



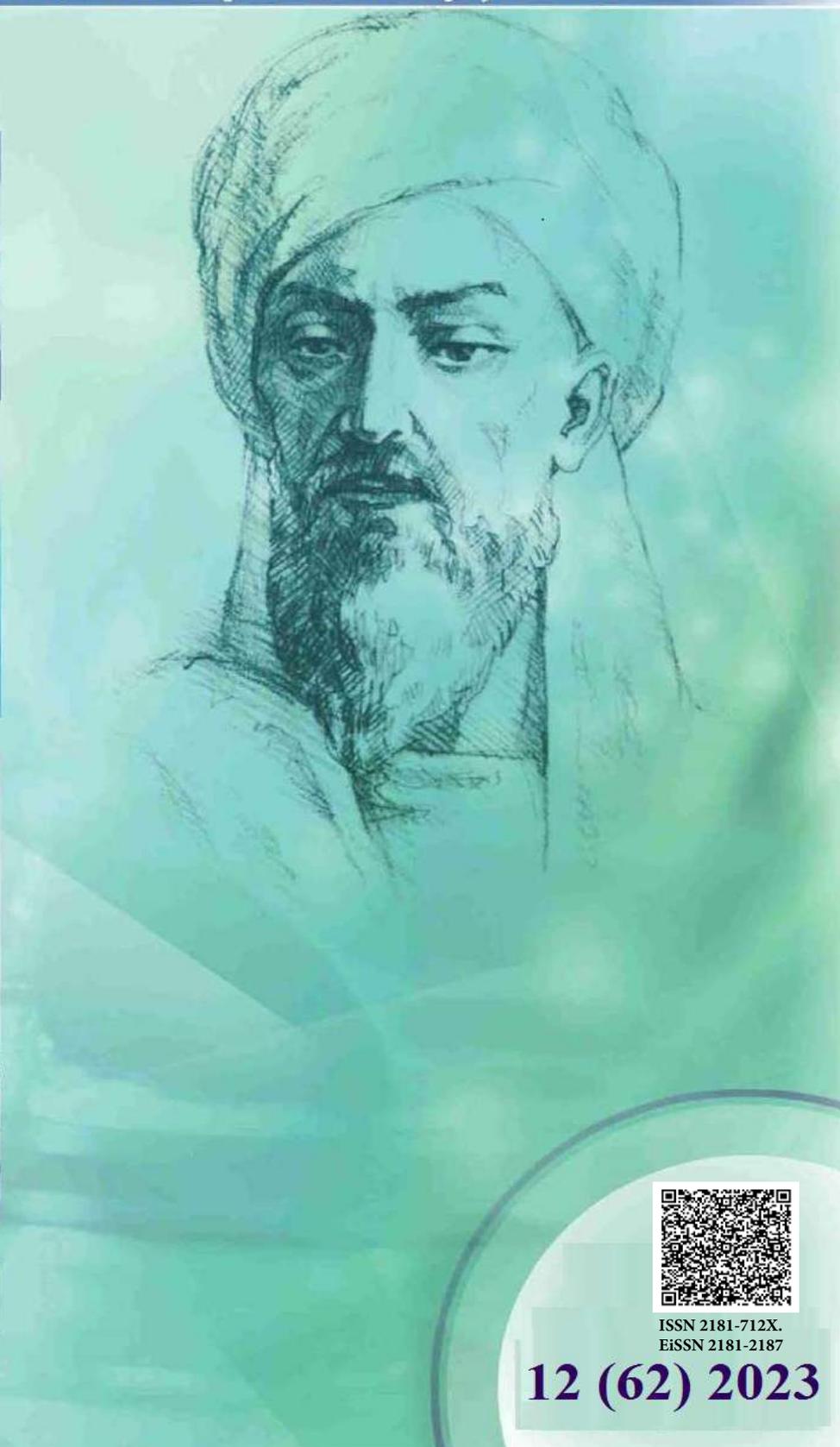
**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12 (62) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А.ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (62)**

**2023**

*ноябрь*

www.bsmi.uz

https://newdaymedicine.com E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

Received: 20.11.2023, Accepted: 27.11.2023, Published: 10.12.2023.

UO'K 616.34-008.6-036.22-092

## ICHAK TA'SIRLANISH SINDROMI PATOFIZIOLOGIYASIDA MIYA-ICHAK O'QI

Maxmudova L.I. <https://orcid.org/0000-0003-4222-8137>

Abdullayev I.A. <https://orcid.org/0000-0001-7768-1017>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro, st. A. Navoiy. 1  
Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Rezyume

*Adabiyotlar sharhi ichak ta'sirlanish sindromi patofiziologiyasida muhim o'rin tutuvchi omillar: markaziy va enteral nerv tizimlari orasidagi bog'liqlik, ichak to'siq funksiyasi, gen polimorfizmlari, past darajadagi yallig'lanish, neyromediatorlar va sitokinlar disbalansi hamda ichak mikrobiomasining o'zgarishi kabilarini o'rganishga bag'ishlanadi.*

*Kalit so'zlar: ichak ta'sirlanish sindromi, genlar, yallig'lanish, sitokinlar, mikrobiom, psixosomatika*

## ОСЬ МОЗГ-КИШЕЧНИК В ПАТОФИЗИОЛОГИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Махмудова Л.И. <https://orcid.org/0000-0003-4222-8137>

Абдуллаев И.А. <https://orcid.org/0000-0001-7768-1017>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,  
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Резюме

*Обзор литературы посвящена изучению факторов, занимающих важное место в патофизиологии синдрома раздраженного кишечника, таких как взаимосвязь между центральной и энтеральной нервной системой, барьерная функция кишечника, полиморфизм генов, низкоуровневое воспаление, дисбаланс нейромедиаторов и цитокинов, а также изменения микробиома кишечника.*

*Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, гены, воспаление, цитокины, микробиом, психосоматика*

## GUT-BRAIN AXIS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Maxmudova L.I., Abdullayev I.A.

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina Uzbekistan Bukhara, A.Navoi st. 1  
Tel: +998(65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

### ✓ Resume

*The literature review is devoted to the study of factors that occupy an important place in the pathophysiology of irritable bowel syndrome, such as the relationship between the central and enteral nervous system, intestinal barrier function, gene polymorphism, low-level inflammation, imbalance of neurotransmitters and cytokines, as well as changes in the intestinal microbiome.*

*Keywords: irritable bowel syndrome, genes, inflammation, cytokines, microbiome, psychosomatics*

### Dolzarbligi

Ichak va miya orasidagi o'zaro aloqalarning buzilishi oshqozon - ichak tizimi (OIT) kasalliklari orasida keng tarqalgan hisoblanadi. Bu kasalliklar orasida esa, ichak ta'sirlanish sindromi (ITS) yuqori foizlarni tashkil etadi. ITS ichak faoliyatining buzilishi bo'lib, yaqqol strukturaviy o'zgarishlarsiz qorindagi og'riq va diskomfort bilan kechadi [1]. ITS etiologiyasi oxirigacha o'rganilmagan, ammo, bir qancha omillar ta'sirida yuzaga kelishi mumkin. ITS etiologiyasi va patogenezi o'rganish farmakoterapevtik dori vositalarini ishlab chiqarish uchun o'ta muhim hisoblanadi [2]. ITS patogenezi oshqozon-ichak motorikasining o'zgarishi, infeksiyadan keying

reaktivlik, vitseral gipersezgirlik, miya-ichak o'qi, mikrobiotadagi o'zgarishlar, bakteriyalarning ortiqcha o'sish sindromi, ovqat mahsulotlariga sezgirlik, uglevodlar so'rilishining buzilishi va ichak yallig'lanishi kabilarni o'z ichiga oladi [2]. ITS ni oxirigacha to'liq davolash usullari mavjud emas, uni ma'lum bir dori vositalari, stress omillari va ovqatlanish odatlarini o'zgartirish orqali boshqarish mumkin. Shu sababli, miya-ichak o'qini o'rganish yangi davolash usullarini ishlab chiqishga asos bo'lib xizmat qiladi [3].

ITS bemorlarini diareya ustunligi bilan kechuvchi turga, qabziyat ustunligi bilan kechuvchi turga, ikkalasi birga kechadigan aralash turga hamda hamda bir turdan ikkinchisiga o'tadigan tavsiflanmagan turlarga ajratish mumkin [2]. Bemorlarda ichak alomatlarining aniqlanishi ITS tashxisini qo'yishga asos bo'ladi, ammo qorinda og'riqning mavjudligi bu holatni tashxislash uchun kalit hisoblanadi [2]. Rim IV mezonlari bo'yicha ITS to'rtta turga bo'linadi: diareya ustunligi bilan (ITS-D), qabziyat ustunligi bilan (ITS-Q), aralash turi (ITS-A) va tasniflanmaydigan turi (ITS-T). Bemorlarni bunday turlarga bo'lish vaqtga bog'liq bo'ladi [4]. ITS ni an'anaviy davolash usullari belgilarni bartaraf etishga qaratilgan. Biroq, uning kelib chiqishidagi ko'p qirralilik bir dori vositasi bilan davolashga imkon bermaydi [3].

Populyatsion tadqiqotlar ITS ning tez-tez uchrashini ko'rsatdi [2,5]. Yaqinda 24 davlat qatnashgan tadqiqotda tashxis uchun Rim IV mezonlari ishlatilgan holda 40% aholida ITS aniqlanib, bu bemorlarning hayot va tibbiy yordam olish sifatining o'zgarishiga olib kelgan [6]. G'arbda ITS bilan og'riq bemorlar ayollarda ustunlik qilsa, Sharqda ITS tashxisi qo'yilmaydi deb hisoblashadi [7].

ITS ni vitseral gipersezgirlik va oshqozon-ichak tizimi motor faoliyatining buzilishi natijasida qorinda og'riq yoki diskomfort, diareya yoki qabziyat kelib chiqadi deb hisoblanadi [2]. Biroq, ITS patofiziologiyasi oxirigacha o'rganilmagan. Genetik moyillik, ovqat mahsulotlarini ko'tara olmaslik, miya-ichak o'qidagi disfunksiya, mikrobiotning o'zgarishi bu kasallikning kelib chiqishiga turtki bo'lishi mumkin. Hozirgi kunga qadar bu patologik omillardan qaysi biri ITS kelib chiqishiga sababchi bo'lishi yoki uni kuchaytirishi noma'lum bo'lib, bunga asosiy sabab belgilarning individual namoyon bo'lishidir [8]. Shuni ta'kidlash mumkinki, ITS ni davolash uning patofiziologiyasiga emas, balki, klinik belgilariga qaratilgan bo'lib hisoblanadi [9].

Ko'p sonli tadqiqotlar ITS rivojlanishida genetik xavfni murakkab poligenga va bir genning atipik aberratsiyasiga ega insonlarda borligini ko'rsatadi [10,11]. Natriy kanali ion geni hisoblangan SC5NA mutatsiyasi ITS da bemorlardagi qorin og'rig'i bilan bog'liqligi aniqlangan [12]. Bundan tashqari, bir nukleotidli polimorfizm tadqiqotlarida ITS patogenezini bilan bog'liq bo'lgan gen polimorfizmlari aniqlanib, ularga serotonin signallarini uzatuvchi [13], immun boshqarilish, epitelial to'siq faoliyati [14], o't kislotasi sintezi [2] va konnabioid reseptorlari kiradi [15]. Boshqa tadqiqotlar KDELR2, endoplazmatik to'r oqsilini saqlovchi reseptor KDEL va glutamin reseptorlari bilan o'zaro bog'liq qosil GRID2IP ITS rivojlanishida ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatadi [16]. Bu tadqiqotlarda yetarli bemorlar qatnashmaganligi va yaqqol struktur o'zgarishlar topilmaganligi sababli ITS da genetik omilning ahamiyati noma'lumligicha qolmoqda.

ITS bilan genetik omillarning bog'liqligini tasdiqlash maqsadida 60 ga yaqin genlar o'rganilgan bo'lib, faqatgina TNFSF15 geni haqida ma'lumotlar taqdim etilgan. Bu gendagi o'zgarishlar oldingi tadqiqotlarda aniqlanib [2], keyingi tadqiqotlar esa, oldingisi tasdiqlashga xizmat qildi [14,17,18]. TNFSF15 geni ichak yallig'lanish kasalliklarida ishtirok etganligi sababli uni to'liq o'rganish muhim ahamiyatga ega [19].

Bundan tashqari, epegenetik omillardan metil DNK ning ITS bilan bog'liqligi aniqlangan. Metil DNK ni qiyoslash uchun o'tkazilgan tadqiqotda sog'lom insonlarga nisbatan ITS bilan og'riq bemorlar periferik qonida ChG aniqlangan [20]. Shu bilan birga, bunday o'zgarishlar yo'g'on ichak shilliq qavatida ham kuzatilgan. Metil DNK ning oshishi stress bilan bog'liq genlarda – NR3C1, CRHR1 va bosh miya neyrotrofik omilida aniqlangan [21]. Bu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, metil DNK ITS patogenezida muhim bo'lib, davomli tadqiqotlarni talab etadi.

ITS patogenezini ichak mikrobiotasining o'zgarishi bilan ham bog'liq bo'lib, immunitet va ichak butunligiga ta'sir ko'rsatadi hamda miya-ichak o'qi bilan ichakning nerv-mushak birikmalarini o'zgartiradi [2]. Odatda ichak shilliq qavati epiteliysi gomeostatik immun reaksiyalarni stimullaydi, to'siqning butunligini ta'minlaydi va ichak yuzasi yoki bo'shlig'idagi mikroblarni cheklash orqali bakteriyalarga tolerantlikni saqlaydi. Bu jarayon bakteriyalarning ichakda ko'payishi va hamjihat faoliyatini bajarishda muhim hisoblanadi. Yallig'lanish keltirib chiqaruvchi omillar, patogenlar sababli to'siqning buzilishi immun javobni chuqurlashtirib yallig'lanishni keltirib chiqaradi. Bu yallig'lanish

jarayoni ichak muhitiga ta'sir qilib, ichak mikrobiotasi tarkibining o'zgarishiga olib keladi [2]. Bir qator tadqiqotlarda ichak mikrobiotasining turli tumanligi va uning ITS kechish og'irligi bilan bog'liqligi keltirib o'tilgan [22,23]. Biroq ITS turlari bo'yicha mikrobiotaning o'zgarishlarini aniqlash deyarli o'tkazilmagan.

Ichak mikrobitasidagi me'yoriy turli tumanlik nafaqat ichakning sog'lom bo'lishi uchun balki, miya kabi muhim a'zolarining normal fiziologik faoliyati uchun ham o'ta zarur hisoblanadi. Bolalar va qari insonlarda disbakteriozning yuzaga kelishi miya faoliyatiga o'z ta'sirini ko'rsatadi. Bu miyaning ichak mikroblari metabolizmi natijasida hosil bo'ladigan mahsulotlarga muhtojligidan dalolat beradi [24,25].

Miya-ichak o'qi o'z ichiga enteral nerv tizimi (ENT), markaziy nerv tizimi (MNT), periferiyada ichak devoir va gipotalamo-gipofizar-buyrak usti o'qini oladi. Ichak va MNT orasidagi bog'liqlik ikki tomonlama bo'lib, nerv, endokrin hamda neyroimmun yo'llar orqali amalga oshiriladi [2]. Fiziologik darajada OIT miyaga ta'sir qiladigan signallarni yuborib, immun tizim, sekretsiya va motorikaning o'zgarishiga olib keladi [25]. Bu o'q ovqat qabul qilish, hazm jarayoni va defekatsiya boshqarilishini bog'lovchi tugun bo'lib hisoblanadi. Miya-ichak o'qidagi struktur buzilishlar nerv tizimining reflektor va perseptiv reaksiyalarining o'zgarishiga olib kelib, ITS ga o'xshagan oshqozon-ichak buzilishlariga sababchi bo'lishi mumkin [2].

Adashgan nerv o'zida minglab nerv oxirlarini saqlab, ulardan 80% afferent hisoblanib, qo'zg'alishlarni MNT va bosh miyaga yetkazadi. Adashgan nerv miya va mikrobiota o'rtasidagi asosiy bog'lanish yo'li hisoblanadi. Bu bog'lanishda ishtirok etadigan yo'llar xuddi shunday MNT dan ichak devoriga efferent signallarni yetkazadi [26]. Adashgan nerv VNT ning asosiy qismi hisoblanib, simpatoadrenomedullyar o'q esa, VNT ning maxsus qismi sanaladi hamda o'tkir stress jarayonida ishtirok etadi. Simpatoadrenal va GGB o'qi umurtqalilarda stressga javob beruvchi asosiy tizimlardan hisoblanadi [27]. Ko'plab psixik buzilishlar, xavotir, og'riq va stressga sezgirlikning oshishi shu tizimlardagi o'zgarishlar natijasida yuzaga keladi [2].

MNT va VNT orasidagi nomutanasibliklarni bartaraf etish ITS profilaktikasi uchun muhim hisoblanadi. Parasimpatik nerv tizimi faolligining pasayishi va simpatik nerv tizimi faolligining oshishi bilan namoyon bo'ladigan VNT dagi buzilishlar ITS bilan og'rigan bemorlarda vegetative reflekslarning buzilishiga olib kelib, bu o'z navbatida ichakka aloqador va ichakdan tashqari belgilarni yuzaga keltiradi [2]. Bir tadqiqotda tinch holatda in vitro sharoitida miya faoliyatlari orasidagi bog'liqlik o'rganilgan. Ichakning to'siq kunksiyasi sog'lom va ITS bilan og'rigan ayollarda o'tkazilgan bo'lib, bunda ITS ning og'irlik darajalari hisobga olingan. Tadqiqot yakunida o'rta va og'ir ITS bilan og'rigan va sog'lom ayollar ko'rsatkichlari statistik jihatdan turli tumanligi aniqlanib, bu turli tumanlilik epitelial o'tkazuvchanlik, shuningdek, miyaning struktur va funksional o'ziga xosliklari kabilarda namoyon bo'lgan. Ichak o'tkazuvchanligi pastligi aniqlangan ITS bilan og'rigan ayollarda klinik belgilarning og'ir kechganligi aniqlangan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, ichak o'tkazuvchanligi va miya orasidagi o'zaro aloqalar ITS klinik belgilarining rivojlanishida muhim rol o'ynaydi [28].

Kortikotropin-relizing omil (KRO) bu 41 amonikislotadan iborat endogen neuropeptid bo'lib, gipotalamus paraventrikulyar yadro endokrin hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. KRO GGB o'qining asosiy faollashtiruvchisi hisoblanadi. KRO ham markaziy ham periferik ta'sir qilib, organizmni stressga reaksiyasini boshqaradi va ITS klinik belgilarini yuzaga chiqishiga ishtirok etadi [2]. KRO va uning reseptorlari (CRFR1 va CRFR2) immunitet va ichak harakatiga miya-ichak o'qi orqali ta'sir qilishini inobatga olinadigan bo'lsa, kelajakda ITS patofiziologiyasi haqidagi nisbiy qarashlar yuzaga kelishi mumkin [29]. Hayvon modellari bunga ko'mak berishi mumkin. Xavotir darajasi past bo'lgan sichqonlarda o'tkazilgan tadqiqotda KRO ni kiritish yo'g'on ichak gipersezgirligiga sabab bo'lib, CRFR1 antagonisti yuborilgandan so'ng bu belgi bartarak etilgan. KRO va uning reseptorlari silliq mushak qisqaruvchanligi, shilliq qavat transporti, shilliq qavat o'tkazuvchanligi va vitseral og'riq sezgisiga ta'sir qilib, yo'g'on ichakda ITS kelib chiqishi bilan karakterlanadi [2].

ITS bilan og'rigan bemorlarda GGB giperreaktivligi kuzatilib, bunda jins muhim ahamiyatga ega bolishi mumkin [30]. Bir tadqiqotda GGB o'qi, yo'g'on ichak motorikasi va vegetative reaksiya o'rganilgan. KRO yuborib ITS bilan og'rigan bemorlarda miya faoliyatining o'zgarishlari tadqiqot qilinib, ITS bilan og'rigan erkaklar guruhida ichak motorikasining kuchayishi kuzatilib, ayollarda iborat nazorat guruhida esa simpatovagal va bazal parasimpatik tonusning pasayishi qayd etilgan.

Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, markazga ta'sir qiladigan davo muolajalarini olib boorish stress natijasida yuzaga kelgan ITS klinik belgilarini bartaraf qilishga yordam beradi [31].

Psixologik stress ITS asosiy triggeri deb qabul qilingan bo'lib, miya-ichak o'qiga ta'sir qiluvchi asosiy omil bo'lishi mumkin [32]. Stress ichak harakati va o'tkazuvchanligiga, vitseral gipersejgirlikka, immun reaksiyalar va ichak mikrobiotasi [33]. ITS da stress omilining ahamiyati yallig'lanish chaqiruvchi sitokinlar sekretsiyasi bilan bog'liq bo'lib, GGB o'qi va VNT ni faollashtirib, KRO, adrenokortikotrop gormon hamda kortizol ishlab chiqarishini rag'batlantirib, ichak gomeostaziga ta'sir qiladi [34].

ITS patofiziologiyasini aniqlash maqsadida bir qator hayvon modellari ishlab chiqilgan. Bu modellar ximik yoki mexanik moddalarni ishlatishga asoslangan bo'lib, psixologik yoki fiziologik stressni keltirib chiqarish uchun foydalanilgan (narkotiklar, onadan ajratish, oshqozonni sovuq suv bilan yuvish, oyoqqa elektorshok ...) [35]. Bu modellarning birortasi mukammal bo'lmasada, ammo ITS rivojlanishida miya-ichak o'qi haqida fikr yuritishga imkon beradi.

ITS sindromi patogenezi tushunishda olimlar eng ko'p to'qnashadigan qiyinchilik uning heterogenligi bilan bog'liq. Klinik biologiyada mass-sperterometriya usulidan foydalanib, biomarkerlarni kashf etish maqsadida qon, siydik, so'lak va toqimalardan foydalaniladi [36]. ITS bilan og'rigan ayollar siydigida proteomni aniqlashga bag'ishlangan tadqiqotda belgilarning ustunligiga qarab har bir holat tasniflanib chiqilgan. Mass-soekterometriya usuli kichik sinflarga qarab siydik proteomasi darajalaridagi farqni ko'rsatib bergan. O'zgarishni namoyon qilgan oqsillar ichida ichak faoliyati gomeostazi va yallig'lanish reaksiyalari bilan bog'liq bo'lganlari shuni ko'rsatadiki, kelajakda ITS bilan og'rigan bemorlar siydigida oqsil markerlarini aniqlash tashxis qo'yishning asosiy mezon sifatida baholanishi mumkin [2].

ITS ni davolash zamonaviy tibbiyotning eng kata muammolaridan biri bo'lib, bu klinik belgilarnind qisman kamayishi yoki davolashning samarasizligi bilan yakunlanadi [37]. Davolash usullarini takomillashtirish maqsadida farmakogenetikadan foydalanish tavsiya etilib, bu bemorlarning dori vositasiga genetik tarafdin javob qaytarishi kabi xususiyatlarni o'z ichiga oladi [82].

Farmakogenetika ITS ni davolashda farmakokinetika va farmakodinamika orqali javob reaksiyani modullaydi [38]. Sitoxrom P-450 (CYP450) fermentlari – CYP2C19 va CYP2D6 ITS da ishlatiladigan dori vositalarining metabolizmida muhim ahamiyatga ega bo'lib, bulardan asosiysi antidepressantlar hisblanadi. CYP2D6 100 dan ortiq genetik turga ega bo'lgan ferment hisoblanib, yuqori polimorf hamda CYP2D genlari notriptilin metabolizmida ishtirok etadi [2].

Farmakogenetikaning farmakologik qismi hozirgi kunda ITS da ishtirok etadigan serotonin reseptorlariga qaratilgan. Serotonin (5-HT) muhim neyromediatorlardan biri hisoblanib, ichakning ko'plab faoliyatlarida ishtirok etadi [39]. ITS ni tahlil qilishda serotonin reseptorlariga bo'lgan ehtiyoj ortib bormoqda. Masalan, 5-HT<sub>3</sub> reseptorlari antogonistlari ko'proq ishlatiladi. 5-HT<sub>3</sub> geni reseptorlari polimorf hisoblanib, bu tur davolashga javob reaksiyasini ko'rsatadi [40].

Triptofangidrosilaza 1 (TXP1) chegaralovchi ferment bo'lib, 5-HT ishlab chiqarilishida ishtirok etib, polimorfizmlik xususiyatiga ega. TXP1 genotiplarini ITS bilan og'rigan bemorlar orasida ko'proq aniqlanib, 5-HT<sub>3R</sub> antogonisti – ramosetronga ta'sir qiladi [41]. Bu ochilish ITS bilan og'rigan hamda ramosteronga sezgir bemorlar kichik guruhlarini aniqlash imkonini beradi. Xuddi shunday TXP1 geni polimorfizmini o'rganish serotoninning ITS marker sifatidagi rolini anishlashga imkon beradi.

ITS ni o'rganishdagi yana bir soha bu – metabolomika hisoblanadi. Metabolomik tadqiqotlarda ikki asosiy texnologiyadan foydalanish mumkin:

- 1) Mass spekterometriya
- 2) Yadroviy magnit rezonans spekteroskopiya [42].

Sog'lom va sog'lom bo'lmagan bemorlar mirbotalaridan foydalangan holda o'tkazilgan solishtirma tadqiqotda noyob metabolitlar aniqlanib, ular diagnostik va prognostic biomarker sifatida xizmat qilishi mumkin. Qator metabolitlar ovqat iste'mol qilganda o'zgarishi mumkin va bu o'zgarishlardan metabolitik yo'llardagi buzilishlarni aniqlashda hamda normal/sog'lom ichakni disfunktsional/nosog'lom ichakdan ajratishda foydalanish mumkin. Ichak mikrobiotasi va mikroba metabolitlari bilan xo'jayin organizmi orasidagi bog'liqlikni o'rganish ITS patofiziologiyasi haqida muhim ma'lumotlarni berishi mumkin [42]. Kelajakda tadqiqotchilar va shifokorlar klinik belgilarga asoslanmasdan ITS klinik belgilari va og'irligiga tas'ir qiluvchi mikroba xususiyatli metabolitlar konsentratsiyasiga e'tibor qaratishi lozim [43].

ITS patofiziologiyasiga asoslangan holda bemorlarni davolashda igloterapiyadan ham foydalaniladi. Igloterapiya oshqozon-ichak tizimi funksional kasalliklarini davolashda samarali usul bo'lib hisoblanadi [44]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ITS bilan og'riqan bemorlarda pinoveriya bromid va laktulozaga qaraganda igloterapiyada ijobiy natijalar qayd etilgan. Shunisi muhimki, bu tadqiqotda klinik belgilarning yaxshilanishi, uzoq ijobiy natijalar, kam sonli qo'zishlar va kam sonli nojo'ya ta'sirlar kuzatilgan [45]. Biroq, bu tadqiqotlar bir markazli va kam sonli bemorlarni qamrab olganligi sababli hamda ular olgan natijalarni tasdiqlash maqsadida ko'p markazli, yuqori sifatli, boshqariladigan tadqiqotlar o'tkazilgan. Bu kata tadqiqot 531 nafar bemorni qamrab olib, 4000 TB pinoveriuya bromid va igloterapiya natijalari solishtirib tahlil qilingan. Bunda igloterapiya olgan bemorlarda 6 haftalik davolash kursi va 12 haftalik kuzatuvlar shuni ko'rsatdiki, bemorlarda klinik belgilar kamaygan va hayot sifati ko'rsatkichlari yaxshilangan hamda nojo'ya ta'sirlar kuzatilmagan [46]. Yuqoridagilarga asoslanib shuni aytish mumkinki, igloterapiya ITS ni davolashda yuqori samaradorlikka ega hamda kelajakda asosiy davolash usullaridan biri bo'lib xizmat qilishi mumkin. Igloterapiyaning ijobiy ta'siri bilan birga, uning asosiy mexanizmi oxirigacha o'rganilmagan. Biroq, neyrotransmittirlarning ishtiroki haqidagi dalillar keltirilgan. Serotoninning teskari qamrov transporteri (SERT) geni polimorfizmi ITS da oshqozon-ichak tizimi buzilishlarida ishtirok etadi. SERT geni 5-XT sinaptik konsentratsiyasini boshqarishda ishtirok etadi. Tadqiqotlarga asoslanib, igloterapiya samaradorligi va uning ITS rivojlanishidagi genetik roli o'rganilgan. ITS klinik belgilarini bartaraf etishda igloterapiyaning samaradorligi bemorlarda SERT geni polimorfizmi bilan bog'liq bo'lishi mumkin [47].

ITS patofiziologiyasi haqidagi bilimlarimiz yetarli bo'lmaganligi sababli, bu kasallikni davolashda usullari uni modifikatsiya qilishga emas, balki klinik belgilarni boshqarishga qaratilgan. Bu strategiya o'z ichiga hayot tarsi va parhezni o'zgartirish, psixologik davo hamda farmakologik dori vositalarni o'z ichiga oladi [48]. Ammo ITS bilan og'riqan bemorlar uchun bunday davolash usuli qoniqarsiz hisoblanib, nojo'ya ta'sirlar yuzaga kelishi esa, farmakologik dori vositalari bilan bog'liq. Bu esa o'z navbatida davolash kursini to'xtatishga sababchi bo'ladi. Shuning uchun, yangi alternative daolash sullariga bo'lgan talab kundan kunga oshib bormoqda. ITS ni davolashda mikrobiotani boshqarish samarali usul hisoblanadi [2]. Metatahlllarda ko'rsatilishi bo'yicha probiotiklar qabul qilgan bemorlarda ITS klinik belgilari ijobiy tarafga qarab o'zgargan [49]. Biroq bu usulning kamchiligi shundaki, o'tkazilgan tadqiqotlarning sifati past va kam sonli populyatsiyada o'tkazilgan, shuningdek, turli organizmlarda turli natijalarni qayd etgan.

### Xulosa

Adabiyotlar sharhi ichak ta'sirlanish sindromi patofiziologiyasida muhim o'rin tutuvchi omillar: markaziy va enteral nerv tizimlari orasidagi bog'liqlik, ichak to'siq funksiyasi, gen polimorfizmlari, past darajadagi yallig'lanish, neyromediatorlar va sitokinlar disbalansi hamda ichak mikrobiomasining o'zgarishi kabilarini o'rganishga bag'ishlanadi.

### ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: what's new for Rome IV? // *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:6-8.
2. Tang HY, Jiang AJ, Wang XY, Wang H, Guan YY, Li F, Shen GM. Uncovering the pathophysiology of irritable bowel syndrome by exploring the gut-brain axis: a narrative review. // *Ann Transl Med* 2021;9(14):1187.
3. Soares RL. Irritable bowel syndrome: a clinical review. // *World J Gastroenterol* 2014;20:12144-60.
4. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016. // Epub ahead of print. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
5. Boyce PM, Talley NJ, Burke C, et al. Epidemiology of the functional gastrointestinal disorders diagnosed according to Rome II criteria: an Australian population-based study. // *Intern Med J* 2006;36:28-36.
6. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. // *Gastroenterology* 2021;160:99-114.e3.

7. Houghton LA, Heitkemper M, Crowell M, et al. Age, gender and women's health and the patient. *Gastroenterology* 2016. // Epub ahead of print. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.017.
8. Bellini M, Gambaccini D, Stasi C, et al. Irritable bowel syndrome: a disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. // *World J Gastroenterol* 2014;20:8807-20.
9. Talley NJ, Holtmann G, Walker MM. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome based on pathophysiology. // *J Gastroenterol* 2015;50:601-13.
10. D'Amato M. Genes and functional GI disorders: from casual to causal relationship. // *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:638-49.
11. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L, et al. Lessons learned-resolving the enigma of genetic factors in IBS. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:77-87.
12. Beyder A, Mazzone A, Strege PR, et al. Loss-of-function of the voltage-gated sodium channel NaV1.5 (channelopathies) in patients with irritable bowel syndrome. // *Gastroenterology* 2014;146:1659-68.
13. Grasberger H, Chang L, Shih W, et al. Identification of a functional TPH1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes. // *Am J Gastroenterol* 2013;108:1766-74.
14. Wouters MM, Lambrechts D, Knapp M, et al. Genetic variants in CDC42 and NXP1 as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. // *Gut* 2014;63:1103-11.
15. Camilleri M, Kolar GJ, Vazquez-Roque MI, et al. Cannabinoid receptor 1 gene and irritable bowel syndrome: phenotype and quantitative traits. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304:G553-60.
16. Ek WE, Reznichenko A, Ripke S, et al. Exploring the genetics of irritable bowel syndrome: a GWA study in the general population and replication in multinational case-control cohorts. // *Gut* 2015;64:1774-82.
17. Czogalla B, Schmitteckert S, Houghton LA, et al. A meta-analysis of immunogenetic Case-Control Association Studies in irritable bowel syndrome. // *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:717-27.
18. Swan C, Duroudier NP, Campbell E, et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): association with TNFSF15 and TNF $\alpha$ . // *Gut* 2013;62:985-94.
19. Kadiyska T, Tourtourikov I, Popmihaylova AM, et al. Role of TNFSF15 in the intestinal inflammatory response. // *World J Gastrointest Pathophysiol* 2018;9:73-8.
20. Mahurkar S, Polyarchou C, Iliopoulos D, et al. Genome-wide DNA methylation profiling of peripheral blood mononuclear cells in irritable bowel syndrome. // *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:410-22.
21. Mahurkar-Joshi S, Videlock EJ, Iliopoulos D, et al. 1090-epigenetic changes in blood cells and colonic mucosa are associated with irritable bowel syndrome (IBS). // *Gastroenterology* 2018;154:S-214.
22. Keselman A, Li E, Maloney J, et al. The microbiota contributes to CD8+ t cell activation and nutrient malabsorption following intestinal infection with giardia duodenalis. // *Infect Immun* 2016;84:2853-60.
23. Reti KL, Tymensen LD, Davis SP, et al. *Campylobacter jejuni* increases flagellar expression and adhesion of noninvasive *Escherichia coli*: effects on enterocytic Toll-like receptor 4 and CXCL-8 expression. // *Infect Immun* 2015;83:4571-81.
24. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, et al. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. // *J Psychiatr Res* 2015;63:1-9.
25. Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. // *J Neurosci* 2014;34:15490-6.
26. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, et al. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. // *Ann Gastroenterol* 2015;28:203-9.
27. Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, et al. Relationship between sympathoadrenal and pituitary-adrenal response during colorectal distention in the presence of corticotropin-releasing hormone in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. // *PLoS One* 2018;13:e0199698.

28. Witt ST, Bednarska O, Keita AV, et al. Interactions between gut permeability and brain structure and function in health and irritable bowel syndrome. // *Neuroimage Clin* 2019;21:101602.
29. Chato M, Li Y, Ma Z, et al. Involvement of corticotropin-releasing factor and receptors in immune cells in irritable bowel syndrome. // *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:21.
30. Videlock EJ, Shih W, Adeyemo M, et al. The effect of sex and irritable bowel syndrome on HPA axis response and peripheral glucocorticoid receptor expression. // *Psychoneuroendocrinology* 2016;69:67-76.
31. Kano M, Muratsubaki T, Van Oudenhove L, et al. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. // *Sci Rep* 2017;7:12425.
32. Sgambato D, Miranda A, Ranaldo R, et al. the role of stress in inflammatory bowel diseases. // *Curr Pharm Des* 2017;23:3997-4002.
33. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, et al. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. // *World J Gastroenterol* 2014;20:14126-31.
34. Dieleman GC, Huizink AC, Tulen JH, et al. Alterations in HPA-axis and autonomic nervous system functioning in childhood anxiety disorders point to a chronic stress hypothesis. // *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:135-50.
35. Murakami T, Kamada K, Mizushima K, et al. Changes in intestinal motility and gut microbiota composition in a rat stress model. // *Digestion* 2017;95:55-60.
36. Sun J, Chen F, Chen C, et al. Intestinal mRNA expression profile and bioinformatics analysis in a methamphetamine-induced mouse model of inflammatory bowel disease. // *Ann Transl Med* 2020;8:1669.
37. Lucak S, Chang L, Halpert A, et al. Current and emergent pharmacologic treatments for irritable bowel syndrome with diarrhea: evidence-based treatment in practice. // *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10:253-75.
38. Halawi H, Camilleri M. Pharmacogenetics and the treatment of functional gastrointestinal disorders. // *Pharmacogenomics* 2017;18:1085-94.
39. Stasi C, Bellini M, Bassotti G, et al. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. // *Tech Coloproctol* 2014;18:613-21.
40. Celli J, Rappold G, Niesler B. The human serotonin type 3 receptor gene (HTR3A-E) allelic variant database. // *Hum Mutat* 2017;38:137-47.
41. Shiotani A, Kusunoki H, Ishii M, et al. Pilot study of Biomarkers for predicting effectiveness of ramosetron in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: expression of S100A10 and polymorphisms of TPH1. // *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:82-91.
42. Vernocchi P, Del Chierico F, Putignani L. Gut microbiota profiling: metabolomics based approach to unravel compounds affecting human health. // *Front Microbiol* 2016;7:11-44.
43. James SC, Fraser K, Young W, et al. Gut microbial metabolites and biochemical pathways involved in irritable bowel syndrome: effects of diet and nutrition on the microbiome. // *J Nutr* 2020;150:1012-21.
44. Li H, He T, Xu Q, et al. Acupuncture and regulation of gastrointestinal function. // *World J Gastroenterol* 2015;21:8304-13.
45. Pei L, Zhu L, Sun J, et al. Constipation predominant irritable bowel syndrome treated with acupuncture for regulating the mind and strengthening the spleen: a randomized controlled trial. // *Zhongguo Zhen Jiu* 2015;35:1095-8.
46. Pei L, Geng H, Guo J, et al. Effect of acupuncture in patients with irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. // *Mayo Clin Proc* 2020;95:1671-83.
47. Pei LX, Geng H, Chen H, et al. Acupuncture for irritable bowel syndrome: study protocol for a multicenter randomized controlled trial. // *Trials* 2018;19:529.
48. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, et al. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome: in memory of Professor Witold Bartnik. // *Prz Gastroenterol* 2018;13:259-88.
49. Shanahan F, Quigley EM. Manipulation of the microbiota for treatment of IBS and IBD-challenges and controversies. // *Gastroenterology* 2014;146:1554-63.

**Qabul qilingan sana 20.11.2023**