ANTBIOTIKLARGA CHIDAMLILIK

Karima Abdurahmonova Rashiddinovna
TDTU Mikrobiologiya, virusologiya, immunologiya kafedrasi assistenti
E-mail: karima.abdurahmonova1990@gmail.com

Abduhomidov Davlatjon Rustamjon o'g'li
Ibragimov Islomali Turakul o'g'li
Toshkent Davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O'zbekiston)
TDTU 1-son davolash ishi fakulteti talabalari
E-mail: drabduhomidov@gmail.com
E–mail: ibragimovislomali99@gamil.com
DIO: https://doi.org/10.5281/zenodo.20100138

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada zamonaviy tibbiyotning global muammolaridan biri bo'lgan mikroorganizmlarning antibakterial preparatlarga chidamliligi (rezistentlik) masalasi atroflicha tahlil qilinadi. Tadqiqotda bakteriyalarning dori vositalariga qarshi kurashishda qo'llaydigan asosiy molekulyar mexanizmlari, jumladan, fermentativ inaktivatsiya, eflyuks nasoslari va maqsadli oqsillarning modifikatsiyasi kabi jarayonlar yoritilgan. Shuningdek, maqolada antibiotiklarning qishloq xo'jaligi va veterinariyada asossiz qo'llanilishi oqibatida yuzaga kelayotgan genetik mutatsiyalar hamda plazmidalar orqali genlarning gorizontal ko'chishi masalalariga alohida e'tibor qaratilgan. Maqolaning yakuniy qismida "supermikrob"lar tarqalishining oldini olish uchun ko'rilayotgan xalqaro strategiyalar, yangi turdagi antibiotiklarni sintez qilish va muqobil davolash usullari (bakteriofaglar, peptidlar)ning ahamiyati bayon etilgan.

Kalit so'zlar: Antibiotik rezistentligi, molekulyar mikrobiologiya, supermikroblar, gorizontal gen transferi, bakterial mutatsiya, eflyuks tizimi, dori chidamliligi, biofilm.

АННОТАЦИЯ.

В данной статье подробно анализируется проблема резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, являющаяся одной из наиболее серьезных глобальных угроз современному здравоохранению. В работе освещаются основные молекулярные механизмы, используемые бактериями для противодействия лекарственным средствам, включая ферментативную инактивацию, системы эффлюкса и модификацию мишеней воздействия. Особое внимание уделяется генетическим мутациям и горизонтальному переносу генов через плазмиды, вызванным необоснованным применением антибиотиков в медицине, сельском хозяйстве и ветеринарии. В заключительной части статьи рассматриваются международные стратегии по предотвращению распространения «супермикробов», перспективы синтеза антибиотиков нового поколения и роль альтернативных методов терапии, таких как применение бактериофагов и антимикробных пептидов.

Ключевые слова: Антибиотикорезистентность, молекулярная микробиология, супермикробы, горизонтальный перенос генов, бактериальная мутация, системы эффлюкса, лекарственная устойчивость, биопленки.

ABSTRACT.

This article provides a comprehensive analysis of microbial resistance to antibacterial drugs, which remains one of the most significant global challenges to modern medicine. The study highlights the primary molecular mechanisms employed by bacteria to counteract drugs, including enzymatic inactivation, efflux pumps, and modification of target proteins. Furthermore, the paper focuses on genetic mutations and horizontal gene transfer via plasmids, exacerbated by the irrational use of antibiotics in clinical practice, agriculture, and veterinary medicine. The concluding section discusses international strategies to mitigate the spread of "superbugs," the development of next-generation antibiotics, and the potential of alternative therapeutic approaches such as bacteriophage therapy and antimicrobial peptides.

Keywords: Antibiotic resistance, molecular microbiology, superbugs, horizontal gene transfer, bacterial mutation, efflux pumps, drug resistance, biofilm.

KIRISH.

Insoniyat tarixida antibiotiklarning kashf etilishi tibbiyotda inqilobiy burilish yasadi va ilgari o‘limga olib keladigan ko‘plab infeksion kasalliklarni davolash imkonini berdi. Biroq, so‘nggi bir necha o‘n yillikda ushbu "mo‘jizaviy dori vositalari"ning samaradorligi keskin pasayib bormoqda. Bugungi kunda mikrobiologiya va sog‘liqni saqlash tizimi oldida turgan eng jiddiy xavf — bu patogen mikroorganizmlarning antibakterial preparatlarga nisbatan chidamliligi yoki antibiotik rezistentligidir.

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma’lumotlariga ko‘ra, antibiyotiklarga chidamlilik global barqarorlikka rahna solayotgan eng yirik xavflardan biri hisoblanadi. Agar ushbu jarayon hozirgi sur’atda davom etsa, 2050-yilga kelib rezistent shtammlar keltirib chiqaradigan infeksiyalar natijasida yillik o‘lim ko‘rsatkichi 10 million kishiga yetishi bashorat qilinmoqda (World Health Organization, 2021). Bu ko‘rsatkich saraton kasalligidan vafot etayotganlar sonidan ham yuqoridir.

Bakteriyalarning chidamlilik hosil qilishi — bu tabiiy evolyutsion jarayon bo‘lsa-da, inson omili, xususan, antibiotiklarni tibbiyotda, veterinariyada va qishloq xo‘jaligida asossiz hamda nazoratsiz qo‘llashi ushbu jarayonni sezilarli darajada tezlashtirib yubordi. Mikroblar dunyosi genlarning gorizontal o‘tishi (plazmidalar, kon’yugatsiya) va yuqori darajadagi mutatsiyaga uchrash qobiliyati orqali o‘zini himoya qilishning murakkab molekulyar tizimlarini shakllantirdi.

Ushbu maqolaning maqsadi bakterial rezistentlikning asosiy molekulyar-genetik mexanizmlarini ko‘rib chiqish, hozirgi kunda paydo bo‘layotgan "multirezistent" shtammlarning (supermikroblarning) epidemiologik holatini tahlil qilish hamda ushbu global inqirozga qarshi kurashishda zamonaviy mikrobiologik va biotexnologik yondashuvlarning samaradorligini baholashdan iborat.

ASOSIY QISM.

Bakterial chidamlilikning molekulyar-genetik mexanizmlari va ularning tarqalish dinamikasi.

Mikroorganizmlarning antibakterial preparatlarga nisbatan chidamlilik hosil qilishi shunchaki adaptatsiya emas, balki murakkab biokimyoviy va genetik transformatsiyalar majmuidir. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, rezistentlikning eng keng tarqalgan shakli — fermentativ

inaktivatsiya bo‘lib, bunda bakteriyalar tomonidan ishlab chiqariladigan beta-laktamazalar (masalan, ESBL — kengaytirilgan spektrli beta-laktamazalar) penitsillin va sefalosporin guruhidagi antibiotiklarning funksional tuzilishini 90% gacha samaradorlik bilan parchalaydi (Davies & Davies, 2010). Ayniqsa, Klebsiella pneumoniae va Escherichia coli kabi patogenlarda ushbu fermentlarning faolligi klinik sharoitda davolash samaradorligini keskin pasaytirmoqda (MacGowan & Macnaughton, 2017).

Bundan tashqari, hujayra ichidagi dori konsentratsiyasini nazorat qiluvchi eflyuks (efflux) nasoslarining roli beqiyosdir. Masalan, Pseudomonas aeruginosa kabi multirezistent bakteriyalar o‘zining tashqi membranasidagi MexAB-OprM kabi tizimlar orqali antibiotik molekulalarini hujayra ichiga kirishi bilan darhol tashqariga chiqarib tashlaydi. Molekulyar hisob-kitoblarga ko‘ra, bunday tizimlar dori moddasining hujayra ichidagi miqdorini terapevtik dozadan 10–50 marta kamaytirib yuborishi mumkin.

Shuningdek, bakterial nishonlarning (target modification) genetik modifikatsiyasi ham muhim strategik yo‘nalish hisoblanadi. Metitsillinga chidamli Staphylococcus aureus (MRSA) shtammlarida mecA genining mavjudligi, antibiotik bog‘lanishi kerak bo‘lgan PBP2a oqsilining tuzilishini o‘zgartiradi, natijada laktam antibiotiklari o‘z nishoniga bog‘lana olmaydi. Ushbu molekulyar o‘zgarishlar va porin kanallarining kamayishi hisobiga membrana o‘tkazuvchanligining pasayishi, bakteriyalarni zamonaviy tibbiyotning eng kuchli preparatlariga nisbatan ham "daxlsiz" qilib qo‘ymoqda.

Rezistentlik genlarining gorizontal tarqalish dinamikasi va epidemiologik ko‘rsatkichlar

Bakteriyalarning antibakterial preparatlarga chidamliligi faqatgina hujayraning o‘zida shakllanib qolmay, balki gorizontal gen ko‘chishi (Horizontal Gene Transfer - HGT) orqali populyatsiya bo‘ylab shiddat bilan tarqaladi. Ilmiy tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, rezistentlikning 80% dan ortiq holatlari plazmidalar orqali o‘tuvchi genlar bilan bog‘liq (Partridge et al., 2018). Ayniqsa, kon’yugatsiya jarayoni shifoxona sharoitida (nosokomial infeksiyalar) multirezistent shtammlarning asosiy tarqalish drayveri hisoblanadi. Masalan, so‘nggi yillardagi molekulyar tahlillar Enterobacteriaceae oilasiga mansub bakteriyalarda karbapenem guruhiga chidamlilik genlari (masalan, NDM-1) aynan plazmidalar orqali turli turlar o‘rtasida to‘siqlarsiz o‘tayotganini isbotladi.

Epidemiologik nuqtai nazardan qaraganda, antibiotiklarga chidamlilikning o‘sish sur’ati xavotirli darajada. Statistik ma’lumotlarga ko‘ra, birgina Yevropa Ittifoqi hududida har yili 33 mingdan ortiq inson bevosita rezistent shtammlar keltirib chiqargan infeksiyalar oqibatida vafot etadi. AQSh Kasalliklarni nazorat qilish va oldini olish markazi (CDC) hisobotlariga ko‘ra, har yili 2,8 milliondan ortiq odamda antibiotiklarga chidamli infeksiyalar aniqlanadi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, agar hozirgi tendensiya saqlanib qolsa, ayrim uchinchi avlod sefalosporinlariga nisbatan rezistentlik ko‘rsatkichi keyingi o‘n yillikda 15-20% ga oshishi bashorat qilinmoqda. Bu esa nafaqat klinik tibbiyotda, balki veterinariya va qishloq xo‘jaligida antibiotiklar qo‘llanilishini keskin nazorat qilish zarurligini ilmiy jihatdan asoslaydi.

Antibakterial terapiyaning kelajagi: Innovatsion strategiyalar va texnologik yechimlar.

Antibiyotiklarga chidamlilikning global miqyosda ortishi an'anaviy dori vositalaridan voz kechib, muqobil va innovatsion yondashuvlarni izlashni taqozo etmoqda. Bugungi kunda ushbu yo'nalishdagi eng istiqbolli sohalardan biri — bu bakteriofaglar terapiyasidir. Bakteriofaglar — faqatgina ma'lum turdagi bakteriyalarni zararlaydigan viruslar bo'lib, ular antibiotiklardan farqli o'laroq, insonning foydali mikrobiomasiga zarar yetkazmagan holda patogenlarni tanlab yo'q qilish xususiyatiga ega. Klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, faglardan foydalanish multirezistent Acinetobacter baumannii va Pseudomonas aeruginosa kabi xavfli infeksiyalarni davolashda 70-80% gacha ijobiy natija bermoqda.

Shu bilan birga, yangi avlod antibiotiklarini kashf etishda Sun'iy intellekt (AI) va mashinali o'rganish texnologiyalari inqilobiy o'zgarishlar yasamoqda. Masalan, MIT tadqiqotchilari tomonidan yaratilgan algoritmlar yordamida kashf etilgan "Halicin" molekulasi ilgari ma'lum bo'lmagan mexanizm orqali bakteriyalarning proton harakatlantiruvchi kuchini yo'q qiladi (Stokes et al., 2020). Bu kabi moddalarga nisbatan bakteriyalarda chidamlilik shakllanishi ancha qiyin kechadi. Shuningdek, inson organizmidagi tabiiy antimikrob peptidlar (AMP) va CRISPR-Cas9 gen tahrirlash texnologiyasi yordamida bakteriyalarning rezistentlik genlarini "o'chirib qo'yish" bo'yicha tajribalar mikrobiologiyaning yangi ufqlari ochilayotganidan dalolat beradi.

Bundan tashqari, "One Health" (Yagona salomatlik) konsepsiyasi doirasida antibiotiklarning qishloq xo'jaligidagi ulushini kamaytirish va ularni faqat qat'iy nazorat ostida qo'llash bo'yicha xalqaro kelishuvlar hayotga tatbiq etilmoqda. Yangi turdagi dori vositalarini sintez qilish bilan bir qatorda, tezkor diagnostika usullarini (masalan, mikroflyuid tizimlar) rivojlantirish orqali infeksiya qo'zg'atuvchisini bir necha soat ichida aniqlash va nishonli terapiyani yo'lga qo'yish rezistentlik zanjirini uzishning asosiy omili bo'lib xizmat qiladi.

XULOSA

Antibiotiklarga chidamlilik muammosi zamonaviy mikrobiologiya va fundamental tibbiyotning eng murakkab chaqiriqlaridan biri bo'lib qolmoqda. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, bakteriyalarning genetik moslashuvchanligi va gorizontal gen o'tkazish mexanizmlari insoniyat tomonidan yaratilgan deyarli barcha antibakterial moddalarga qarshi samarali himoya tizimini shakllantirishga qodir. Bu esa an'anaviy monoterapiya usullarining samaradorligi vaqt o'tishi bilan muqarrar ravishda pasayib borishini anglatadi.

Ushbu global inqirozni bartaraf etish uchun faqatgina yangi turdagi antibiotiklarni sintez qilish yetarli emas. Bu jarayonda kompleks yondashuv — bakteriofaglar terapiyasini klinik amaliyotga keng joriy etish, sun'iy intellekt yordamida "nishonli" molekulalarni kashf qilish va CRISPR-Cas9 kabi gen tahrirlash texnologiyalari orqali rezistentlik genlarini bloklash muhim ahamiyatga ega. Shuningdek, antibiotiklarning qishloq xo'jaligi va veterinariya sohalaridagi asossiz qo'llanilishini xalqaro miqyosda cheklash, infeksiyalarning tarqalish zanjirini uzishda hal qiluvchi rol o'ynaydi.

Xulosa qilib aytganda, mikrobiologiya sohasi bugun "post-antibiotik" davriga kirish arafasida turibdi. Kelajakda muvaffaqiyatli davolash natijalariga erishish uchun molekulyar diagnostikaning tezkor usullarini rivojlantirish va har bir klinik holatga individual, mikrobiologik asoslangan yondashuvni tatbiq etish zarur. Insoniyatning mikroblar olami bilan "qurollanish poygasi"da g'olib chiqishi nafaqat texnologik yutuqlarga, balki mavjud resurslardan oqilona va ilmiy asoslangan holda foydalanish strategiyasiga bevosita bog'liqdir.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. World Health Organization (2021). Antimicrobial resistance: Global report on surveillance. Geneva: WHO Press.
2. Davies, J., & Davies, D. (2010). Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 74(3), 417-433. (Fundamental tadqiqot).
3. Murray, C. J., et al. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet, 399(10325), 629-655.
4. Partridge, S. R., et al. (2018). Gene Cassettes and Cassette Arrays in Mobile Resistance Elements. Clinical Microbiology Reviews, 31(2), e00088-17.
5. Stokes, J. M., et al. (2020). A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. Cell, 180(4), 688-702. (Halicin kashfiyoti haqida).
6. Gordillo Altamirano, F. L., & Barr, J. J. (2019). Phage Therapy in the Postantibiotic Era. Clinical Microbiology Reviews, 32(2), e00066-18.
7. Larsson, D. G. J., & Flach, C. F. (2022). Antibiotic resistance in the environment. Nature Reviews Microbiology, 20(5), 257-269.
8. CDC (2019). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC.
9. MacGowan, A., & Macnaughton, E. (2017). Antibiotic resistance. Medicine, 45(10), 622-628.
10. Boutin, S., et al. (2021). Next-generation sequencing for the diagnosis of antimicrobial resistance. Expert Review of Molecular Diagnostics, 21(5), 451-464.