MIKROORGANIZMLARNING ANTIBIOTIKLARGA REZISTENTLIK MEXANIZMLARI MOLEKULYAR-GENETIK ASOSLARI, RIVOJLANISHI VA KLINIK AHAMIYATI

To'xtasinova Dilnavoz Barkamol qizi
Andijon davlat tibbiyot instituti talabasi
https://doi.org/10.5281/zenodo.24369405

ANNOTATSIYA

Ushbu maqolada mikroorganizmlarning antibiotiklarga nisbatan rezistentlik hosil qilish mexanizmlari, ularning molekulyar-genetik asoslari va klinik tibbiyotdagi ahamiyati yoritilgan. Antibiotiklarga rezistentlik bakteriyalarning antimikrob preparatlar ta'siriga moslashishi natijasida yuzaga keladi. Maqolada tabiiy, orttirilgan va adaptiv rezistentlik shakllari, fermentativ inaktivatsiya, hujayra membranasi o'tkazuvchanligining kamayishi, efflyuks nasoslari, antibiotik nishonlarining o'zgarishi, genetik axborot almashinuvi hamda biofilmlarning roli tahlil qilinadi. Shuningdek, laborator diagnostika va rezistentlikning oldini olish tamoyillari ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: antibiotik, rezistentlik, mikroorganizmlar, bakteriyalar, beta-laktamaza, mutatsiya, plazmid, biofilm, efflyuks nasoslari, antimikrob preparatlar.

KIRISH

Antibiotiklarning tibbiyot amaliyotiga joriy etilishi yuqumli kasalliklarni davolashda tub burilish yasadi. Ilgari ko'plab bakterial infeksiyalar inson hayoti uchun jiddiy xavf tug'dirgan bo'lsa, antibiotiklar yordamida ularni samarali davolash imkoniyati paydo bo'ldi. Biroq antibiotiklardan keng va ayrim hollarda noto'g'ri foydalanish mikroorganizmlarning ushbu preparatlarga nisbatan chidamliligini rivojlantirdi. Bu hodisa antibiotiklarga rezistentlik deb ataladi.

Antibiotiklarga rezistentlik — mikroorganizmlarning antibiotik ta'siriga chidamlilik xususiyatidir. Bunday holatda bakteriyalar antibiotik mavjud sharoitda ham yashab qolishi yoki ko'payishi mumkin. Muammo mikrobiologiya, farmakologiya, epidemiologiya va klinik tibbiyot uchun katta ahamiyatga ega. Rezistent bakteriyalar sababli infeksiyalarni davolash murakkablashadi, kasallik davomiyligi uzayadi va davolash xarajatlari ortadi.

1. ANTIBIOTIK REZISTENTLIGINING UMUMIY TUSHUNCHASI

Antibiotik rezistentligi bakteriyalarning evolyutsion moslashuv jarayonlaridan biridir. Antibiotiklar bakteriya hujayra devori sintezi, oqsil sintezi, nuklein kislotalar almashinuvi va metabolik jarayonlarga ta'sir ko'rsatadi. Bakteriyalar esa turli biologik mexanizmlar orqali ushbu ta'sirga qarshi turishi mumkin.

Tabiiy rezistentlik bakteriyaning tuzilishi va fiziologik xususiyatlariga bog'liq bo'ladi. Orttirilgan rezistentlik genetik mutatsiyalar yoki boshqa mikroorganizmlardan rezistentlik genlarini qabul qilish natijasida shakllanadi. Adaptiv rezistentlik esa tashqi muhit yoki antibiotik ta'siriga javoban yuzaga keladigan, ko'pincha vaqtinchalik fiziologik o'zgarishlar bilan bog'liq.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

2. ANTIBIOTIK REZISTENTLIGINING ASOSIY MOLEKULYAR MEXANIZMLARI

2.1. Antibiotiklarni fermentativ inaktivatsiya qilish

Bu mexanizm bakteriyalarning antibiotik molekulalarini parchalovchi yoki kimyoviy jihatdan o'zgartiruvchi fermentlar ishlab chiqarishi bilan bog'liq. Muhim misollardan biri beta-laktamaza fermentlaridir. Ular beta-laktam antibiotiklar tarkibidagi beta-laktam halqasini gidroliz qilib, preparatning antibakterial faolligini yo'qotadi. Beta-laktamazalarga penitsillinazalar, kengaytirilgan spektrli beta-laktamazalar (ESBL), AmpC beta-laktamazalar va karbapenemazalar kiradi. Ayrim fermentlar aminoglikozid antibiotiklarni ham kimyoviy o'zgartirib, ularning bakteriyaga ta'sirini kamaytiradi.

2.2. Antibiotikning hujayraga kirishini cheklash

Bakteriyalar antibiotiklarning hujayra ichiga kirishini kamaytirish orqali ham rezistentlik namoyon qilishi mumkin. Gramm-manfiy bakteriyalarning tashqi membranasida porin deb ataladigan oqsil kanallari mavjud. Ushbu kanallar ayrim antibiotiklarning hujayraga kirishida ishtirok etadi. Porin oqsillarining miqdori yoki tuzilishi o'zgarganda antibiotiklarning hujayraga kirishi kamayadi. Bu holat Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae va Pseudomonas aeruginosa kabi bakteriyalarda ahamiyatga ega.

2.3. Efflyuks nasoslari orqali antibiotiklarni chiqarib yuborish

Efflyuks nasoslari bakteriya membranasida joylashgan transport oqsillari bo'lib, hujayraga kirgan ayrim antibiotik molekulalarini tashqi muhitga chiqaradi. Natijada antibiotikning hujayra ichidagi miqdori kamayib, uning ta'siri susayadi. Efflyuks tizimlarining asosiy oilalariga RND, MFS, ABC, SMR va MATE kiradi. Masalan, Escherichia coli bakteriyasidagi AcrAB-TolC hamda Pseudomonas aeruginosa bakteriyasidagi MexAB-OprM tizimlari shu mexanizmda ishtirok etadi. Ayrim efflyuks tizimlari bir nechta antibiotik guruhlariga sezuvchanlikning pasayishiga olib kelishi mumkin.

2.4. Antibiotiklarning ta'sir nishonini o'zgartirish

Antibiotiklar bakteriya hujayrasidagi muayyan molekulyar tuzilmalarga ta'sir ko'rsatadi. Bakteriyalar ushbu tuzilmalarning o'zgarishi orqali antibiotik ta'siridan himoyalanishi mumkin. Ribosomalardagi o'zgarishlar oqsil sinteziga ta'sir qiluvchi antibiotiklar samaradorligini kamaytiradi. DNK-giraza fermentidagi mutatsiyalar ftorxinolonlarga chidamlilikni yuzaga keltirishi mumkin. Penitsillin bilan bog'lovchi oqsillarning o'zgarishi esa beta-laktam antibiotiklar ta'sirini pasaytiradi.

Bunga metitsillinga chidamli Staphylococcus aureus (MRSA) misol bo'ladi. Ushbu bakteriyada mecA geni PBP2a deb ataladigan o'zgargan penitsillin bilan bog'lovchi oqsil hosil bo'lishiga olib keladi. Natijada ko'plab beta-laktam antibiotiklarning ta'siri kamayadi.

2.5. Metabolik yo'llarni o'zgartirish

Ayrim bakteriyalar antibiotiklar ta'sir qiladigan metabolik jarayonlarni chetlab o'tish yoki muqobil metabolik yo'llardan foydalanish xususiyatiga ega. Masalan, sulfanilamidlar va trimetoprim bakteriyalardagi folat almashinuvi jarayoniga ta'sir qiladi. Ayrim bakteriyalarda ushbu jarayonda ishtirok etuvchi fermentlarning o'zgargan shakllari paydo bo'lishi yoki muqobil metabolik mexanizmlar ishlashi mumkin. Natijada antibiotikning ta'siri susayadi.

3. REZISTENTLIKNING GENETIK ASOSLARI

Rezistentlik genlari bakteriya xromosomasida yoki plazmidlar tarkibida joylashishi mumkin. Plazmidlar xromosomadan mustaqil mavjud bo'la oladigan DNK molekulalaridir. Ular ayrim hollarda antibiotiklarga chidamlilik genlarini saqlaydi va bakteriyalar o'rtasida tarqalishida ishtirok etadi.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

3.1. Mutatsiyalar

Mutatsiya — DNK molekulasidagi nukleotidlar ketma-ketligining o‘zgarishidir. Bakteriyalarda tabiiy ravishda yuzaga keladigan mutatsiyalar ayrim hollarda antibiotiklarga chidamlilik xususiyatini shakllantiradi. Antibiotik ta’siri ostida sezgir bakteriyalar kamayishi, chidamli variantlar esa yashab qolib ko‘payishi mumkin. Bu jarayon tabiiy tanlanish deb ataladi.

3.2. Gorizontal gen uzatilishi

Gorizontal gen uzatilishi bakteriyalar o‘rtasida genetik axborot almashinuvi jarayonidir. Uning uchta asosiy shakli mavjud: kon’yugatsiya — bakteriyalar o‘rtasidagi bevosita aloqa orqali genetik material uzatilishi; transformatsiya — bakteriyaning tashqi muhitdagi erkin DNK bo‘laklarini o‘zlashtirishi; transduksiya — bakteriofaglar vositasida genetik materialning bir bakteriyadan boshqasiga o‘tishi. Ushbu jarayonlar rezistentlik genlarining bakteriyalar orasida tarqalishiga yordam beradi.

4. BIOFILMLARNING ANTIBIOTIK REZISTENTLIGIDAGI AHAMIYATI

Biofilm — mikroorganizmlarning muayyan yuzaga yopishib, o‘zlari ishlab chiqaradigan hujayradan tashqari polimer moddalar bilan o‘ralgan jamoaviy tuzilmasidir. Biofilm tarkibida bakteriyalar, polisaxaridlar, oqsillar va DNK mavjud bo‘lishi mumkin. Biofilm antibiotiklarning ichki qatlamlarga kirishini cheklashi, bakteriyalarni immun tizimi ta’siridan qisman himoya qilishi va mikroorganizmlarning fiziologik holatini o‘zgartirishi mumkin.

Biofilmlar kateterlar, tibbiy implantlar va boshqa tibbiy moslamalar yuzasida shakllanishi mumkin. Staphylococcus aureus va Pseudomonas aeruginosa biofilm hosil qilish xususiyatiga ega. Biofilm bilan bog‘liq chidamlilik har doim ham irsiy rezistentlikni anglatmaydi; bunda fiziologik tolerantlik ham muhim rol o‘ynaydi.

5. GRAMM-MUSBAT VA GRAMM-MANFIY BAKTERIYALARDA REZISTENTLIK XUSUSIYATLARI

Gramm-musbat bakteriyalarda qalin peptidoglikan qatlami mavjud, biroq tashqi membrana bo‘lmaydi. Ular beta-laktamaza ishlab chiqarishi yoki antibiotiklarning ta’sir nishonlarini o‘zgartirishi mumkin. Misollar: Staphylococcus aureus va Enterococcus faecium.

Gramm-manfiy bakteriyalar yupqa peptidoglikan qatlamiga va tashqi membranaga ega. Porin kanallari antibiotiklarning hujayraga kirishida, efflyuks nasoslari esa ularni tashqariga chiqarishda muhim rol o‘ynaydi. Ushbu guruhga Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae va Pseudomonas aeruginosa kiradi.

6. ANTIBIOTIK REZISTENTLIGINING KLINIK AHAMIYATI

Antibiotiklarga chidamli bakteriyalar tibbiyot muassasalarida va jamoat orasida infeksiyalarning tarqalishiga sabab bo‘lishi mumkin. Rezistentlik infeksion kasalliklarni davolashni murakkablashtiradi, davolash muddatini va shifoxonada qolish vaqtini uzaytiradi, xarajatlarni oshiradi hamda og‘ir infeksiyalarda asoratlar xavfini kuchaytiradi. Ayniqsa, immun tizimi zaiflashgan bemorlar, jarrohlik amaliyotidan keyingi bemorlar va intensiv terapiya bo‘limidagi bemorlar uchun bu muammo dolzarbdir.

7. ANTIBIOTIK REZISTENTLIGINI LABORATORIYA SHAROITIDA ANIQLASH

Antibiotiklarga sezuvchanlikni aniqlash mikrobiologik diagnostikaning muhim qismidir. Disk-diffuziya usulida bakteriya maxsus oziqa muhitiga ekiladi va antibiotik shimdirilgan disklar joylashtiriladi. Inkubatsiyadan so‘ng o‘sishdan xoli zona o‘lchanib, amaldagi standartlar asosida talqin qilinadi.

Minimal ingibitsiyalovchi konsentratsiya (MIK) — bakteriyaning ko‘zga ko‘rinadigan o‘sishini to‘xtatuvchi antibiotikning eng kichik konsentratsiyasidir. Molekulyar-genetik diagnostikada PCR kabi

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

usullar yordamida ayrim rezistentlik genlari aniqlanishi mumkin. Masalan, mecA, vanA, blaNDM va blaKPC genlari klinik mikrobiologiyada muhim ahamiyatga ega. Avtomatlashtirilgan laborator tizimlar bakteriyalarni identifikatsiya qilish va antibiotiklarga sezuvchanligini baholashda qo‘llanadi.

8. ANTIBIOTIK REZISTENTLIGINING OLDINI OLISH

Antibiotiklarga rezistentlikni kamaytirish uchun tibbiyot muassasalari, laboratoriyalar va jamiyat miqyosida kompleks choralar amalga oshirilishi zarur. Antibiotiklardan faqat tibbiy ko‘rsatmalar asosida foydalanish, ularni o‘zboshimchalik bilan qabul qilmaslik, shifokor belgilagan davolash tartibiga rioya qilish va zarur hollarda laborator tekshiruvlardan foydalanish muhimdir.

Shifoxonalarda qo‘l gigiyenasi, infeksion nazorat, tibbiy asbob-uskunalarni tegishli tartibda tozalash va sterilizatsiya qilish talablariga amal qilish kerak. Antibiotiklardan oqilona foydalanish (Antimicrobial Stewardship) dasturlari preparatlarni to‘g‘ri tanlash va ulardan asosli foydalanishga yordam beradi.

9. ISTIQBOLDAGI ILMIY TADQIQOT YO‘NALISHLARI

Antibiotiklarga rezistentlikning ortib borishi yangi diagnostika va davolash yondashuvlarini ishlab chiqish zaruratini yuzaga keltirmoqda. Hozirgi tadqiqotlarda yangi avlod antibiotiklari, bakteriofag terapiyasi, biofilmga qarshi yondashuvlar, tezkor molekulyar diagnostika, genomik tahlil va sun’iy intellekt yordamida rezistentlikni bashorat qilish yo‘nalishlari o‘rganilmoqda. Ushbu izlanishlar kelajakda infeksion kasalliklarni aniqlash va davolash samaradorligini oshirishga xizmat qilishi mumkin.

XULOSA

Mikroorganizmlarning antibiotiklarga rezistentligi zamonaviy tibbiyotning eng muhim muammolaridan biridir. Ushbu jarayon bakteriyalarning genetik o‘zgarishlari, fermentativ faolligi, hujayra membranasi xususiyatlari va tashqi muhitga moslashuvi bilan chambarchas bog‘liq. Antibiotiklarni fermentativ inaktivatsiya qilish, hujayra membranasi o‘tkazuvchanligining kamayishi, efflyuks nasoslarining faollashishi, antibiotik ta’sir nishonlarining o‘zgarishi va genetik material almashinuvi rezistentlikning asosiy mexanizmlaridir.

Antibiotik rezistentligiga qarshi kurashishda laborator diagnostikani rivojlantirish, antibiotiklardan oqilona foydalanish, infeksion nazorat va ilmiy tadqiqotlarni kengaytirish muhim ahamiyatga ega. Rezistentlik mexanizmlarini chuqur o‘rganish kelajak tibbiyotida samarali profilaktika va davolash strategiyalarini ishlab chiqish uchun mustahkam ilmiy asos yaratadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). WHO.
2. Murray C.J.L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet, 2022.
3. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiology Spectrum, 2016.
4. Blair J.M.A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nature Reviews Microbiology, 2015.
5. Reygaert W.C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS Microbiology, 2018.
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance: key facts and recommendations.
7. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoint tables and guidance documents.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.