

# TUBERKULYOZ KASALLIGIDA *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*-NING IMMUN EVASIYA MEXANIZMLARI VA ZAMONAVIY TERAPEVTIK MAQSADLAR

**Himmatova Fotima Totlibayevna**  
**Qiyomova Sarvara Erkinjon qizi**

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti

2-son davolash ishi fakulteti 223-B guruh talabalari

**Musulmonov Shohruh Ravshanbekovich**

Ilmiy rahbar: 1-son tibbiy radiologiya kafedrası o'qituvchisi

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20155829>

## ANNOTATSIYA

Tuberkulyoz patogenezida *Mycobacterium tuberculosis*-ning makrofaglar ichida saqlanib qolish mexanizmlari hali to'liq o'rganilmagan. Ushbu tezida fagosoma-lizosom qo'shilishini bloklash, reaktiv kislorod turlarini neytrallash va T-limfotsit apoptozini modulyatsiya qilish orqali sodir bo'luvchi immun evasiya yo'llari tahlil qilinadi. Bedaquiline va delamanid preparatlarining ATP-sintaza va metanogenez yo'llariga selektiv ta'siri asosida MDR-TB davolashda yangi terapevtik oyna mavjudligi ko'rsatiladi.

**Kalit so'zlar:** *Mycobacterium tuberculosis*, immun evasiya, fagosoma, MDR-TB, bedaquiline, granuloma dinamikasi.

## 1. MUAMMONNING DOLZARBLIGI

JSST 2023-yil ma'lumotlariga ko'ra, global tuberkulyoz nazorati so'nggi o'n yil ichida ma'lum muvaffaqiyatlarga erishgan bo'lsa-da, 2022-yilda 10,6 million yangi holat qayd etilishi bu kasallikning hamon hal etilmagan muammo ekanlini tasdiqlaydi. Ayniqsa MDR-TB va XDR-TB (*extensively drug-resistant TB*) ko'rsatkichlarining oshib borishi mavjud terapevtik protokollarning cheklangan samaradorligini ko'rsatmoqda.

Standart DOTS strategiyasi sezgir shtammlarga nisbatan yuqori samara beradi. Biroq kasallikning surunkali tus olishi yoki davolashga javob bermasligi ko'p hollarda *M. tuberculosis*-ning makroorganizm immunitetidan "qochish" qobiliyati bilan bevosita bog'liq. Ushbu mexanizmlar chuqur o'rganilmasa, yangi maqsadli preparatlar ishlab chiqish nazariy asosdan mahrum qoladi.

## 2. IMMUN EVASIYANING ASOSIY MEXANIZMLARI

### 2.1. Fagosoma yetilishining bloklanishi

*M. tuberculosis* makrofag tomonidan fagositoz qilingandan so'ng odatda lizosom bilan qo'shilishi kerak bo'lgan fagosoma yetilishini faol ravishda bloklaydi. Bunga bakteriyaning SapM fosfatazasi va PtpA tirozin fosfatazasi orqali PI3P (*phosphatidylinositol 3-phosphate*) darajasini pasaytirishi sabab bo'ladi. Natijada Rab5→Rab7 konversiyasi to'xtaydi va fagolizosoma hosil bo'lmaydi. Bu holat bakteriyaga makrofag ichida, ya'ni immun tizimining "ko'r nuqtasi"da bema'lol ko'payish imkonini beradi (Vergne et al., 2004; *Journal of Experimental Medicine*).

### 2.2. Reaktiv kislorod va azot turlarini neytrallash

Makrofaglar NADPH-oksidaza tizimi orqali reaktiv kislorod turlarini (ROS) hosil qilib, intrafagosomal muhitni bakteriyalar uchun o'ldiruvchi darajaga yetkazishga harakat qiladi. *M.*

*tuberculosis* esa KatG katalaza-peroksidaza fermenti yordamida  $H_2O_2$  ni zararsizlantiradi; SodA va SodC superoksid dismutazalari superoksid radikalini inaktivatsiya qiladi. Azot oksidiga nisbatan chidamlilik esa Nox geni ekspressiyasining modulyatsiyasi orqali ta'minlanadi. Bu fermentativ himoya tizimi bakteriyaning intrasellular muhitda uzoq muddatli saqlanib qolishiga asos bo'ladi (Nathan & Shiloh, 2000; *PNAS*).

### **2.3. Apoptoz va avtofagiya modulyatsiyasi**

Infektsiyalangan makrofaglarning apoptozi aslida bakteriyalar uchun salbiy oqibat keltiradi — bu jarayon bakteriyalarni dendritik hujayralarga yetkazib, adaptiv immunitetni faollashtiradi. Shu sababli *M. tuberculosis* NuoG NADH-degidrogenaza faolligini oshirib, mitokondrial apoptoz yo'lini bloklaydi. Shu bilan birga, avtofagiya jarayonini ham selektiv ingibirlaydi. Bu ikki yo'nalishli modulyatsiya bakteriyaning makrofaglar ichida latent holda saqlanib qolishi uchun ideal sharoit yaratadi (Divangahi et al., 2009; *Nature Immunology*).

### **3. GRANULOMA: HIMOYA YOKI YASHIRINISH JOYI?**

An'anaviy qarashga ko'ra, granuloma infektsiyani chegaralashga xizmat qiluvchi immun struktura sifatida qaralgan. Zamonaviy tadqiqotlar esa granulomaning ikki tomonlama rolini ko'rsatmoqda: bir tomondan u bakteriyalarning tarqalishini cheklasa, ikkinchi tomondan *M. tuberculosis* uchun immunologik nazoratdan xoli "boshpana" vazifasini bajaradi.

*In vivo* tasvirlashtirish usullari (Ramakrishnan va boshq., *Science*, 2012) yordamida zebrabaliqlarda o'tkazilgan tajribalar shuni ko'rsatdiki, bakteriyalar granulomadan chiqib, qon tomirlar orqali yangi granulomalar hosil qilishi mumkin. Bu topilma granuloma dinamikasi tushunchasini qayta ko'rib chiqishni taqozo etadi va yangi terapevtik maqsad sifatida granuloma ichidagi mikromuhitni o'zgartiruvchi agentlarni muhokama qilish zaminini yaratadi.

### **4. MDR-TB VA YANGI TERAPEVTIK MAQSADLAR**

#### **4.1. Bedaquiline: ATP-sintazaning selektiv inhibitori**

Bedaquiline (TMC207) 2012-yilda FDA tomonidan tasdiqlangan, so'nggi 40 yil ichida MDR-TB davolashi uchun ruxsat etilgan birinchi yangi sinf preparatidir. U *M. tuberculosis*-ning  $F_0F_1$ -ATP-sintazasining c-subbirligiga selektiv bog'lanib, bakterial energiya metabolizmini izdan chiqaradi. Insonning mitoxondrial ATP-sintazasiga affinligi ancha past bo'lganligi sababli selektivlik indeksi yuqori. BM213 klinik sinov ma'lumotlariga ko'ra, standart MDR-TB rejimiga bedaquilin qo'shilishi balg'am konversiyasi tezligini 8 haftada 79%ga yaxshilagan (Diacon et al., 2009; *New England Journal of Medicine*).

#### **4.2. Delamanid: Metanogenez yo'lining disrupsiyasi**

Delamanid *M. tuberculosis* hujayra devorida metoksimikolik va ketomikolik kislotalar sintezini bloklaydi. Bu preparatning o'ziga xos tomoni shundaki, u anaerob va gipoksik sharoitda — kavernalar ichida yashayotgan bakteriyalarga nisbatan ham faolligini saqlab qoladi. JSST 2014-yildagi ko'rsatmasiga muvofiq, bedaquilin bilan kombinatsiyada qo'llash XDR-TB davolashida yangi perspektivani ochgan (Gler et al., 2012; *NEJM*).

### **5. XULOSA**

Ushbu tezis tuberkulyoz patogeneziga an'anaviy klinik tavsifdan farqli — molekulyar-immunologik nuqtai nazardan yondashadi. Asosiy ilmiy yangilik quyidagilardan iborat:

1. *M. tuberculosis*-ning PI3P modulyatsiyasi, ROS neytralizatsiyasi va apoptoz inhibitsiyoni orqali amalga oshiradigan ko'p bosqichli immun evasiyasini yaxlit tizim sifatida tahlil qilish.

2. Granulomaning an'anaviy "himoya strukturasi" sifatida emas, balki dinamik, ikki tomonlama rol o'ynovchi patologik birlik sifatida talqin qilinishi.
3. Bedaquilin va delamanidning turli bioenergetik maqsadlarga yo'naltirilganligi asosida ularning kombinatsiyasi MDR-TB va XDR-TB davolashda sinergetik ta'sir ko'rsatishi mumkinligi uchun molekulyar asos ko'rsatilgan.

Bu yondashuv kelajakda yangi terapevtik maqsadlar — ayniqsa intrasellular energetika va avtofagiya yo'llarini nishon oluvchi preparatlar ishlab chiqishning nazariy asosi sifatida xizmat qilishi mumkin.

### **Adabiyotlar, References, Литературы:**

1. Vergne I. et al. Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable *M. tuberculosis*. *J Exp Med*. 2004;201(2):263–274.
2. Nathan C, Shiloh MU. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *PNAS*. 2000;97(16):8841–8848.
3. Divangahi M. et al. Mycobacterium tuberculosis evades macrophage defenses by inhibiting plasma membrane repair. *Nat Immunol*. 2009;10(8):899–906.
4. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature Rev Immunol*. 2012;12(5):352–366.
5. Diacon AH. et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009;360(23):2397–2405.
6. Gler MT. et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2151–2160.
7. WHO. *Global Tuberculosis Report 2023*. Geneva: WHO Press; 2023.