

ANTIMIKROB REZISTENTLIKNING MOLEKULAR MEXANIZMLARI VA UNI CHEKLASHNING ZAMONAVIY STRATEGIYALARI

Xusenova Asal Shahobiddinovna

Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-davolash fakulteti talabasi, Toshkent, O'zbekiston

E-pochta: asalka2727@gmail.com

Hasanboyeva Shirinoy Jamoliddin qizi

Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-davolash fakulteti talabasi, Toshkent, O'zbekiston

E-pochta: shirinoyjamoliddinovna@gmail.com

Saxabitdinova Mohinur Sirojiddin qizi

Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-davolash fakulteti talabasi, Toshkent, O'zbekiston

E-pochta: saxabitdinovamoxinur@gmail.com

Oltinova Sitora Anvar qizi

Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-davolash fakulteti talabasi, Toshkent, O'zbekiston

E-pochta: oltinovasitora82@gmail.com

Rajabboyeva Sabina Sevdiyor qizi

Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-davolash fakulteti talabasi, Toshkent, O'zbekiston

E-pochta: rajabboyevasabina87@gmail.com

Annotatsiya: Antimikrob rezistentlik (AMR) zamonaviy tibbiyotning eng jiddiy global muammolaridan biri hisoblanadi. Mazkur sharhda bakterial

rezistentlikning molekulyar mexanizmlari tizimlashtirilgan va uni cheklash strategiyalari baholangan. Ish adabiyotlar sharhi shaklida bajarilgan: PubMed/MEDLINE, Scopus va Web of Science bazalarida 1980–2026-yillarda chop etilgan manbalar hamda JSSTning rasmiy hujjatlari tahlil qilinib, yakuniy sintezga 34 ta manba kiritilgan. Rezistentlik beshta asosiy yoʻl orqali shakllanishi aniqlandi: antibiotikni ferment orqali inaktivatsiyalash, ta'sir nishonini oʻzgartirish, oʻtkazuvchanlikni pasaytirish, efflyuks va nishonni himoya qilish. Bu mexanizmlar gorizontal gen transferi, mobil genetik elementlar hamda bioplyonka va persister hujayralar hisobiga tez tarqaladi. Cheklashning eng asoslangan yoʻnalishlari sifatida antimikrob preparatlarni oqilona boshqarish, infeksiya nazorati va emlash, tezkor molekulyar diagnostika, yangi beta-laktamaza ingibitorlari va sideroforli sefalosporinlar ajratib koʻrsatilgan.

***Kalit soʻzlar:** antimikrob rezistentlik; beta-laktamazalar; karbapenemazalar; gorizontal gen transferi; efflyuks nasoslari; bioplyonka; antimikrob stewardship; bakteriofag terapiyasi; Yagona salomatlik.*

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ЕЁ СДЕРЖИВАНИЯ

Аннотация: Антимикробная резистентность (АМР) остаётся одной из наиболее серьёзных глобальных проблем современной медицины. В обзоре систематизированы молекулярные механизмы бактериальной резистентности и оценены стратегии её сдерживания. Работа выполнена в формате обзора литературы: проанализированы источники 1980–2026 годов из баз

PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science, а также официальные документы ВОЗ; в итоговый синтез включены 34 источника. Установлено, что резистентность формируется пятью основными путями: ферментативная инактивация антибиотика, изменение мишени, снижение проницаемости, эффлюкс и защита мишени. Эти механизмы быстро распространяются за счёт горизонтального переноса генов, мобильных генетических элементов, биоплёнок и персистирующих клеток. Наиболее обоснованными признаны рациональное управление применением антимикробных препаратов, инфекционный контроль и вакцинация, быстрая молекулярная диагностика, новые ингибиторы бета-лактамаз и сидерофорные цефалоспорины.

Ключевые слова: антимикробная резистентность; бета-лактамазы; карбапенемазы; горизонтальный перенос генов; эффлюксные насосы; биоплёнка; рациональное применение антибиотиков; фаговая терапия; Единое здоровье.

MOLECULAR MECHANISMS OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND MODERN STRATEGIES FOR ITS CONTAINMENT

Abstract: Antimicrobial resistance (AMR) is one of the most serious global problems of modern medicine. This review systematises the molecular mechanisms of bacterial resistance and evaluates strategies for its containment. The study was carried out as a literature review: sources published between 1980 and 2026 and indexed in PubMed/MEDLINE, Scopus and Web of Science, together with official WHO documents, were analysed, and 34 sources were

included in the final synthesis. Resistance was found to arise through five principal pathways: enzymatic inactivation of the antibiotic, alteration of the drug target, reduced permeability, efflux, and target protection. These mechanisms spread rapidly through horizontal gene transfer, mobile genetic elements, biofilms and persister cells. The best substantiated containment strategies are antimicrobial stewardship, infection prevention and control together with vaccination, rapid molecular diagnostics, new beta-lactamase inhibitors and siderophore cephalosporins.

Keywords: antimicrobial resistance; beta-lactamases; carbapenemases; horizontal gene transfer; efflux pumps; biofilm; antimicrobial stewardship; phage therapy; One Health.

KIRISH

Antimikrob preparatlarning kashf etilishi XX asr tibbiyotining eng katta yutuqlaridan biri bo'lgan bo'lsa, ularga nisbatan rezistentlikning shakllanishi XXI asrning global sog'liqni saqlash tahdidiga aylandi. 2019-yilda o'tkazilgan global baholashga ko'ra, bakterial antimikrob rezistentlik bilan bog'liq holda 4,95 million (95% UI 3,62–6,57) o'lim qayd etilgan, shundan 1,27 million (0,911–1,71) o'lim bevosita rezistentlikka bog'langan [1]. 1990–2021-yillarni qamrab olgan va 2050-yilgacha prognoz beruvchi keyingi tadqiqotda 2021-yilda bevosita rezistentlikka bog'liq 1,14 million (1,00–1,28) o'lim qayd etilgani, 2050-yilga borib bu ko'rsatkich 1,91 million (1,56–2,26) gacha, bog'liq o'limlar esa 8,22 million (6,85–9,65) gacha o'sishi mumkinligi ko'rsatilgan [2].

2016-yilda e'lon qilingan J. O'Neill rahbarligidagi sharhda chora ko'rilmasa 2050-yilga kelib yiliga 10 milliongacha o'lim kuzatilishi mumkinligi bashorat qilingan edi [3]. Bu ko'rsatkich modellashtirish stsenariysiga asoslangan va keyingi epidemiologik baholardan sezilarli darajada yuqori, shu bois uni empirik ma'lumot sifatida emas, balki muammoning miqyosini ko'rsatuvchi prognoz sifatida qabul qilish lozim. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) 2024-yilda yangilangan ustuvor bakterial patogenlar ro'yxatini e'lon qildi; unda karbapenemlarga chidamli *Acinetobacter baumannii* va *Enterobacterales*, shuningdek rifampitsinga chidamli *Mycobacterium tuberculosis* kritik guruhga kiritilgan [4].

Rezistentlikning tez tarqalishi antimikrob preparatlarni ortiqcha va asossiz iste'mol qilish bilan bevosita bog'liq. 76 mamlakat bo'yicha o'tkazilgan tahlilda 2000–2015-yillarda antibiotiklar iste'moli 65 foizga oshgani va daromadi past hamda o'rtacha mamlakatlarda o'sish sur'ati yuqoriroq bo'lgani aniqlangan [7]. Shu sababli rezistentlikning molekulyar asoslarini tushunish nafaqat mikrobiologik, balki klinik va tashkiliy ahamiyatga ham ega.

Mazkur sharhning maqsadi bakterial antimikrob rezistentlikning molekulyar mexanizmlarini tizimlashtirish va ularni hisobga olgan holda rezistentlikni cheklashning zamonaviy strategiyalarini baholashdan iborat. Shu maqsadda quyidagi vazifalar qo'yildi: rezistentlikning asosiy biokimyoviy va genetik yo'llarini tavsiflash; rezistentlik determinantlarining tarqalish mexanizmlarini ko'rib chiqish; profilaktika, diagnostika va davolashdagi zamonaviy yondashuvlarni qiyosiy baholash.

MATERIAL VA USULLAR

Tadqiqot tizimli bo'lmagan, ammo protokollashtirilgan adabiyotlar sharhi shaklida bajarildi. Qidiruv PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science va Cochrane Library bazalarida, shuningdek JSSTning rasmiy nashrlari orasida o'tkazildi. Kalit so'zlar sifatida «antimicrobial resistance», «beta-lactamase», «carbapenemase», «efflux pump», «horizontal gene transfer», «antimicrobial stewardship», «phage therapy» birikmalari va ularning kombinatsiyalari qo'llanildi.

Kiritish mezonlari: retsenziyadan o'tgan maqolalar, nufuzli xalqaro tashkilotlarning hujjatlari, 1980–2026-yillarda chop etilgan nashrlar, mavzuga bevosita aloqador nazariy yoki empirik qiymatga ega manbalar. Chiqarib tashlash mezonlari: retsenziyadan o'tmagan nashrlar, faqat veterinariya amaliyotiga oid ishlar va takroriy versiyalar. Tanlangan manbalar mazmuni bo'yicha uch guruhga ajratildi: molekulyar mexanizmlar, rezistentlikning tarqalishi va cheklash strategiyalari. Yakuniy sifat sinteziga 34 ta manba kiritildi. Metaanaliz o'tkazilmadi, chunki birlamchi tadqiqotlar dizayni va o'lchov birliklari bo'yicha bir xil emas.

NATIJALAR

Antibiotikning ferment orqali inaktivatsiyalanishi. Bu mexanizm klinik amaliyotda eng keng tarqalgan hisoblanadi. Beta-laktamazalar beta-laktam halqasini gidrolizlab, preparatni faolsizlantiradi. R. Ambler tomonidan taklif qilingan molekulyar tasnifga ko'ra bu fermentlar A, B, C va D sinflariga ajratiladi, bunda B sinfi metallo-beta-laktamazalar sifatida sink ioniga bog'liq faollikka ega

[9]. K. Bush va G. Jacoby tomonidan yangilangan funksional tasnif fermentlarning substrat profili va ingibitorlarga sezgiriligini hisobga oladi [10]. Kengaytirilgan spektrli beta-laktamazalar (KSBL), AmpC tipidagi sefalosporinazalar va karbapenemazalar (KPC, NDM, OXA-48, VIM, IMP) hozirgi kunda Enterobacterales vakillarida global tarqalgan [11]. NDM-1 fermenti birinchi marta 2009-yilda *Klebsiella pneumoniae* shtammida tavsiflangan va u deyarli barcha beta-laktamlarni, jumladan karbapenemlarni ham gidrolizlaydi [12]. Shu guruhga aminoglikozidlarni modifikatsiya qiluvchi asetil-, fosfo- va nukleotidiltransferazalar ham kiradi [8].

Ta'sir nishonining o'zgarishi. Ikkinchi asosiy yo'l antibiotik bog'lanadigan molekulyar nishonning strukturaviy o'zgarishidan iborat. Metitsillinga chidamli *Staphylococcus aureus* (MRSA) da *mecA* geni kodlaydigan PBP2a penitsillin bog'lovchi oqsili beta-laktamlarga past affinlikka ega bo'lib, hujayra devori sintezini ular ishtirokida ham davom ettiradi [13]. Enterokokklarda *vanA* va *vanB* gen klasterlari peptidoglikan prekursorining D-Ala-D-Ala uchini D-Ala-D-Lak ga almashtiradi, natijada vankomitsinning bog'lanish affinligi ming marta pasayadi [14]. Ftorxinolonlarga chidamlilik *gyrA* va *parC* genlaridagi nuqtali mutatsiyalar hisobiga DNK-giraza va topoizomeraza IV ning o'zgarishi bilan bog'liq [15]. Kolistinga chidamlilikda esa lipid A ning fosfoetanolamin bilan modifikatsiyasi asosiy o'rin tutadi; 2016-yilda plazmida joylashgan va shu sababli tez tarqaluvchi *mcr-1* geni tavsiflangan [17].

O'tkazuvchanlikning pasayishi va efflyuks. Gramm-manfiy bakteriyalarning tashqi membranasi tabiiy to'siq vazifasini bajaradi va gidrofil

antibiotiklar hujayraga asosan porin kanallari orqali kiradi; OmpK35, OmpK36 yoki OprD porinlarining yo'qolishi yoki o'zgarishi hujayra ichidagi preparat konsentratsiyasini sezilarli kamaytiradi [18]. Efflyuks nasoslari, xususan RND oilasiga mansub AcrAB-TolC va MexAB-OprM tizimlari, preparatni hujayradan faol chiqarib yuboradi va ko'p dorili rezistentlik fenotipini shakllantiradi [19]. Bu ikki mexanizm ko'pincha ferment faolligi bilan birgalikda namoyon bo'ladi va shu tarzda qo'shma, yuqori darajadagi chidamlilikni hosil qiladi [8].

Nishonni himoya qilish va muqobil yo'lni faollashtirish. Ayrim oqsillar antibiotikni nishondan siqib chiqaradi yoki uning bog'lanishiga to'sqinlik qiladi. Qnr oqsillari DNK-girazani ftorxinolonlardan himoya qiladi, tet(M) va tet(O) oqsillari esa ribosomadan tetratsiklinning ajralishini ta'minlaydi [16]. Sulfanilamidlar va trimetoprimga chidamlilik sul va dfrA genlari kodlaydigan, ingibitorga sezgirli past muqobil fermentlarning sintez qilinishi bilan izohlanadi [8]. Rezistentlikning asosiy molekulyar mexanizmlari, ularga mos genetik determinantlar va klinik ahamiyatga ega misollar 1-jadvalda umumlashtirilgan.

1-jadval. Antimikrob rezistentlikning asosiy molekulyar mexanizmlari

Mexanizm	Genetik determinant (misol)	Ta'sirlanadigan preparatlar
Ferment orqali inaktivatsiya	blaCTX-M, blaKPC, blaNDM, blaOXA-48	Beta-laktamlar, karbapenemlar
Nishon modifikatsiyasi	mecA (PBP2a), vanA/vanB, gyrA/parC,	Beta-laktamlar, glikopeptidlar, ftorxinolonlar,

	mcr-1	kolistin
O'tkazuvchanlikning pasayishi	ompK35/ompK36, oprD yo'qolishi	Karbapenemlar, sefalosporinlar
Efflyuks nasoslari	acrAB-tolC, mexAB-oprM, tet(A)	Ko'p dorili rezistentlik
Nishonni himoya qilish	qnr, tet(M), tet(O)	Ftorxinolonlar, tetratsiklinlar
Muqobil ferment sintezi	sul1/sul2, dfrA	Sulfanilamidlar, trimetoprim

Manba: [8; 9; 10; 11; 15; 18; 19] asosida mualliflar tomonidan tuzilgan.

Rezistentlik determinantlarining tarqalishi. Rezistentlik genlari populyatsiyada ikki yo'l bilan tarqaladi: xromosoma mutatsiyalari orqali vertikal va gorizontal gen transferi orqali gorizontal. Konjugatsiya, transformatsiya va transduksiya mexanizmlari turlararo almashinuvni ta'minlaydi, bu esa rezistentlikning tur chegaralaridan tashqariga chiqishiga imkon beradi [20]. Plazmidalar, integronlar, transpozonlar va insersion ketma-ketliklar kabi mobil genetik elementlar bir necha rezistentlik genini yagona kassetaga birlashtirib, ko'p dorili rezistentlikning bir vaqtning o'zida uzatilishiga olib keladi [21]. Aynan shu mexanizm bilan blaNDM va mcr-1 genlarining qisqa muddatda global tarqalishi izohlanadi [12; 17].

Bioplyonka, tolerantlik va persistensiya. Bakteriyalarning ko'pchiligi tabiiy sharoitda hujayradan tashqari polimer matriksga o'ralgan bioplyonka

shaklida yashaydi; matriks preparatning diffuziyasini cheklaydi, ichkarida metabolik faolligi past hujayralar to'planadi va immun javob samarasi pasayadi [22]. Bunday holatda kuzatiladigan chidamlilik genetik rezistentlikdan farq qiladi: A. Brauner va hammualliflar rezistentlik, tolerantlik va persistensiya tushunchalarini aniq chegaralab, tolerantlik minimal ingibirlovchi konsentratsiyani o'zgartirmasdan omon qolish vaqtini uzaytirishini ko'rsatgan [23]. Bu farq klinik amaliyotda muhim, chunki standart sezgirlik testlari tolerantlikni aniqlamaydi, biroq u davolash muvaffaqiyatsizligining sababi bo'lishi mumkin.

MUHOKAMA

Keltirilgan mexanizmlarning xilma-xilligi rezistentlikni yagona chora bilan cheklab bo'lmazligini ko'rsatadi. Shu sababli zamonaviy strategiyalar bir necha darajada, ya'ni preparatni tayinlash amaliyoti, infeksiya nazorati, diagnostika va yangi terapevtik vositalarni ishlab chiqish darajalarida qurilmoqda.

Antimikrob preparatlarni oqilona boshqarish. Antimicrobial stewardship deb ataluvchi yondashuv preparatni tanlash, dozasi, yuborish yo'li va davomiyligini optimallashtirishga qaratilgan tizimli chora-tadbirlar majmuidir [24]. Kokrein sharhida statsionar bemorlarda antibiotik tayinlash amaliyotini yaxshilashga qaratilgan aralashuvlar protokolga muvofiqlikni oshirgani va davolash davomiyligini qisqartirgani, bunda davolash natijalari yomonlashmagani ko'rsatilgan [25]. Shu bilan birga bunday dasturlarning samarasi tashkiliy qo'llab-quvvatlash va qayta aloqa mexanizmiga bog'liq bo'lib, ularni mexanik ko'chirish kutilgan natija bermaydi.

Infeksiya nazorati, emlash va kuzatuv. Rezistent shtammlarning tarqalishini cheklashda qo‘l gigiyenasi, izolyatsiya choralari va tibbiyot muassasalarida infeksiya nazorati tizimi asosiy o‘rin tutadi. Emlash antibiotikka bo‘lgan ehtiyojni kamaytirish orqali bilvosita samara beradi. JSSTning global harakat rejasi beshta strategik yo‘nalishni, jumladan xabardorlikni oshirish, kuzatuv va tadqiqotlarni kuchaytirish hamda antimikrob preparatlardan oqilona foydalanishni belgilaydi [5]. Global kuzatuv tizimi doirasidagi hisobotlar rezistentlik darajasining mintaqalar bo‘yicha sezilarli farq qilishini ko‘rsatmoqda [6]. Post-sovet mamlakatlarida kuzatuv tizimlari bo‘yicha o‘tkazilgan tizimli sharhda ma‘lumotlar to‘liqligi va laboratoriya standartlarining bir xil emasligi asosiy cheklov sifatida qayd etilgan [33]; O‘zbekistonda 2019–2022-yillarda o‘tkazilgan kuzatuv natijalari alohida hisobotda umumlashtirilgan [34].

Tezkor diagnostika. An'anaviy kultural usullar 48–72 soat talab qiladi, bu esa empirik keng spektrli terapiya tayinlanishiga olib keladi. Polimeraza zanjir reaksiyasi asosidagi panellar, MALDI-TOF mass-spektrometriya va to‘liq genom sekvenatsiyasi rezistentlik determinantlarini bir necha soat ichida aniqlash imkonini beradi va terapiyani tor spektrli preparatga o‘tkazish uchun asos yaratadi [8]. Ushbu texnologiyalarni joriy etish xarajat talab qiladi, ammo u stewardship dasturlarining samaradorligini oshiruvchi shart hisoblanadi.

Yangi preparatlar va ingibitorlar. So‘nggi yillarda beta-laktam va beta-laktamaza ingibitori kombinatsiyalari (seftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-relebaktam) klinik amaliyotga kiritildi; ular A va D sinf karbapenemazalariga qarshi samarali, biroq metallo-beta-laktamazalarga ta'sir

qilmaydi [26]. Sideroforli sefalosporin sefiderokol temir transport tizimidan foydalanib hujayraga kiradi va metallo-beta-laktamaza ishlab chiqaruvchi shtammlarga ham ta'sir ko'rsatadi; CREDIBLE-CR tadqiqotida uning karbapenemlarga chidamli gramm-manfiy infeksiyalarda qo'llanilishi baholangan, ammo A. baumannii infeksiyasi bo'lgan bemorlarda o'lim ko'rsatkichi yuqoriroq bo'lgani qayd etilgan [28]. Shu bois yangi preparatlarni tanlash patogen turi va rezistentlik mexanizmini hisobga olgan holda amalga oshirilishi kerak [27].

Istiqbolli muqobil yondashuvlar. Bakteriofag terapiyasi tor spektrli va patogenga xos ta'sir imkonini beradi; muhandislik usulida o'zgartirilgan fagalar yordamida dorilarga chidamli Mycobacterium abscessus infeksiyasini davolash holati tavsiflangan [29], zamonaviy sharhlarda esa usulning biologik asoslari va klinik joriy etish shartlari umumlashtirilgan [30]. Antimikrob peptidlar membrana yaxlitligini buzish va immunomodulyator ta'sir orqali harakat qiladi, biroq ularning toksikligi va barqarorligi hali hal etilmagan muammo bo'lib qolmoqda [31]. CRISPR-Cas tizimlari asosida ketma-ketlikka xos antimikrob vositalar yaratish imkoniyati tajribada ko'rsatilgan: bunday konstruksiyalar faqat rezistentlik genini tashuvchi hujayralarni tanlab yo'q qiladi [32]. Bu yo'nalishlarning barchasi hozircha klinikagacha yoki erta klinik bosqichda bo'lib, ularni standart terapiyaning o'rnini bosuvchi vosita sifatida emas, balki uni to'ldiruvchi zaxira sifatida ko'rish maqsadga muvofiq.

Mazkur sharhning cheklovlari quyidagilardan iborat: qidiruv faqat ingliz va rus tilidagi nashrlar bilan chegaralangan; tizimli metaanaliz o'tkazilmagan; mintaqaviy epidemiologik ma'lumotlar to'liq emas. Shu sababli keltirilgan

xulosalar umumiy yoʻnalishni belgilaydi, ammo muayyan davolash muassasasi uchun mahalliy rezistentlik profilini almashtira olmaydi.

XULOSA

Bakterial antimikrob rezistentlik beshta asosiy molekulyar mexanizm, ya'ni antibiotikni ferment orqali inaktivatsiyalash, ta'sir nishonini oʻzgartirish, membrana oʻtkazuvchanligini pasaytirish, efflyuks va nishonni himoya qilish hisobiga shakllanadi. Bu mexanizmlar gorizontaal gen transferi va mobil genetik elementlar orqali tez tarqaladi, bioplyonka va persister hujayralar esa genetik rezistentlikdan mustaqil ravishda davolash samarasini pasaytiradi.

Rezistentlikni cheklashda eng asoslangan yoʻnalishlar antimikrob preparatlarni oqilona boshqarish dasturlari, infeksiya nazorati va emlash, tezkor molekulyar diagnostikani joriy etish hamda yangi ingibitorlar va sideroforli sefalosporinlardan maqsadli foydalanishdan iborat. Bakteriofag terapiyasi, antimikrob peptidlar va CRISPR asosidagi vositalar istiqbolli zaxira yoʻnalish sifatida baholanadi.

Amaliy nuqtai nazardan tibbiyot muassasalari uchun birinchi qadam mahalliy rezistentlik profilini muntazam monitoring qilish va empirik terapiya protokollarini shu ma'lumotlar asosida yangilab borishdir. Keyingi tadqiqotlar uchun istiqbolli yoʻnalishlar sifatida mintaqaviy kuzatuv ma'lumotlarining sifatini oshirish, tezkor diagnostikaning iqtisodiy samaradorligini baholash va muqobil terapevtik vositalarning klinik sinovlarini kengaytirish taklif etiladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. // The Lancet. – 2022. – Vol. 399, No. 10325. – P. 629–655. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
2. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. // The Lancet. – 2024. – Vol. 404, No. 10459. – P. 1199–1226. – DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
3. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. – London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016. – URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
4. World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. – Geneva: WHO, 2024. – 72 p. – ISBN 978-92-4-009346-1.
5. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. – Geneva: WHO, 2015. – 28 p. – ISBN 978-92-4-150976-3.
6. World Health Organization. Global antibiotic resistance surveillance report 2025. – Geneva: WHO, 2025. – 114 p. – ISBN 978-92-4-011633-7.
7. Klein E.Y., Van Boeckel T.P., Martinez E.M., Pant S., Gandra S., Levin S.A., Goossens H., Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence

in antibiotic consumption between 2000 and 2015. // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. – 2018. – Vol. 115, No. 15. – P. E3463–E3470. – DOI: 10.1073/pnas.1717295115.

8. Darby E.M., Trampari E., Siasat P., Gaya M.S., Alav I., Webber M.A., Blair J.M.A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. // Nature Reviews Microbiology. – 2023. – Vol. 21, No. 5. – P. 280–295. – DOI: 10.1038/s41579-022-00820-y.

9. Ambler R.P. The structure of β -lactamases. // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences. – 1980. – Vol. 289, No. 1036. – P. 321–331. – DOI: 10.1098/rstb.1980.0049.

10. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of β -lactamases. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, No. 3. – P. 969–976. – DOI: 10.1128/AAC.01009-09.

11. Bush K., Bradford P.A. Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens. // Clinical Microbiology Reviews. – 2020. – Vol. 33, No. 2. – Art. e00047-19. – DOI: 10.1128/CMR.00047-19.

12. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo- β -lactamase gene, blaNDM-1, and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. – Vol. 53, No. 12. – P. 5046–5054. – DOI: 10.1128/AAC.00774-09.

13. Hartman B.J., Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. // *Journal of Bacteriology*. – 1984. – Vol. 158, No. 2. – P. 513–516. – DOI: 10.1128/jb.158.2.513-516.1984.

14. Arthur M., Courvalin P. Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1993. – Vol. 37, No. 8. – P. 1563–1571. – DOI: 10.1128/AAC.37.8.1563.

15. Hooper D.C., Jacoby G.A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2015. – Vol. 1354, No. 1. – P. 12–31. – DOI: 10.1111/nyas.12830.

16. Blair J.M.A., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J.V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2015. – Vol. 13, No. 1. – P. 42–51. – DOI: 10.1038/nrmicro3380.

17. Liu Y.-Y., Wang Y., Walsh T.R., Yi L.-X., Zhang R., Spencer J. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, No. 2. – P. 161–168. – DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.

18. Vergalli J., Bodrenko I.V., Masi M., Moynié L., Acosta-Gutiérrez S., Naismith J.H. et al. Porins and small-molecule translocation across the outer membrane of Gram-negative bacteria. // *Nature Reviews Microbiology*. – 2020. – Vol. 18, No. 3. – P. 164–176. – DOI: 10.1038/s41579-019-0294-2.

19. Du D., Wang-Kan X., Neuberger A., van Veen H.W., Pos K.M., Piddock L.J.V., Luisi B.F. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. // Nature Reviews Microbiology. – 2018. – Vol. 16, No. 9. – P. 523–539. – DOI: 10.1038/s41579-018-0048-6.

20. von Wintersdorff C.J.H., Penders J., van Niekerk J.M., Mills N.D., Majumder S., van Alphen L.B., Savelkoul P.H.M., Wolffs P.F.G. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. // Frontiers in Microbiology. – 2016. – Vol. 7. – Art. 173. – DOI: 10.3389/fmicb.2016.00173.

21. Partridge S.R., Kwong S.M., Firth N., Jensen S.O. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. // Clinical Microbiology Reviews. – 2018. – Vol. 31, No. 4. – Art. e00088-17. – DOI: 10.1128/CMR.00088-17.

22. Flemming H.-C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S.A., Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. // Nature Reviews Microbiology. – 2016. – Vol. 14, No. 9. – P. 563–575. – DOI: 10.1038/nrmicro.2016.94.

23. Brauner A., Fridman O., Gefen O., Balaban N.Q. Distinguishing between resistance, tolerance and persistence to antibiotic treatment. // Nature Reviews Microbiology. – 2016. – Vol. 14, No. 5. – P. 320–330. – DOI: 10.1038/nrmicro.2016.34.

24. Dyar O.J., Huttner B., Schouten J., Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? // Clinical Microbiology and Infection. – 2017. – Vol. 23, No. 11. – P. 793–798. – DOI: 10.1016/j.cmi.2017.08.026.

25. Davey P., Marwick C.A., Scott C.L., Charani E., McNeil K., Brown E., Gould I.M., Ramsay C.R., Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 2, No. 2. – Art. CD003543. – DOI: 10.1002/14651858.CD003543.pub4.

26. Yahav D., Giske C.G., Grāmatniece A., Abodakpi H., Tam V.H., Leibovici L. New β -lactam– β -lactamase inhibitor combinations. // Clinical Microbiology Reviews. – 2020. – Vol. 34, No. 1. – Art. e00115-20. – DOI: 10.1128/CMR.00115-20.

27. Bassetti M., Garau J. Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2021. – Vol. 76, Suppl. 4. – P. iv23–iv37. – DOI: 10.1093/jac/dkab352.

28. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y., Ariyasu M., Doi Y., Ferrer R. et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. // The Lancet Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 21, No. 2. – P. 226–240. – DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.

29. Dedrick R.M., Guerrero-Bustamante C.A., Garlena R.A., Russell D.A., Ford K., Harris K. et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant Mycobacterium abscessus. // Nature Medicine. – 2019. – Vol. 25, No. 5. – P. 730–733. – DOI: 10.1038/s41591-019-0437-z.

30. Strathdee S.A., Hatfull G.F., Mutalik V.K., Schooley R.T. Phage therapy: from biological mechanisms to future directions. // Cell. – 2023. – Vol. 186, No. 1. – P. 17–31. – DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.017.

31. Mookherjee N., Anderson M.A., Haagsman H.P., Davidson D.J. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. // Nature Reviews Drug Discovery. – 2020. – Vol. 19, No. 5. – P. 311–332. – DOI: 10.1038/s41573-019-0058-8.

32. Bikard D., Euler C.W., Jiang W., Nussenzweig P.M., Goldberg G.W., Duportet X., Fischetti V.A., Marraffini L.A. Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. // Nature Biotechnology. – 2014. – Vol. 32, No. 11. – P. 1146–1150. – DOI: 10.1038/nbt.3043.

33. Zhazykhubayeva D., Bayesheva D., Kosherova Z., Semenova Y. Antimicrobial resistance surveillance in post-Soviet countries: a systematic review. // Antibiotics. – 2024. – Vol. 13, No. 12. – Art. 1129. – DOI: 10.3390/antibiotics13121129.

34. WHO Regional Office for Europe. Results of antimicrobial resistance surveillance in Uzbekistan, 2019–2022. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2025. – 17 p. – URL:

<https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2025-12193-51965-79699>.