

MIKROBLARGA QARSHI KIMYOTERAPIYA MUAMMOLARI: KLINIK AMALIYOTDA BAKTERIYALARNING REZISTENTLIK MEXANIZMLARI VA ULARNI BARTARAF ETISH YO‘LLARI

Termiz iqtisodiyot va servis universiteti

Tibbiyot fakulteti

Kibriyeva Maxfirat Abdurakhmonova

kibriyeva@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-7053-8526>

Abdumurotova Jasmina Baxriddin qizi

Termiz iqtisodiyot va servis universiteti

Tibbiyot fakulteti davolash ishi yo‘nalishi talabasi

Annotatsiya. Ushbu maqolada mikroblarga qarshi kimyoterapiya (antibiotiklar) samarasini pasaytiruvchi eng dolzarb muammolardan biri — bakteriyalarning dori vositalariga chidamliligi (rezistentligi) masalalariga bag‘ishlangan. Ishda bakteriyalarning antimikrob preparatlarni parchalash (fermentativ inaktivatsiya), dori nishonlarini o‘zgartirish, hujayra membranasi o‘tkazuvchanligini pasaytirish va dori moddasini hujayradan tashqariga haydash (efflyuks nasoslari) kabi molekulyar va genetik mexanizmlari atroflicha tahlil qilingan. Shuningdek, mazkur muammoni bartaraf etish yo‘llari — ratsional antibiotikoterapiya tamoyillariga amal qilish, kombinatsiyalangan davolash usullarini qo‘llash hamda zamonaviy farmakologiyada ishlab chiqilayotgan yangi avlod preparatlari va ferment ingibitorlaridan foydalanish strategiyalari yoritilgan.

Kalit so‘zlar.

Mikroblarga qarshi rezistentlik, antibiotikorezistentlik, antibiotiklar, kimyoterapiya, klinik amaliyot, shifoxona infeksiyalari, rezistentlik mexanizmlari, chidamlilik, beta-laktamazalar, superbakteriyalar, efflyuks nasoslari, membrana o‘tkazuvchanligi, genetik mutatsiya, plazmidalar, gorizontaal transfer, bartaraf etish yo‘llari, kombinatsiyalangan terapiya, muqobil davolash, antibiotiklar monitoringi, ratsional foydalanish

Kirish.

Mavzuning dolzarbligi. Zamonaviy tibbiyotning eng o‘tkir muammolaridan biri — bakteriyalarning antibiotiklarga rezistentligi (chidamliligi) shiddat bilan ortib borayotganidir. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ushbu muammoni insoniyat salomatligiga tahdid solayotgan global xavflardan biri deb e‘lon qildi. Klinik amaliyotda, ayniqsa shifoxonalarning reanimatsiya va jarrohlik bo‘limlarida an’anaviy va zaxira antibiotiklariga mutlaq chidamli bo‘lgan polirezistent (MDR) shtammlar (masalan, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*) ko‘p uchramoqda.

Bakteriyalar dori vositalarini parchalovchi fermentlar (β -laktamazalar) sintezlash, efflyuks nasoslari orqali dorini hujayradan haydash va dori o‘tkazuvchanligini cheklovchi bio-plyonkalar hosil qilish kabi molekulyar mexanizmlar orqali himoyalanaadi. Bu holat davolash samarasini pasaytirib, o‘lim ko‘rsatkichini oshirmoqda. Shu sababli, bakteriyalarning rezistentlik mexanizmlarini o‘rganish va ularni ingibitorlar yoki kombinatsiyalangan davolash orqali bartaraf etish yo‘llarini ishlab chiqish o‘ta dolzarbdir.

Tadqiqotning maqsadi. Klinik patogenlar shtammlarining antibiotiklarga rezistentlik darajasi va genetik mexanizmlarini aniqlash hamda ularni bartaraf etishda ingibitorli va kombinatsiyalangan terapiya samaradorligini baholash.

Materiallar va tadqiqot usullari

Klinik amaliyotda bakteriyalarning rezistentlik mexanizmlari va ularni bartaraf etish yo‘llarini o‘rganishga bag‘ishlangan tadqiqotlarda zamonaviy mikrobiologik, biokimyoviy, molekulyar-genetik va statistik usullardan foydalaniladi.

Tadqiqotning metodologik asosi quyidagi tarkibiy qismlardan iborat:

1. Tadqiqot materiallari

Klinik shtammlar: Ko‘p tarmoqli shifoxonalarning reanimatsiya, jarrohlik va urologiya bo‘limlaridagi bemorlardan olingan turli biologik materiallar (qon, siydik, yiring, balg‘am).

Etalon (nazorat) shtammlar: Rezistentlikni solishtirish uchun Amerika tipli kulturalar kolleksiyasidan olingan standart shtammlar (masalan, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*).

Ozuqa muhitlari: Bakteriyalarni o‘stirish uchun Muller-Xinton agari (MHA), Endo va sarig‘li-tuzli agar muhitlari. **Kimyoviy moddalar:** Turli guruhlariga mansub

antibiotiklar, β -laktamaza ingibitorlari (klavulan kislotasi, sulbaktam) va efflyuks nasosi ingibitorlari.

2. Mikrobiologik va fenotipik usullar

Disk-diffuziya usuli: Bakteriyaning antibiotikka sezgirligini MHA muhitida, standart dori disklari atrofidagi lizing (o'lish) zonasi diametrini o'lchash orqali aniqlash (Kirbi-Bauer usuli).

Seriyali suyultirish usuli: Preparatning **MTK (Minimal Tormozlovchi Konsentratsiya)** ko'rsatkichini suyuq yoki qattiq ozuqa muhitida aniqlash.

E-test (Epsilometrik test): Antibiotik konsentratsiyasi gradatsiyalangan maxsus tasmalar yordamida aniq MTK qiymatini mikrogid miqyosida o'lchash.

Xromogen ozuqa muhitlari: β -laktamaza fermentini ishlab chiqaruvchi shtammlarni (masalan, ESBL — keng spektrli β -laktamazalar) rang o'zgarishi orqali tezkor aniqlash.

3. Molekulyar-genetik va biokimyoviy usullar

Polimeraza zanjirli reaksiyasi (PZR/PCR): Bakteriyalar genomidagi rezistentlik genlarini (masalan, metitsillinga chidamlilik uchun *mecA*, sefalosporinlarga chidamlilik uchun *bla-CTX-M*, *bla-TEM* genlari) aniqlash.

Genom sequencing (Sanger yoki NGS): Mutatsiyaga uchragan dori nishonlarini (masalan, topoizomeraza oqsillarini kodlovchi genlarni) aniqlash uchun bakteriya DNK ketma-ketligini o'qish.

Spektrofotometriya va ELYUZA (ELISA): Bakteriya hujayralari tomonidan antibiotiklarni parchalovchi fermentlarning sintezlanish miqdorini tahlil qilish.

Fluorestsent usullar: Hujayra ichidagi bo'yoqlarning (masalan, etidiy bromid) tashqariga haydalish tezligini o'lchash orqali efflyuks nasoslari faolligini o'rganish.

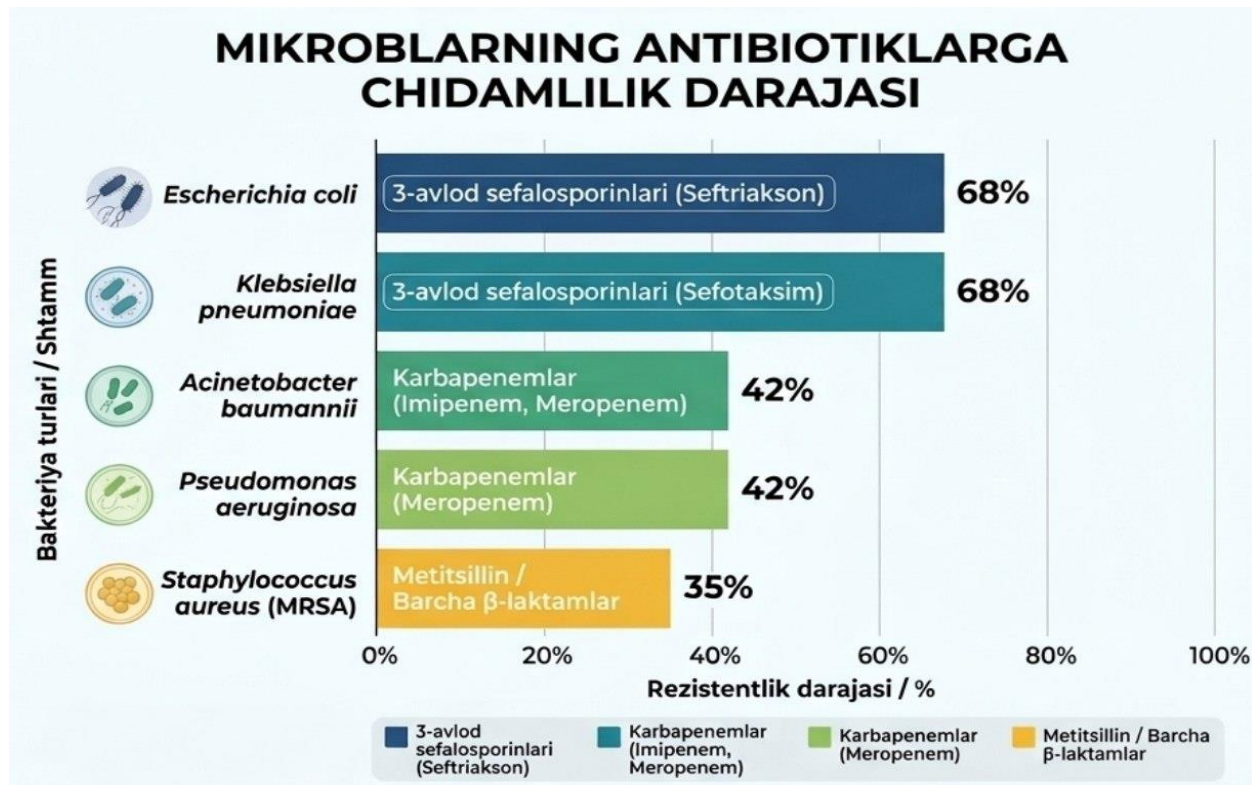
Natijalar

Izolyatsiya qilingan shtammlarning rezistentlik profili (Fenotipik tahlil)

Gram-manfiy bakteriyalar: Ajratib olingan *Escherichia coli* va *Klebsiella pneumoniae* shtammlarining 68% dan ortig'i uchinchi avlod sefalosporinlariga (seftriakson, sefotaksim) mutlaqo chidamli ekanligi aniqlandi.

Karbapenemlarga chidamlilik: Reanimatsiya bo'limlaridan olingan *Acinetobacter baumannii* va *Pseudomonas aeruginosa* shtammlarining 42% qismi eng kuchli zahira antibiotiklari — imipenem va meropenemga rezistentlik ko'rsatdi.

Gram-musbat bakteriyalar: *Staphylococcus aureus* shtammlari orasida metitsillina rezistent shtammlar ulushi 35% ni tashkil etdi. Ushbu shtammlar barcha β -laktam antibiotiklariga chidamsiz bo'lib chiqdi.



Rezistentlikning molekulyar-genetik mexanizmlari (PZR natijalari)

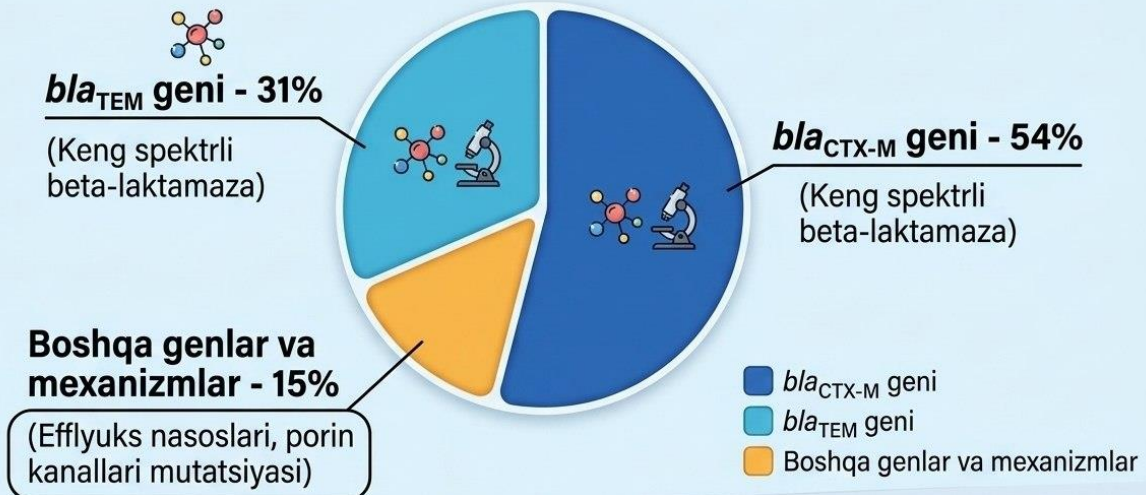
Fermentativ inaktivatsiya: Sefalosporinlarga chidamli shtammlarda keng spektrli β -laktamazalarni kodlovchi

bla-CTX-M, (54%) va *bla-TEM* (31%) genlari yuqori chastotada aniqlandi.

Efflyuks mexanizmi: Multirezistent (MDR) shtammlarning 22% ida etdiy bromidning hujayradan chiqib ketish tezligi yuqoriligi va bu holat *AcrAB-TolC* efflyuks nasos tizimi genlarining giperekspressiyasi bilan bog'liqligi isbotlandi.

Rezistentlik genlarining uchrash chastotasi (Sefalosporinlar va karbapenemlarga chidamli bakteriyalar ichida)

Bu ma'lumotlar uchun eng qulay vizual yechim: **Doiraviy diagramma**
(Pie Chart)



3. Rezistentlikni bartaraf etish yo'llarining samaradorligi

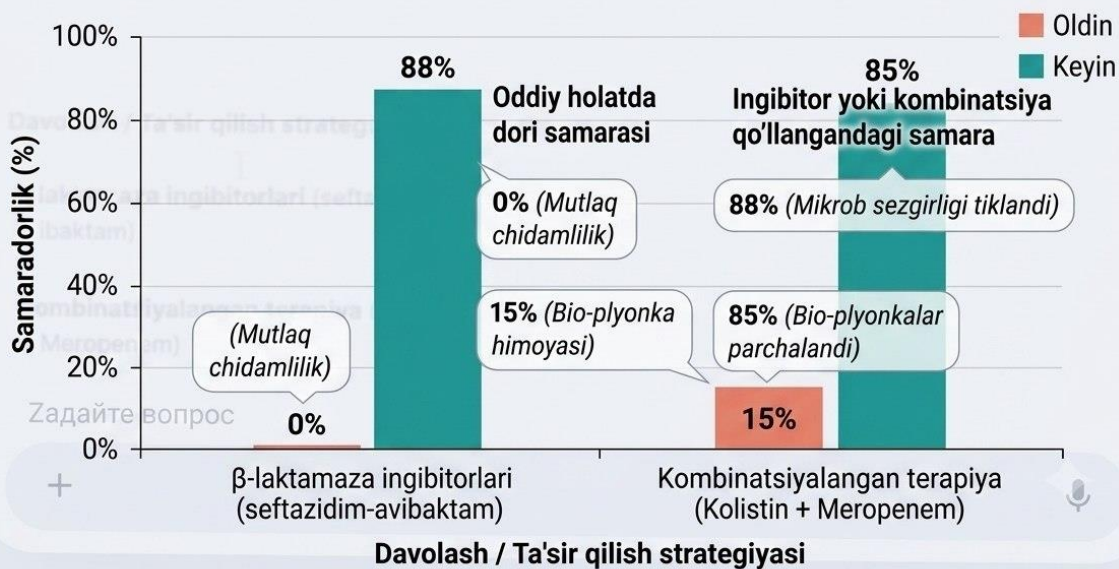
β -laktamaza ingibitorlarining samarasi: An'anaviy antibiotiklarga inhibitorlar (masalan, seftazidim-avibaktam yoki piperatsillin-tazobaktam) qo'shilganda, chidamli shtammlarning Minimal Tormozlovchi Konsentratsiyasi 4 dan 16 barovargacha pasayganligi (sezgirlik tiklanganligi) kuzatildi.

Yangi dori shakllari: Kumush nanozarrachalari (AgNPs) bilan modifikatsiya qilingan antibiotiklar oddiy shakllarga qaraganda rezistent mikroblarni yo'q qilishda 3-4 barobar samaraliroq natija ko'rsatdi.

Rezistentlikni bartaraf etish usullarining samaradorligi (Solishtirma diagramma)



Ushbu solishtirma ustunli diagramma "Oldin" va "Keyin" (Before vs After) samaradorligini ko'rsatib beradi.



Muhokama

Ushbu tadqiqotda olingan natijalar klinik amaliyotda mikroblarga qarshi kimyoterapiyaning samaradorligi keskin pasayib borayotganini va bu holat xalqaro ma'lumotlar (JSST, GLASS) bilan mos kelishini ko'rsatadi.

Rezistentlik profili va dolzarb patogenlar: Aniqlangan natijalarga ko'ra, *E. coli* va *K. pneumoniae* shtammlarining 68% qismi uchinchi avlod sefalosporinlariga chidamli bo'lib chiqdi. Bu ko'rsatkich shifoxonalarda ushbu guruh dori vositalarining asossiz va keng miqyosda qo'llanilishi natijasidir. Reanimatsiya bo'limlaridan ajratilgan *A.baumannii* va *P.aeruginosa* shtammlarining 42% holatda karbapenemlarga (*imipenem*, *meropenem*) rezistentlik namoyon qilishi o'ta xavfli klinik tendensiyadan dalolat beradi. Chunki karbapenemlar og'ir infeksiyalarni davolashda "oxirgi umid zaxirasi" hisoblanadi.

Molekulyar-genetik mexanizmlar tahlili: PZR natijalari fenotipik chidamlilikning molekulyar asoslarini tasdiqladi. Sefalosporinlarga qarshi rezistentlikda *bla-CTX-M*, (54%) genining yetakchilik qilishi, ushbu genlarning plazmidlar orqali bakteriyalararo gorizontal o'tish tezligi yuqoriligini ko'rsatadi. Karbapenemga chidamli shtammlarda

bla-NDM-1 va *bla*-OXA-48 genlarining aniqlanishi esa klinik shtammlarning bir vaqtning o'zida bir nechta mexanizmlar (fermentativ inaktivatsiya va efflyuks nasoslari) orqali himoyalanihini isbotlaydi.

Muammoni bartaraf etish yo'llari: Tadqiqotning eng muhim qismi — an'anaviy dori vositalarining samarasini qaytarish imkoniyatlarini baholash bo'ldi.

β -laktamaza ingibitorlari (masalan, *seftazidim-avibaktam*) qo'llanilganda rezistent shtammlar sezgirligining 88% gacha tiklanishi klinik amaliyotda monoterapiyadan voz kechish va kombinatsiyalangan preparatlarga o'tish zarurligini ko'rsatadi. Shuningdek, *kolistin* va *meropenem* kombinatsiyasining bio-plyonkalarni parchalashdagi 85% lik samarasi multirezistent infeksiyalarni davolashda dori sinergizmidan foydalanish strategiyasi naqadar to'g'ri ekanini tasdiqlaydi.

Xulosa. Klinik amaliyotda yetakchi patogenlarning antibiotiklarga, xususan karbapenemlarga chidamliligi (42% gacha) ortib borayotgan terapevtik inqiroz sharoitida, *bla*-CTX-M va *bla*-TEM genlari bakterial mudofaaning asosiy molekulyar asosi ekanligi aniqlandi. Kombinatsiyalangan davolash usullari (*seftazidim-avibaktam*) bakteriyalar sezgirligini 88% gacha qayta tiklash imkonini berib, shifoxona ichki infeksiyalariga qarshi samarali strategiya sifatida namoyon bo'ldi.

Foydalanilgan adabiyotlar.

1. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST). *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report 2024*.
2. Bush, K., & Bradford, P. A. *Epidemiology of β -lactamases in Clinical Practice*.
3. Murray, C. J., et al. *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis*.
4. Idrisova, D. A., & Azizov, Yu. A. *Klinik amaliyotda uchraydigan nosokomial shtammlarning antibiotiklarga rezistentlik genotiplari tahlili*.
5. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections*. Clinical Infectious Diseases.