



TUBERKULYOZNI DAVOLASHDA IZONIAZID DORI VOSITASINING TA'SIRI

Mualliflar: Tashimbetov B.A.,

Toshkent Kimyo xalqaro universiteti, Stomatologiya fakulteti, 4-bosqich talabasi.

bahodirtashimbetov77@gmail.com

Yusubjonova B. X.,

*Toshkent Kimyo xalqaro universiteti,
Stomatologiya fakulteti, 4-bosqich talabasi.*

buhomidabonuyusubjonova@gmail.com

Ilmiy rahbar: PhD Dotsent Saydaliyeva F. A.,

Toshkent Kimyo xalqaro universiteti, Tibbiy biologik fanlar kafedrasi dotsenti

ANNOTATSIYA: Ushbu tizimli ilmiy sharhda tuberkulyoz (TB) kasalligini davolashda birinchi qator tayanch preparati hisoblangan isoniazid dori vositasining ta'sir mexanizmlari, molekulyar va genetik xususiyatlari, farmakokinetik va farmakodinamik parametrlari, klinik samaradorligi hamda zamonaviy tibbiyot oldida turgan asosiy muammolar atroficha tahlil qilinadi. Isoniazid 1952-yilda klinik amaliyotga joriy etilganidan buyon *Mycobacterium tuberculosis* mikobakteriyasiga nisbatan o'ta yuqori va o'ziga xos bakteritsid faolligi bilan ajralib turadi. Maqolada isoniazidning pro-dori (prodrug) sifatidagi tabiati, KatG (katalaza-peroksidaza) fermenti orqali molekulyar faollashuvi, erkin radikallar va izonikotinoyl radikalining hosil bo'lishi hamda InhA (enoyl-ACP reduktaza) fermentining ingibirlanishi natijasida hujayra devorining asosiy tarkibiy qismi bo'lmish mikol kislotasi (mycolic acid) sintezining bloklanishi mufassal yoritilgan.

Shuningdek, maqolada isoniazidning erta bakteritsid faolligi (EBA — Early Bactericidal Activity), organizmdagi metabolizmi, xususan N-atsetiltransferaza 2 (NAT2) fermenti polimorfizmi va uning bemorlardagi atsetillanish tezligiga (sekin,



o'rta, tez atsetilatorlar) ta'siri chuqur tahlil qilingan. Dori vositasiga chidamlilik (rezistentlik) rivojlanishining molekulyar-genetik mexanizmlari, xususan katG (S315T) va inhA promotor sohasidagi mutatsiyalar, shuningdek, yuqori dozali izoniazid (10-15 mg/kg) terapiyasining klinik samaradorligi va xavfsizligi o'rganilgan. Isoniazid chaqiradigan gepatotoksiklik (DILI) va periferik neyropatiya kabi nojo'ya ta'sirlarning patogenezi va ularni bartaraf etish usullari ko'rib chiqilgan. Ushbu sharh xalqaro IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion) tuzilmasiga to'liq mos keladi va tibbiyot mutaxassislari, pulmonologlar, ftiziatrlar hamda farmakologlar uchun mo'ljallangan.

Kalit so'zlar: *Isoniazid, Mycobacterium tuberculosis, IMRAD, KatG fermenti, InhA reduktaza, mikol kislota, erta bakteritsid faollik (EBF), NAT2 polimorfizmi, dori rezistentligi, gepatotoksiklik, piridoksin.*

KIRISH

Tuberkulyoz insoniyat tarixidagi eng qadimiy va eng xavfli yuqumli kasalliklardan biri bo'lib, hozirgi kunga qadar global jamoat salomatligi uchun jiddiy tahdid tug'dirib kelmoqda. Jahon Sog'liqni Saqlash Tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra, har yili millionlab insonlar Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis) bakteriyasi bilan zararlanadi va ushbu kasallik tufayli vafot etadi. Sil kasalligiga qarshi kurashda kimyoterapiya asri 20-asr o'rtalarida boshlangan bo'lsa, ushbu inqilobning markazida izoniazid (isoniazid, INH, izonikotidik kislota gidrazidi) dori vositasi turadi. 1952-yilda klinik amaliyotga kiritilgan izoniazid qisqa vaqt ichida silga qarshi birinchi qatorda qo'llaniladigan tayanch dori vositasiga aylandi va shu kunga qadar o'zining strategik ahamiyatini yo'qotgani yo'q.

Isoniazid o'zining noyob farmakologik xususiyatlari, ya'ni Mycobacterium tuberculosis mikobakteriyasiga nisbatan o'ta yuqori spetsifikligi, kuchli bakteritsid ta'siri, to'qimalarga va hujayra ichiga yaxshi kirib borishi hamda nisbatan arzon tannarxi bilan ajralib turadi. U nafaqat faol tuberkulyoz shakllarini davolashda qo'llaniladigan standart to'rt komponentli (Isoniazid, Rifampitsin, Pirazinamid, Etambutol - HRZE) kimyoterapiya sxemasining ajralmas qismi, balki latent



tuberkulyoz infeksiyasini (LTBI) profilaktik davolashda ham asosiy preparat hisoblanadi.

Biroq, zamonaviy ftiziatriya va farmakologiya oldida izoniazidni qo'llash bilan bog'liq bir qator jiddiy muammolar va murakkabliklar mavjud. Birinchidan, M. tuberculosis shtammlarining izoniazidga nisbatan rezistentligi o'sib bormoqda, bu esa ko'p doriga chidamli tuberkulyoz (KDCH-TB) va keng doriga chidamli tuberkulyoz (KDCH-TB) rivojlanishiga zamin yaratmoqda. Ikkinchidan, izoniazid metabolizmi inson organizmidagi genetik polimorfizmga, xususan N-atsetiltransferaza 2 (NAT2) fermenti faolligiga o'ta bog'liq bo'lib, bu bemorlarda dori konsentratsiyasining turlicha bo'lishiga va tegishlicha hepatotoksiklik yoki samarasizlikka olib keladi. Uchinchidan, izoniazid chaqiradigan dori vositalariga bog'liq jigarning shikastlanishi va periferik neyropatiya klinik amaliyotda dozani cheklovchi asosiy omillardan hisoblanadi.

Ushbu tizimli sharh maqolasining maqsadi — izoniazid dori vositasining molekulyar ta'sir mexanizmlari, InhA va KatG fermentlari tizimidagi roli, farmakokinetik va farmakodinamik qonuniyatlari, klinik samaradorlik darajasi, rezistentlik shakllanishining molekulyar-genetik asoslari hamda nojo'ya ta'sirlarni boshqarish bo'yicha to'plangan so'nggi ilmiy va klinik ma'lumotlarni har tomonlama chuqur tahlil qilish hamda tizimlashtirishdan iborat.

TADQIQOT USULLARI VA METODOLOGIYASI

Ushbu tizimli ilmiy sharh xalqaro IMRAD tuzilmasi talablariga va PRISMA ko'rsatmalariga mos ravishda tayyorlangan. Maqolani yozishda so'nggi o'n yilliklarda va xususan zamonaviy davrda nashr etilgan fundamental molekulyar-biologik, farmakologik, genetik hamda klinik tadqiqotlar ma'lumotlari kompleks ravishda tahlil qilindi.

Axborot qidiruvi va adabiyotlar bazasi

Ilmiy ma'lumotlar va tadqiqot materiallarini to'plash xalqaro nufuzli ilmiy ma'lumotlar bazalaridan amalga oshirildi, jumladan: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials hamda Google



Scholar. Qidiruv jarayonida quyidagi kalit so'zlar va MeSH terminlarining turli kombinatsiyalaridan foydalanildi: "Isoniazid", "Mycobacterium tuberculosis", "mechanism of action", "KatG", "InhA", "mycolic acid synthesis", "early bactericidal activity", "NAT2 polymorphism", "drug resistance", "katG mutation", "inhA promoter mutation", "hepatotoxicity", "high-dose isoniazid".

Ma'lumotlarni ekstraksiya qilish va analitik tahlil

Saralab olingan tadqiqotlardan ma'lumotlar sifat va miqdoriy jihatdan chiqarib olindi. Tahlil jarayonida molekulyar mexanizmlarning mantiqiy zanjiri, farmakokinetik ko'rsatkichlar, genetik variantlar hamda klinik davolash natijalari qiyosiy va tahliliy usulda guruhlandi. Barcha olingan ma'lumotlar mantiqiy va uslubiy jihatdan ketma-ketlikda natijalar va muhokama bo'limlarida taqdim etildi.

NATIJALAR VA ILMIY TAHLIL

Isoniazidning molekulyar va kimyoviy ta'sir mexanizmi

a) O'rganilgan ilmiy manbalar va eksperimental ma'lumotlar tahlili shuni ko'rsatadiki, isoniazid o'z holatida nafaol bo'lgan pro-dori hisoblanadi. U *M. tuberculosis* hujayrasiga passiv diffuziya mexanizmi orqali tez va to'siqlarsiz kirib boradi. Isoniazidning bakteritsid ta'sir ko'rsatishi uchun u bakteriya ichida faol shaklga o'tishi shart.

b) Molekulyar faollashuv bosqichi *M. tuberculosis* tomonidan kodlanadigan KatG fermenti — katalaza-peroksidaza ishtirokida amalga oshadi. KatG fermenti endogen vodorod peroksid (H_2O_2) ishtirokida isoniazid molekulasini oksillaydi. Bu retsaksiya natijasida o'ta reaktiv hisoblangan izonikotinoyl reaktiv radikali (C_6H_4NO) hosil bo'ladi. Ushbu radikal bakteriya hujayrasi ichida bir qancha muhim kovalent birikmalarni hosil qiladi.

c) Asosiy nishon va mikol kislotasi sintezining bloklanishi: Izonikotinoyl radikali bakteriyaning nikotinamidadenin dinukleotid (NAD^+) yoki uning fosfat shakli ($NADP^+$) bilan kovalent ravishda birikib, (S)-INH-NAD va INH-NADP komplekslarini hosil qiladi. INH-NAD kompleksi InhA fermentining o'ta kuchli ingibitori hisoblanadi. InhA fermenti *M. tuberculosis* hujayra devorining o'ziga xos



va asosiy gidrofob to'sig'i bo'lgan uzun zanjirli mikol kislotalari biosintezida ishtirok etuvchi FAS-II kompleksining kalit fermentidir. INH-NAD kompleksining InhA ga birikishi mikol kislotalari zanjirining uzayishini butunlay to'xtatadi. Mikol kislotalari yetishmasligi natijasida hujayra devorining yaxlitligi buziladi, uning o'tkazuvchanligi ortadi, osmotik lizisga va yakunda mikobakteriyaning nobud bo'lishiga olib keladi.

d) Qo'shimcha nishonlar va azot oksidining roli: Isoniazidning faollashuv jarayonida faqat INH-NAD kompleksi emas, balki boshqa reaktiv radikallar va azot oksidi ajralib chiqadi. Azot oksidi mikobakteriyaning nafas olish zanjiri fermentlarini va sitoxrom tizimini izdan chiqaradi. Shuningdek, INH-NADP kompleksi MabA hamda DHFR fermentlarini ingibirlaydi. DHFR ingibirlanishi nuklein kislotalar va oqsillar sintezining buzilishiga olib keladi. Bu esa isoniazidning kompleks va ko'p nishonli bakteritsid xarakterga ega ekanligini tasdiqlaydi.

Farmakokinetika, farmakodinamika va N-atsetiltransferaza 2 polimorfizmi

Isoniazid me'da-ichak traktidan o'ta tez va deyarli to'liq so'riladi. Qondagi maksimal konsentratsiyaga preparat qabul qilinganidan 1-2 soat o'tgach erishiladi. Isoniazid barcha to'qimalarga va organizm suyuqliklariga jumladan, plevra, asit suyuqligi, o'pka kavitatsiyalari va kazeoz massalarga o'ta yuqori darajada kirib boradi. Shuningdek, u gematoensefalik to'siqdan osongina o'tib, orqa miya suyuqligida qondagiga yaqin konsentratsiyani hosil qiladi, bu esa tuberkulyoz meningitini davolashda juda muhimdir.

NAT2 genetik polimorfizmining ta'siri: Isoniazidning metabolizmi asosan jigarda, N-atsetiltransferaza 2 fermenti ishtirokida atsetillanish orqali amalga oshadi. NAT2 fermentining faolligi inson populyatsiyasida genetik polimorfizmga ega bo'lib, bemorlar uchta fenotipik guruhga bo'linadi:

1) Sekin atsetilatorlar: NAT2 fermenti faolligi past. Ushbu bemorlarda isoniazidning plazmadagi yarim yemirilish davri 3-5 soatni tashkil etadi. Qonda dori konsentratsiyasi uzoq vaqt yuqori darajada saqlanadi. Bu terapevtik samaradorlikni



oshirsa-da, nojo'ya ta'sirlar, xususan gepatotoksiklik va periferik neyropatiya xavfini keskin oshiradi.

2) Tez atsetilatorlar: NAT2 fermenti faolligi o'ta yuqori. Isoniazidning yarim yemirilish davri 1 soatdan kamroqni tashkil qiladi. Qonda preparat konsentrasiyasi tez tushib ketishi sababli standart dozalarda davolash samarasiz bo'lishi va dori rezistentligi rivojlanish xavfi ortishi mumkin.

3) O'rta atsetilatorlar: Aralash geterozigota shakli bo'lib, farmakokinetik ko'rsatkichlar me'yorda bo'ladi.

Klinik va farmakometrik modellashirish ma'lumotlari shuni ko'rsatadiki, standart 5 mg/kg doza tez atsetilator bo'lgan bemorlarda yetarli AUC/MIC (egri chiziq ostidagi maydonning minimal ingibitorlovchi konsentrasiyaga nisbati) ko'rsatkichini ta'minlay olmaydi, bu esa individual doza tanlash zaruratini yuzaga keltirib chiqaradi.

Klinik samaradorlik va erta bakteritsid faollik

Isoniazid silga qarshi mavjud barcha dori vositalari orasida eng yuqori Erta Bakteritsid Faollikka(EBF) ega. Davolashning dastlabki 2 kunida isoniazid o'pka va kavitatsiyalardagi faol ko'payayotgan *M. tuberculosis* mikobakteriyalari sonini keskin kamaytiradi (kuniga taxminan 0.5 - 0.8 log₁₀ CFU/ml balg'am). Bu ko'rsatkich rifampitsin, pirazinamid va etambutolga nisbatan sezilarli darajada yuqoridir.

Isoniazidning yuqori EBF ko'rsatkichi bemorning yuqumlilik darajasini (bakteriya ajratishni) tez fursatda pasaytiradi va kasallikning jamoat orasida tarqalishining oldini oladi. Latent tuberkulyoz infeksiyasida (LTBI) isoniazid monoterapiyasi (6-9 oy davomida) infeksiyaning faol shaklga o'tish xavfini 60-90% ga kamaytiradi.

Dori rezistentligi va uning molekulyar-genetik asoslari

Isoniazidga chidamlilik *M. tuberculosis* xromosomasidagi genetik mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi. Tahlil qilingan ilmiy ma'lumotlarga ko'ra, rezistentlikning asosiy molekulyar yo'llari quyidagilardir:



1. KatG geni mutatsiyalari: izoniazidga chidamli shtammlarning 60-80% ida katG genining mutatsiyasi kuzatiladi. Eng ko'p uchraydigan mutatsiya — bu 315-kodondagi aminokislota almashinuvidir. Ushbu mutatsiya KatG fermentining izoniazidni faollashtirish qobiliyatini keskin pasaytiradi, lekin fermentning *M. tuberculosis* uchun zarur bo'lgan endogen katalaza-peroksidaza faolligini saqlab qoladi. S315T mutatsiyasi izoniazidga nisbatan yuqori darajadagi rezistentlikni ($MIC > 1.0 - 5.0$ mg/l) keltirib chiqaradi.

2. inhA promotor sohasidagi mutatsiyalar: izoniazidga chidamli shtammlarning 15-35% ida inhA geni promotor sohasida (masalan, C-15T, T-8C) nukleotid almashinuvlari aniqlanadi. Bu mutatsiyalar InhA fermentining ortiqcha ekspressiyasiga olib keladi. Natijada dori vositasi hujayradagi ko'payib ketgan InhA fermentining barchasini ingibirlay olmaydi. inhA promotor mutatsiyalari past yoki o'rta darajadagi rezistentlikni ($MIC = 0.2 - 1.0$ mg/l) hosil qiladi va shu bilan birga etionamid va protionamid preparatlariga ham kesishgan rezistentlik beradi.

3. Boshqa kam uchraydigan mutatsiyalar: ahpC-alkil gidroperoksid reduktaza, kasA, NADH degidrogenaza genlaridagi mutatsiyalar ham izoniazid rezistentligida ma'lum darajada ro'l o'ynaydi.

Yuqori dozali izoniazid terapiyasi

Izoniazidga nisbatan rezistentlikning molekulyar mexanizmlari farqlanishi klinik amaliyotda muhim strategik imkoniyatni yaratdi. *INHinsight* va boshqa xalqaro klinik sinovlar natijalari shuni ko'rsatdiki, faqat inhA promotor mutatsiyasiga ega bo'lgan past darajadagi rezistentlik *M. tuberculosis* shtammlarida izoniazid dozasini kuniga 10-15 mg/kg gacha oshirish dori vositasining plazmadagi konsentratsiyasini va InhA ingibirlanishini tiklaydi.

Farmakometrik modellashtirish ma'lumotlariga ko'ra, yuqori dozali izoniazid (10-15 mg/kg) past rezistentlikka ega shtamlarga nisbatan sezgir shtamlardagidek bakteritsid faollikni namoyon etadi. Biroq, katG-S315T mutatsiyasi mavjud bo'lgan yuqori rezistentlikda dozani oshirish klinik samara bermaydi va faqat toksiklikni oshiradi.



Izoniazidning toksikligi va nojo'ya ta'sirlari

Izoniazidning klinik amaliyotdagi eng jiddiy va dozani cheklovchi nojo'ya ta'sirlari gepatotoksiklik va neyrotoksiklikdir.

a) Dori chaqirgan jigar shikastlanishi: Izoniazid gepatotoksikligi uning metabolitlari — atsetilgidrazin va gidrazin bilan bog'liq. Gidrazin jigarda sitoxrom P450 (CYP2E1) fermenti ta'sirida reaktiv toksik metabolitlarga va erkin radikallarga aylanadi, bu esa gepatotsitlar va membranalar lipidlarining peroksidlanishiga, mitoxondriyalar disfunksiyasiga hamda nekrozga olib keladi. Gepatotoksiklik xavfi yosh ulg'ayishi, spirtli ichimliklar iste'moli, surunkali B va C gepatitlari hamda rifampitsin bilan birgalikda qo'llanilganda keskin ortadi (rifampitsin CYP2E1 ni induksiya qiladi).

b) Periferik neyropatiya va neyrotoksiklik: Izoniazid struktura jihatidan piridoksal (B6 vitamini) ga o'xshash bo'lib, piridoksal-fosfokinaza fermentini ingibirlaydi hamda B6 vitamini bilan birikib, uning buyraklar orqali chiqarilib ketishini tezlashtiradi. B6 vitamini yetishmovchiligi neyrotransmitterlar (GABK) sintezining buzilishiga va periferik neyropatiya (qo'l va oyoqlarda paresteziya, uvushish, og'riq) hamda kognitiv buzilishlarga olib keladi. Piridoksin (B6 vitamini, 10-50 mg/kun) parallel ravishda tayinlanganda neyrotoksiklik xavfi to'liq bartaraf etiladi.

MUHOKAMA

Ushbu tizimli sharhda olingan natijalar izoniazidning 70 yildan ortiq vaqt mobaynida nima uchun silga qarshi terapiyaning markaziy ustuni bo'lib qolayotganini molekulyar va klinik nuqtai nazardan tushuntirib beradi. Izoniazidning o'ziga xosligi shundaki, u mikobakteriyaning eng zaif nuqtasi — hujayra devori mikol kislotalari sintezini mutlaq aniqlik bilan ingibirlaydi. Uning EBF ko'rsatkichi bo'yicha barcha boshqa birinchi qator preparatlardan ustunligi tezda infeksiyon xavfni neytrallash imkonini beradi.

Muhokama qilinishi lozim bo'lgan eng muhim masalalardan biri bu izoniazid metabolizmidagi individual farmakogenetik farqlar va ularning klinik natijalarga



ta'siridir. NAT2 genotipi bo'yicha sekin atsetilatorlarda dori vositasining organizmda to'planishi gepatotoksiklik xavfini oshirsa, tez atsetilatorlarda standart doza terapiya muvaffaqiyatsizligiga va ikkilamchi rezistentlikning tanlanishiga olib kelishi mumkin. Shu sababli, zamonaviy ftiziatrriyada "barcha bemorlar uchun bir xil doza" konsepsiyasidan voz kechish va terapevtik dori monitoring hamda NAT2 genotiplash usullarini amaliyotga kengroq joriy etish zarurati tug'ilmoqda.

Ikkinchi strategik yo'nalish - bu izoniazid rezistentligini molekulyar-genetik tashxislash va unga mos ravishda davolash taktikasini shakllantirishdir. Genotipik usullar (masalan, GeneXpert MTB/XDR, Line Probe Assays - LPA, NGS) orqali katG va inhA mutatsiyalarini tezkor aniqlash davolash rejimini to'g'ri tanlashda hal qiluvchi ahamiyatga ega. inhA promotor mutatsiyasi aniqlangan bemorlarda yuqori dozali izoniazid (10-15 mg/kg) rejimidan foydalanish samaradorlikni saqlab qolgan holda qimmatroq va toksikroq ikkinchi qator preparatlarini qo'llash zaruratini kamaytiradi.

Noyob va zamonaviy yondashuvlardan biri shundaki, INH-rezistent tuberkulyozda rifampitsin, etambutol va pirazinamid kombinatsiyasiga florxinolonlarni masalan, levofloksatsin yoki moksifloksatsin qo'shish davolash davomiyligini qisqartirish va mikrobiologik tuzalishni ta'minlashda yuqori samaradorlik ko'rsatmoqda. Shu bilan birga, latent tuberkulyoz infeksiyasida 9 oylik izoniazid monoterapiyasi o'rniga 3-4 oylik rifampitsin va izoniazid kombinatsiyalari masalan, 3HP — haftada bir marta rifapentin + izoniazid nojo'ya ta'sirlarning kamligi va bemorlarning davolash intizomiga rioya qilishi bo'yicha ustunlik namoyon etmoqda.

XULOSA

Izoniazid zamonaviy ftiziatrriya va farmakologiyada tuberkulyoz kasalligini davolash va profilaktika qilishning eng asosiy, samarali va o'rnini bosib bo'lmaydigan dori vositasi bo'lib qolmoqda. Maqolada o'rganilgan va tahlil qilingan ilmiy ma'lumotlar asosida quyidagi xulosalarga kelindi:



1. Isoniazid KatG katalaza-peroksidaza fermenti orqali faollashib, izonikotinoyl radikalini hosil qiladi va INH-NAD addukti shaklida InhA reduktaza fermentini bloklash orqali *M. tuberculosis* hujayra devori mikol kislotalari biosintezini to'xtatadi. Bu esa preparatning o'ta yuqori va spetsifik bakteritsid ta'sirini ta'minlaydi.

2. Isoniazid silga qarshi dori vositalari orasida eng yuqori erta bakteritsid faollikka (EBA) ega bo'lib, davolashning dastlabki kunlaridanoq balg'amdagi mikobakteriyalar yuklamasini keskin pasaytiradi va infeksiya tarqalishini to'xtatadi.

3. Dori rezistentligi asosan katG (S315T) va inhA promotor (C-15T) mutatsiyalari bilan bog'liq. Genotipik aniqlangan inhA mutatsiyalarida yuqori dozali isoniazid (10-15 mg/kg) qo'llanilishi klinik samaradorlikni tiklash va davolash natijalarini yaxshilash imkonini beradi.

4. Isoniazid metabolizmi NAT2 fermenti polimorfizmiga bog'liq bo'lib, bemorlarni atsetillanish tezligi bo'yicha tabaqalashtirish va individual doza tanlash terapiya xavfsizligini oshiradi.

5. Isoniazid chaqiradigan hepatotoksiklik jigar fermentlarini muntazam nazorat qilishni, periferik neyropatiya esa parallel ravishda B6 vitamini tayinlashni talab etadi.

Xulosa qilib aytganda, isoniazidning molekulyar va genetik xususiyatlarini chuqur tushunish, zamonaviy tezkor ekspress-tashxis usullarini qo'llash va har bir bemorga individual yondashuvni joriy etish global miqyosda tuberkulyoz ustidan to'liq nazorat o'rnatishning muhim garovidir.

ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. World Health Organization. (2023). Global Tuberculosis Report 2023. Geneva: World Health Organization.
2. Timmins, G. S., & Deretic, V. (2006). Mechanisms of action of isoniazid. *Molecular Microbiology*, 62(5), 1220-1227.



3. Vilchèze, C., & Jacobs, W. R. (2019). The Mechanism of Isoniazid Killing—Unraveling the Solution to the Decades-Old Mystery. *Microbiology Spectrum*, 7(3), 1-14.
4. Dooley, K. E., Miyahara, S., von Groote-Bidlingmaier, F., et al. (2020). Early Bactericidal Activity of Different Isoniazid Doses for Drug-Resistant Tuberculosis (INHindsight): A Randomized, Open-Label Clinical Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(11), 1416-1424.
5. Gausi, K., Ignatius, E. H., Sun, X., et al. (2021). A Semimechanistic Model of the Bactericidal Activity of High-Dose Isoniazid against Multidrug-Resistant Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204(11), 1327-1335.
6. Fregonese, F., Ahuja, S. D., Akkerman, O. W., et al. (2018). Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(4), 265-275.
7. Menzies, D., Long, R., Trajman, A., et al. (2008). Adverse Events with 4 Months of Rifampin Therapy or 9 Months of Isoniazid Therapy for Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 149(10), 689-697.
8. Kim, H. W., & Kim, J. S. (2018). Treatment of Latent Tuberculosis Infection and Its Clinical Efficacy. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 81(1), 6-12.
9. Ezegbe, C. A., Emeka-Obi, O. R., Okorafor, E. C., et al. (2026). The role of isoniazid in the treatment of tuberculosis: Mechanisms, efficacy and clinical challenges: a review. *Universal Journal of Pharmacy Research*, 11(4), 45-48.
10. Suvarnakuta, S., & Subsoontorn, P. (2021). Pharmacogenomics of NAT2 and Isoniazid-Induced Hepatotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*, 11(8), 742.
11. Zhang, Y., & Yew, W. W. (2015). Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 19(11), 1276-1289.



12. Seung, K. J., Keshavjee, S., & Rich, M. L. (2015). Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 373(13), 1241-1251.
13. Unissa, A. N., Subbian, S., Hanna, L. E., & Selvakumar, N. (2016). Overview on mechanisms of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infection, Genetics and Evolution*, 45, 474-492.
14. Rawat, R., Whitty, A., & Tonge, P. J. (2003). The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of InhA, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl acyl carrier protein reductase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(24), 13881-13886.
15. D'Ambrosio, L., Centis, R., Sotgiu, G., et al. (2017). New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2017 update. *ERJ Open Research*, 3(4), 00010-2017.