

ANTIBIOTIKLARGA REZISTENTLIK: XROMOSOMAL MUTATSIYALAR, MOBIL GENETIK ELEMENTLAR VA ESKAPE - PATOGENLARDA KO'P DARAJALI ADAPTIV REZISTOM

Kamolova Ismina Urolovna

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti

Davolash ishi fakulteti 2-kurs talabasi

Annotatsiya: *An timikrob preparatlarga nisbatan rezistentlik global sog'liqni saqlash tizimi uchun tizimli tahdidga aylangan. Rezistentlik fenotipining shakllanishi gorizontaal gen transferi orqali tarqaluvchi determinantlar hamda xromosomal mutatsiyalar o'rtasidagi murakkab molekulyar o'zaro ta'sir natijasida yuzaga keladi. ESKAPE guruhiga kiruvchi patogenlar yuqori adaptiv plastiklik bilan ajralib turadi; bunda xromosomal genlardagi struktur o'zgarishlar markaziy rol o'ynaydi. Mazkur maqolada bakterial rezistomning genetik arxitekturasini, xromosomal mutatsiyalar mexanizmlari, mobil genetik elementlar ishtiroki va karbapenemorezistent enterobakteriyalar epidemiologiyasi integrativ yondashuv asosida tahlil qilindi. Rezistentlikni ko'p bosqichli himoya tizimi sifatida talqin qilish klinik strategiyalarni optimallashtirish zarurligini ko'rsatadi.*

Kalit so'zlar: *Antibiotik rezistentlik, ESKAPE patogenlar, xromosomal mutatsiya, mobil genetik elementlar, karbapenemorezistent enterobakteriyalar, efflyuks tizimi, porinlar, β -laktamazalar*

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ, МОБИЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ И МНОГОУРОВНЕВЫЙ АДАПТИВНЫЙ РЕЗИСТОМ У ESKAPE-ПАТОГЕНОВ

Одилова Гулноза Махсудовна

Ассистент, Самаркандский государственный медицинский университет

Камолова Исмина Уроловна

Студентка 2 курса лечебного факультета, Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: *Антимикробная резистентность стала системной угрозой для глобального здравоохранения. Формирование фенотипа устойчивости обусловлено сложным молекулярным взаимодействием детерминант, распространяющихся посредством горизонтального переноса генов, и хромосомных мутаций. Патогены группы ESKAPE характеризуются высокой адаптивной пластичностью, при этом ключевую роль играют структурные изменения в хромосомных генах. В данной работе представлен интегративный анализ генетической архитектуры бактериального резистома, механизмов*

хромосомных мутаций, участия мобильных генетических элементов и эпидемиологии карбапенеморезистентных *Enterobacterales*. Рассмотрение резистентности как многоуровневой защитной системы подчеркивает необходимость оптимизации клинических терапевтических стратегий.

Ключевые слова: Антибиотикорезистентность, ESKAPE-патогены, хромосомная мутация, мобильные генетические элементы, карбапенеморезистентные *Enterobacterales*, эффлюксные системы, порины, β -лактамазы.

ANTIBIOTIC RESISTANCE: CHROMOSOMAL MUTATIONS, MOBILE GENETIC ELEMENTS, AND MULTILEVEL ADAPTIVE RESISTOME IN ESKAPE PATHOGENS

Odilova Gulnoza Maxsudovna

Assistant, Samarkand State Medical University

Kamolova Ismina Urolovna

2nd-year student, Faculty of General Medicine, Samarkand State Medical University

Abstract: *Antimicrobial resistance has become a systemic threat to global public health. The development of the resistance phenotype results from complex molecular interactions between horizontally transferred genetic determinants and chromosomal mutations. Pathogens belonging to the ESKAPE group exhibit high adaptive plasticity, in which structural alterations in chromosomal genes play a central role. This article provides an integrative analysis of the genetic architecture of the bacterial resistome, mechanisms of chromosomal mutations, the involvement of mobile genetic elements, and the epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales. Interpreting resistance as a multilevel protective system underscores the necessity of optimizing clinical therapeutic strategies.*

Keywords: *Antibiotic resistance, ESKAPE pathogens, chromosomal mutation, mobile genetic elements, carbapenem-resistant Enterobacterales, efflux systems, porins, β -lactamases.*

KIRISH

Antimikrob rezistentlik mikroorganizmlarning evolyutsion moslashuv imkoniyatlarining tabiiy natijasi hisoblanadi.

Shunga qaramay, zamonaviy klinik amaliyotda antibiotiklardan keng ko'lamda va ko'pincha nazoratsiz foydalanish selektiv bosimning keskin ortishiga olib keldi, bu esa rezistent shtammlarning tez tarqalishini rag'batlantirmoqda.

Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti antimikrob rezistentlikni global sog'liqni saqlash tizimi uchun eng jiddiy tahdidlardan biri sifatida e'tirof etadi. Prognozlariga ko'ra, samarali nazorat choralarisiz 2050-yilga kelib antibiotiklarga rezistent infeksiyalar mortalitetning yetakchi sabablaridan biriga aylanishi mumkin.

Klinik amaliyotda antibiotiklarning ortiqcha qo'llanilishi, veterinariya hamda qishloq xo'jaligida antimikrob preparatlarning keng ishlatilishi, shuningdek sanitariya nazoratining yetarli emasligi rezistent mikroorganizmlarning ekologik rezervuarlar hosil qilishiga olib kelmoqda. Natijada inson, hayvon va atrof - muhit o'rtasida rezistent determinantlarning uzluksiz almashinuvi yuz bermoqda. Ushbu holat "post - antibiotik davr" xavfini yanada kuchaytiradi.

ESKAPE guruhiga kiruvchi patogenlar - *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* va *Enterobacter spp.* - nozokomial infeksiyalarning asosiy etiologik omillari sifatida alohida ahamiyatga ega. Ushbu mikroorganizmlar yuqori genetik plastiklikka ega bo'lib, turli antibiotik sinflariga qarshi ko'p darajali rezistentlikni shakllantira oladi hamda shifoxona muhitida uzoq muddat persistensiya qilish xususiyatiga ega. Bakterial rezistom genetik jihatdan ikki asosiy komponentdan iborat: mobil genetik elementlar orqali uzatiladigan determinantlar va xromosomal genlarda yuzaga keluvchi mutatsiyalar. Klinik kuzatuvlar rezistentlikni faqat plazmid determinantlari bilan izohlash yetarli emasligini ko'rsatadi. Xromosomal o'zgarishlar adaptiv javobning barqaror va ko'p bosqichli shakllanishida muhim rol o'ynaydi.

Rezistentlik genetik arxitekturasini: Rezistentlik determinantlari shakllanish mexanizmiga ko'ra gorizontaal va vertikal yo'llar orqali tarqaladi. Gorizontaal gen transferi bakteriyalar o'rtasida genetik material almashinuvini ta'minlab, rezistent determinantlarning populyatsiya ichida tez tarqalishiga imkon yaratadi.

Ushbu jarayon konjugatsiya, transformatsiya va transduksiya mexanizmlari orqali amalga oshadi. Mobil genetik elementlar - plazmidlar, integronlar va transpozonlar - rezistentlik genlarini yig'uvchi va tashuvchi tizim sifatida muhim ahamiyatga ega. Integronlar gen kassetalarini qabul qilish va ularning ekspressiyasini ta'minlash xususiyatiga ega bo'lib, bir vaqtning o'zida bir nechta rezistent determinantlarning ifodalanishiga imkon beradi.

Transpozonlar esa genetik elementlarning genom ichida ko'chishini ta'minlab, multirezistent fenotip shakllanishiga xizmat qiladi. Ko - seleksiya fenomeni ham rezistentlik tarqalishida muhim rol o'ynaydi: bir antibiotikka nisbatan selektiv bosim boshqa rezistent determinantlarning ham saqlanib qolishiga olib kelishi mumkin.

Biofilm muhitida gen almashinuvi tezligi ortadi, chunki hujayralar o'zaro yaqin joylashadi va ekstrasellyulyar matritsa genetik materialni saqlab qolishga yordam beradi.

Mobil genetik elementlar: Plazmidlar rezistentlik determinantlarining asosiy tashuvchilaridan biri hisoblanadi. Ayrim incompatibility guruhlari mansub plazmidlar (masalan, IncF va IncA/C) ko'p antibiotiklarga rezistentlik genlarini tashiydi va bakteriyalar o'rtasida konjugatsiya orqali tez tarqaladi. Multirezistent plazmidlarning mavjudligi davolash samaradorligini sezilarli darajada pasaytiradi.

Mobil elementlar antibiotik ta'sirini quyidagi mexanizmlar orqali kamaytiradi:

- fermentativ inaktivatsiya (β -laktamazalar ishlab chiqarilishi);

- antibiotik nishonining modifikatsiyasi;
- efflyuks tizimlarining faollashuvi;
- alternativ metabolik yo'llarning ishga tushishi.

Xromosomal mutatsiyalar va adaptiv evolyutsiya: Xromosomal genlarda yuzaga keluvchi mutatsiyalar ko'pincha nuqta mutatsiyalari, gen amplifikatsiyasi yoki ramka siljishi shaklida namoyon bo'ladi. Stress - induktsiyalangan mutagenez antibiotik bosimi ostida bakteriyalarning genetik variabelligini oshiradi. SOS javob tizimi DNK shikastlanganda faollashib, mutatsiya chastotasini oshiradi va adaptiv evolyutsiyani tezlashtiradi.

Bunday genetik o'zgarishlar:

- maqsad oqsil konformatsiyasini o'zgartiradi;
- antibiotik bog'lanishini kamaytiradi;
- porin ekspressiyasini pasaytiradi;
- efflyuks pompalarining gipereksspressiyasini chaqiradi.

Ayrim mutatsiyalar bakteriya fitnesini pasaytirishi mumkin, biroq kompensator mutatsiyalar ushbu salbiy ta'sirni bartaraf etib, rezistent shtammlarning populyatsiyada barqaror saqlanishiga imkon yaratadi.

Eskape patogenlarining adaptiv xususiyatlari eskape: patogenlar yuqori adaptiv plastiklik, biofilm hosil qilish qobiliyati hamda virulentlik omillarining xilma-xilligi bilan tavsiflanadi. Biofilm shakllanishi antibiotik penetratsiyasini cheklaydi va immun tizim ta'siridan himoya qiladi. Shifoxona muhitida ushbu patogenlarning uzoq muddat persistensiya qilishi nozokomial infeksiyalar xavfini oshiradi. Har bir patogen turida xromosomal mutatsiyalar rezistentlik fenotipining mustahkamlanishida muhim rol o'ynaydi va antibiotik terapiyasiga chidamlilikni oshiradi.

Karbapenemorezistent enterobakteriyalar:

Karbapenemorezistent enterobakteriyalar og'ir nozokomial infeksiyalar bilan bog'liq bo'lib, ularning tarqalishi global sog'liqni saqlash muammolaridan biri hisoblanadi. Rezistentlik karbapenemaza fermentlari ishlab chiqarilishi, porin yo'qolishi hamda efflyuks tizimlarining kuchayishi kombinatsiyasi natijasida shakllanadi.

Ayrim fermentlar (masalan, KPC, NDM va OXA turkumlari) plazmidlar orqali tez tarqalib, epidemiologik vaziyatni murakkablashtiradi. Ko'p darajali adaptiv model: Rezistentlikni yagona mexanizm bilan tushuntirish mumkin emas, chunki ko'pincha bir nechta himoya mexanizmlari bir vaqtning o'zida faol bo'ladi. Biofilm himoyasi, heterorezistent populyatsiyalar va persister hujayralarning mavjudligi antibiotik terapiyasining samaradorligini pasaytiradi. Selektiv bosim sharoitida ushbu adaptiv mexanizmlar bakteriyalarning yashovchanligini ta'minlaydi.

Klinik ahamiyati va terapevtik implikatsiyalar: Rezistentlik mexanizmlarining murakkabligi antibiotiklarni oqilona qo'llash zaruratini taqozo etadi. Antibiotik stewardship dasturlari antimikrob preparatlardan foydalanishni optimallashtirish orqali rezistentlik rivojlanishini sekinlashtirishga xizmat qiladi. Tezkor diagnostik

usullar rezistent determinantlarni erta aniqlash imkonini berib, individual terapiya strategiyasini tanlashga yordam beradi. Kombinatsiyalangan antibiotik terapiyasi, efflyuks pompalarini inhibe qiluvchi moddalardan foydalanish hamda bakteriofag terapiyasi istiqbolli yo'nalishlar sifatida qaralmoqda.

Xulosa. Antibiotik rezistentlik genetik va molekulyar darajada murakkab, ko'p omilli jarayon hisoblanadi. ESKAPE patogenlarida xromosomal mutatsiyalar va mobil genetik elementlarning o'zaro ta'siri rezistentlikning barqaror fenotipini shakllantiradi. Adaptiv mexanizmlarning ko'p darajali integratsiyasi bakteriyalarning antibiotik bosimiga moslashuvchanligini oshiradi. Rezistentlik mexanizmlarini chuqur o'rganish diagnostik yondashuvlarni takomillashtirish, samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish hamda global miqyosda antimikrob rezistentlikka qarshi kurashishda muhim ahamiyat kasb etadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Зубарева В.Д., Соколова О.В., Безбородова Н.А., Шкуратова И.А., Кривоногова А.С., and Бытов М.В.. "МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ УСТОЙЧИВОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ У МИКРООРГАНИЗМОВ (ОБЗОР)" *Сельскохозяйственная биология*, vol. 57, no. 2, 2022, pp. 237-256.

2. Бочарова Ю.А., Савинова Т.А. , and Чеботарь И.В.. "Хромосомные гены ESKAPE-патогенов, мутации в которых индуцируют антибиотикорезистентность" *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, vol. 25, no. 2, 2023, pp. 187-201. doi:10.36488/смас.2023.2.187-201

3. Яковлев Сергей Владимирович, Суворова Маргарита Петровна, and Быков Андрей Олегович. "ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ КАРБАПЕНЕМОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ" *Антибиотики и химиотерапия*, vol. 65, no. 5-6, 2020, pp. 41-69.

4. Christ, T., Rozmaritsa, N., Engel, A., Berk, E., Knaut, M., Metzner, K., et al. (2014). Arrhythmias, elicited by catecholamines and serotonin, vanish in human chronic atrial fibrillation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(30), 11193–11198. <https://doi.org/10.1073/pnas.1324132111>

5. Franciosi, S., Perry, F. K. G., Roston, T. M., Armstrong, K. R., Claydon, V. E., & Sanatani, S. (2017). The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Autonomic Neuroscience*, 205, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.03.005>

6. Steptoe, A., & Kivimäki, M. (2012). Stress and cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 9(6), 360–370. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.45>

7. Higuchi, S., Ota, H., Ueda, T., Tezuka, Y., Omata, K., Ono, Y., et al. (2019). 3T MRI evaluation of regional catecholamine-producing tumor-induced myocardial injury. *Endocrine Connections*, 8(5), 454–461. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0553>