Ma, Yk. et al. Changes in the Microbiota and their Roles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Microbiol* 80, 132 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03219-x>
36. Ding L, Xiao X-H (2020) Gut microbiota: closely tied to the regulation of circadian clock in the development of type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J* 133:817–825. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000702>
37. Adak A, Khan MR (2019) An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 76:473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>

38. Gurung M, Li Z, You H et al (2020) Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine* 51:102590. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.051>
39. Lee CB, Chae SU, Jo SJ et al (2021) The relationship between the gut microbiome and metformin as a key for treating type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* <https://doi.org/10.3390/ijms22073566>
40. Sender, R., Fuchs, S. & Milo, R. Are we really vastly outnumbered? revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 164, 337–340 (2016).
41. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The integrative human microbiome project. *Nature* 569, 641–648 (2019).
42. Coates M, Lee MJ, Norton D, MacLeod AS. The Skin and Intestinal Microbiota and Their Specific Innate Immune Systems. *Front Immunol.* 2019 Dec 17;10:2950. doi: 10.3389/fimmu.2019.02950.
43. Zheng, D., Liwinski, T. & Elinav, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res* 30, 492–506 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
44. Hacquard, S. et al. Microbiota and host nutrition across plant and animal kingdoms. *Cell Host Microbe* 17, 603–616 (2015).
45. Lynch, J. B. & Hsiao, E. Y. Microbiomes as sources of emergent host phenotypes. *Science* 365, 1405–1409 (2019).
46. Tong, X. et al. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional Chinese herbal formula: a multicenter, randomized, open label clinical trial. *mBio.* 9, e02392–17 (2018).
47. Costello, E. K. et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 326, 1694–1697 (2009).
48. Grice, E. A. et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 324, 1190–1192 (2009).
49. Grice, E. A. & Segre, J. A. The skin microbiome. *Nat. Rev. Microbiol.* 9, 244–253 (2011).

50. Skowron K, Bauza-Kaszewska J, Kraszewska Z, Wiktorczyk-Kapischke N, Grudlewska-Buda K, Kwiecińska-Piróg J, Walecka-Zacharska E, Radtke L, Gospodarek-Komkowska E. Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms*. 2021; 9(3):543. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030543>
51. Cundell, A.M. Microbial Ecology of the Human Skin. *Microb. Ecol.* 2018, 76, 113–120.
52. Andersen, B.M. Prevention and Control of Infections in Hospitals: Practice and Theory, 1st ed.; Springer Nature: Cham, Switzerland, 2018; pp. 337–437.
53. Buerger, S. The Skin and Oral Microbiome: An Examination of Overlap and Potential Interactions between Microbiome Communities. In *Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development*, 1st ed.; Dayan, N., Ed.; Scrivener Publishing LLC: Beverly, MA, USA, 2020; pp. 45–58.
54. Christensen, G.J.; Scholz, C.F.; Enghild, J.; Rohde, H.; Kilian, M.; Thurmer, A.; Brzuszkiewicz, E.; Lomholt, H.B.; Bruggemann, H. Antagonism between *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* and its genomic basis. *BMC Genom.* 2016, 17, 152.
55. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Burney WA, Sandhu S, Sivamani RK. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*. 2019; 7(11):550. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7110550>
56. Wu, X.; Santos, R.R.; Fink-Gremmels, J. *Staphylococcus epidermidis* biofilm quantification: Effect of different solvents and dyes. *J. Microbiol. Methods* 2014, 101, 63–66.
57. Nakatsuji, T.; Chen, T.H.; Narala, S.; Chun, K.A.; Two, A.M.; Yun, T.; Shafiq, F.; Kotol, P.F.; Bouslimani, A.; Melnik, A.V.; et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci. Transl. Med.* 2017, 9, eaah4680.
58. Oh, J. et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature* 514, 59–64 (2014).

59. Findley, K. et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature* 498, 367–370 (2013).
60. Oh, J. et al. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell* 165, 854–866 (2016).
61. Oh J, Byrd AL, Park M, Program NCS, Kong HH, Segre JA. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell*. (2016) 165:854–66. 10.1016/j.cell.2016.04.008
62. Byrd, A., Belkaid, Y. & Segre, J. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* 16, 143–155 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.157>
63. Scharschmidt, T. C. & Fischbach, M. A. What lives on our skin: ecology, genomics and therapeutic opportunities of the skin microbiome. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 10, e83–e89 (2013).
64. Belkaid, Y. & Segre, J. A. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science* 346, 954–959 (2014).
65. Grice, E. A. The intersection of microbiome and host at the skin interface: genomic- and metagenomic-based insights. *Genome Res.* 25, 1514–1520 (2015).
66. Kong, H. H. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 22, 850–859 (2012).
67. Paulino, L. C., Tseng, C. H., Strober, B. E. & Blaser, M. J. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J. Clin. Microbiol.* 44, 2933–2941 (2006).
68. Fung TC, Artis D, Sonnenberg GF. Anatomical localization of commensal bacteria in immune cell homeostasis and disease. *Immunol Rev.* (2014) 260:35–49. 10.1111/imr.12186
69. Kastl AJ, Jr, Terry NA, Albenberg LG, Wu GD. The structure and function of the human small intestinal microbiota: current understanding and future directions. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* (2019) 9:33–45. 10.1016/j.jcmgh.2019.07.006
70. Hayashi H, Takahashi R, Nishi T, Sakamoto M, Benno Y. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S

rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J Med Microbiol.* (2005) 54:1093–101. 10.1099/jmm.0.45935-0

71. Booijink CC, El-Aidy S, Rajilic-Stojanovic M, Heilig HG, Troost FJ, Smidt H, et al.. High temporal and inter-individual variation detected in the human ileal microbiota. *Environ Microbiol.* (2010) 12:3213–27. 10.1111/j.1462-2920.2010.02294.x

72. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220–230.

73. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas).* 2014 Dec;13(6):17-22.

74. Kho ZY and Lal SK (2018) The Human Gut Microbiome – A Potential Controller of Wellness and Disease. *Front. Microbiol.* 9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835

75. Li H, Limenitakis JP, Fuhrer T, Geuking MB, Lawson MA, Wyss M, et al.. The outer mucus layer hosts a distinct intestinal microbial niche. *Nat Commun.* (2015) 6:8292. 10.1038/ncomms9292

76. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol.* (2010) 10:159–69. 10.1038/nri2710

77. Lee SM, Donaldson GP, Mikulski Z, Boyajian S, Ley K, Mazmanian SK. Bacterial colonization factors control specificity and stability of the gut microbiota. *Nature.* (2013) 501:426–9. 10.1038/nature12447

78. Baughn AD, Malamy MH. The strict anaerobe *Bacteroides fragilis* grows in and benefits from nanomolar concentrations of oxygen. *Nature.* (2004) 427:441–4. 10.1038/nature02285

79. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.

80. Rajilić-Stojanović M, de Vos WM. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38:996–1047
81. Lagier JC, Hugon P, Khelaifia S, Fournier PE, La Scola B, Raoult D. The rebirth of culture in microbiology through the example of culturomics to study human gut microbiota. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:237–264.
82. Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MA, Oliveira FA, Curi R, Martins Fdos S. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *J Immunol Res.* 2014;2014:689492.
83. Gallo RL. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *J Investig Dermatol.* (2017) 137:1213–4. 10.1016/j.jid.2016.11.045
84. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* (2011) 9:244–53. 10.1038/nrmicro2537
85. Zhang, M. et al. Interactions between intestinal microbiota and host immune response in inflammatory bowel disease. *Front. Immunol.* 8, 942 (2017).
86. Belizario, J. E., Faintuch, J. & Garay-Malpartida, M. Gut microbiome dysbiosis and immunometabolism: New frontiers for treatment of metabolic diseases. *Mediators Inflamm.* 2018, 2037838 (2018).
87. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157:121–41.
88. Macpherson AJ, Slack E, Geuking MB, McCoy KD. The mucosal firewalls against commensal intestinal microbes. *Semin Immunopathol.* 2009;31:145–9.
89. Cliffe LJ, Humphreys NE, Lane TE, Potten CS, Booth C, Grecis RK. Accelerated intestinal epithelial cell turnover: a new mechanism of parasite expulsion. *Science.* 2005;308:1463–5.
90. McDole JR, Wheeler LW, McDonald KG, Wang B, Konjufca V, Knoop KA, et al. Goblet cells deliver luminal antigen to CD103+ dendritic cells in the small intestine. *Nature.* 2012;483:345–9.
91. Atarashi K, Nishimura J, Shima T, Umesaki Y, Yamamoto M, Onoue M, et al. ATP drives lamina propria TH17 cell differentiation. *Nature.* 2008;455:808–12.

92. Wu X, Tian J, Wang S. Insight into non-pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1112.
93. Chen P, Tang X. Gut microbiota as regulators of Th17/Treg balance in patients with myasthenia gravis. *Front Immunol.* 2021;12:803101.
94. Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med.* 2010;16:228–31.
95. Sanos SL, Bui VL, Mortha A, Oberle K, Heners C, Johner C, et al. ROR γ t and commensal microflora are required for the differentiation of mucosal interleukin 22-producing NKp46⁺ cells. *Nat Immunol.* 2009;10:83–91.
96. Kunii J, Takahashi K, Kasakura K, Tsuda M, Nakano K, Hosono A, et al. Commensal bacteria promote migration of mast cells into the intestine. *Immunobiology.* 2011;216:692–7.
97. Zhang D, Frenette PS. Cross talk between neutrophils and the microbiota. *Blood.* 2019;133:2168–77.
98. Bevins, C. L. & Salzman, N. H. Paneth cells, antimicrobial peptides and maintenance of intestinal homeostasis. *Nat. Rev. Microbiol.* 9, 356–368 (2011).
99. Ehmann, D. et al. Paneth cell α -defensins HD-5 and HD-6 display differential degradation into active antimicrobial fragments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 3746–3751 (2019).
100. Ahuja, M. et al. Orai1-mediated antimicrobial secretion from pancreatic acini shapes the gut microbiome and regulates gut innate immunity. *Cell Metab.* 25, 635–646 (2017).
101. Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S. & Medzhitov, R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell* 118, 229–241 (2004).
102. Ramakrishna, C. et al. *Bacteroides fragilis* polysaccharide A induces IL-10 secreting B and T cells that prevent viral encephalitis. *Nat. Commun.* 10, 2153 (2019).

103. Ramanan, D., Tang, M. S., Bowcutt, R., Loke, P. & Cadwell, K. Bacterial sensor Nod2 prevents inflammation of the small intestine by restricting the expansion of the commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity* 41, 311–324 (2014).
104. Nigro, G., Rossi, R., Commere, P. H., Jay, P. & Sansonetti, P. J. The cytosolic bacterial peptidoglycan sensor Nod2 affords stem cell protection and links microbes to gut epithelial regeneration. *Cell Host Microbe* 15, 792–798 (2014).
105. Chudnovskiy, A. et al. Host-protozoan interactions protect from mucosal infections through activation of the inflammasome. *Cell* 167, 444–456 (2016).
106. Mosser, D. M. & Edwards, J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 958–969 (2008).
107. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
108. De Pessemier B, Grine L, Debaere M, Maes A, Paetzold B, Callewaert C. Gut-Skin Axis: Current Knowledge of the Interrelationship between Microbial Dysbiosis and Skin Conditions. *Microorganisms*. 2021 Feb 11;9(2):353. doi: 10.3390/microorganisms9020353.
109. Mazur M, Tomczak H, Łodyga M, Plagens-Rotman K, Merks P, Czarnecka-Operacz M. The Intestinal and Skin Microbiome in Patients with Atopic Dermatitis and Their Influence on the Course of the Disease: A Literature Review. *Healthcare*. 2023; 11(5):766. <https://doi.org/10.3390/healthcare11050766>
110. Swaney MH, Kalan LR, 2021. Living in Your Skin: Microbes, Molecules, and Mechanisms. *Infect Immun* 89:10.1128/iai.00695-20. <https://doi.org/10.1128/iai.00695-20>
111. Choden T, Cohen NA. The gut microbiome and the immune system. *Explor Med*. 2022;3:219–33. <https://doi.org/10.37349/emed.2022.00087>
112. Turpin W, Lee SH, Raygoza Garay JA, Madsen KL, Meddings JB, Bedrani L et al.; Crohn's and Colitis Canada Genetic Environmental Microbial Project Research Consortium; CCC GEM Project recruitment site directors include Maria Abreu, Croitoru K. Increased intestinal permeability is associated with later development of Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;159:2092–100.e5.

113. Ramanan D, Cadwell K. Intrinsic defense mechanisms of the intestinal epithelium. *Cell Host Microbe*. 2016;19:434–41.
114. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:16731–6.
115. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:13780–5.
116. Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, Lay C, Lepage P, Podglajen I, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:106–11.
117. Wu HJ, Ivanov II, Darce J, Hattori K, Shima T, Umesaki Y, et al. Gut-residing segmented filamentous bacteria drive autoimmune arthritis via T helper 17 cells. *Immunity*. 2010;32:815–27.
118. Wen L, Ley RE, Volchkov PY, Stranges PB, Avanesyan L, Stonebraker AC, et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature*. 2008;455:1109–13.
119. Barsouk A, Rawla P, Barsouk A, Thandra KC. Epidemiology of cancers of the small intestine: trends, risk factors, and prevention. *Med Sci (Basel)*. 2019;7:46.
120. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1480–1491.
121. Ghoshal UC, Shukla R, Ghoshal U, Gwee KA, Ng SC, Quigley FM. The gut microbiota and irritable bowel syndrome: friend or foe? *Int J Inflam*. 2012;2012:151085.
122. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(4):295–308.

123. Kellow JE, Azpiroz F, Delvaux M, et al. Applied principles of neurogastroenterology: physiology/motility sensation. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1412–1420.
124. Rinttilä T, Lyra A, Krogius-Kurikka L, Palva A. Real-time PCR analysis of enteric pathogens from fecal samples of irritable bowel syndrome subjects. *Gut Pathog*. 2011;3(1):6.
125. Ponnusamy K, Choi JN, Kim J, Lee SY, Lee CH. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. *J Med Microbiol*. 2011;60(pt 6):817–827.
126. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242–249.
127. Tagliabue A, Elli M. The role of gut microbiota in human obesity: recent findings and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(3):160–168.
128. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012;490(7418):55–60.
129. Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*. 2012;336(6086):1262–1267.
130. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TM, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes*. 2014 Jun;4:e121.
131. Kaczmarczyk MM, Miller MJ, Freund GG. The health benefits of dietary fiber: beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. *Metabolism*. 2012;61(8):1058–1066.
132. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(1):190–195.
133. Payne AN, Chassard C, Zimmermann M, Müller P, Stinca S, Lacroix C. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutr Diabetes*. 2011 Jul;1:e12.

134. Hou, K. et al. Reconstruction of intestinal microecology of Type 2 diabetes by fecal microbiota transplantation: why and how. *Bosn. J. Basic Med. Sci.* <https://doi.org/10.17305/bjbms.2021.6323> (2021).
135. Larsen, N. et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLOS One*. 5, e9085 (2010).
136. Almugadam, B. S. et al. Alterations of gut microbiota in type 2 diabetes individuals and the confounding effect of antidiabetic agents. *J. Diabetes Res.* 2020, 7253978 (2020).
137. Gomes, J. M. G., Costa, J. A. & Alfenas, R. C. G. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: a systematic review. *Metabolism* 68, 133–144 (2017).
138. Shapiro, H., Kolodziejczyk, A. A., Halstuch, D. & Elinav, E. Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *J. Exp. Med.* 215, 383–396 (2018).
139. Psichas, A. et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int. J. Obes.* 39, 424–429 (2015).
140. Takahashi, D. et al. Microbiota-derived butyrate limits the autoimmune response by promoting the differentiation of follicular regulatory T cells. *EBioMedicine* 58, 102913 (2020).
141. de Groot, P. F. et al. Distinct fecal and oral microbiota composition in human type 1 diabetes, an observational study. *PLOS One*. 12, e0188475 (2017).
142. Mariño, E. et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat. Immunol.* 18, 552–562 (2017).
143. Leiva-Gea, I. et al. Gut microbiota differs in composition and functionality between children with type 1 diabetes and MODY2 and healthy control subjects: a case-control study. *Diabetes Care*. 41, 2385–2395 (2018).
144. Zhou, H. et al. Gut microbiota profile in patients with type 1 diabetes based on 16S rRNA gene sequencing: a systematic review. *Dis. Mark.* 2020, 3936247 (2020).
145. Vatanen, T. et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* 562, 589–594 (2018).

146. Acosta-Montaño, P. et al. Fatty acid and lipopolysaccharide effect on beta cells proteostasis and its impact on insulin secretion. *Cells* 8, 884 (2019).
147. Devaraj, S., Dasu, M. R., Park, S. H. & Jialal, I. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes. *Diabetologia* 52, 1665–1668 (2009).
148. Gülden, E. et al. Toll-like receptor 4 deficiency accelerates the development of insulin-deficient diabetes in non-obese diabetic mice. *PLoS One* 8, e75385 (2013).
149. Bjerre R., Bandier J., Skov L., Engstrand L., Johansen J. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2017;177:1272–1278. doi: 10.1111/bjd.15390.
150. Odintsova I., Dyudyun A. Features of the composition of microorganisms inhabiting the intestinal mucosa in patients with seborrheic dermatitis. *Dermatovenerol. Cosmetol. Sexopathol.* 2019;31–34. doi: 10.37321/dermatology.2019.1-2-05.
151. Simakou T., Butcher J.P., Reid S., Henriquez F.L. Alopecia areata: A multifactorial autoimmune condition. *J. Autoimmun.* 2019;98:74–85. doi: 10.1016/j.jaut.2018.12.001.
152. Alekseyenko A.V., Perez-Perez G.I., De Souza A., Strober B., Gao Z., Bihan M., Li K., Methé B.A., Blaser M.J. Community differentiation of the cutaneous microbiota in psoriasis. *Microbiome*. 2013;1:31. doi: 10.1186/2049-2618-1-31.
153. Weiss E., Katta R. Diet and rosacea: The role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol. Pract. Concept.* 2017;7:31. doi: 10.5826/dpc.0704a08.
154. Grosu-Bularda A., Lăzărescu L., Stoian A., Lascăr I. Immunology and skin cancer. *Arch. Clin. Cases.* 2018;5 doi: 10.22551/2018.20.0503.10137.
155. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Новые перспективы терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2012;15(4):109-114. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5547>
156. Diabetes mellitus: acute and chronic complications. Ed. by. Dedov II, Shestakova MV. Moscow: MIA; 2011. 480 p. Russian.

157. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin J, Bluhmki E, Schlosser A, Neubacher D, Patel S, Johansen O-E, Woerle H-J. Rationale and Design of the CAROLINATrial: An Active Comparator CARdiOvascular Outcome Study of the DPP-4 Inhibitor LINAgliptin in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk. American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, San Diego, CA, June 24-28, 2011; 1103-P. [Abstract]
158. Choden T, Cohen NA. The gut microbiome and the immune system. *Explor Med.* 2022;3:219–33. <https://doi.org/10.37349/emed.2022.00087>
159. Лаптев Д.Н. Иммуноterapia сахарного диабета 1-го типа: современное состояние проблемы и ее перспективы. Часть 1. Проблемы Эндокринологии. 2009;55(4):24-34. <https://doi.org/10.14341/probl200955424-34>
160. Soto M, Gaffney KJ, Rodgers KE. Improving the Innate Immune Response in Diabetes by Modifying the Renin Angiotensin System. *Front Immunol.* 2019 Dec 10;10:2885. doi: 10.3389/fimmu.2019.02885.
161. Reynolds L, Luo Z, Singh K. Diabetic complications and prospective immunotherapy. *Front Immunol.* 2023 Jul 7;14:1219598. doi: 10.3389/fimmu.2023.1219598.
162. Strzelec M, Detka J, Mieszczak P, Sobocińska MK, Majka M. Immunomodulation-a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system. *Front Immunol.* 2023 Mar 9;14:1127704. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127704.
163. Consalvi S, Poce G, Ghelardini C, di Cesare Mannelli L, Patrignani P, Bruno A, et al.. Therapeutic potential for coxibs-nitric oxide releasing hybrids in cystic fibrosis. *Eur J Med Chem* (2021) 210:112983. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112983
164. Głowacka U, Magierowska K, Wójcik D, Hankus J, Szetela M, Cieszkowski J, et al.. Microbiome profile and molecular pathways alterations in gastrointestinal tract by hydrogen sulfide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug (ATB-352): Insight into possible safer polypharmacy. *Antioxidants Redox Signaling* (2022) 36(4-6):189–210. doi: 10.1089/ars.2020.8240

165. Mandola A, Nozawa A, Eiwegger T. Histamine, histamine receptors, and anti-histamines in the context of allergic responses. *LymphoSign J* (2019) 6(2):35–51. doi: 10.14785/lymphosign-2018-0016
166. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Javadian M, Babaloo Z, Baradaran B. Janus kinase inhibitors: A therapeutic strategy for cancer and autoimmune diseases. *J Cell Physiol* (2020) 235(9):5903–24. doi: 10.1002/jcp.29593
167. Ni Q, Pham NB, Meng WS, Zhu G, Chen X. Advances in immunotherapy of type I diabetes. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;139:83–91.
168. Cabello-Olmo M, Araña M, Radichev I, Smith P, Huarte E, Barajas M. New insights into immunotherapy strategies for treating autoimmune diabetes. *Int J Mol Sci.* 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20194789>.
169. Makhoul L., Grey S.T., Dong V., Csizmadia E., Arvelo M.B., Auchincloss H., Jr., Ferran C., Sayegh M.H. Depleting anti-CD4 monoclonal antibody cures new-onset diabetes, prevents recurrent autoimmune diabetes, and delays allograft rejection in nonobese diabetic mice. *Transplantation.* 2004;77:990–997. doi: 10.1097/01.TP.0000118410.61419.59.
170. Bone R.N., Evans-Molina C. Combination Immunotherapy for Type 1 Diabetes. *Curr. Diabetes Rep.* 2017;17:50. doi: 10.1007/s11892-017-0878-z.
171. Miller S.D., Turley D.M., Podojil J.R. Antigen-specific tolerance strategies for the prevention and treatment of autoimmune disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2007;7:665–677. doi: 10.1038/nri2153.
172. Nagy N., Kaber G., Johnson P.Y., Gebe J.A., Preisinger A., Falk B.A., Sunkari V.G., Gooden M.D., Vernon R.B., Bogdani M., et al. Inhibition of hyaluronan synthesis restores immune tolerance during autoimmune insulinitis. *J. Clin. Investig.* 2015;125:3928–3940. doi: 10.1172/JCI79271.
173. Huang, M., Chen, W., Wang, M. et al. Advanced Delivery Strategies for Immunotherapy in Type I Diabetes Mellitus. *BioDrugs* 37, 331–352 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40259-023-00594-6>

174. Venetsanaki V, Boutis A, Chrisoulidou A, Papakotoulas P. Diabetes mellitus secondary to treatment with immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol*. 2019 Feb;26(1):e111-e114. doi: 10.3747/co.26.4151.
175. Zhan ZT, Liu L, Cheng MZ, Gao Y, Zhou WJ. The Effects of 6 Common Antidiabetic Drugs on Anti-PD1 Immune Checkpoint Inhibitor in Tumor Treatment. *J Immunol Res*. 2022 Aug 18;2022:2651790. doi: 10.1155/2022/2651790.
176. Thoda C, Touraki M. Immunomodulatory Properties of Probiotics and Their Derived Bioactive Compounds. *Applied Sciences*. 2023; 13(8):4726. <https://doi.org/10.3390/app13084726>
177. Yeşilyurt, N.; Yılmaz, B.; Ağagündüz, D.; Capasso, R. Involvement of Probiotics and Postbiotics in the Immune System Modulation. *Biologics* 2021, 1, 89–110.
178. Rodriguez-Arrastia, M.; Martinez-Ortigosa, A.; Rueda-Ruzafa, L.; Folch Ayora, A.; Ropero-Padilla, C. Probiotic Supplements on Oncology Patients' Treatment-Related Side Effects: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021, 18, 4265.
179. Sanders, M.E.; Akkermans, L.M.; Haller, D.; Hammerman, C.; Heimbach, J.; Hörmannspurger, G.; Huys, G.; Levy, D.D.; Lutgendorff, F.; Mack, D.; et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes* 2010, 1, 164–185.
180. Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 23;2018:8063647. doi: 10.1155/2018/8063647.