



**ONKOLOGIYADA MIKROBIOM OMILI: MIKROBIOTEXNOLOGIK
MODULYATSIYA ORQALI DORI TA'SIRINI KUCHAYTIRISH VA NOJO'YA TA'SIRNI
KAMAYTIRISH**

**Termiz davlat pedagogika instituti Aniq va tabiiy fanlarni o'qitish metodikasi (Biologiya)
mutaxassisligi magistranti**

XABIBULLAYEEV NAJMIDDIN MUXIDDIN O'G'LI

xabibullayevnajmiddin38@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-6531-4181>

**Termiz iqtisodiyot va servis universiteti Tibbiyot fakulteti Davolash ish yo'nalishi talabasi
TO'YCHIYEV HAKIM HUKIMOVICH**

toychiyevhakim85@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-8299-3159>

ANNOTATSIYA

So'nggi yillarda ichak mikrobiomi o'smaga qarshi immun javobni shakllantirish, o'sma mikro-muhitini "immunologik faol" holatga o'tkazish hamda davolashga javob (responz) va rezistentlik mexanizmlarini belgilovchi muhim biologik omil sifatida qaralmoqda. Ayniqsa, immun nazorat nuqtasi ingibitorlari (immune checkpoint inhibitors) qo'llanadigan klinik holatlarda mikrobiom tarkibi va funksional metabolik profili dori samaradorligi hamda immun-bog'liq nojo'ya ta'sirlar (irAEs) bilan bog'liqligi haqida dalillar to'planmoqda. Shu bilan birga, mikrobiotexnologiya mikrobiomni boshqarishning amaliy platformasini beradi: fekal mikrobiota transplantatsiyasi (FMT), tirik bioterapevtik mahsulotlar (LBP), mikroblar konsorsiumi, prebiotik/metabiotik yondashuvlar, yo'naltirilgan bakterial ferment ingibitorlari va biomarkerga asoslangan stratifikatsiya. Ushbu maqola adabiyotlar tahlili asosida mikrobiomning onkologik davolashga ta'sir mexanizmlari, mikrobiotexnologik modulyatsiya usullari, ularning dori ta'sirini kuchaytirish hamda toksiklikni pasaytirishdagi istiqbollari va cheklovlarini yoritadi. Matn klinik tavsiya bermaydi; muhokama qilinadigan intervensiyalar, xususan FMT va ayrim mikrobiomga yo'naltirilgan strategiyalar ko'p holatda klinik sinovlar doirasida baholanayotgan yo'nalishlardir.

Kalit so'zlar: mikrobiom, ichak mikroflorasi, immunoterapiya, PD-1/PD-L1, FMT, tirik bioterapevtik mahsulot, antibiotiklar, toksiklik, irinotekan, biofilm, biomarker.

**МИКРОБИОМНЫЙ ФАКТОР В ОНКОЛОГИИ: УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЛЕКАРСТВ И СНИЖЕНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПОСРЕДСТВОМ
МИКРОБИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ**

**Магистрант, специальность: Методика преподавания точных и естественных наук
(Биология) Термезский государственный педагогический институт**

ХАБИБУЛЛАЕВ НАЖМИДДИН МУХИДДИН УГЛИ

xabibullayevnajmiddin38@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-6531-4181>

**Студент, направление: Лечебное дело Медицинский факультет Термезский
университет экономики и сервиса
ТУЙЧИЕВ ХАКИМ ХУКИМОВИЧ**

toychiyevhakim85@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-8299-3159>

АННОТАЦИЯ

В последние годы кишечный микробиом рассматривается как один из ключевых модифицируемых факторов, влияющих на эффективность и безопасность противоопухолевого лечения. Накопленные клинико-экспериментальные данные



показывают, что состав и функциональная активность микробиоты способны определять выраженность системного иммунного ответа, характер воспалительных каскадов, метаболический профиль (короткоцепочечные жирные кислоты, метаболиты триптофана, трансформация желчных кислот) и, как следствие, чувствительность опухоли к терапии, включая ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (PD-1/PD-L1, CTLA-4). Одновременно микробиом может участвовать в формировании токсичности лечения, в частности иммун-опосредованных нежелательных явлений (irAEs) и гастроинтестинальных осложнений, связанных с микробными ферментами и метаболизмом лекарств. В статье рассматриваются механизмы, посредством которых микробиота влияет на противоопухолевую терапию, а также микробиотехнологические подходы к целенаправленной модификации микробиома: фекальная трансплантация микробиоты, живые биотерапевтические препараты (консорциумы штаммов), пре-/постбиотики, метаболит-ориентированные стратегии и ингибирование специфических бактериальных ферментов как путь снижения токсичности при сохранении противоопухолевого эффекта. Отдельное внимание уделено вопросам стандартизации, биобезопасности, воспроизводимости, регуляторных требований и влиянию конфаундеров (антибиотики, диета, сопутствующая терапия), ограничивающих интерпретацию ассоциаций и внедрение подходов в рутинную практику. Делается вывод о перспективности персонализированной, биомаркер-обоснованной микробиомной модификации как вспомогательной стратегии для усиления эффективности терапии и уменьшения нежелательных эффектов при условии подтверждения в контролируемых клинических исследованиях.

Ключевые слова: кишечный микробиом, онкология, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, PD-1/PD-L1, токсичность, irAEs, фекальная трансплантация микробиоты, живые биотерапевтические препараты, пре-/постбиотики, микробные метаболиты.

THE MICROBIOME FACTOR IN ONCOLOGY: ENHANCING DRUG EFFICACY AND REDUCING ADVERSE EFFECTS THROUGH MICROBIOTECHNOLOGICAL MODULATION

Master's Student, Specialty: Methods of Teaching Exact and Natural Sciences (Biology)

Termez State Pedagogical Institute

NAJMIDDIN MUXIDDIN O'G'LI XABIBULLAYEV

xabibullayevnajmiddin38@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-6531-4181>

Student, Specialty: General Medicine Faculty of Medicine

Termez University of Economics and Service

HAKIM HUKIMOVICH TO'YCHIEV

toychievhakim85@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-8299-3159>

ANNOTATION

In recent years, the gut microbiome has been increasingly recognized as a key modifiable determinant of both the efficacy and safety of anticancer therapy. Growing clinical and experimental evidence indicates that microbial community structure and, more importantly, functional capacity can shape systemic immune tone, inflammatory signaling, and host–microbe metabolic outputs (including short-chain fatty acids, tryptophan-derived metabolites, and bile acid transformation). Through these pathways, the microbiome may influence tumor immune microenvironment features and the likelihood of response or resistance to modern treatments, particularly immune checkpoint inhibitors targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4. In parallel, the microbiome can contribute to treatment-related

toxicity by modulating drug metabolism and mucosal immunity, thereby affecting the risk and severity of immune-related adverse events (irAEs) and gastrointestinal complications. This article synthesizes current mechanistic concepts and translational findings linking the microbiome to oncologic outcomes and evaluates microbiotechnology-driven strategies for targeted microbiome modulation, including fecal microbiota transplantation, live biotherapeutic products (defined microbial consortia), prebiotic and postbiotic interventions, metabolite-oriented approaches, and selective inhibition of specific bacterial enzymes as a rational route to reduce toxicity while preserving anticancer activity. Particular attention is paid to practical barriers to implementation—standardization, biosafety, reproducibility, regulatory requirements, and major confounders such as antibiotic exposure, diet, and concomitant medications—which complicate causal inference and limit broad clinical adoption. Overall, the evidence supports the promise of personalized, biomarker-informed microbiome modulation as an adjunct strategy to enhance therapeutic benefit and mitigate adverse effects, provided that efficacy and safety are confirmed in well-controlled clinical trials.

Keywords: gut microbiome, oncology, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, PD-1/PD-L1, toxicity, irAEs, fecal microbiota transplantation, live biotherapeutic products, prebiotics, postbiotics, microbial metabolites.

METODOLOGIYA

Mazkur ish narrativ tahlil (narrative review) ko‘rinishida bajarildi. Asosiy manbalar sifatida PubMed va yirik nashriyot platformalarida chop etilgan so‘nggi sharh maqolalar, klinik sinov natijalari hamda mexanistik (preklinik) ishlar tanlandi. Ustuvor yo‘nalishlar: (1) mikrobiom–immunoterapiya samaradorligi aloqasi; (2) antibiotiklar va boshqa konfaunderlar; (3) mikrobiotexnologik intervensiyalar (FMT, LBP/konsorsium, pre-/postbiotik, metabolit va ferment nishonlari); (4) nojo‘ya ta’sirlar (irAEs va kimyoterapiya toksikligi) bilan bog‘liq yo‘nalishlar. Dalillar kuchi bo‘yicha klinik sinovlar va tizimli sharhlar birlamchi, mexanistik ishlar esa biologik asosni tushuntiruvchi qo‘shimcha qatlam sifatida talqin qilindi.

NATIJALAR

Adabiyotlar tahlili mikrobiomning onkologik davolashda ikki “asosiy kanal” bo‘yicha rolini ko‘rsatadi: (A) samaradorlik (efficacy)ni modulyatsiya qilish; (B) toksiklik/nojo‘ya ta’sirlarni shakllantirish yoki kuchaytirish.

A) Mikrobiom va immunoterapiya samaradorligi. Bir qator sharhlar va kohort tadqiqotlar ichak mikrobiotasining tarkibi va funksional imkoniyatlari immunoterapiya javobiga ta’sir ko‘rsatishini ta’kidlaydi. Bu ta’sir ko‘pincha “kompozitsiya”dan ko‘ra “funksiya” (metabolitlar, immun modulyatsiya qiluvchi yo‘llar) bilan izohlanadi: SCFAs ishlab chiqilishi, antigen prezentatsiyasini qo‘llab-quvvatlaydigan signallar, Treg/Th17 balansiga ta’sir va dendrit hujayralar faollashuvi kabi mexanizmlar qayd etiladi.

Antibiotiklar mikrobiomni keskin o‘zgartiruvchi (dysbiosis chaqiruvchi) omil sifatida deyarli barcha onko-immunologik meta-tahlillarda “yomon prognostik faktor” bo‘lib chiqmoqda. Ayrim o‘smalarda, jumladan, urothelial karsinoma va o‘pka saratonida antibiotik ekspozitsiyasi ICI bilan davolash fonida OS/PFS ko‘rsatkichlarini pasaytirishi haqidagi tizimli sharhlar mavjud. Bu natijalar “antibiotiklar zarur bo‘lmagan joyda berilmasligi” g‘oyasini ilmiy asoslaydi, ammo klinik qaror har doim infeksiya xavfi bilan muvozanatli qabul qilinadi.

FMT va mikrobiomni ko‘chirib o‘tkazish yondashuvlari immunoterapiyaga rezistentlikni yengish yo‘li sifatida eng ko‘p muhokama qilinadi. Melanomada FMT + anti-PD-1 kombinatsiyasi bo‘yicha e‘lon qilingan ishlar ayrim bemorlarda rezistentlikni “qayta sindirish” mumkinligini ko‘rsatgan; keyingi yillarda bu konsepsiya boshqa qattiq o‘smalarda ham sinovdan o‘tayotgani



haqida dalillar paydo bo'ldi. Bunda asosiy nuqta – xavfsizlik, donor tanlovi, mikrobiologik skrining va standartlash muammolari.

Ratsion va qo'shimchalar masalasi ham mikrobiom orqali immunoterapiya javobiga ta'sir qiluvchi omil sifatida ko'riladi. Fiber (kletchatka) yuqori bo'lgan ratsion mikrobiom xilma-xilligini va SCFAs ishlab chiqilishini kuchaytirishi mumkinligi sababli ijobiy konsepsiya mavjud, biroq klinik dalillar bir xil emas: ba'zi ishlarda foydali assotsiatsiyalar qayd etilsa, boshqalarida ta'sirning izchilligi pastligi ko'rsatiladi. Probiotik qo'shimchalari esa kutilganidek har doim foyda bermasligi, ayrim holatlarda mikrobiom xilma-xilligini pasaytirishi va javobni yomonlashtirishi mumkinligi haqida xabarlar bor; shu bois “o'zboshimchalik bilan” probiotik qabul qilishni davolash strategiyasi sifatida ko'rsatish ilmiy jihatdan to'g'ri emas.

B) Mikrobiom va nojo'ya ta'sirlar. Immunoterapiyada irAEs, xususan ICI-induktsiyalangan kolit mikrobiom bilan bog'liq bo'lishi mumkinligi tobora ko'proq o'rganilmoqda. Prospektiv kuzatuvlar mikrobiom tarkibi va uning dinamik o'zgarishlari og'ir irAEs bilan assotsiatsiyalanishi mumkinligini ko'rsatadi; ammo bu yo'nalishda sabab-oqibat (causality)ni isbotlash murakkab, chunki steroidlar, PPI, antibiotiklar, ovqatlanish va o'smaning o'zi mikrobiomni o'zgartiradi. Shunga qaramay, mikrobiom irAEs uchun biomarker va ehtimoliy terapevtik nishon sifatida qaralmoqda.

Kimyoterapiya toksikligida mikrobiomning fermentativ roli juda aniq ko'rsatilgan klassik misol — irinotekan (CPT-11) bilan bog'liq kechikkan diareya va ichak shikastlanishi. Bu holatda ichak bakteriyalarining β -glukuronidaza fermentlari detoksikasiya qilingan metabolitni qayta faollashtirib, mahalliy toksiklikni kuchaytirishi mumkin. Mikroblarning aynan shu fermentini yo'naltirilgan ingibirlanishi preklirik modellarda GI toksiklikni kamaytirishi ko'rsatilgan; konsepsiya “mikrobiom-enzim nishoni” orqali nojo'ya ta'sirni pasaytirish mumkinligini namoyish etadi.

MUHOKAMA

Tahlil shuni ko'rsatadiki, mikrobiomni “dori javobining muhim modulyatori” sifatida ko'rish klinik onkologiyani mikrobiotexnologiya bilan strategik birlashtirishga imkon beradi. Bu integratsiya uchta amaliy yo'nalishda real natija berishi mumkin.

Birinchisi, biomarkerga asoslangan stratifikatsiya. Mikrobiom profilingi (16S/shotgun metagenomika, metabolomika) orqali immunoterapiyaga javob ehtimolini yoki irAEs xavfini oldindan baholash konsepsiyasi tez rivojlanmoqda. Bunda eng muhim masala — “umumiy taxa ro'yxati” emas, balki takrorlanadigan funksional signallarni topish: SCFAs yo'llari, safro kislotalari transformatsiyasi, tryptophan–AhR o'qi kabi. Ko'p sharhlarda aynan funksional yondashuv natijalarning takrorlanuvchanligini oshirishi mumkinligi qayd etiladi.

Ikkinchisi, intervensiyalarni standartlash. FMT klinik jihatdan eng kuchli “proof-of-concept” bo'lsa-da, u bir vaqtning o'zida eng murakkab: donor skriningi, patogenlarni istisno qilish, ishlab chiqarish standartlari, saqlash, dozlash va regulyator talablari. Shu sababli mikrobiotexnologiyada “aniq tarkibli konsorsiumlar” (defined consortia) va “tirik bioterapevtik mahsulotlar” (LBP) yo'nalishi kuchaymoqda: ma'lum shtammlar kombinatsiyasi orqali funksional effektini qayta ishlab chiqarish, xavfsizlikni nazorat qilish va partiyadan-partiyaga barqarorlikni ta'minlash osonroq bo'ladi. Bu yondashuvning klinik qiymati bo'yicha dalillar hozir kengayib bormoqda, lekin hali ko'p holatda klinik sinov bosqichida.

Uchinchisi, toksiklikni mikrobiom orqali nishonga olish. Irinotekan misolida ko'ringanidek, ba'zi nojo'ya ta'sirlar mikroblar fermentlari bilan bevosita bog'liq. Bu esa “mikrobiomga umumiy ta'sir” (masalan, keng spektrli antibiotik) o'rniga “nishonli mikrobiom farmakologiyasi” (masalan, β -glukuronidaza ingibitorlari)ni konseptual jihatdan jozibador qiladi: dori samaradorligi saqlanadi, toksiklik kamayadi, mikrobiomning umumiy ekotizimi kamroq buziladi. Bunday yondashuvning



klinik tarjimasini uchun xavfsizlik, dori–mikrob–mezbon (host) farmakokinetikasini chuqur o‘rganish va ko‘p markazli sinovlar zarur.

Cheklovlar ham muhim. Mikrobiom tadqiqotlarida diet, geografiya, PPI, antibiotiklar, steroidlar, kimyoterapiya va o‘smaga xos omillar kuchli konfauder bo‘lib xizmat qiladi; shuning uchun assotsiatsiyalarni “universal qoida” sifatida talqin qilish xatodir. Bundan tashqari, probiotiklar, fiber, parhez o‘zgarishlari kabi omillar bo‘yicha ham dalillar bir xil emas: ayrim manbalarda ijobiy assotsiatsiyalar, boshqalarida esa ta’sirning izchilligi pastligi yoki kontekstga bog‘liqligi ko‘rsatiladi. Bu holat mikrobiomni modulyatsiya qilishda “barchaga bir xil retsept” emas, balki shaxsiylashtirilgan, biomarkerga tayangan strategiya kerakligini anglatadi.

XULOSA

Ichak mikrobiomi onkologik davolashning samaradorligi va xavfsizligiga ta’sir qiluvchi muhim biologik qatlam sifatida namoyon bo‘lmoqda. Mikrobiotexnologik modulyatsiya (FMT, LBP/konsorsium, pre-/postbiotik yondashuvlar, nishonli bakterial ferment ingibitsiyasi) immunoterapiya javobini kuchaytirish va ayrim toksikliklarni pasaytirish uchun istiqbolli platforma hisoblanadi. Shu bilan birga, klinik amaliyotga keng joriy etish uchun standartlash, bioxavfsizlik, reguliyator talablar, konfauderlarni nazorat qiluvchi sinov dizayni hamda funksional biomarkerni validatsiya qilish zarur. Amaliy nuqtada, mikrobiomga oid intervensiyalarni davolashning “muqobil yo‘li” sifatida emas, balki ilmiy asoslangan klinik sinovlar doirasida tekshirilayotgan translatsion yo‘nalish sifatida ko‘rish maqsadga muvofiq.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Kurbonova S.Yu. Shartli patogen mikroorganizmlar va ularni odamda patologik kasalliklarni keltirib chiqarishdagi ahamiyati: monografiya. Toshkent, 2025.
2. Nuruzova Z.A. Ichak mikrobiotasi va immunologik ko‘rsatkichlarning turli omillar ta’sirida o‘zgarishi: monografiya. TIB NASHR, 2025.
3. Tashmatova G.A., Xalilova Z.A. Atipik infeksiyalar bilan bog‘liq bronxial astmada probiotik terapiyaning samaradorligini baholash // O‘zbekiston tibbiyot jurnali. №06. B. 26–31, 2025.
4. O‘zbekiston tibbiyot jurnali (Medical Journal of Uzbekistan). №05, 2025.
- 5) Davar D. va boshq. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti–PD-1 therapy in melanoma patients // Science. 371(6529):595–602. DOI: 10.1126/science.abf3363, 2021.
- 6) Baruch E.N. va boshq. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients // Science. 371(6529):602–609. DOI: 10.1126/science.abb5920, 2021.
- 7) Routy B. va boshq. Gut microbiome influences efficacy of PD-1–based immunotherapy against epithelial tumors // Science. 359:91–97. DOI: 10.1126/science.aan3706, 2018.
- 8) Gopalakrishnan V. va boshq. Gut microbiome modulates response to anti–PD-1 immunotherapy in melanoma patients // Science. 359:97–103, 2018.
- 9) Wallace B.D. va boshq. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme // Science. 330(6005):831–835. DOI: 10.1126/science.1191175, 2010.
- 10) Bhatt A.P. va boshq. Targeted inhibition of gut bacterial β -glucuronidase activity enhances anticancer drug efficacy // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS). DOI: 10.1073/pnas.1918095117, 2020.
- 11) York A. Gut microbiota sways response to cancer immunotherapy // Nature Reviews Microbiology, 2018.
- 12) Hindson J. FMT for immunotherapy-refractory melanoma // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2021.



13. 13) Dizman N. va boshq. Nivolumab plus ipilimumab with or without live bacterial supplementation in metastatic renal cell carcinoma: randomized phase 1 trial // Nature Medicine. 28:704–712, 2022.