

Toll-Simon Retseptorlar Va Ularning Makrofaglar Proliferatsiyasiga Ta'siri

Ulug'bekova Gulruxan Jurayevna¹

Annotatsiya: Mazkur maqolada tug'ma immunitetning muhim komponenti hisoblangan Toll-simon retseptorlar (TLR) ning makrofaglar proliferatsiyasiga va ularning faollik darajasiga ko'rsatadigan ta'siri yoritilgan. TLR retseptorlar orqali patogen signallarni qabul qilish natijasida makrofaglarning faollashuvi, ko'payishi va fenotipik o'zgarishlari sodir bo'ladi. Bu esa immun javobni shakllantirishda muhim rol o'ynaydi.

Kalit so'zlar: Toll-simon retseptorlar, makrofaglar, proliferatsiya, tug'ma immunitet, yallig'lanish, signal yo'llari.

Toll-simon retseptorlar (TLR) — tug'ma immunitetning asosiy retseptorlari bo'lib, ular patogenlar bilan aloqa qilish orqali organizmning dastlabki himoya mexanizmlarini ishga tushiradi. Bu retseptorlar makrofaglar, dendritik hujayralar, neytralfillar kabi immun hujayralarda keng tarqalgan. TLRlar faollashganda transkripsion omillar (NF- κ B, AP-1) orqali gen ekspressiyasi boshlanadi va makrofaglar proliferatsiyasi, yallig'lanish mediatori ishlab chiqarilishi va immun javob kuchayadi.

Toll-simon retseptorlar transmembran oqsillar bo'lib, ular ekstrasellulyar LRR (leucin-rich repeat) domeni bilan patogenlarni taniydi va TIR (Toll/IL-1R) domeni orqali hujayra ichki signal kaskadlarini ishga tushiradi. Eng ko'p o'rganilgan TLRlar:

TLR2 – grammusbat bakteriyalar komponentlariga (peptidoglikan).

TLR3 – ikki ipli RNK (viruslarga).

TLR4 – lipopolisaxarid (LPS) – grammusbat/grammanfiy bakteriyalarga.

TLR9 – bakterial DNKga javob beradi.

Makrofaglar monositlardan kelib chiqadi va ular to'qimalarda joylashib, fagotsitoz, antigenga taqdim qilish, sitokin ishlab chiqarish kabi funksiyalarni bajaradi. TLR aktivatsiyasi makrofaglarda quyidagi jarayonlarni faollashtiradi:

Proliferatsiya (ko'payish): TLR stimulyatsiyasi orqali M-CSF va GM-CSF ishlab chiqarilishi rag'batlanadi, bu esa yangi makrofaglarning ajralib chiqishiga olib keladi.

Yallig'lanish mediatorlari ishlab chiqarilishi: TNF- α , IL-6, IL-12.

Fenotipik o'zgarishlar: M1 yoki M2 fenotipga o'tish TLR stimullanishi turiga bog'liq.

TLRlar MyD88 (myeloid differentiation factor 88) yoki TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β) yo'li orqali signallarni uzatadi:

MyD88 yo'li ko'pchilik TLRlar uchun umumiy bo'lib, NF- κ B aktivatsiyasi orqali yallig'lanishga olib keladi.

TRIF yo'li TLR3 va TLR4 bilan bog'liq bo'lib, interferon-induktsiyalovchi javoblarni rag'batlantiradi. Bu yo'llar makrofaglarning proliferatsiyasi va ularning o'sma mikroprostirida yoki infeksiyalarga javobda tutgan o'rnini belgilaydi.

¹ Andijon davlat tibbiyot instituti, Anatomiya va klinik anatomiya kafedrası mustaqil izlanuvchisi, t.f.n., dotsent



TLR agonistlari (masalan, Imiquimod – TLR7 agonisti) klinik amaliyotda immunostimulyator sifatida ishlatilmoqda. Onkologiyada TLR agonistlari yordamida makrofaglarni faollashtirish orqali o'smani bostirishga erishilmoqda. Ba'zi TLR modulyatorlari makrofaglar sonini oshirib, regeneratsiyani tezlashtirishga ham xizmat qiladi.

Toll-simon retseptorlar tug'ma immunitetning ajralmas qismi bo'lib, ular orqali organizm tashqi tahdidlarga tez va samarali tarzda javob qaytaradi. Ularning makrofaglarga ta'siri esa nafaqat immun javobning shakllanishi, balki ushbu hujayralarning proliferatsiyasi va differensiallanishiga ham bevosita ta'sir ko'rsatadi.

TLR stimulyatorlari (masalan, LPS, CpG-DNK, Imiquimod) makrofaglarning NF- κ B, MAPK, IRF signal yo'llarini faollashtiradi. Bu esa nafaqat ularning ko'payishiga, balki fenotipik yo'nalishiga (M1 yoki M2) ta'sir qiladi. Bu jihat yallig'lanish holatlarida yoki saraton immunoterapiyasida maqsadli ravishda ishlatilishi mumkin. Shu bilan birga, TLR-larning haddan tashqari yoki nazoratsiz faollashuvi surunkali yallig'lanish, avtoimmun kasalliklar yoki sepsis kabi og'ir holatlarni keltirib chiqarishi mumkin. Shuning uchun TLR faolligini o'rganish va uni boshqarish zamonaviy immunologiyada dolzarb yo'nalishlardan biri hisoblanadi.

TLRlar makrofaglarning proliferatsiyasini kuchaytiradi va ularning immun funksiyasini faollashtiradi.

TLR faollashuvi makrofaglarni signal transduksiya orqali fenotipik jihatdan ixtisoslashtiradi (M1 yoki M2).

TLR-larni terapevtik nishon sifatida qo'llash orqali infeksiyalar, o'sma, yallig'lanish va regenerativ kasalliklarda immun javobni nazorat qilish mumkin. Makrofaglarning soni va faolligi ko'plab patologik jarayonlarda, jumladan infeksiyalar, yallig'lanish, avtoimmun kasalliklar va o'sma rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. TLR retseptorlarini farmakologik nishon sifatida ko'rib chiqish zamonaviy immunoterapiyaning istiqbolli yo'nalishlaridan biridir.

Kelgusida TLR-larning turli subtiplarini, ularning bog'lovchi molekulalarini va pastki signal yo'llarini chuqur o'rganish orqali yangi dorivor vositalar ishlab chiqilishi va ularning klinik amaliyotga joriy etilishi kutilmoqda.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati:

1. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. Cell. 2006.
2. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat Immunol. 2010.
3. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nat Rev Immunol. 2001.
4. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. Annu Rev Immunol. 2003.
5. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets. Nat Immunol. 2010.
6. O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors — redefining innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013.
7. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition in innate immunity. Cell. 2011.
8. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. Nat Rev Immunol. 2011.
9. Piccioli D, et al. Functional specialization of human circulating CD16 and CD16+ dendritic cells and monocytes. J Immunol. 2007.
10. Chen K, et al. Toll-like receptor 2 promotes macrophage activation and proliferation in response to *Listeria monocytogenes* infection. BMC Immunol. 2012.
11. Zhang QW, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. PLoS One. 2012.



12. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010.
13. De Palma M, Lewis CE. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell*. 2013.
14. Shapouri-Moghaddam A, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*. 2018.

