



ЎТКИР ИЧАК ИНФЕКЦИЯСИ АСОСИЙ БАКТЕРИАЛ ПАТОГЕНЛАРИ БИОЛОГИЯСИ ЮЗАСИДАН МУЛОҲАЗА

¹Шадманова Н.А., ²Сайидмирзаева Н.Г.

¹Ўзбекистон Фанлар Академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти
²Республика ихсослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар
касалликлар тиббиёт маркази Фарғона филиали

✓ Резюме

Муаллифлар ўткир ичак касалликларининг асосий бактериял патогенларини, патогенлик омиллари ва клиник аҳамиятга эга энтеробактерияларда антибиотикларга тургунликнинг айрим жиҳатларини муҳокама қиладилар. Лаборатория тадқиқотлари ва бу борада дифференциал таъхисотнинг мураккаблиги жиҳатлари кўтарилди. Enterobacteriaceae оиласининг асосий патогенларининг токсин ҳосил бўлишининг генетик жиҳатлари, шунингдек, генларнинг локализациясига доир маълумотлар ўз аксини топган.

Калит сўзлар: асосий бактериял патогенларнинг биологияси, ўткир ичак инфекциялари, энтеробактериялар, Enterobacteriaceae оилалари, генларнинг локализацияси.

ОБЗОР БИОЛОГИИ ОСНОВНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

¹Шадманова Н.А., ²Сайидмирзаева Н.Г.

¹Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Узбекистана
²Ферганский филиал Республиканского специализированного медицинского центра
эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней

✓ Резюме

Авторы обсуждают основные бактериальные патогены острых кишечных заболеваний, факторы патогенности и отдельные аспекты выработанной устойчивости к антибиотикам у клинически значимых энтеробактерий. Поднимаются вопросы лабораторных исследований и сложности дифференциальной диагностики. В статье обсуждаются вопросы касающиеся генетических аспектов токсин - образования основных представителей семейства Enterobacteriaceae, локализация генов.

Ключевые слова: биологии основных бактериальных возбудителей, острые кишечные инфекции, энтеробактерии, семейства Enterobacteriaceae, локализация генов.

AN OVERVIEW OF THE BIOLOGY OF THE MAIN BACTERIAL PATHOGENS OF ACUTE INTESTINAL INFECTION

¹Shadmanova N.A., ²Sayidmirzaeva N.G.

¹Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of Uzbekistan
²Fergana Branch of the Republican Specialized Medical Center for Epidemiology, Microbiology,
Infectious and Parasitic Diseases

✓ Resume

The authors discuss the main bacterial pathogens of acute intestinal diseases, pathogenicity factors and certain aspects of developed resistance to antibiotics in clinically significant enterobacteria. Questions of laboratory researches and complexity of differential diagnostics are raised. The genetic aspects of the toxin formation of the main pathogens of the Enterobacteriaceae family, as well as the localization of genes, are considered in detail.

Key words: biology of the main bacterial pathogens, acute intestinal infections, enterobacteria, Enterobacteriaceae families, gene localization.

Долзарблиги

Хозирги кун тиббиёт амалиёти юкумли касалликларни даволаш ва олдини олиш усуллари борасида сезиларли ютуқларга эришганлигига қарамай ўткир ичак касалликлари (ЎИК) соғлиқни сақлаш тизимининг глобал муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. ЎИК беморларда юқори ўлим ҳолатига олиб келиши (<https://www.cdc.gov/ecoli/outbreaks.html>), шу билан биргаликда асосий патогенларининг антибиотикларга турғунлиги муаммоси, бу билан боғлиқ даволаш имкониятларининг чекланганлиги лаборатория амалиётида ҳам бир қатор чора-тадбирларни тадбиқ этиш лозимлигини намоён этмоқда. Хусусан, АКШ Касалликларни назорат қилиш ва олдини олиш маркази (СДС) маълумотларига кўра, бу касаллик 5 ёшгача бўлган болалар ўлимининг иккинчи асосий сабабидир (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea>). Аҳолининг инфекцион касалликларга энг мойил, заиф қисми бу кичик ёшдаги (аксарият ҳолда 5 ёшгача) болалар бўлиб, уларнинг тўла ривожланиб улгурмаган иммун тизими, бунинг оқибатида организмнинг бир қатор патогенларга қарши курашиш қобиляти сустлиги вазиятни янада мураккаблаштиради. Статистик маълумотлар, овқатдан заҳарланиш ва бошқа бир қатор ўткир ичак инфекциялари диарея ва сувсизланишга олиб келиши, *Escherichia coli*нинг O157 штаммлари келтириб чиқарган вазиятларда, ҳатто буйрак етишмовчилиги ҳар 5 ёшгача бўлган 7 боладан 1 нафаридан интенсив тез тиббий ёрдам кўрсатишни талаб этиладиган оғир вазиятларни юзага келтириши мумкин [13, 15].

Юкумли ичак касалликлари кўзгатувчилари кенг турдаги микроорганизмлар бўлиб, улар орасидан бактериялар алоҳида ўринни эгаллайди. Бактериал этиология билан боғлиқ ўткир ичак патологияси бир қатор патоген ва шартли-патоген кўзгатувчиларини ўз ичига қамраб олади. Хусусан, *Enterobacteriaceae* авлоди вакиллари бўлмиш эшерихия, шигелла, салмонелла, протей ва бошқалар. Бу каби микроорганизмлар нафақат диареяген касалликлар, балки овқатдан заҳарланиш билан боғлиқ касалликларнинг ҳам муҳим қисмини ташкил қилади.

Булар орасидан, *Vibrio cholerae* ва *Escherichia coli*нинг энтеротоксиген штаммлари каби баъзилари энтеротоксин ёрдамида диарея ҳолатини юзага келтириб, ичакнинг юқори қисмини колонизация қилади ва шиллиқ қават ҳужайраларини ҳужайра ичидаги АМФни кўпайтириш орқали суюқлик ажратишни рағбатлантирадиган энтеротоксин ишлаб чиқариш орқали сувли диареяни келтириб чиқаради. Яна бошқалари бўлмиш, *Shigella* ва *Campylobacter* каби инвазив бактериялар ичак шиллиқ қавати орқали кириб, диареянинг инвазив хили, ичак шиллиқ қаватининг экссудатли қонли яллиғланиш вазиятини юзага келтиради. Шу билан бирга, илмий адабиётларда ЎИК бактериал сабаблари орасида *E.coli* ривожланаётган мамлакатлардаги болаларда диареянинг энг кенг тарқалган кўзгатувчиси ва ривожланган мамлакатларда клиник аҳамиятга эга антибактериал дори воситаларига юқори турғун энтеропатоген ҳисобланади [16].

Клиник нуқтаи назардан, энтеротоксиген бактериялар ичакни юқори қисмида жойлашиб, сувли диарея ва киндик атрофида оғрикни келтириб чиқаради. Инвазив бактериялар асосан йўғон ичакнинг бош (*Shigella* ва *Campylobacter*) ёки куйи қисмида (*Salmonella*) жойлашиб, ўзига хос клиник симптомларни юзага келтиради. Бундай вазиятларда ичакнинг юқори, ингичка ичак қисми колиформ бактериялар билан колонизацияланиши ноодатий вазият бўлиб, аксарият ҳолда *Vibrio cholerae* ёки *Escherichia coli*нинг энтеротоксиген штаммлари каби патогенларга хосдир [7, 14]. Аксинча, йўғон ичак таркибининг умумий концентрацияси турли хил бактериялардан иборат бўлган кўп микдордаги микроорганизмлар “жамияти”дан иборатдир. Булар қаторига *Bacteroides*, *Acetobacter*, анаэроб стрептококклар ва кластридия каби облигант анаэроблар кириб, улар факультатив анаэроблардан 1000 марта кўпдир. Бу каби вазият колонизацион чидамлилиқ, яъни экзоген микроорганизмларнинг колонизациясини ва уларнинг ҳаддан ташқари кўпайишини олдини олувчи механизми, эпителий юзасига бирикиш жойлари ва озуқа субстратлари учун патогенлар билан рақобатлашиш каби фойдали вазиятни юзага келтиради. Бактериал флоранинг табиати нафақат ошқозон-ичак тракти узунлиги бўйлаб, балки шиллиқ қават юзасига нисбатан кесмада ҳам ўзгаради. Бактериялар ичак юзаси ва бўшлиғини эгаллаб, эпителия ҳужайраларини қоплайди ва шиллиқ қаватга ёпишади. Бактерияларнинг шиллиқ қават юзаси орқали кириб бориши патологик вазият ҳисобланиб, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* каби патогенлар учунгина хосдир [9].

Бактериал этиологияли ЎИК вазиятини таҳлил қилар эканмиз, патоген бактериялар ишлаб чиқарувчи токсинларни эътиборга олмай иложи йўқ. Бу каби хусусиятга эга патогенлар орасидан вабо вибриони ва ичак таёқчасининг энтеротоксиген штаммлари келтириб чиқарадиган диарея касаллиги мисолида патогенез жараёнини алоҳида таҳлил қилиш лозим. Мазкур микроорганизмлар ингичка ичакнинг юқори қисмини колонизация қилиб, эпителий ҳужайраларига бирикади ва

энтеротоксин ҳосил қилади. Маълумотларга кўра, ўн икки бармоқли ичак ва ингича ичакнинг юқори қисми токсинлар таъсири йўғон ичакдан фарқли равишда ниҳоятда таъсирчан бўлиб, бу ҳолат йўғон ичакда сув ва электролитларни анъанавий тарзда ўзлаштирилишига олиб келади.

ЎИК лаборатор таъхисотини таҳлил қилар эканмиз, бу борада кенг қўлланиладиган микроскопик текширув усуллари текшириш объектида яллиғланиш жараёнида иштирок этадиган қон хужайралари аниқланмаслиги ҳамда буюм ойначасидаги текширув юзасида оз миқдордаги шиллик қават хужайралари эпителийсинигина кузатиш мумкин. Шу билан биргаликда микробиологик ҳосилавий усуллар, ичак гуруҳи патоген ва шартли-патогенлари биологияси жиҳатидан ниҳоятда ўхшашлиги, уларни фарқлашда ҳаддан зиёд “рангли қатор” деб номланувчи тестларни қўллашни тақозо этади. Аммо, ўттиздан ортиқ тестлар тўплами ҳам бугунги кунда аҳамиятли бўлган энтеробактерияларни дифференциал таъхисоти муаммоларини ҳал қилишда ёрдам бера олмайди. Муаммонинг эътиборли жиҳати, *Escherichia coli*нинг баъзи штаммлари амалий аҳамиятга эга икки хил энтеротоксин ишлаб чиқариши ва ўзига хос клиник вазиятни юзага келтиришидир. Бу борада ичак шиллик қаватининг шикастланишида турли хил *E. coli* токсинлари таъсирининг патогенетик тамойиллари ва патомеханизмлари ҳақидаги билимларда ҳали ҳам бўшлиқ мавжуд бўлиб, нафақат даволашда, балки таъхислашда ҳам бир қатор муаммоларни яратади.

Патоген эшерихияларнинг токсинларидан бири иссиқликка чидамсиз (термолабил) токсин бўлиб, тузилиши ва таъсир механизми бўйича вабо токсинига ўхшайди. Охириги илмий изланишлар маълумотида асосан, термостабил токсин деб аталадиган иккинчи хилини гуанилатциклаза орқали таъсир қилиши мумкинлиги бўйича тахминлар мавжуд. Патоген ичак таёқчаси токсинлари ичакда жуда кўп турли хил патологик вазиятларни келтириб чиқаради. Охириги вақтларда *E. coli* патоварлари (ЕРЕС, ЕТЕС, STEС ва бошқалар) эндо- ва экзотоксинлари (СТ- ва ЛТ-энтеротоксинлар, Шига ўхшаш токсинлар ва бошқалар), уларнинг турли хил ичак патологияларида таъсир қилиш патогенези, жумладан диареядан тортиб, то ичак саратонини тушуниш учун катта илмий қизиқишлар уйғотди [2, 3, 10].

ЎИК патогенезида аҳамиятли ҳисобланган Шига (*Stx1* ва *Stx2*) токсинлари бир қатор бактериялар томонидан ишлаб чиқарилган токсинлар бўлиб, қонли диарея, геморрагик колит, гемолитик уремик синдром ва марказий асаб тизимининг асоратларини келтириб чиқаради. Шу билан биргаликда, бу токсинларнинг агрегацион адгезин ва интимин (*eae*) каби бошқа вирулентлик омиллари билан биргаликда учраши инфекцияланган беморларда касалликнинг янада оғирроқ шакилларини юзага келтириши мумкин [8, 11]. Шига токсинини ишлаб чиқарувчи шартли –патоген энтеробактериялар келтириб чиқарадиган эпидемик вазиятлар нисбатан кам ўрганилган бўлиб, ривожланаётган мамлакатлар соғлиқни сақлаш тизимининг асосий муаммоси ҳисобланади. Жумладан, бир қатор илмий изланишлар *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. каби энтеробактерияларда бу каби токсинларни ишлаб чиқарувчи генлари борлиги ва диарея сабабчилари сифатида аниқланганлигини кўрсатди [6, 12].

Энтеротоксиген организмлардан фарқли ўлароқ, инвазив бактериялар ичак эпителиysi хужайралари структурасига катта таъсир кўрсатиб, эпителий “архитектура”сини қўпол равишда бузади, шиллик қават яраси ва яллиғланиш жараёнини юзага келишига олиб келади. Бу гуруҳдаги патогенларга *E. coli* инвазив вариантлари (EIEC), *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* кабилар мисол бўла олади.

ЎИК этиологияси билан боғлиқ вазиятнинг яна бир аҳамиятли жиҳати, асосий кўзғатувчиларининг амалиётда антибиотиклар, сўнгги авлод антисептиклари ва дезинфектантларини кенг қўлланилиши натижасида турғунлиги ортиб бораётган микроорганизмлар янги штаммларини шаклланиб боришидир. Бу каби изолятларни кенг турдаги антибактериал воситаларга орттирилган турғунлик билан бир қаторда ўта вирулентлиги, организмга кириб бориш йўллари тўқималарига юқори адгезивлиги каби хусусиятлари бу каби инфекцияларни даволаш ва таъхислашда бир қатор қийинчиликларни юзага келтирмоқда. Ичак гуруҳи вакилларининг биологик жиҳатдан бир бирига ўхшашлиги, тўғри даволаш учун касалликнинг этиологиясини тушуниш ва патогенни аниқлашда янги замонавий тезкор усулларни киритишни талаб этади. Бир вақтнинг ўзида ҳам биологик хусусиятлари, ҳам турғунлик механизмларини аниқлаш аксарият ҳолларда клиник микробиология лаборатор амалиётда фенотипик усулларга таянган. Айтиш лозимки, ишончли ва аниқ натижалар берадиган ичак инфекцияларини экспресс диагностика қилишнинг замонавий усуллари одатда катта молиявий ва вақт харажатларини талаб қилади. Ҳозирги кунда маҳаллий бозорда мавжуд бўлган автоматлаштирилган таъхислаш ва антибиотикларга қарши сезувчанликни ўзида жамлаган тест тизимлари ўз панелларида таққосланадиган бир қатор тестларни тўплаган бўлишига қарамай янада такомиллаштиришни талаб этади. Аҳамиятли жиҳати, бир қатор илмий институтлар томонидан кундан кун шиддат билан лаборатория амалиётига мазкур хусусиятларни

кодловчи аҳамиятли алоҳида генларни илғаб олишга қаратилган полимераза занжирли реакцияга (ПЗР) асосланган генетик усуллар ҳам таклиф этилмоқда [1, 4, 5].

Хулоса

Юқоридагиларни эътиборга олган ҳолда хулоса сифатида шуни таъкидлаш лозимки, ЎИК асосий патогенлари ташхисоти ва уларнинг кенг турдаги антибиотикларга турғунлигини юзага келиши ва тарқалиши устидан назорат мамлакатимиз тиббиёти амалиётида алоҳида ёндашувни талаб этади. Лаборатория ташхисоти кундалик амалиётига генетик усулларни кенг тарғибот қилиш, халқаро талаблар доирасида ёндашув ЎИК юзага келишини олдини олади ҳамда тезкор ва ишончли натижаларни олган ҳолда этиотроп терапияни самарасини ҳам оширади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Лагун Л.В., Жаворонок С.В. Молекулярно-генетическая технология выявления резистентности энтеробактерий к бета-лактамам антибиотикам на основе геноиндикации бета-лактамаз расширенного спектра // «Лабораторная диагностика» № 2 (02), 2012. Стр 74-85.
2. Bai X., Mernelius S., Jernberg C., Einemo I.M., Monecke S., Ehricht R., et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in Jönköping County, Sweden: occurrence and molecular characteristics in correlation with clinical symptoms and duration of stx shedding. // *Front Cell Infect Microbiol.* 2018; 8:125. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00125> PMID:29765909.
3. aumgartner T., Spriewald S., Gerlach R.G. von Armansperg B., Leong J.M. Stecher B. Scalable Reporter Assays to Analyze the Regulation of stx2 Expression in Shiga Toxin-Producing Enteropathogens. *Toxins* 2021, 13, 534. <https://doi.org/10.3390/toxins13080534>.
4. Dallenne C., da Costa A., Decré D., Favier C., Arlet G. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in Enterobacteriaceae. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2010. Vol. 65. P. 490-495. <https://doi.org/s://doi:10.1093/jac/dkp498>.
5. Jena J., Sahoo R. K., Debata N. K., Subudhi E. Prevalence of TEM, SHV, and CTX-M genes of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections in adults. // *Biotech.* 2017. Vol. 7. No. 4. P. 1-7. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0879-2>.
6. Denno D.M., Shaikh N., Stapp J.R., Qin X., Hutter C.M., Hoffman V., et al. Diarrhea etiology in a pediatric emergency department: a case control study. // *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):897–904. <https://doi.org/10.1093/cid/cis553> PMID:22700832.
7. Danso E.K., Asare P., Otchere I.D., Akyeh L.M., Asante-Poku A., Aboagye S. Y., et al. (2020). A molecular and epidemiological study of *Vibrio cholerae* isolates from cholera outbreaks in southern Ghana. *PLoS One* 15:e0236016.;
8. Mauro S.A., Koudelka G.B. Shiga Toxin: expression, distribution, and its role in the environment. // *Toxins.* 2011; 3(6): 608–25. <https://doi.org/10.3390/toxins3060608> PMID:22069728.
9. Natramilarasu P.K., Bücken R., Lobo de Sá, F.D., Fromm, A., Nagel, O., Lee, I.-F.M., Butkevych E., Mousavi S., Genger C., Kløve S. et al. *Campylobacter concisus* Impairs Sodium Absorption in Colonic Epithelium via ENaC Dysfunction and Claudin-8 Disruption. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 373.).
10. Pakbin B., Brück W.M., Rossen J.W.A. Virulence Factors of Enteric Pathogenic *Escherichia coli*: A Review. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9922. <https://doi.org/10.3390/ijms22189922>;
11. Popoff M.R. Multifaceted interactions of bacterial toxins with the gastrointestinal mucosa. // *Future Microbiol.* 2011;6(7):763–97. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.58> PMID:21797691.
12. Stockmann C., Pavia A.T., Graham B., Vaughn M., Crisp R., Poritz M.A. et al. Detection of 23 gastrointestinal pathogens among children who present with diarrhea. // *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(3):231–8. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw020> PMID:27147712.
13. Tajeddin E., Ganji L., Hasani Z., Ghoalm Mostafaei F.S., Azimirad M., Torabi P. et al. Shiga toxin-producing bacteria as emerging enteric pathogens associated with outbreaks of foodborne illness in the Islamic Republic of Iran. // *East Mediterr Health J.* 2020;26(8):976–981. <https://doi.org/10.26719/emhj.19.102>.
14. Wang L.P., Zhou S.X., Wang X., Lu Q.B., Shi L.S., Ren X., et al. (2021). Etiological, epidemiological, and clinical features of acute diarrhea in China. *Nat. Commun.* 12, 1–12. doi: 10.1038/s41467-021-22551-z, PMID.
15. World Health Organization (2017). WHO Diarrhoeal Disease Key Facts [Internet]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> (Accessed January 30, 2021)).
16. Zhou Y., Zhu X., Hou H., Lu Y., Yu J., Mao L., et al. (2018). Characteristics of diarrheagenic *Escherichia coli* among children under 5 years of age with acute diarrhea: a hospital based study. *BMC Infect. Dis.* 18, 1–10. doi: 10.1186/s12879-017-2936-1, PMID.

Қабул қилинган сана 09.10.2022