



## ICHAK MIKROBIOTASI VA O'T KISLOTALARI ALMASHINUVI

Axrarov X.X.

Toshkent Pediatriya Tibbiyot Instituti

### ✓ *Rezume*

*Ichak mikrobiotasi safro kislotalarining sintezi va metabolizmini tartibga soladi. Ichak mikrobiomidagi nomutanosiblik safro kislotalari sintezining buzilishiga olib keladi. Safro kislotalari hovuzining buzilishi ichak mikrobiotasining nomutanosibligi bilan birga keladi, bu o't kislotalarining sintezi va metabolizmining buzilishini kuchaytiradi va xolestatik jigar kasalliklarining paydo bo'lishiga va ularning jigar sirroziga o'tishiga yordam beradi. Ichak mikrobiomasi va o't kislotalari almashinuvi o'rtasidagi munosabatlarning murakkab mexanizmidagi buzilishlar ham jigar va ichak kasalliklarining rivojlanishiga ta'sir qiladi. Jigar va ichak kasalliklari patogenezida "jigar-ichak o'qi" muammosiga tobora ko'proq tadqiqotlar bag'ishlangan.*

*Kalit s'ozlar: ichak mikrobiomi, ichak mikrobionasi, o't kislotalari o't kislotalari metabolizmi.*

## КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА И МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Ахроров Х.Х.

Ташкентский педиатрический медицинский институт

### ✓ *Резюме*

*Микробиота кишечника регулирует синтез и метаболизм желчных кислот. Нарушение баланса кишечного микробиота приводит к нарушению синтеза желчной кислоты. Нарушение пула желчных кислот сопровождается дисбалансом кишечной микробиоты, что усиливает нарушение синтеза и метаболизма желчных кислот, способствует развитию холестатических заболеваний печени и их переходу в цирроз печени. Нарушения сложного механизма взаимосвязи кишечного микробиома и метаболизма желчных кислот также влияют на развитие заболеваний печени и кишечника. Все больше исследований посвящается проблеме «печень-кишечная ось» в патогенезе заболеваний печени и кишечника.*

*Ключевые слова: микробиота кишечника, желчные кислоты, метаболизм желчных кислот.*

## INTESTINAL MICROBIOTE AND METABOLISM OF GALL ACIDS

Axrarov X.X.

Tashkent Pediatric Medical Institute

### ✓ *Resume*

*The gut microbiota regulates the synthesis and metabolism of bile acids. An imbalance in the intestinal microbiome leads to a disruption in the synthesis of bile acid. Disruption of the pool of bile acids is accompanied by an imbalance of the intestinal microbiota, which increases the disruption of the synthesis and metabolism of bile acids, contributes to the development of cholestatic liver diseases and their transition to cirrhosis. Violations of the complex mechanism of the relationship between the intestinal microbiome and the metabolism of bile acids also affect the development of liver and intestinal diseases. More and more studies are devoted to the problem of the "liver-intestinal axis" in the pathogenesis of liver and intestinal diseases.*

*Key words: intestinal microbiota, bile acids, bile acid metabolism.*

## Dolzarbligi

Mikrobioma - bu odamning ichida va uning teri yuzasida yashovchi mikroorganizmlar (bakteriyalar, viruslar, zamburug'lar va arxebakteriyalar) va ularning chiqindilari. Mikrobioma atamasi birinchi marta 2001 yilda kiritilgan.

Ichak mikrobiomasi turli mikrobiologik genlar va mikrobiota gen mahsulotlarini o'z ichiga oladi. Agar inson mikrobiomasida  $3 \times 10^4$  gen bo'lsa, ichak mikrobiomasida  $3,3 \times 10^6$  gen mavjud [1,2,3,4,5].

### Ichak mikrobiomasi va o't kislotasi almashinuvining o'zaro bog'liqligi

Qon ta'minotining taxminan 75% ni ichakdan enterohepatik aylanish orqali oladigan jigar doimiy ravishda ichak mikrobiomasidan foydali yoki zararli bo'lgan turli xil molekulalarga ta'sir qiladi.

Gepatotsitlarda xolesteridan kamida 14 ta jigar fermenti, shu jumladan  $7\alpha$ -gidroksilaza va sitoxrom P4507A1 (CYP7A1), o't kislotalari (O'K) sintezining klassik yo'lini va CYP27A1 muqobilini boshlaydigan fermentning birgalikda ta'sirini talab qiladigan jarayon natijasida birlamchi O'K - xolat (XK) va xenodeoksixolat (XDOX) sintezlanadi. XK sintezi uchun steroid  $12\alpha$ -gidroksilaza (sitoxrom - CYP8B) [9], XDXK hosil bo'lishi uchun CYP7A1 zarur. Birlamchi o't kislotalari glitsin va taurin bilan kon'yugatsiyalanib, glikokol va glikoxenodeoksixolik yoki tauroxolik va tauroxenodeoksixol kislotalarga aylanadi, ular yaxshi emulsiyalash xususiyatiga ega. Konyugatsiyalangan yog 'kislotalari o't pufagiga o't yo'llari orqali kiradi va u yerda ular to'planadi. Oziq-ovqat iste'moliga javoban o'n ikki barmoqli ichakning enteroendokrin hujayralari xolestsistokininni chiqaradi, bu o't pufagining qisqarishiga va Oddi sfinkterining bo'shashishiga olib keladi. Bu o't pufagining bo'shatilishi va o'n ikki barmoqli ichakning boshliq'iga safro chiqishi bilan birga keladi. Bu yerda o't-safro tarkibidagi o't kislotalari ovqatdagi yog'larni emul'siya qiladi va monoglitseridlar, xolesterin, qisman ionlangan yog' kislotalari va yog'da eriydigan vitaminlar (A, D, E va K) bilan aralash mitsellalarni hosil qiladi, bu esa triglitseridlarni hazm qilish mahsulotlarini metabolizmini va assimilyatsiyasini osonlashtiradi. Konyugatsiyalangan yog' kislotalari shuningdek pankreatik lipazani ham faollashtiradi. Agar ilgari yog' kislotalari faqat sirt faol moddalar sifatida qaralgan bo'lsa, 1999 yilda tabiiy ligantlari yog' kislotalari bo'lgan yadro farnesoid X-retseptorlari (FXR) kashf etilgandan so'ng, ular FXR bilan bog'lanib, yog' va glyukoza darajasini nazorat qilishda integratorlar va gen ifodasini modulyatsiya qilish orqali energiya almashinuvini tartibga soladigan "metabolik integrantlar" rolini o'ynashi aniqlandi. Keyinchalik, G-oqsil bilan bog'langan retseptorlari (GPCR) tasvirlangan, u ham FA tomonidan faollashtirilgan. Ushbu retseptor membrana o't kislotasi retseptorlari (M-BAR) yoki G-oqsil bilan bog'langan retseptorlari (TGR5) GP-BAR1 [9,10] deb ataladi. TGR5 geni tomonidan kodlangan ushbu retseptorlarning ekspressiyasi hayvonlar va odamlarning to'qimalarida, shu jumladan ichki organlarda, bosh miya va orqa miyada, endokrin bez hujayralarida, adipotsitlarda, shuningdek taloq va limfa tugunlari singari immun organlarda keng tarqalganligi aniqlandi. Bundan tashqari, TGR5 genining ekspressiyasi sichqonlarning oshqozon-ichak traktini asab tizimi ganglionlarida topilgan. O't kislotalari TGR5 uchun ligantlardir, ammo ular ushbu turdagi retseptorlar uchun bir xil yaqinlikka ega. Jumladan, yog 'kislotalarining glitsin bilan konyugatsiyasi ularning TGR5-agonist faolligiga past ta'sir ko'rsatadi, taurin bilan konyugatsiya esa uni sezilarli darajada oshiradi. O't kislotalarining ketma-ketligi ularning TGR5 ga yaqinlik potentsialiga muvofiq o'rnatildi: litoxol kislotasi > deoksixol kislotasi > xenodeoksixol kislotasi > xolat kislotasi. Ammo selektiv TGR5 antagonistlarining mavjudligi haqida hali ma'lumotlar yo'q. O't kislotalari bilan TGR5 faollashuvining biologik roli quyidagi ta'sirlar bilan birga keladi: yallig'lanishga qarshi (orttirilgan va tug'ma immunitetni tartibga soluvchi sifatida ishlaydi, shuningdek, o't kislotalarining immunitet tizimi hujayralariga ilgari ma'lum bo'lgan immunosuppressiv ta'sirini amalga oshirishda); antiaterogenik (aterosklerotik blyashka hajmini kamaytirish, asosiy antiaterogen molekulalardan biri bo'lgan azot oksidi (NO) ishlab chiqarishni ko'paytirish; metabolik (TGR5 faollashuvi energiya sarfini va kislorod iste'molini oshiradi, shu bilan semirishning oldini oladi va insulin qarshiligini pasaytiradi; sklerozga qarshi ta'sir, shuningdek kanserogenez jarayonlarida ishtirok etish (yo'g'on ichakning kanserogenezida, qizilo'ngach va oshqozon karsinomasi xavfini oshiradi, hepatotsellyulyar karsinoma shakllanishiga qarshi ta'sirga ega; proliferatsiya va apoptoz (xolangiotsitlarda va sinusoidal hujayralarda antiapoptotik ta'sir), oshqozon-ichak motorikasini tartibga solish (ichak motor funksiyasi va visseral sezuvchanlikni tartibga solishda ishtirok etish, ichak harakatlantiruvchi funtsiyasini tartibga solish).

O't kislotalari signalizatsiya molekulalari sifatida ishlaydi, ular nafaqat TGR5 uchun ligant sifatida ishlaydi, balki o'zlarining biosintezini ham tartibga soladi, shuningdek, lipid va glyukoza

almashinuvining asosiy regulyatori, yadro farnesoid retseptorini faollashtirib, lipoproteinlar, glyukoza, dorilar va energiya almashinuvini o'z ichiga olgan asosiy metabolik yo'llarni modulyatsiya qiladi. FXR - yadro retseptorlari bo'lib, uning endogen liganiti o't kislotalari, birinchi navbatda CDCA. Sitoplazmada o't kislotalari bilan bog'lanib, FXR yadroga ko'chiriladi va u yerda ko'plab genlarning ekspressiyasini faollashtiradi. Jumladan, FXR ning faollashishi lipidlar, o't kislotalari va glyukoza gomeostazasiga foydali ta'sir ko'rsatadi, shikastlangan jigarda yallig'lanish darajasining pasayishiga olib keladi va bu organing yangilanishini tezlashtiradi. Shu bilan birga, jigarda FXR faollashuvi CYP7A1 darajasining pasayishiga olib keladi, bu xolesterinning o't kislotalariga o'tish tezligini chekllovchi bosqichini katalizlaydi. Bu hepatotsitlarda xolesterin darajasining oshishiga, shuningdek, past zichlikdagi lipoprotein retseptorlari ifodasining pasayishiga va qon zardobida ularning darajasining oshishiga olib keladi. Umuman olganda, FXR FA sintezini bevosita jigarda salbiy tartibga solib, NR0B2 geni tomonidan kodlangan hujayra ichidagi transkripsiya omillari (SHP) uchun yadro retseptorlarining kichik geterodimer sherigi ifodalanishini keltirib chiqaradi, bu esa jigar retseptorlari homolog-repressini bostiradi. 1 (LRH-1), 5A2 (NR5A2) yadro retseptorlari sifatida ham tanilgan, NR5A2 geni [45, 46] tomonidan kodlangan oqsil va xolesterinni tartibga solishda muhim rol o'ynaydigan hujayra ichidagi transkripsiya omillari uchun yadro retseptoridir. CYP7A1 va CYP8B1 sitoxromlarining jigarda ekspressiyalanishi ham FXR tomonidan tartibga solinadi, bu yuqorida aytib o'tilganidek, jigarda ham, yonbosh ichakda ham ifodalanadi. CYP7A1 va CYP8B1 ishlab chiqarilishi jigar FXR faollashuvi bilan tartibga solinishi mumkin bo'lsa-da, ichak FXR fibroblast o'sish omili 15 (FGF15) faollashtirish mexanizmi orqali jigar CYP7A1 ni boshqarishi ko'rsatilgan. Ingichka ichakning distal qismida va yo'g'on ichakda ichak mikrobiotasi o't kislotalarining keyingi metabolizmiga katta ta'sir ko'rsatadi, dekonyugatsiya, degidrogenatsiya va degidroksillanishni rag'batlantiradi, bu esa yog' kislotalarining kimyoviy xilma-xilligini o'zgartiradi. Kalamushlarda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ichak mikrobiotasi o't kislotalari **hovuzining** hajmini o'zgartiradi. Biroq, ichak mikrobiotasi o't kislotalari sintezini qanday aniq o'zgartirishining molekulyar mexanizmlari hozircha noma'lum. Ichak mikrobiotasi o't kislotalarining sintezini ularning hovuzining tarkibini o'zgartirish orqali modulyatsiya qiladi va ingichka ichakda FXR tormozlanishini kamaytiradi deb taxmin qilinadi. Ichakda dekonyugatsiyadan keyin eruvchanligi va so'rilishi past bo'lgan ikkilamchi yog' kislotalari - litoxolik va deoksixolik kislotalar hosil bo'lishida ichak mikrobiotasi muhim rol o'ynaydi. Yo'g'on ichakda xolat kislotadan deoksixolat va ursodeoksixolat kislotalar, xenodeoksixolat kislotadan litoxolat kislota hosil bo'ladi. Anaerob bakteriyalar birlamchi yog' kislotalarini ikkilamchiga o'zgartirishda ishtirok etadi. Keyin, asosan, yonbosh ichakda, mikrovorsinkalar cho'tkasi chegarasida joylashgan tashuvchi (ileal o't kislotalari tashuvchisi - IBAT, apikal natriyga bog'liq o't kislotalari tashuvchisi - ASBT yoki SLC10A2 deb ham ataladi) faol tashish, shuningdek passiv diffuziya orqali? hamda ingichka ichakning distal qismida va yo'g'on ichakda yog' kislotalari samarali (> 95%) qonga qayta so'riladi.

O't kislotalarini enterotsitlar sitozollari orqali bazolateral membranaga o'tkazishda yog' kislotalarini bog'lovchi protein 6 (FABP6) deb ham ataladigan bilanal o't kislotalarini bog'lovchi oqsil (IBABP) muhim rol o'ynaydi. Bazolateral membranaga yetib borganidan so'ng, yog' kislotalari geterodimerik tashuvchi OSTa / OSTb (organik erigan moddalar tashuvchisi alfa-beta - organik eruvchan tashuvchilar) yordamida qon oqimiga o'tkaziladi. Portal qon oqimi orqali yonbosh ichakning terminal bo'limida so'rilgan yog' kislotalari qon oqimiga va portal qon aylanishiga kiradi va qayta foydalanish uchun jigarga qaytadi. Hepatotsitlarga tashish organik anion tashuvchisi (OAT) yordamida amalga oshiriladi, masalan, OAT1B2 va natriy tauroxolat ko-tashuvchisi (Na + -tauroxolat kotransport qiluvchi polipeptid / erigan moddalar tashuvchisi oilasining 10 a'zosi 1 - NTCP / SLC10A1). Kuniga 6-10 marta sodir bo'ladigan va 2-4 g o't kislotalarini o'tkazadigan bu jarayon enterogepatik qon aylanishi deb ataladi. O't kislotalarining samarali enterogepatik aylanishi ularning sinteziga salbiy munosabatni qattiq nazorat qilish orqali ta'minlanadi. O't kislotalarining kichik bir qismi reabsorbsiyadan o'tmaydi va ichak mikrobiotasi ta'sirida dekonyugatsiya jarayonidan o'tadi. Taxminan 0,2-0,6 g o't kislotalari har kuni najas bilan chiqariladi va xuddi shu miqdor xolesterindan jigarda qayta sintezlanadi. Ichak mikrobiotasining muhim roli nafaqat ikkilamchi o't kislotalari hosil bo'lishida, balki jigarda birlamchi o't kislotalari sintezining regulyatori sifatida ham aniqlandi. Ichak mikrobiotasi mavjud bo'lganda, o't pufagi va ingichka ichakda yog' kislotalarining darajasi pasayadi. Hayvonlar ustida o'tkazilgan tajribalar shuni ko'rsatdiki, o't kislotalari tarkibiga eng aniq mikrobial ta'sir bakteriyalar eng ko'p bo'lgan ichak mintaqalarida sodir bo'ladi, bu o't kislotalari puli hajmining kichirayishi ularning suvdan reabsorbsiyasining pasayishi bilan birga kelganligidan dalolat beradi. Ichak mikrobiotalarining mavjudligi o't kislotalari pulining gidrofobligini oshiradi va shuning uchun

kuchli FXR faollashtiruvchisi bo'lgan ularning profilini hosil qiladi. Yuqorida ta'kidlab o'tilganidek, FXR ham jigarda, ham yonbosh ichakda yuqori darajada ekspressiyalanadi, u yerda turli transkripsiya tarmoqlarini tartibga soladi. Ichakdagi FXR signallarini modulyatsiya qiluvchi ichak mikrobiotasi o't kislotalari metabolizmiga aniq tizimli ta'sir ko'rsatadi, deb taxmin qilinadi. Biroq, jigarda (SHP va LRH1) va yonbosh ichakda (SHP va FGF15) to'g'ridan-to'g'ri FXR maqsadli genlarining ekspressiyasini solishtirganda, ichak mikrobiotasi birinchi navbatda jigarda emas, balki yonbosh ichakdagi FXR nishonlariga ta'sir qilishi aniqlandi. Ichak mikrobiotasi nafaqat ichak bosqichiga, balki enterohepatik qon aylanishining boshqa bo'g'inlariga ham ta'sir qiladi, masalan, jigarda o't kislotalari sintezini tartibga solish. Hayvonlar ustida olib borilgan tajribalar shuni ko'rsatdiki, jigarda FA biosintezi uchun genlarning ichak mikrobiotasi tomonidan bostirilishi kemiruvchilarda tauro-beta-murikolik kislota (TbmCA) darajasining pasayishi tufayli yonbosh ichakda FGF15 ning FXR-ga bog'liq faollashuvining kuchayishi bilan mos keladi. Ichak mikrobiotasi nafaqat o't kislotalarining ikkilamchi metabolizmini tartibga solibgina qolmay, balki jigarda yog 'kislotalari sintezini tormozlash, yonbosh ichakdagi FXR tormozlanishini kamaytirishi aniqlandi. O't kislotalari enterogepatik aylanishda markaziy signal komponentlari rolini o'ynaydi, shuningdek, mikrobiotadan olingan signallarni ushbu signal o'qiga birlashtiradi.

FXR va TGR5 va FA tashuvchilar tomonidan faollashtirilgan to'qimalarda signallarni tarqatish va uzatish yo'llarining kashf etilishi terapevtik vositalarning rivojlanishiga olib keldi, ularning maqsadi aynan shu molekulalardir. Obetixolik kislota bu retseptorlarning selektiv agonisti bo'lib ko'rinadi. Gepatobiliar tizimning normal holatini saqlashning kalitlari quyidagilardir: inson genomi, ichak mikrobiotasi va atrof-muhit. Ichak mikrobiotasini tashkil etuvchi mikroorganizmlarning metabolizmi natijasida hosil bo'lgan sitoprotektiv va sitodestruktiv molekulalarning muvozanati muhim rol o'ynaydi. «Jigar-ichak» o'qiga bir nechta omillar ta'sir qiladi. Umuman olganda, jigar va ichak gomeostazi inson genomiga (mahalliy sezuvchanlik, epigenetika, somatik mutatsiyalar, hujayra fiziologiyasi, FXR / FGF signalizatsiyasi), atrof-muhitga (ksenobiotiklar, ozuqaviy xususiyatlar) va ichak mikrobiomiga (mikrob tarkibi, mikrobial-assesotsi) bog'liq. Jumladan, lipopolisaxaridlar, metabolik mahsulotlar - endogen, masalan, safro kislotalari va ekzogen, masalan, qisqa zanjirli yog 'kislotalariga. Ushbu jarayonlarning dinamikasi haqidagi hozirgi tushunchamiz to'liq bo'lmas-da, hayajonli tushunchalar jigar kasalligining boshlanishi va rivojlanishidagi ushbu murakkab o'zaro ta'sirlar tarmog'ini qo'llab-quvvatlashda davom etmoqda. Ma'lumki, ichak mikrobiomasi jigar sirrozi asoratlari, masalan, jigar ensefalopatiyasining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Jigar disfunktsiyalari, najasdagi o't kislotalari konsentratsiyasi va ichak mikrobiomasining tarkibi o'rtasidagi bog'liqlik ko'rsatilgan. 16S-ribosomal genetik tahlildan foydalanib, jigar sirrozi o'sib borishi bilan ichak mikrobiomasining nomutanosibligi, ichakka tushadigan yog 'kislotalarining past darajasi bilan birga kelishi aniqlandi. Bunda ikkilamchi o't kislotalari hosil bo'lishida ishtirok etadigan Blautia, Ruminococcaceae, Lachnospiraceae kabi gram-musbat shtammlar soni sezilarli darajada kamaygan. Shu bilan birga, potentsial patogen Veillonellaceae va Enterobacteriaceae soni ortib bormoqda. Ikkilamchi o't kislotalari konsentratsiyasi va XVIa Clostridium klasteriga tegishli bakteriyalar puli o'rtasidagi ijobiy korrelyatsiyaga e'tibor qaratildi. Shuni ta'kidlash kerakki, jigar sirrozi bilan og'rigan bemorlarga rifaximinni qo'llash Veillonellaceae miqdorining pasayishi bilan birga kelgan. O't kislotalari ichak mikrobiomasiga to'g'ridan-to'g'ri antimikrobiyal ta'sir ko'rsatadi va bilvosita FXR orqali mikroblarga qarshi peptidlarning shakllanishiga olib keladi. Shuni ta'kidlash kerakki, dezoksixol kislota bakterial membranalarga nisbatan hidrofobikligi va detargent xususiyatlariga ko'ra xolat kislotasiga qaraganda ancha aniq mikroblarga qarshi faollikka ega. Hayvonlar ustida o'tkazilgan tajribalar shuni ko'rsatdiki, CA ni oziq-ovqat bilan kiritish fonida ichak mikrobiotasidagi Firmicutes ulushi 54 dan 93-98% gacha ko'tarilgan. Bundan tashqari, Clostridia sonining 39 dan 70% gacha va Blautia 8,3 dan 55-62% gacha o'sishi kuzatiladi. Clostridia va Erysipelotrichi 7a-degidroksillanishda ishtirok etadigan inson bakteriyalari bilan chambarchas bog'liqligi aniqlandi. Ichak mikrobiomasidagi nomutanosiblik natijasida yuzaga keladigan potentsial jigar kasalliklari, bular alkogolsiz yog'li jigar kasalligi, xolestatik jigar kasalligi (autoimmun sklerozan xolangit, birlamchi sklerozan xolangit), siroz, giperammonemiya va jigar ensefalopatiyasi, dori vositalaridan kelib chiqqan jigar shikastlanishi. Bolalardagi autoimmun xolestatik jigar kasalliklari, shu jumladan autoimmun xolangit va birlamchi sklerozli xolangit, normal o't oqimining buzilishi va potentsial toksik yog' kislotalarning ortiqcha to'planishi bilan birga keladi. Endogen o't kislotalari xolestazning patogenezi va rivojlanishida ishtirok etadi. Binobarin, surunkali xolestaz o't kislotalari tashuvchilari va yadro retseptorlari ekspressiyasiga ta'sir qiladi va jigar shikastlanishiga olib keladi. Bir nechta dalillar ichak mikrobiotasi metabolizm va immun reaksiyalarni tartibga solish orqali

xolestatik jigar kasalligi etiopatogenezida muhim rol o'ynashini ko'rsatadi. Shu bilan birga, kasallikning rivojlanishi ichak mikrobiotasining tarkibiga ham ta'sir qilishi mumkin, bu esa o'z navbatida xolestazning rivojlanishini kuchaytiradi. Bundan tashqari, ichak mikrobiomasi va o't kislotalari o'rtasidagi o'zaro ta'sir bir tomonlama emas.

O't kislotalari ichak mikrobiotasini shakllantirishi mumkin va o'z navbatida ichak mikroorganizmlari o't kislotasi pulini o'zgartirishi mumkin. Umuman olganda, ichak mikrobiotasi o't kislotalari bilan faol bog'lanadi va birgalikda bu jarayonlar xolestatik jigar kasalligi patogenezida muhim rol o'ynaydi. Jigar organizmdagi bir nechta markaziy metabolik va sintetik yo'llarni boshqaradi. Ular orasida o't kislotalari almashinuvini tartibga solish ham mavjud. O't kislotalarining o'zi bir nechta muhim funksiyalarni bajaradi. Bularga organizmdan xolesterin va bilirubin kabi ko'plab metabolik mahsulotlarning najas orqali chiqarilishi, lipidlar va yog'da eriydigan vitaminlarning ichakda so'rilishi va hazm bo'lishi kiradi. O't kislotalari, o't yo'llarining epiteliysi tomonidan chiqariladigan immunoglobulin A (IgA) bilan birgalikda bakteriyalarning o'sishi va adgeziyasini tormozlovchi mikroblarga qarshi xususiyatlarga ega va shu bilan o't yo'llarida yuqoriga ko'tarilgan infeksiyalardan himoya qiladi. Biroq, safroning mikroblarga qarshi ta'siriga chidamli ko'plab mikroorganizmlar mavjud bo'lganligi sababli, o't kislotalarning bu ta'siri ma'lum turdagi mikroorganizmlarni tanlab tormozlaydi va keyinchalik ichak mikroflorasi yoki safro tarkibiga ta'sir qiladi. Shunday qilib, masalan, safro sirozi va sklerozlovchi xolangit bilan yuzaga keladigan o't oqimiga to'sqinlik qilishi, ham ichak, ham safro mikrobiotasini, infeksiyaga moyilligini va epiteliyal qatlamlarining yaxlitligini o'zgartiradi. Jigar qon aylanishidagi anatomik holati tufayli oshqozon-ichak traktidan turli xil oziq-ovqat va mikroblar birikmalarga duchor bo'lganligi sababli, metabolik va mikroblar nomutanosibliklar uning to'qimalarida istalmagan yallig'lanishli immunitet reaksiyalariga hissa qo'shishi mumkin. Oshqozon-ichak traktidagi xilma-xil va murakkab mikroorganizmlar ko'p miqdordagi metabolit molekulalari va ozuqa moddalari ekstrakti hosil qiladi, ularni «xo'jayin» fermentlari aylantira olmaydi. Mikrobiota tomonidan hosil bo'lgan ko'plab molekulalar immunitet tizimining shakllanishi, gomeostazi va funksiyasini o'zgartiradi, bu mikroba komensallari ushbu molekulalarga bog'liq mexanizmlar orqali «xo'jayin» immunitetiga ta'sir qilishini ko'rsatadi. Ichak holati kabi o't pufagi ham murakkab mikrobiotani o'z ichiga oladi va o't pufagi shilliq qavatida mikroba komensallariga immunologik qarshilik ko'rsatadigan kimyoviy, mexanik va immunologik to'siq borligi haqida dalillar mavjud [6,7,8,9,10].

O't kislotalari pulining tartibga solinishi ichak mikrobiomasining "xo'jayin" bilan o'zaro ta'siriga misoldir. Yuqorida aytib o'tilganidek, ichak mikrobiotasi ichak epiteliysi tomonidan so'rilmaydigan o't kislotalari umumiy pulining qolgan 5% ni o'zgartirishi mumkin. Ichakda saqlanib qolgan o't kislotalarining modifikatsiyasi allaqachon ichakda mavjud bo'lgan va o't bilan ichakka qayta kiradigan o't kislotalarining mavjudligiga, shilliq qavatning tegishli to'qimalarining o't kislotalari metabolizmida ishtirok etadigan mikroorganizmlar bilan o'zaro ta'siriga bog'liq. Masalan, birlamchi o't kislotalari – xolat kislota va xenodezoksixolat kislota - ichakdagi ko'plab anaerob bakteriyalar tomonidan ikkilamchi yoki uchinchi darajali o't kislotalarining 20 dan ortiq turli metabolitlariga aylanishi mumkin. Jumladan, Ruminococcus ursodeoksixolat kislotasini (UDCA) - uchinchi darajali o't kislotasini hosil qilishi mumkin. Bundan tashqari, safro tuzi gidrolazalari (BSH), barcha asosiy bakterial taksonlarda mavjud bo'lgan ko'p fermentlar, glikokol yoki tauroxol kislota kabi konyugatsiyalangan birlamchi o't kislotalarni CA ga ajratadi va jigarning mahalliy oshqozon-ichak va tizimli funksiyalarini chuqur o'zgartiradi. Shunday qilib, oshqozon-ichak traktida BSH ekspressiyasi lipid va xolesterin almashinuvidagi o'zgarishlarga, signalizatsiya funksiyalariga va yog' almashinuvining buzilishiga olib keladi (semizlik). Boshqa tomondan, mikrobiota o't kislotalarini dekonyugatsiya qilish paytida hosil bo'lgan aminokislotalardan keyingi metabolik jarayonlar uchun energiya manbai sifatida foydalanishi va ularni saqlash muddatini oshirishi mumkin. Umuman olganda, xolesterin va lipid almashinuvi vitamin yetishmasligi, yog' kislotalari pulidagi nomutanosiblik va o't yo'llari kasalliklarining uzoq davom etishi bilan kechadigan sklerotik xolangit va biliar sirozning rivojlanishiga ta'sir qiladi. Aksincha, o't kislotalari antimikrob ta'sir ko'rsatish orqali ichak mikrobiotasini boshqaradi va shu bilan immun javob genlarini faollashtirish orqali mikrobiotani to'g'ridan-to'g'ri va bilvosita modulyatsiya qiladi. Masalan, ikkilamchi o't kislotalari darajasining pasayishi patogen mikroorganizmlar tomonidan infeksiyaga moyillik bilan bog'liq va ikkilamchi o't kislotalari pulining tiklanishi ichak mikrobiotasi taksonlarining barqarorligiga yordam beradi. Jigar sirrozida o't kislotalari sekretsiyasining pasayishi ichakdagi bakteriyalarning ko'payishi bilan bog'liq. Saфро yo'llarining torayishi ham bakteriyalarning proliferatsiyasi va replikatsiyasiga yordam beradi.

Bakterial ekspressiyani in vivo bostirish bilan bir qatorda, safro in vitro bakteriyalarning ko'payishini tormozlaydi. Aralash mitsellalarda o't kislotalari bilan bog'liq bo'lgan uzun zanjirli o't kislotalari, ehtimol,

safroning mikroblarga qarshi ta'siriga hissa qo'shadi. Biroq, safroga chidamli bir nechta patogenlar mavjud, masalan, ichak tayoqchasi yoki *Helicobacter* turlari. Bundan tashqari, safro tarkibini sklerotik xolangit yoki biliar siroz bilan o'zgartirish mumkin, bu ba'zi mikroorganizmlarning taksonlarini kengaytirishga va hatto o't yo'llaridagi surunkali yuqoriga ko'tarilgan infeksiyalarga olib keladi.

### Xulosa

Shunday qilib, «xo'jayin» ning metabolizmiga o't kislotalari bilan mikrobial modifikatsiyalar ta'sir qilishi mumkin, bu o't kislotalari retseptorlari orqali immun reaktivligining o'zgarishiga olib keladi, shuningdek, mikrobiotaning o'zgargan tarkibi tufayli kelib chiqqan immunitet reaksiyasini o'zgartiradi. Patogen mikroorganizmlar o't yo'lini yuqoriga ko'tarilgan infeksiya yo'li sifatida ishlatishi mumkinligi sababli, UDXK hozirda biliar siroz va sklerozli xolangitni davolashda qo'llaniladigan FDA tomonidan tasdiqlangan yagona dori bo'lib, uning ta'sir qilish mexanizmi yaqinda *Clostridium difficile* uchun ko'rsatilgandek, mikroblarga qarshi ta'sirni o'z ichiga olishi mumkin. Ushbu murakkab muammolarni hal qilish uchun biliar siroz va sklerozli xolangitni davolashning samarali usullari bo'yicha tavsiyalar ishlab chiqishda foydalanish mumkin bo'lgan terapevtik maqsadlar va yondashuvlarni aniqlash uchun klinik sinovlarni o'tkazish va davolash rejimlarini chuqur o'rganish kerak. kelajakda immunitet bilan bog'liq kasalliklarni davolashning umumiy usullarini aniqlash imkonini beradi. Oshqozon-ichak izimi va ichak mikrobiotasi o'rtasidagi munosabatlarga e'tibor xolestatik jigar kasalligi uchun yangi davolash usullarini ishlab chiqish uchun qiziqarli yangi istiqbollarni beradi

### ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Gill S.R., Pop M., Deboy R.T., Eckburg P.B., Turnbaugh P.J., Samuel B.S., et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006; 312(5778):1355–9. DOI: 10.1126/science.1124234
2. Dethlefsen L., Huse S., Sogin M.L., Relman D.A. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008 Nov 18;6 (11):e280. DOI: 10.1371/journal.pbio.0060280
3. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T., Mende D.R., et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011; 473:174–80. DOI: 10.1038/nature09944
4. Turnbaugh P.J., Hamady M., Yatsunenko T., Cantarel B.L., Duncan A., Ley R.E., et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 2009 Jan 22; 457(7228): 480–4. DOI: 10.1038/nature07540
5. Theis K.R., Dheilly N.M., Klassen J.L., Brucker R.M., Baines J.F., et al. Getting the Hologenome Concept Right: an Eco–Evolutionary Framework for Hosts and Their Microbiomes. *mSystems*. 2016;1(2). pii: e00028–16. DOI: 10.1128/mSystems.00028–16
6. Tabibian J.H., O'Hara S.P., LaRusso N.F. Primary sclerosing cholangitis: the gut–liver axis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10:819–820. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.024
7. Bunnett N.W. Neuro–humoral signalling by bile acids and the TGR5 receptor in the gastrointestinal tract. *J Physiol*. 2014; 592:2943–50. DOI: 10.1113/jphysiol. 2014.271155
8. Chiang J.Y. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res*. 2009 Oct; 50(10):1955– 66. DOI: 10.1194/jlr.R900010–JLR200
9. Russell D.W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem*. 2003; 72:137–74. DOI:10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712
10. Li Hawkins J., Gafvels M., Olin M., Lund E.G., Andersson U., et al. Cholic acid mediates negative feedback regulation of bile acid synthesis in mice. *J Clin Invest*. 2002 Oct; 110 (8):1191–200. DOI: 10.1172/JCI16309 110, 1191–200.

**Qabul qilingan sana 09.12.2021**