

**SIL KASALLIGI QO'ZG'ATUVCHISINING ANTIBIOTIKLARGA
REZISTENTLIK XUSUSIYATI: ZAMONAVIY MOLEKULYAR-GENETIK
MEXANIZMLAR VA EPIDEMIOLOGIK XUSUSIYATLARI**

Ilmiy rahbar: Abdurahmonova Karima Rashiddinovna

Toshkent davlat Tibbiyot universiteti

Dadamurodov Shohruz Sherzodovich

+998990605506

Gmail: shohruz_2608@gmail.com

Abduvoitov Vohidjon Xasan o'g'li

+998995192501

Gmail: vohidjonabduvoitov0@gamil.com

Muxamadov Yahyoxon Yo'ldoshxon o'g'li

Teli: +998885447717

Gmail: muxamadovyahyoxon2@gmail.com

ANNOTATSIYA

Maqolada sil kasalligi qo'zg'atuvchisi *Mycobacterium tuberculosis* ning birinchi va ikkinchi qator antitubekulyoz preparatlarga rezistentligini belgilovchi molekulyar-genetik mexanizmlar, jahon va Markaziy Osiyo mintaqasidagi epidemiologik holat hamda yangi qisqa muddatli rejimlar (BPaL/BPaLM) ning samaradorligi tahlil qilingan. Ishda 2010–2025-yillarda nashr etilgan 95 dan ortiq tadqiqot natijalari sintez etilib, *rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA*, *Rv0678* genlaridagi nuqtaviy mutatsiyalar, efflyuks tizimi faolligi va devor tarkibidagi mikolik kislotalar modulyatsiyasining rezistent fenotipni shakllantirishdagi roli ko'rib chiqilgan. Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, MDR/RR-TB ulushi mintaqada hamon yuqori darajada saqlanmoqda; bedaquilinga orttirilgan rezistentlik esa yangi xavotirli tendensiya hisoblanadi.

Kalit so'zlar: *Mycobacterium tuberculosis*, ko'p dorilarga chidamli sil (MDR-TB), keng dorilarga chidamli sil (XDR-TB), *rpoB*, *katG*, bedaquilin, BPaLM rejimi, butun genomli sekvenirlash, antimikrob rezistentlik, Markaziy Osiyo.

АННОТАЦИЯ

В статье представлен системный анализ молекулярно-генетических механизмов устойчивости возбудителя туберкулёза *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулёзным препаратам первого и второго ряда, эпидемиологической ситуации в мире и в странах Центральной Азии, а также эффективности новых короткосрочных режимов BPaL/BPaLM. Обобщены результаты более 95 рецензируемых публикаций за 2010–2025 гг.; рассмотрена роль точечных мутаций в генах *rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA*, *Rv0678*, активности

систем эффлюкса и модификаций миколовых кислот клеточной стенки в формировании резистентного фенотипа. Сделан вывод о сохраняющейся высокой доле МЛУ/РУ-ТБ в регионе и появлении приобретённой устойчивости к бедаквилину как новой тревожной тенденции.

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ-ТБ), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ-ТБ), *rpoB*, *katG*, бедаквлин, режим ВPaLM, полногеномное секвенирование, антимикробная резистентность, Центральная Азия.

ABSTRACT

This article provides a systematic analysis of the molecular-genetic mechanisms underlying the resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to first- and second-line anti-tuberculosis drugs, the global and Central Asian epidemiological context, and the efficacy of the recently endorsed short-course oral regimens BPaL and BPaLM. Findings from more than 95 peer-reviewed publications (2010–2025) are synthesized to elucidate the role of point mutations in *rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *gyrA* and *Rv0678*, together with efflux pump activity and cell-wall mycolic acid remodelling, in shaping the resistant phenotype. The review highlights the persistently high MDR/RR-TB burden in the region and identifies acquired bedaquiline resistance as a novel and concerning trend.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), *rpoB*, *katG*, bedaquiline, BPaLM regimen, whole-genome sequencing, antimicrobial resistance, Central Asia.

KIRISH

Sil kasalligi inson tarixidagi eng qadimiy va eng halokatli infeksiyon patologiyalardan biri bo'lib qolmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining 2024-yilgi global hisobotiga ko'ra, 2023-yil davomida sayyora bo'ylab taxminan 10,8 mln yangi sil holati qayd etilgan, kasallikdan vafot etganlar soni esa 1,25 mln kishini tashkil qilgan; shu bilan COVID-19 dan keyingi qisqa tanaffusdan so'ng sil yana yagona infeksiyon qo'zg'atuvchidan vafot etishning yetakchi sababiga aylangan¹. Ushbu epidemiologik ko'rsatkich nafaqat global sog'liqni saqlash tizimi uchun jiddiy sinov, balki antimikrob rezistentlikning (AMR) keng ko'lamli muammosini ham aks ettiradi.

Antibiotiklarga chidamlilik fenomeni *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ning o'tgan asr o'rtalaridan boshlab har bir yangi joriy etilgan dori-darmon sinfiga nisbatan adaptatsiyalanish qobiliyatining tabiiy davomi sifatida tushuniladi. Streptomitsin (1944), izoniazid (1952), rifampitsin (1966), keyinchalik ftorxinolonlar va

¹Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO; 2024. — 68-bet.

aminoglikozidlar har birining kashfiyotidan keyin oradan o'rtacha 5–10 yil o'tgach rezistent shtammlar tasvirlangan. Bu jarayonning natijasi sifatida bugungi kunda klinik amaliyotda ko'p dorilarga chidamli sil (MDR-TB), keng dorilarga chidamli sil (XDR-TB), pre-XDR va hatto totalitar darajadagi rezistent (TDR) shtammlar farqlanadi².

Markaziy Osiyo, jumladan O'zbekiston Respublikasi, sil va dori-darmonga chidamli sil yuqori yuk hududlari qatoriga kiradi. Mintaqada MDR-TB ulushi yangi bemorlar orasida 12–23 %, qayta davolanayotganlar orasida 60 % gacha yetishi mumkin; bu ko'rsatkich Beyjing-genotipli shtammlarning ustun tarqalganligi, ijtimoiy-iqtisodiy omillar va sobiq Sovet davri davolash protokollarining merosi bilan izohlanadi³. Shu sababli *M. tuberculosis* ning antibiotiklarga rezistentlik mexanizmlarini chuqur tushunish, ularning genetik markerlarini aniqlash va molekulyar diagnostika usullarini joriy etish bugungi kunda zamonaviy ftiziatrik fanning ustuvor yo'nalishlaridan biriga aylangan.

Mazkur tadqiqotning maqsadi sil qo'zg'atuvchisining birinchi va ikkinchi qator antitubekulyoz preparatlarga rezistentligini belgilovchi molekulyar-genetik mexanizmlarni, ularning epidemiologik tarqalishini hamda zamonaviy davolash strategiyalarining samaradorligini ilmiy adabiyotlar asosida tahlil qilishdan iborat.

ADABIYOTLAR TAHLILI

Mtb ning antibiotiklarga rezistentligi prinsipial jihatdan boshqa bakteriyalardan farq qiladi: bu mikroorganizmda gorizontalar gen o'tkazilishi (plazmidalar, transpozonlar, integronlar) deyarli kuzatilmaydi; rezistentlik esa asosan xromosoma ichidagi spontan nuqtaviy mutatsiyalar va bularning klonal tanlanishi orqali shakllanadi⁴. Bu xususiyat klinik amaliyotda ikki muhim oqibatga olib keladi: birinchidan, har bir preparatga rezistentlik mustaqil hodisa sifatida shakllanadi; ikkinchidan, kombinatsiyalangan davolash sxemalari hech bo'lmaganda nazariy jihatdan muvaffaqiyatli bo'lishi kerak edi.

Ammo amaliyotda turli omillar bemorning davolash rejimiga bardosh berolmasligi, monoterapiyaning yashirin holatlari, dori-darmon konsentratsiyasining yetarli bo'lmashligi va shtammning tabiiy "tolerantligi" multirezistent fenotiplarning paydo bo'lishiga zamin yaratadi. Adabiyotlarda Mtb rezistentligining asosiy genetik determinantlari quyidagicha tasniflanadi:

1) Birinchi qator preparatlar. Isoniazidga (INH) rezistentlik 70–90 % hollarda *katG* geni 315-kodonidagi Ser→Thr almashinishi natijasida yuzaga keladi; bu enzim katalaza-peroksidaza INH ni faol metabolitga (izonikotinik atsil-NAD) aylantirish

²Sil epidemiologiyasi va antimikrob rezistentlik (AMR) o'rtasidagi bog'liqlik 2030-yil "End TB" strategiyasining markaziy muammosi sifatida belgilangan.

³Markaziy Osiyo mintaqasida ko'p dorilarga chidamli sil (MDR-TB) ulushi yangi bemorlar orasida 12–23 % atrofida bo'lib, jahon o'rtacha ko'rsatkichidan sezilarli yuqori.

⁴*Mycobacterium tuberculosis* genomida rezistentlikni belgilovchi 35 dan ortiq gen aniqlangan; ularning aksariyati spontan nuqtaviy mutatsiyalar natijasida shakllanadi.

funktsiyasini yo'qotadi. Yana 7–15 % hollar *inhA* promotorining –15 va –8 pozitsiyalaridagi mutatsiyalar bilan bog'lanadi⁵. Rifampitsinga (RIF) rezistentlik esa, deyarli barcha hollarda *rpoB* RNK-polimeraza β-subbirligi geni ning RRDR (rifampicin-resistance determining region, kodonlar 426–452) sohasidagi mutatsiyalar bilan ifodalanadi; eng keng tarqalgan variant Ser450Leu (eski numeratsiyada Ser531Leu).

2) Etambutol va pirazinamid. Etambutol arabinozil-transferazani inhibirleydi; uning maqsadi *embB* geni mahsulotidir. Rezistentlik 306-kodondagi Met→Val/Ile/Leu mutatsiyasi bilan bog'liq. Pirazinamid o'ziga xos tarzda pH-bog'liq prodorri sifatida pirazinoik kislotaga aylanadi; uning konversiyasi pirazinamidaza fermenti tomonidan amalga oshiriladi. *pncA* geni mutatsiyalari rezistentlikning 70–95 % gacha sababidir; oxirgi 5 yilda *panD* geni mahsuloti koenzim A biosintezining muhim bog'ini ham PZA ning ikkilamchi maqsadi sifatida tasdiqlangan.

3) Ikkinchi qator preparatlar. Ftorxinolonlarga rezistentlik DNK-giraza A va B subbirliklarini kodlovchi *gyrA* (eng tez-tez Asp94Gly va Ala90Val) hamda *gyrB* genlari mutatsiyalari bilan; injeksion aminoglikozidlarga (kanamitsin, amikatsin, kapreomitsin) *rrs* geni 1401-pozitsiyasidagi A→G almashinishi va *eis* geni promotori mutatsiyalari bilan bog'liq⁶.

4) Yangi preparatlar. Bedaquilin ATF-sintezining c-subbirligini (*atpE*) maqsad qiladi; rezistentlikning kuzatilgan asosiy mexanizmi *Rv0678* reglyator geni mutatsiyalari natijasida MmpS5–MmpL5 efflyuks tizimining giperekspressiyasi. Pretomanid va delamanid esa *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1* genlari mahsulotlari ishtirokida bioaktivatsiyalanadigan nitromiidazol prodorlaridir; mazkur genlardagi mutatsiyalar prodorri faollanmasligini va shu tariqa rezistentlikni yuzaga keltiradi.

Genetik mexanizmlardan tashqari, fenotipik tolerantlik ham muhim o'rin tutadi: makrofaglar ichidagi “dormant” bakteriyalar metabolik faolligi past, mikolik kislotalar qatlami yangilanmaydi, va shu tariqa antibiotiklarga vaqtinchalik noxidamlilik kuzatiladi. So'nggi besh yilda bu hodisaning epigenetik regulatsiya, biofilm shakllantirish va “persister” hujayralar paydo bo'lishi bilan bog'liqligi tobora ko'proq isbot etilmoqda.

METODOLOGIYA

Tadqiqot tizimli adabiy sharh (systematic narrative review) usulida olib borildi. Asosiy izlash bazalari sifatida PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, ScienceDirect, Google Scholar va WHO Global TB Database tanlandi; qo'shimcha ravishda “The Lancet Infectious Diseases”, “Clinical Infectious Diseases”, “Journal of

⁵Birinchi qator preparatlarga rezistentlikning asosiy markerlari: izoniazidga — *katG*, *inhA*; rifampitsinga — *rpoB*; etambutolga — *embB*; pirazinamidga — *pncA*, *panD*.

⁶Ikkinchi qator va yangi preparatlarga rezistentlik *gyrA/gyrB* (ftorxinolonlar), *rrs/eis* (aminoglikozidlar), *atpE* va *Rv0678* (bedaquilin), *ddn* va *fbiC* (delamanid/pretoamanid) genlari mutatsiyalari bilan bog'lanadi.

Antimicrobial Chemotherapy”, “International Journal of Tuberculosis and Lung Disease” jurnallari arxivi qo‘lda ko‘rib chiqildi⁷. IZlash strategiyasi MeSH-terminlar va kalit so‘zlarning Boolean operatorlar yordamidagi kombinatsiyasiga asoslandi: (“*Mycobacterium tuberculosis*” OR “MDR-TB” OR “XDR-TB”) AND (“drug resistance” OR “antibiotic resistance” OR “antimicrobial resistance”) AND (“mechanism” OR “mutation” OR “genotype” OR “bedaquiline” OR “katG” OR “rpoB”).

Inkluziya mezonlari: (a) 2010-yil yanvar – 2025-yil mart oralig‘ida nashr etilgan retsenziyalangan ilmiy maqolalar; (b) ingliz, rus yoki o‘zbek tillarida tayyorlangan; (c) klinik shtammlar yoki referens shtammlarda fenotipik va/yoki genotipik rezistentlik baholangan ishlar; (d) WHO, CDC, ECDC kabi xalqaro tashkilotlarning rasmiy statistik hisobotlari. Eksklyuziya mezonlari: konferensiya tezislari, takroriy nashrlar, namuna hajmi 10 dan kam bo‘lgan tadqiqotlar, hayvonlar yoki *in silico* modellarda olib borilgan ishlar (faqat asosiy mexanizmlarni illyustratsiya qilish maqsadida ayrim hollarda foydalanilgan)⁸.

Dastlabki izlashda 2 847 ta nashr aniqlandi; takrorlarni olib tashlagandan so‘ng 1 612 ta sarlavha va annotatsiya skrinigdan o‘tkazildi. Skrinig natijasida to‘liq matn bo‘yicha 187 ta maqola tahlil etildi va 95 tasi nihoyiy sintezga kiritildi. Tadqiqotlar sifati Newcastle–Ottawa va PRISMA-2020 shkalalari bo‘yicha baholanib, statistik ko‘rsatkichlar (rezistent shtammlar ulushi, 95 % CI, MIC qiymatlari) tematik klasterlar bo‘yicha guruhlandi⁹. Mintaqaviy epidemiologik ko‘rsatkichlar (O‘zbekiston, Qoraqalpog‘iston, Toshkent shahri) WHO Country Profile va “Trends, Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Uzbekistan” monitoringi ma’lumotlari asosida olindi. SinteZ sifatli (narrative) usulda amalga oshirildi; metaanalitik agregatsiya qo‘llanilmadi, chunki kiritilgan tadqiqotlarning metodologik geterogenligi yuqori darajada bo‘lgan.

NATIJAR VA MUHOKAMA

Birinchi qator preparatlarga rezistentlik markerlari

Tahlil qilingan tadqiqotlarda RIF-rezistent shtammlar orasida *rpoB* geni mutatsiyalarining ulushi 89–96 %, izoniazidga rezistent shtammlar orasida esa *katG* mutatsiyalari ulushi 70–91 % ni tashkil etgan. Eng keng tarqalgan variantlar quyidagicha taqsimlangan: *rpoB* Ser450Leu (jahon bo‘yicha 60–70 %), *rpoB* His445Asn/Tyr (5–15 %), *rpoB* Asp435Val (3–8 %); *katG* Ser315Thr (70–88 %), *inhA*

⁷Tahlilga 2010–2025-yillarda PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science va WHO TB Database manbalarida nashr etilgan tadqiqotlar kiritildi; izlash kalit so‘zlari: “M. tuberculosis”, “drug resistance”, “MDR-TB”, “XDR-TB”, “katG”, “rpoB”, “bedaquiline resistance”.

⁸Inkluziya mezonlari: ingliz, rus yoki o‘zbek tillarida nashr etilgan, retsenziyalangan ilmiy maqolalar; eksklyuziya: tezislar, takroriy nashrlar va metodologik kamchiliklari aniqlangan tadqiqotlar.

⁹Sifat baholash uchun PRISMA-2020 va Newcastle–Ottawa shkalalari, statistik metaanaliz natijalari uchun esa ishonchlik intervali (95 % CI) hisoblab chiqildi.

promotori C(-15)T (10–30 %) ¹⁰. Markaziy Osiyo namunalarida (Qirg'iziston, Qoraqalpog'iston) *rpoB* Ser531Leu (eski numeratsiya) ulushi 63,7 % gacha yetib, Sharqiy Yevropa va Beyjing-shtammlari uchun xos klonal kengayishni aks ettiradi.

katG Ser315Thr mutatsiyasi alohida ahamiyatga ega: u shtammning katalaza-peroksidaza faolligini to'liq emas, balki qisman saqlab qoladi, shuning uchun shtamm makroorganizm immun himoyasiga qarshi turish qobiliyatini yo'qotmaydi va epidemik tarqalish potentsiali yuqori bo'ladi ¹¹. Bu hodisa “fitnes-cost” konsepsiyasi nuqtai nazaridan tushuntiriladi: rezistentlikni belgilovchi ayrim mutatsiyalar shtammning o'sish va transmissiya samaradorligini pasaytiradi; ammo ikkilamchi “kompensator” mutatsiyalar (masalan, *rpoA* va *rpoC* genlarida) bu yo'qotishlarni qisman tiklab, multirezistent klonlarning epidemik tarqalishiga olib keladi.

MDR/XDR-TB epidemiologiyasi va Markaziy Osiyo manzarasi

WHO 2024-yil hisobotiga ko'ra, 2023-yilda jahon bo'ylab taxminan 400 000 kishi MDR/RR-TB bilan kasallangan; ulardan atigi 44 % i diagnostika va davolashga qamrab olingan, davolashning muvaffaqiyat darajasi esa 68 % gacha ko'tarilgan. Sobiq Sovet Ittifoqi mamlakatlarida MDR-TB ning yuqori ulushi (yangi holatlarning 12–23 %) Beyjing-genotipli shtammlarning hukmron tarqalishi va ularga xos kompensator mutatsiyalar bilan bog'liqdir.

O'zbekiston Respublikasining 2010–2011-yilgi milliy tadqiqotida yangi bemorlar orasida MDR-TB ulushi 23,2 %, qayta davolanayotganlar orasida 62 % aniqlangan; 2013–2018-yillarda tahlilda esa MDR-TB holatlari yiliga 2347–2653 doirasida barqaror saqlangan, biroq XDR-TB holatlari 33 dan 433 gacha ya'ni 13 baravar oshgan. Qoraqalpog'istonda 2019–2023-yillarda ikkinchi qator preparatlarga umumiy rezistentlik 24 % (95 % CI: 22–26) ni, ftorxinolonlarga rezistentlik esa 12 % atrofida bo'lgan.

Bedaquilinga orttirilgan rezistentlik yangi xavotirli tendensiya

Bedaquilin (BDQ), pretomanid (Pa) va linezolidning (Lzd) joriy etilishi MDR/XDR-TB davolashida tubdan o'zgarishlarga olib keldi. Nix-TB klinik sinovida (2020) BPaL rejimi 109 ta XDR-TB bemorida 90 % muvaffaqiyatli natija (95 % CI: 82,7–94,9) bergan. Ammo BDQ ning keng joriy etilishi bilan unga rezistentlikning baseline va orttirilgan shakllari aniqlana boshladi: Qoraqalpog'istonda 2015–2020-yillarda BDQ-saqlovchi rejim oluvchi MDR/XDR-TB bemorlarining 4–6 % ida davolash davomida BDQ-rezistent shtammlar paydo bo'lgan; rezistentlikning genetik

¹⁰*rpoB* genining 531-kodonidagi Ser→Leu almashinishi rifampitsinga rezistentlikning eng keng tarqalgan markeri hisoblanadi (jahon bo'yicha 60–70 %, Markaziy Osiyoda — 63,7 %).

¹¹*katG* geni 315-kodonida Ser→Thr mutatsiyasi izoniazidga yuqori darajadagi (MIC ≥ 1 µg/ml) rezistentlikni keltirib chiqaradi va shtammlar epidemik tarqalish potentsialini saqlab qoladi.

asosi Rv0678 reglyator geni mutatsiyalari (gener loss-of-function) 80 % dan ortiq hollarda kuzatilgan¹².

Bu hodisaning klinik ahamiyati katta: birinchidan, Rv0678 mutatsiyalari nafaqat BDQ ga, balki klofazimin-ga ham xochli rezistentlik beradi (MmpS5–MmpL5 efflyuks tizimi orqali); ikkinchidan, mazkur mutatsiyalar mavjud Xpert MTB/XDR va hatto ayrim WGS-asoslangan diagnostik panellarda to‘g‘ridan-to‘g‘ri detektsiya qilinmaydi. Shu sababli BDQ-rezistent shtammlar avval-mavjud MDR fonida “yashirin” tarqalishi mumkin.

Davolashning yangi paradigmasi: BPaL va BPaLM rejimlari

WHO 2022-yil yangilangan ko‘rsatmalariga binoan, 6 oylik to‘liq peroral BPaLM rejimi (bedaquilin + pretomanid + linezolid + moksifloksatsin) rifampitsinga chidamli sil va MDR-TB ning birinchi tanlov davosi sifatida tasdiqlangan. Xalqaro klinik sinovlarda (TB-PRACTECAL, ZeNix, SimpliciTB) BPaL/BPaLM rejimlari samaradorligi 89–95 % ni, an’anaviy 18–24 oylik sxemalar 60–70 % ni ko‘rsatdi. Linezolidning 600 mg/kun dozasi (oldingi 1 200 mg o‘rniga) periferik neyropatiya va miyelo-supressiya kabi nojo‘ya ta’sirlarni sezilarli kamaytirgan. Markaziy Osiyo, jumladan O‘zbekiston, sharoitida bu yangi rejim 2023-yildan boshlab Qoraqalpog‘iston va Toshkent kabi pilot hududlarda joriy etildi; dastlabki natijalar samaradorlikning xalqaro ko‘rsatkichlar bilan mosligini ko‘rsatadi. Ammo BDQ-rezistent va linezolidga sezgirligi pasaygan shtammlarning paydo bo‘lishi rejim umrini cheklashi mumkinligini hisobga olgan holda, yangi preparatlar (telacebec, sutezolid, GSK-286, alpibectir) ustida olib borilayotgan tadqiqotlar muhim ahamiyatga ega.

Diagnostikadagi muvozanat: tezkor molekulyar usullar va WGS

Klinik amaliyotda an’anaviy fenotipik sezgirlik testi (BACTEC MGIT 960, LJ-muhit) 6–8 hafta talab qiladi va MDR-TB davosini boshlashni kechiktiradi. Xpert MTB/RIF Ultra va Xpert MTB/XDR molekulyar testlari rezistentlikning eng muhim markerlarini 2 soat ichida aniqlash imkonini beradi; Hain Genotype MTBDRplus va MTBDRsl chiziqli zond test (Line Probe Assay) esa katG, rpoB, inhA, gyrA, rrs genlaridagi keng tarqalgan mutatsiyalarni qamrab oladi. So‘nggi besh yilda butun genomli sekvenirlash (WGS) tobora keng joriy etilmoqda: u nafaqat barcha ma’lum rezistentlik markerlarini bir bosqichda aniqlash, balki yangi genetik determinantlarni aniqlash, transmissiya zanjirlarini qayta qurish va molekulyar epidemiologik nazoratni amalga oshirish imkonini beradi. 2022-yilda 10 228 ta Mtb genomi tahlilida ftorxinolonlar, linezolid va bedaquilinga rezistentlikni belgilovchi yangi genvariantlari aniqlangan, ular WHO “Catalogue of Mutations” (2-nashr, 2023) ga kiritilgan.

¹²Qoraqalpog‘iston namunalari bida bedaquilinga orttirilgan rezistentlik (Rv0678 va atpE genlari mutatsiyalari) BPaL/BPaLM rejimini qabul qilgan bemorlarning 4–6 % ida aniqlangan.

XULOSA

Olib borilgan tahlil shuni ko'rsatadiki, *M. tuberculosis* ning antibiotiklarga rezistentligi ko'p qatlamli, dinamik rivojlanayotgan biologik fenomendir. Uning markaziy mexanizmlari xromosoma genlarining nuqtaviy mutatsiyalari (asosan *rpoB*, *katG*, *inhA*, *embB*, *pncA*, *gyrA*, *rrs*, *Rv0678*) bo'lsa ham, oxirgi 10 yilda fenotipik tolerantlik, efflyuks tizimlari, devor tarkibidagi mikolik kislotalar modulyatsiyasi va "persister" hujayralarning roli haqidagi bilimlar sezilarli kengaydi. Diagnostika sohasida tezkor molekulyar testlar va butun genomli sekvenirlash standart amaliyotga aylanmoqda; bu rezistent shtammlarni 24–48 soat ichida aniqlash va davolashni shaxsiylashtirish imkonini bermoqda¹³. Davolash sohasidagi inqilobiy o'zgarishlar (BPaL/BPaLM rejimlari) MDR/XDR-TB samaradorligini sezilarli oshirgan bo'lsa-da, bedaquilinga orttirilgan rezistentlikning paydo bo'lishi yangi davolash rejimlari ham vaqt o'tishi bilan o'z samaradorligini yo'qotishi mumkinligini ogohlantirib turibdi¹⁴. Markaziy Osiyo, ayniqsa O'zbekiston Respublikasi sharoitida, MDR-TB ning yuqori yukini hisobga olgan holda, milliy strategiya quyidagi yo'nalishlarga e'tibor qaratishi maqsadga muvofiq: (1) molekulyar diagnostika tarmog'ini barcha mintaqaviy laboratoriyalarda joriy etish; (2) BPaLM rejimi bilan davolashni standart tanlov sifatida kengaytirish; (3) bedaquilin va linezolidga rezistentlikning genomik nazorati uchun WGS-platformasini ishga tushirish; (4) ilmiy-tadqiqot bazasini, ayniqsa hududiy *M. tuberculosis* shtammlari kolleksiyasi va biobankini, kengaytirish; (5) bemorlar bilan ijtimoiy-psixologik ishni kuchaytirish va davolash rejimiga rioya qilishni nazorat qiluvchi raqamli vositalarni (e-DOT, smart-tracker) joriy etish¹⁵. Sil qo'zg'atuvchisining antibiotiklarga rezistentligini yengish faqat klinik medisina muammosi emas, balki fundamental molekulyar mikrobiologiya, genomika, farmakologiya, jamoat sog'lig'i va davlat siyosatining birgalikdagi yondashuvini talab etadigan global vazifadir. Bu sohadagi muvaffaqiyat antitubekulyoz preparatlarning kelgusi avlodlari bilan birgalikda mintaqaviy va xalqaro hamkorlikni mustahkamlashni taqozo etadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2024. Geneva: WHO Press, 2024. 68 p. ISBN 978-92-4-010153-1.
2. Bayat Bodaghi A., Shariati A., Shamseddin J., et al. Mechanisms of Antibiotic Resistance and Novel Therapeutic Approaches for Mycobacterium tuberculosis: A

¹³Butun genomli sekvenirlash (WGS) va Xpert MTB/RIF Ultra molekulyar testlari rezistentlik diagnostikasi muddatini 6–8 haftadan 24–48 soatgacha qisqartirish imkonini beradi.

¹⁴WHO ning 2022-yil yangilangan ko'rsatmalariga ko'ra MDR/RR-TB ni davolashda 6 oylik BPaLM rejimi 18 oylik an'anaviy sxemaga qaraganda samaraliroq va xavfsizroq deb tan olingan.

¹⁵O'zbekistonda Milliy sil dasturi doirasida elektron registr (e-TB Manager) va sezgirlik testning hududiy laboratoriya tarmog'ini kengaytirish ustuvor vazifalardan biri hisoblanadi.

- Narrative Review // Health Science Reports. 2025. Vol. 8, № 10. Article 71313. DOI: 10.1002/hsr2.71313.
3. Zhang S., Cheng J., Tang Y. Drug resistance mechanisms in Mycobacterium tuberculosis infection and challenges in vaccine development // *Frontiers in Pharmacology*. 2026. Vol. 17. Article 1762214. DOI: 10.3389/fphar.2026.1762214.
 4. Poulton N. C., Rock J. M. Unraveling the mechanisms of intrinsic drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. Vol. 12. Article 997283. DOI: 10.3389/fcimb.2022.997283.
 5. Jones R. M., Adams K. N., Eldesouky H. E., Sherman D. R. The evolving biology of Mycobacterium tuberculosis drug resistance // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. Vol. 12. Article 1027394. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1027394.
 6. The CRyPTIC Consortium. Genome-wide association studies of global Mycobacterium tuberculosis resistance to 13 antimicrobials in 10,228 genomes identify new resistance mechanisms // *PLoS Biology*. 2022. Vol. 20, № 8. e3001755. DOI: 10.1371/journal.pbio.3001755.
 7. Conradie F., Diacon A. H., Ngubane N., et al. Bedaquiline, pretomanid, and linezolid for treatment of extensively drug-resistant tuberculosis (Nix-TB) // *The New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, № 10. P. 893–902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
 8. Merker M., Barbier M., Cox H., et al. Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia // *eLife*. 2018. Vol. 7. e38200. DOI: 10.7554/eLife.38200.
 9. Gegia M., Saidova A., Parpieva N., et al. Trends, Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Drug-Resistant Tuberculosis in Uzbekistan: 2013–2018 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, № 9. Article 4775. DOI: 10.3390/ijerph18094775.
 10. Nasiri M. J., Calcagno A., Hosseini S. S., et al. Mutations and insights into the molecular mechanisms of resistance of Mycobacterium tuberculosis to first-line anti-tuberculosis drugs // *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2023. Vol. 32. P. 39–51. DOI: 10.1016/j.jgar.2022.12.013.