



## Mikrobiologiyada antibiotiklardan foydalanish va ularning ta'sir mexanizmi

**Aliyev Shavkat Ro'zimetovich,  
Obidova Go'zal Murod qizi,  
Zafarova Gulsanam Bexzod qizi**

*Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti*

Annotatsiya

Ushbu ishda antibiotiklar, ularning asosiy xususiyatlari va tibbiyot hamda mikrobiologiyada tutgan o'rnini ko'rib chiqiladi. Antibiotiklarning ta'sir mexanizmlari, ya'ni bakteriya hujayra devori sintezi, oqsil sintezi hamda DNK replikatsiyasiga ta'siri yoritilgan. Shuningdek, mikrobiologiyada eng ko'p qo'llaniladigan antibiotiklar guruhlari tahlil qilingan. Ishda eng keng qo'llaniladigan antibiotiklar — penitsillinlar, tsefalosporinlar, tetratsiklinlar, sulfanamidlar va boshqa guruhlarning ta'sir mexanizmlari ko'rib chiqilgan. Bundan tashqari, ushbu antibiotiklarga bakteriyalarda rivojlanadigan rezistentlik mexanizmlari tushuntirilgan. Shuningdek, antibiotiklarga chidamlilik muammosini kamaytirish yo'llari, ularni oqilona qo'llash, to'g'ri dozlash va nazorat ostida foydalanish kabi yechimlar ham yoritilgan.

**Kalit so'zlar:**

Antibiotiklar , beta-laktamlar , tetrasiklinlar , sulfanilamidlar , tsefalosporinlar , qarshilik mexanizmlari , antibiotiklarga chidamlilik , bakteriyada hosil bo'ladigan rezistentlik , ortirilgan qarshilik .

**Kirish.** “Antibiotik” atamasi so‘zma-so‘z “hayotga qarshi” degan ma’noni anglatuvchi “antibiosis” so‘zidan kelib chiqqan. Ilgari antibiotiklar bitta mikroorganizm tomonidan ishlab chiqariladigan va boshqa mikroorganizmlar uchun zaharli bo‘lgan organik birikmalar deb hisoblangan. Shu sababli antibiotik dastlab keng ma’noda — bir mikroorganizm tomonidan ishlab chiqarilib, past konsentratsiyalarda boshqa mikroorganizmlarning o‘shini to‘xtatadigan yoki ularni nobud qiladigan biologik modda sifatida ta’riflangan. Ba’zi antibiotiklar bakteriyalarni butunlay yo‘q qiladi — bular bakteritsid antibiotiklar deyiladi. Boshqalari esa faqat bakteriyalarning o‘shini to‘xtatadi — ular bakteriostatik antibiotiklar deb ataladi. Odatda “antibiotik” so‘zi antibakterial ma’noda ishlatiladi, ammo aslida antibiotiklar ta’sir doirasiga qarab antibakterial, antifungal va antiviral turlarga ham ajratiladi.

Tarixda birinchi antibiotik — penitsillin — 1928-yilda ingliz olimi Aleksandr Fleming tomonidan kashf etilgan. U bu moddaning xususiyatlarini tasodifan *Penicillium notatum* zamburug‘idan aniqlagan. Bu kashfiyot haqida 1929-yilda e’lon

qilingan va keyinchalik 1940-yilda odamlar ustida dastlabki klinik sinovlar o'tkazilgan.

Antibiotiklarni tasniflashning bir nechta usullari mavjud. Eng ko'p qo'llaniladigan tasniflash usullari ularning molekulyar tuzilishi, ta'sir qilish mexanizmi va qaysi mikroorganizmlarga qarshi faol ekanligiga (faollik spektriga) asoslanadi. Bundan tashqari, antibiotiklar qo'llash usuliga qarab ham ajratiladi, masalan, in'eksiya orqali, og'iz orqali yoki teriga surtish (topikal) tarzida. Bir xil molekulyar tuzilishga ega bo'lgan antibiotiklar odatda o'xshash xususiyatlarga ega bo'ladi. Ular samaradorligi, toksikligi va allergik yon ta'sirlari jihatidan ham bir-biriga yaqin bo'ladi. Molekulyar tuzilishiga qarab keng tarqalgan antibiotiklar sinflariga beta-laktamlar, tetratsiklinlar, xinolonlar, sulfanamidlar kiradi. Antibiotiklar keng qo'llanilishi bilan birga, ularga nisbatan bakteriyalarda chidamlilik rivojlanishi ham muhim ahamiyatga ega.

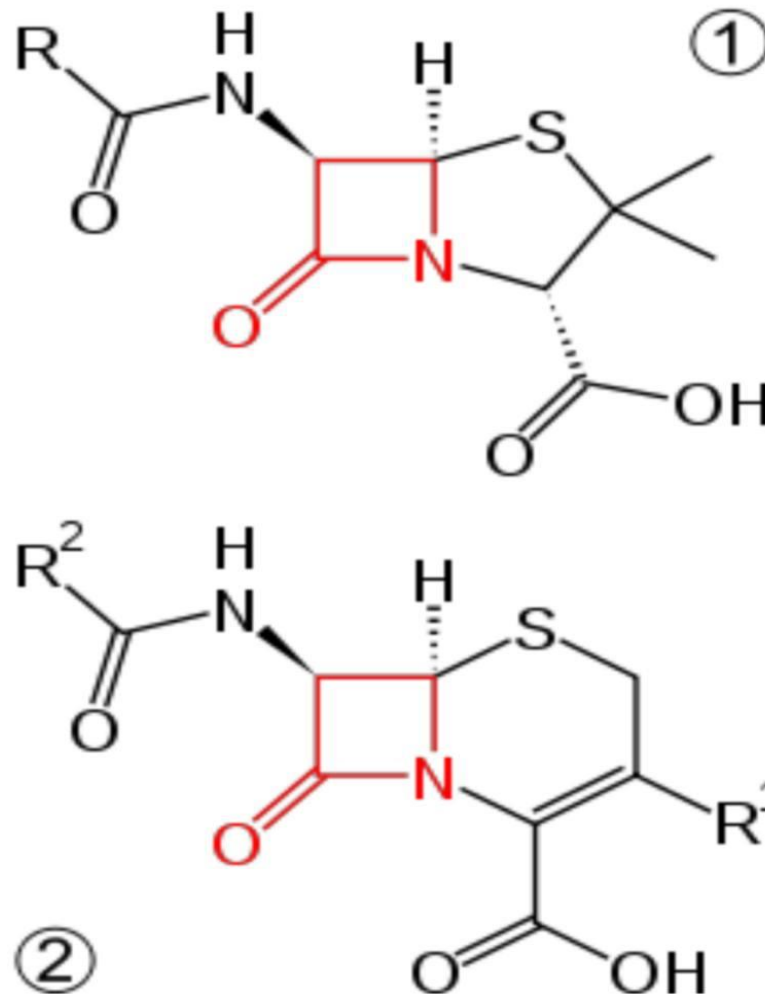
Mikroblarga chidamlilik esa mikroorganizmlarning turli omillarga, masalan, ob-havo sharoiti, oziq-ovqat, kislorod, suv yoki antibiotiklar ta'siriga tabiiy biologik javobidir. Yangi antibiotik paydo bo'lganda u dastlab samarali bo'ladi, ammo vaqt o'tishi bilan ayrim bakteriyalar o'zida mavjud yoki keyinchalik hosil bo'lgan himoya mexanizmlari tufayli omon qoladi. Natijada antibiotiklarga chidamli bakteriyalar ko'payib boradi. Ayniqsa, periodontit bilan og'rikan bemorlarda uchraydigan bakteriyalarning antibiotiklarga sezgirligi haqida ma'lumotlar yetarli emas. Chunki amaliyotda, ayniqsa antibiotiklar ko'p ishlatiladigan hududlarda, mikroblarning sezgirligini aniqlash testlari kamdan-kam o'tkaziladi. Bu esa Gram-manfiy (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Salmonella*) va Gram-musbat (*Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*) bakteriyalar orasida ko'p dori-darmonlarga chidamli shakllarning paydo bo'lishiga olib kelmoqda va jamoat salomatligi uchun muammo tug'dirmoqda. Og'iz bo'shlig'idagi oddiy mikroflora ham antibiotiklarga chidamli mikroorganizmlar uchun "zaxira manbai" bo'lishi mumkin. Ularning ayrimlari keyinchalik turli kasalliklarni keltirib chiqaradi. Tadqiqotlar periodontal mikroorganizmlar orasida antibiotiklarga chidamlilik ortib borayotganini ko'rsatmoqda.

### **Antibiotiklar va ularning tasnifi**

**Beta-laktamlar** antibiotiklari tarkibida yuqori reaktivlikka ega bo'lgan 3 uglerod va 1 azot atomidan tashkil topgan beta-laktam halqasi mavjud (1-rasm). Bu guruh antibiotiklar bakterial hujayra devori sinteziga xalaqit berish orqali ta'sir ko'rsatadi. Ular bakteriyalar uchun muhim bo'lgan peptidoglikan qatlaminin shakllanishini buzadi va natijada bakteriyaning o'sishi to'xtaydi yoki hujayra nobud bo'ladi. Bu jarayon asosan penitsillin bilan bog'lanadigan oqsillar (PBP — penicillin-binding proteins) orqali amalga oshadi. PBP fermentlari peptidoglikan sintezi jarayonida peptid zanjirlarining o'zaro bog'lanishini ta'minlaydi. Beta-laktam antibiotiklari ushbu PBP fermentlariga bog'lanib, ularning faoliyatini bloklaydi. Natijada hujayra devori sintezi buziladi, bakteriya hujayrasi zaiflashadi va osmotik bosim ta'sirida lizisga (yorilib ketishga) uchraydi (Heesemann, 1993). Beta-laktam sinfiga kiruvchi asosiy vakillar quyidagilardir: penitsillinlar, sefalosporinlar, monobaktamlar va karbapenemlar.

1-rasm . beta-laktam halqasining kimyoviy strukturasi

## 2-rasm. Penitsillinlarning asosiy tuzilishi

**Penitsillin**

Birinchi antibiotik — penitsillin — 1929-yilda Aleksandr Fleming tomonidan kashf etilgan va bu haqda xabar berilgan. Keyinchalik “penitsillinlar” deb ataluvchi antibiotiklar guruhiga bir nechta o‘xshash birikmalar kirishi aniqlangan (McGeer va boshqalar, 2001). 1920–1940-yillar oralig‘ida penitsillinlarning ishlab chiqilishi va klinik amaliyotga joriy etilishi bakterial infeksiyalarni davolashda katta burilish yasadi (White and Cox, 2013). Biroq antibiotiklar faqat patogen bakteriyalarga ta’sir qilib qolmay, balki inson organizmida mavjud bo‘lgan normal va foydali mikrobiotaga ham ta’sir ko‘rsatadi, masalan, oshqozon-ichak traktidagi foydali mikroorganizmlar (Walsh, 2003). Shu sababli har qanday antibiotikni to‘g‘ri va ehtiyotkorlik bilan qo‘llash muhim hisoblanadi. Penitsillinlar turli xil birikmalar guruhiga kiradi va ularning ko‘pchiligi “-sillin” qo‘shimchasi bilan tugaydi. Ular beta-laktam antibiotiklari bo‘lib, 6-aminopenitsillan kislotasi yadrosiga ega, ya’ni beta-laktam va tiazolidin halqalaridan tashkil topgan asosiy tuzilmani o‘z ichiga oladi. Penitsillin sinfiga Penitsillin G, Penitsillin V, oksasillin (dikloksatsillin), metitsillin, nafsillin,

ampitsillin, amoksitsillin, karbenitsillin, piperatsillin, mezlotsillin va tikarsillin kiradi (Boundless, 2016). Ular orasida Penitsillin G birinchi kashf etilgan va klinik amaliyotga joriy etilgan asosiy vakil hisoblanadi.

Penitsillin G dastlab Fleming tomonidan *Penicillium notatum* zamburug'idan ajratib olingan bo'lsa-da, uning klinik ishlab chiqilishi va keng qo'llanilishi 1945-yillarda Ernst Chain, Edward Abraham, Norman Heatley va Howard Florey kabi olimlarning hissasi bilan amalga oshirilgan. Keyinchalik *Penicillium chrysogenum* shtammi penitsillin ishlab chiqarish uchun asosiy manba sifatida afzal ko'rilgan. Antibiotiklarni biokimyoviy fermentatsiya orqali ishlab chiqarish ularni sanoat miqyosida olishda muhim rol o'ynaydi va bu usul kimyoviy sintezga nisbatan samaraliroq hisoblanadi (Talaro va Chess, 2008). Penitsillin G ning kashf etilishi antibiotiklar davrining boshlanishi sifatida tibbiyot tarixida katta ahamiyatga ega. Penitsillinlarning asosiy ta'sir mexanizmi bakterial hujayra devorining asosiy komponenti bo'lgan peptidoglikan sintezini buzish bilan bog'liq. Peptidoglikan sintezi murakkab jarayon bo'lib, unda uridin difosfat (UDP)-N-atsetilmuramil-pentapeptid hosil bo'ladi va unga ketma-ket aminokislotalar (L-alanin, D-glutamat, L-lizin va D-alanin-D-alanin dipeptidi) qo'shiladi. Yakuniy bosqichda hujayradan tashqarida peptidoglikan zanjirlari o'zaro bog'lanadi. Ushbu jarayonda penitsillinlar D-alanin-D-alanin tuzilmasining analogi sifatida harakat qiladi. Ular transpeptidaza fermentlari (ya'ni penitsillin bilan bog'lanadigan oqsillar — PBP) bilan bog'lanib, peptidoglikan zanjirlarining o'zaro bog'lanishini bloklaydi. Natijada hujayra devori mustahkamligi buziladi, zaif nuqtalar paydo bo'ladi va bakteriya osmotik lizis natijasida nobud bo'ladi. Biroq Penitsillin G ning ta'sir doirasi nisbatan tor bo'lib, asosan streptokokklar, *Treponema pallidum* va ayrim boshqa sezgir bakteriyalarga ta'sir qiladi (Talaro va Chess, 2008).

Tirik organizmlarda bakteriyalar antibiotiklarga qarshi turish mexanizmlarini ham rivojlantiradi. Penitsillinlarga chidamlilik bir necha asosiy mexanizmlar orqali yuzaga keladi:

- a) antibiotikning hujayraga kirib borishini kamaytirish (o'tkazuvchanlikning pasayishi);
- b) nishon oqsillar — PBP ning o'zgarishi;
- c) antibiotikni inaktivatsiya qiluvchi fermentlar (masalan, beta-laktamazalar) ishlab chiqarilish

### **Tsefalosporinlar**

Tsefalosporinlar beta-laktam antibiotiklari guruhiga kiradi va tuzilishi hamda ta'sir mexanizmi jihatidan penitsillinlarga o'xshashdir. Ular bakterial hujayra devori sintezini buzish orqali bakteritsid ta'sir ko'rsatadi. Amaliyotda keng qo'llanilishi sababli tsefalosporinlar eng ko'p buyuriladigan antibiotiklar qatoriga kiradi. Masalan, Buyuk Britaniyada Milliy sog'liqni saqlash tizimida qo'llaniladigan antibiotiklarning sezilarli qismini aynan shu guruh tashkil etadi (Talaro va Chess, 2008)

Tsefalosporinlarning birinchi vakili 1945-yilda Giuseppe Brotzu tomonidan *Cephalosporium acremonium* qo'ziqorinidan ajratib olingan. Keyinchalik ushbu birikmani tozalash va rivojlantirishda Edward Abraham muhim hissa qo'shgan.

Tsefalosporinlar keng spektrli antibiotiklar hisoblanadi va quyidagi mikroorganizmlarga qarshi samarali: stafilokokklar (shu jumladan penitsillinaza ishlab

chiqaruvchilar), streptokokklar, *Proteus mirabilis*, ayrim *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter aerogenes* va ba'zi *Neisseria* turlari (Pegler va Healy, 2007).

Tsefalosporinlarning samaradorligi ularning turli xil yon zanjirlari bilan bog'liq bo'lib, bu xususiyatlar quyidagilarni ta'minlaydi:

penitsillin bilan bog'lanadigan oqsillar (PBP) bilan samarali bog'lanish,  
bakterial himoya to'siqlarini chetlab o'tish,  
beta-laktamaza fermentlariga nisbatan barqarorlik,  
Gram-manfiy bakteriyalarning hujayra devoriga yaxshiroq kirib borish

### **Tetratsiklinlar**

Tetratsiklinlar 1945-yilda Benjamin Duggar tomonidan *Streptomyces* turkumiga mansub tuproq bakteriyasidan kashf etilgan (Sanchez va boshqalar, 2004). Bu sinf antibiotiklari to'rtta birlashtirilgan uglevodorod halqasidan iborat bo'lib, shu sababli "tetratsiklinlar" deb ataladi. Ularning kimyoviy tuzilishidagi kichik o'zgarishlar turli hosilalarning paydo bo'lishiga olib keladi. Tetratsiklinlar keng spektrli antibiotiklar bo'lib, aerob va anaerob Gram-musbat va Gram-manfiy bakteriyalarga, shuningdek *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* va *Legionella* turlariga qarshi samarali hisoblanadi.

Ularning asosiy ta'sir mexanizmi bakterial ribosomaga bog'liq. Tetratsiklinlar 30S ribosomal subbirligiga bog'lanib, aminoatsil-tRNKning mRNK-ribosoma kompleksining A joyiga kirishini to'sadi. Natijada oqsil sintezi buziladi va bakteriya o'sishi to'xtaydi. Shu sababli ular bakteriostatik antibiotiklar hisoblanadi.

Doksisiklin va minotsiklin tetratsiklinning yarim sintetik hosilalari bo'lib, lipidlarda yaxshi eriydi. Shu sababli ular pastroq dozada qo'llanadi, yarim parchalanish davri uzoqroq va to'qimalarga yaxshiroq kirib boradi hamda oshqozon-ichak nojo'ya ta'sirlari kamroq kuzatiladi. Tetratsiklinlar kollagenazani ham to'xtatishi mumkin, bu esa periodontal kasalliklarda to'qimalarning parchalanishini sekinlashtiradi. Ularni yaxshi so'rilishi uchun ovqatdan kamida ikki soat oldin yoki keyin qabul qilish tavsiya etiladi. Odatda sakkiz yoshdan katta bemorlarga buyuriladi, chunki kichik yoshdagi bolalarda tish rangining o'zgarishiga olib kelishi mumkin. Ular bezgak, fil kasalligi va rikketsiozlarni davolashda ham qo'llaniladi (Sanchez va boshqalar, 2004).

Avval tetratsiklinlar juda samarali antibiotiklar hisoblangan, ammo hozirgi kunda ko'plab bakteriyalar ularga nisbatan chidamlilik rivojlantirgan.

Bakteriyalar tetratsiklinlarga chidamlilikni quyidagi mexanizmlar orqali rivojlantiradi:

- a) Antibiotikning kerakli joyga borishini to'sib qo'yish yoki kamaytirish.
- b) nishonni o'zgartirish (ribosomani modifikatsiya qilish);
- c) antibiotikni inaktivatsiya qiluvchi fermentlar ishlab chiqarish.

### **Xinolonlar**

Xinolonlar antibiotiklar sinfi birinchi marta bezgakka qarshi dorilarni izlash jarayonida nalidiksik kislota shaklida kashf etilgan. Nalidiksik kislota 1960-yillarning boshlarida xinon sintezi jarayonida qo'shimcha modda sifatida aniqlangan. Ushbu antibiotiklar bakteriyalarda DNK replikasiyasi va transkripsiyasiga xalaqit berish orqali ta'sir ko'rsatadi. Asosiy molekuladan ikki asosiy birikmalar guruhi — xinolonlar va naftiridonlar — ishlab chiqilgan bo'lib, ularga sinoksatsin, norfloksatsin,

ofloksatsin, siprofloksatsin, temafloksatsin, sparfloksatsin, nalidiksik kislota, enoksatsin va boshqalar kiradi (Domagala, 1994).

1960-yillardan boshlab xinolonlarning asosiy tuzilishiga bir qator o'zgartirishlar kiritilgan bo'lib, bu ko'plab samarali hosilalarning yaratilishiga olib kelgan. Ushbu antibiotiklar sinfi vakillarining nomlanishi murakkab bo'lsa-da, ularning ko'pchiligi "-floksatsin" qo'shimchasi bilan tugaydi, masalan siprofloksatsin va levofloksatsin. Xinolonlar biomavjudlikning yuqoriligi, keng ta'sir doirasi va yuqori samaradorligi bilan ajralib turadi. Ular siydik yo'llari infeksiyalari, nafas yo'llari kasalliklari va tizimli infeksiyalarni davolashda keng qo'llaniladi.

In vitro tadqiqotlar va farmakodinamik jihatdan katta yutuqlarga erishilgan bo'lsa-da, ushbu antibiotiklar sinfining ayrim vakillarida toksiklik bilan bog'liq masalalar to'liq o'rganilmagan.

### **Sulfanilamidlar**

Sulfanilamidlar terapevtik tibbiyotda qo'llanilgan birinchi antibiotiklar guruhlaridan biri hisoblanadi va hozirgi kunda ham tibbiyot hamda veterinariya amaliyotida muhim o'rin tutadi (Eyssen va boshqalar, 1971). Ular Gram-musbat va Gram-manfiy bakteriyalarga, jumladan *Nocardia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Chlamydia trachomatis* hamda ayrim protozoyalarga qarshi ta'sir ko'rsatadi. Sulfanilamidlar tonzillit, septitsemiya, meningokokk meningiti, bakterial dizenteriya va ayrim siydik yo'llari infeksiyalarini davolashda keng qo'llaniladi (Eyssen va boshqalar, 1971). Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, sulfanilamidlar ayrim hollarda saraton hujayralarining o'sishini ham to'xtatishi mumkin (Stawinski va boshqalar, 2013; Xu va boshqalar, 2014). Ushbu guruh preparatlari sulfanilamid funksional guruhini o'z ichiga olgan sintetik antimikrob moddalar hisoblanadi (Henry, 1943).

Sulfanilamidlar odatda bakteriostatik ta'sirga ega, ya'ni bakteriyalar o'sishini to'xtatadi. Biroq, ayrim sharoitlarda, masalan, preparat konsentratsiyasi yuqori bo'lganda yoki bakteriyalar uchun noqulay muhit mavjud bo'lsa, ular bakteritsid ta'sir ham ko'rsatishi mumkin (Henry, 1943). Bunday sharoitlarga noqulay harorat, yetarli oziqa muhitining yo'qligi, antikorlar mavjudligi va boshqa omillar kiradi.

Sulfanilamidlar samarali dori vositalari bo'lishiga qaramay, ularni qo'llashda ehtiyotkorlik talab etiladi, chunki ular toksik va nojo'ya ta'sirlarga ega bo'lishi mumkin. Ushbu nojo'ya ta'sirlarga siydik yo'llari bilan bog'liq muammolar, gemolitik anemiya, porfiriya va yuqori sezuvchanlik reaksiyalari kiradi.

### **Bakteriyalarda antibiotiklarga rezistentlik**

Rezistentlik mexanizmi birlamchi va hayot davomida orttirilgan bo'lishi mumkin. Birlamchi mexanizm shu dori ta'siri uchun «nishon»ning yo'qligi bilan bog'liq. Hayot davomida orttirilgan rezistentlik mexanizmi modifikatsiya, mutatsiya, rekombinatsiya natijasida «nishon»ning o'zgarishiga bog'liq. Birlamchi mexanizmدا tabiiy (turga xos) rezistentlik tushuniladi, masalan, mikoplazmalarda hujayra devori yo'qligi sababli ularda penitsillinga rezistentlik holati kuzatiladi. Ba'zi kimyoterapevtik moddalar va antibiotiklarga rezistentlik, mikroob hujayrasidagi rezistentlik geni (r-genlar) hisobiga yuzaga keladi, bu omilni hayot faoliyati jarayonida ular shu populyatsiyalarga kiruvchi boshqa hujayralardan oladi. Bunda r-genlar plazmida va transpozonlar yordamida o'tadi. Bitta transpozon faqat bitta doriga nisbatan

rezistentlikni o'tkazadi. Plazmidalar bir qancha transpozonlarni tashib yuradi, bular har xil kimyoterapevtik moddalarga nisbatan rezistentlikni nazorat qilishi mumkin, natijada bakteriyalarda bir necha dorilarga rezistentlik yuzaga keladi.

Beta-laktam antibiotiklarga nisbatan bakteriyalar rezistentligining biokimyoviy mexanizmi har xil. Bular beta-laktamazalar sintezi, penitsillin bog'lovchi oqsillar va «nishon»larning o'zgarishiga bog'liq bo'lishi mumkin. Umuman olganda, rezistentlikning kelib chiqishi anti biotikning kimyoviy tuzilishiga va bakteriyalarning xususiyatlariga bog'liq. Ma'lum bir bakteriyalar antibiotiklarni o'zgartiruvchi yoki parchalovchi fermentlar (penitsillinaza, atsetiltransferaza, adeniltransferaza, fosfattransferaza va boshqalar) ishlab chiqaradi.

Bakteriyalarning antibiotikka rezistentligi kelib chiqishiga ko'pgina omillar, masalan, ba'zi bir yuqumli kasalliklarning oldini olish yoki davolash maqsadida belgilangan miqdoridan kamroq dozada va vaqtda nazoratsiz holda antibiotiklar qo'llanilishi yoki qo'llanilishidan oldin mikroorganizmlarning antibiotiklarga sezuvchanligi aniqlanmasligi sabab bo'ladi.

### **Mikrobiologiyada eng ko'p qollaniladigan antibiotik (penitsillin) ta'sir mexanizmi va bakteriyalarda hosil bo'ladigan rezistentlik , unga bo'lgan yechimlar**

1. Penitsillinlar — tibbiyot amaliyotida ilk bor qo'llanilgan, uni *Penicillium* turkumiga kiruvchi zamburug'lar ishlab chiqaradi. Tibbiyotda tabiiy va yarim sun'iy penitsillinlardan foydalaniladi.

a) tabiiy penitsillinlarga: benzilpenitsillin (penitsillin G) bitsillin va fenoksimetil penitsillin (penitsillin V) kiradi. Benzilpenitsillin o'zida benzil radikalini (GH,-CH,-), boshqalari bu radikal o'rniga boshqa radikallarni tutadi. Umuman olganda hamma penitsillinlar molekulasining asosiy qismini 6-aminopenitsillin kislota tashkil qilib, bu beta-laktam va tiazolin halqalardan tashkil topgan murakkab geterotsiklik birikma hisoblanadi.

Tabiiy penitsillinlar tor ta'sir doirali antibiotiklar bo'lib, bakterial B-laktamaza (penitsillinoza) me'daning kislotali muhiti ta' siriga sezuvchandir.

b) yarim sun'iy penitsillinlarga biologik va kimyoviy yo'llar bilan olinadigan har xil moddalar kiradi. Penitsillin kislotasidagi benzil radikali o'rniga har xil boshqa radikallar qo'shilishi natijasida yarim sun'iy penitsillinlarning bir gancha avlodlari olindi, bular antibakterial doirasi, penitsillinazaga chidamliligi va boshqa xususiyatlari bilan bir-biridan farq qiladi. Yarim sun'iy penitsillinlarning zaharliligi kam, organizmdagi suyuqlik va to' qimaga yengil so'rilish xususiyatiga ega. Bu guruhga mansub moddalar 4 avlodga bo'linadi: I-avlod — metitsillin, oksatsillin, klok satsillin, nafsillin va keng ta'sir doirali aminopenitsillinlar-ampitsillin, siklorsillin va boshqalar, penitsillinaza ta'siriga chidamli, 2 va 3-avlodga karbok-sipenitsillinlar — karbenitsillin, tikarsillin va boshqalar, 4-avlodga esa ureido- va amidopenitsillinlar (metsillinlar) kiradi.

d) murakkab penitsillinlar tarkibiga penitsillin halasi bilan birga klavulan kislotasi va sulbaktam moddalari ham kiradi. Bu preparatlar bakteriyalar ishlab chiqaradigan B-laktamaza (penitsillinaza) fermentining ta'siridan antibiotik molekulasini himoyalaydi, lekin bakteritsid faollikka ega emas. Masalan, ampitsillin+sulbaktam, amoksitsillin+klavulan kislotasi (amoksiklav).

Penitsillinlarning antibakterial ta'sir mexanizmi, hujayra devori sintezining buzilishi bilan bog'liq bo'lib, bunda peptidoglikan (mureyin) modasini ishlash chiqarish uchun kerak bo'lgan reaksiya to'sib qo'yiladi.

Shuning uchun bu guruh dorilari, asosan, o'suvchi bakteriya hujayralariga ta'sir qiladi. Shu bilan birga ma'lum bir bakteriyalar hujayra devrining sintezi buzilsa ham o'z hayot faoliyatini saqlab qolib, L-shakldagi mikroorganizmga aylanadi.

### **Rezistentlik**

Eng asosiy mexanizmlardan biri  $\beta$ -laktamaza fermentlari sintezi bo'lib, bu ferment penitsillinning  $\beta$ -laktam halqasini gidrolizlab, uni biologik faol bo'lmagan shaklga aylantiradi. Bu mexanizm ayniqsa Gram-manfiy bakteriyalar (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) hamda ayrim Gram-musbat bakteriyalarda keng tarqalgan. Bundan tashqari, ayrim shtammlar kengaytirilgan spektrli  $\beta$ -laktamazalar (ESBL) ishlab chiqaradi, bu esa nafaqat penitsillin, balki boshqa  $\beta$ -laktam antibiotiklarga ham chidamlilikni yuzaga keltiradi. Ikkinchi muhim mexanizm — penicillin-binding proteinlar (PBPlar) modifikatsiyasi. Bunda bakteriya hujayra devori sintezida ishtirok etuvchi transpeptidaza fermentlarining tuzilishini o'zgartiradi. Natijada penitsillin bu oqsillarga bog'lana olmaydi yoki bog'lanish affiniteti keskin kamayadi. Klassik misol sifatida metitsillinga chidamli *Staphylococcus aureus* (MRSA) shtammlari keltiriladi, ular yangi turdagi PBP2a oqsilini sintez qiladi. Gram-manfiy bakteriyalarda membrana permeabilitetining pasayishi ham muhim rol o'ynaydi. Porin kanallarning soni yoki strukturasi o'zgarishlar natijasida antibiotikning hujayra ichiga kirishi cheklanadi. Bunga qo'shimcha ravishda, ba'zi bakteriyalar efflyuks nasoslari yordamida penitsillinni faol tarzda hujayradan chiqarib yuboradi, bu esa uning ichki konsentratsiyasini terapevtik darajadan pastga tushiradi.

Ushbu mexanizmlarning kombinatsiyasi ko'pincha yuqori darajadagi rezistentlikni shakllantiradi va klinik davolashni murakkablashtiradi.

### **Rezistentlikka qarshi yechim va strategiyalar**

Eng samarali strategiyalardan biri —  $\beta$ -laktamaza ingibitorlari bilan kombinatsion terapiya. Masalan, penitsillin klavulan kislotasi, sulbaktam yoki tazobaktam bilan birga qo'llanganda, ushbu moddalar  $\beta$ -laktamaza fermentlarini irreversibel bloklaydi. Natijada antibiotik parchalanmaydi va o'z antibakterial faolligini saqlab qoladi. Bu usul ayniqsa  $\beta$ -laktamaza ishlab chiqaruvchi shtammlarga qarshi samarali hisoblanadi. Ikkinchi muhim yo'nalish — yangi avlod  $\beta$ -laktam antibiotiklar yaratish. Strukturaviy modifikatsiyalar orqali  $\beta$ -laktamaza ta'siriga chidamli yoki PBPlarga yuqori affinitetga ega bo'lgan molekulalar ishlab chiqilmoqda. Bu antibiotiklar mavjud rezistent mexanizmlarni qisman chetlab o'tishga imkon beradi.

Bundan tashqari, antimikrobial stewardship (nazoratli antibiotik qo'llash) muhim ahamiyatga ega. Antibiotiklarni noto'g'ri yoki ortiqcha qo'llash rezistent shtammlarning tez tarqalishiga olib keladi. Shuning uchun: faqat zarurat bo'lganda qo'llash, to'g'ri doza va kurs davomiyligini saqlash, laborator diagnostika asosida tanlash katta ahamiyat kasb etadi. Bundan tashqari, kombinatsion terapiya (bir nechta antibiotiklarni birga qo'llash) bakteriyalarning bir vaqtning o'zida bir nechta mexanizmlar orqali moslashishini qiyinlashtiradi. Bu yondashuv og'ir infeksiyalarda, ayniqsa ko'p dori-darmonlarga chidamli shtammlarda qo'llaniladi.

Ilmiy tadqiqotlarda esa yangi innovatsion yondashuvlar — masalan, genetik texnologiyalar (CRISPR-Cas tizimlari) orqali rezistentlik genlarini nishonga olish — istiqbolli yoʻnalish sifatida koʻrilmoqda. Bundan tashqari, bakteriofag terapiyasi va yangi antimikrob peptidlar ham alternativ yechim sifatida oʻrganilmoqda.

### **Xulosa**

Mikrobiologiyada antibiotiklar, xususan Penicillin kabi preparatlar, bakterial infeksiyalarni nazorat qilish va davolashning asosiy vositasi hisoblanadi. Ularning biologik samaradorligi bakteriya hujayrasining muhim hayotiy jarayonlarini nishonga olishiga asoslanadi. Antibiotiklarning taʼsir mexanizmlari turlicha boʻlsa-da, ular umumiy jihatdan hujayra devori sintezini buzish, oqsil sintezini inhibitsiya qilish, nuklein kislotalar replikatsiyasini toʻxtatish yoki metabolik yoʻllarni bloklash orqali bakteriyalarning yashovchanligini yoʻqotadi.  $\beta$ -laktam antibiotiklar (jumladan penitsillin) misolida koʻrilganda, ularning asosiy taʼsiri peptidoglikan biosintezini toʻxtatishga qaratilgan boʻlib, bu bakteriya hujayrasining struktur yaxlitligini buzadi va natijada lizisga olib keladi. Shu bilan birga, boshqa antibiotik sinflari (masalan, aminoglikozidlar yoki makrolidlar) ribosomalarga taʼsir qilib oqsil sintezini izdan chiqaradi, bu esa bakteriyaning oʻsishi va koʻpayishini toʻxtatadi. Demak, antibiotiklar bakteriyalarning turli fiziologik "zaif nuqtalari"ni nishonga oluvchi yuqori spetsifik biologik vositalardir. Lekin, antibiotiklardan keng va baʼzan nazoratsiz foydalanish natijasida bakteriyalarda rezistentlik shakllanishi global muammoga aylangan. Mikroorganizmlar genetik moslashuvchanligi sababli antibiotik bosimiga javoban tezda yangi himoya mexanizmlarini rivojlantiradi. Bu esa mavjud dorilarning samaradorligini pasaytiradi va davolashni murakkablashtiradi. Shu sababli, zamonaviy mikrobiologiyada antibiotiklardan foydalanish faqat davolash vositasi sifatida emas, balki ehtiyotkorlik bilan boshqarilishi zarur boʻlgan biologik resurs sifatida qaralmoqda.

Xulosa qilib aytganda, antibiotiklar — bu yuqori samarali, lekin cheklangan resurs boʻlib, ularning taʼsir mexanizmlarini chuqur tushunish va ularni oqilona qoʻllash kelajakda infeksiyon kasalliklar ustidan nazoratni saqlab qolishning asosiy sharti hisoblanadi.

### **Foydalanilgan adabiyotlar**

1. Abraham E. (1987). Cephalosporins. *Drugs*. 4(2):1-4.
2. Adzitey F. (2015). Antibiotic classes and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from selected poultry; a mini review. *World Vet. J.* 5 (3):36-41.
3. Bozdogan B. & Appelbaum P. C. (2004). Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 23(2):113-119.
4. Muhammedov, E. Eshboyev, N. Zokirov, M. Zokirov *Tibbiyot oʻquv adabiyoti mikrobiologiya ("Yangi asr avlodi" 2006)*
5. Alexander Fleming (1929). On the antibacterial action of cultures of Penicillium. *British Journal of Experimental Pathology*, 10(3), 226–236. 103- Nyfors S, Könönen E, Syrjänen R, Komulainen E, Jousimies-
6. Somer H. Emergence of penicillin resistance among *Fusobacterium nucleatum* populations of commensal oral flora during early childhood. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:107-12;

7. Bassetti, M., Merelli, M., Temperoni, C., and Astilean, A. (2013). New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*
8. Bush, K. and Bradford, P.A. (2016). beta-Lactams and beta-lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med* 6: pii: a025247.
9. Fleming, A. (2001). On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. 1929. *Bull World Health Organ* 79: 780–790.
10. Holten, K. B and Onusko, E. M. Appropriate prescribing of oral beta-lactam antibiotics. *American Family Physician*. 2000; 62(3):611-620.
11. Vollmer, W., Blanot, D., De Pedro, M. A. Peptidoglycan structure and architecture. *FEMS Microbiology Reviews*. 2008; 32(2):149-167.
12. Doran, J. L., Leskiw, B. K., Aippersbach, S., Jensen, S. E. Isolation and characterization of a beta-lactamase-inhibitory protein from *Streptomyces clavuligerus* and cloning and analysis of the corresponding gene. *Journal of Bacteriology*. 1990; 172(9):4909-4918.
13. Bush, K. Characterization of beta-lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1989; 33(3):259-263.
14. Liu, Y., Xie, L., Gong, G., Zhang, W., Zhu, B., Hu, Y. De novo comparative transcriptome analysis of *Acremonium chrysogenum*: high-yield and wild-type strains of cephalosporin c producer. *PLoS ONE*. 2014; 9(8): e104542. DOI:10.1371/journal.pone.0104542
15. Singh, S. B. and Barrett, J. F. Empirical antibacterial drug discovery-foundation in natural products. *Biochemical Pharmacology*. 2006; 71(7):1006-1015.
16. Bradley, A.J. & Green, M. J. Factors affecting cure when treating bovine clinical mastitis with cephalosporin-based intramammary preparations. *Journal of Dairy Science*. 2009; 92:1941-1953.
17. Ganiere, J.P. and Denuault, L. Synergistic interactions between cephalexin and kanamycin in Muller-Hinton broth medium and in milk. *Journal Applied Microbiology*. 2009; 107:117-125.
18. PL. Pharmacists Letter, detail-document, comparison of cephalosporins. 2012 Website:
19. Drawz, S. M. and Bonomo, R. A. Three decades of  $\beta$ -lactamase inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*, 2010; 23(1):160-201