

Saraton Rivojlanishida Makrofaglarning Roli: M1 Va M2 Turlari Hamda Ularning O'Sma Mikromuhitiga Ta'siri

Ulug'bekova Gulruxan Jurayevna

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

Annotatsiya: Mazkur maqolada saraton rivojlanishida ishtirok etuvchi immun hujayralar, xususan makrofaglarning M1 va M2 turlarining funksiyasi, fenotipi va o'sma mikromuhitiga ko'rsatadigan ta'siri tahlil qilingan. M1 makrofaglar yallig'lanishga olib keluvchi va o'smani bostiruvchi, M2 makrofaglar esa immunosupressiv va o'smani qo'llab-quvvatlovchi xususiyatlarga ega. Ularning nisbatini o'zgartirish orqali saraton terapiyasining samaradorligini oshirish mumkinligi ko'rsatib o'tilgan.

Kalit so'zlar: saraton, makrofaglar, M1, M2, o'sma mikromuhiti, immunitet, yallig'lanish.

Saraton kasalligi faqat bitta hujayraning o'zgarishidan iborat emas, balki murakkab o'zaro ta'sirlar bilan bog'liq bo'lgan tizimli jarayondir. O'smaning atrofida joylashgan mikroprostir — tumor mikromuhiti (TME) — saraton hujayralari, fibroblastlar, qon tomirlari va immun hujayralaridan iborat bo'lib, bu tizimning ajralmas qismi hisoblanadi. Ayniqsa, tumor bilan bog'liq makrofaglar (TAM — tumor-associated macrophages) saraton rivojlanishida muhim rol o'ynaydi.

Makrofaglar — tug'ma immunitetga mansub hujayralar bo'lib, yallig'lanishga qarshi va hujayralarni yo'q qilish xususiyatiga ega. Ular ikki asosiy fenotipga ega:

M1 makrofaglar – klassik faollashtirilgan, interferon-gamma (IFN- γ) va lipopolisaxarid (LPS) ta'sirida hosil bo'ladi. Ular sitokinlar (IL-12, TNF- α), azot oksidi va reaktiv kislorod turlari ishlab chiqarib, o'smani bostiradi.

M2 makrofaglar – alternativ faollashtirilgan, IL-4 va IL-13 ta'sirida hosil bo'ladi. Ular IL-10, TGF- β ishlab chiqaradi va to'qimalarni tiklash, angiogenez, immunosupressiyani rag'batlantiradi.

O'sma mikromuhiti immunitetdan yashirinish, o'sishni rag'batlantirish va metastaz uchun mos muhit yaratadi. M2 makrofaglar o'sma mikromuhitida ko'p uchraydi va quyidagicha ta'sir ko'rsatadi:

Angiogenezni kuchaytiradi (VEGF sekretsiyasi orqali);

Sitotoksik T-hujayralar faolligini susaytiradi;

Matritsani qayta tashkil qiladi (MMPs orqali);

Metastaz xavfini oshiradi.

M1 makrofaglar esa bu jarayonlarni teskari yo'nalishda boshqaradi, biroq ularning faolligi odatda o'sma mikromuhitda bostirilgan bo'ladi.

Hozirgi vaqtda ilmiy izlanishlar M2 makrofaglarni M1 fenotipga o'tkazish yoki ularning TME'dagi sonini kamaytirishga qaratilgan. Bunga quyidagi yondashuvlar kiradi:

CSF-1R (colony-stimulating factor-1 receptor) ingibitorlari;

PI3K γ ingibitorlari;

TLR agonistlari;

O‘simlik ekstraktlari (masalan, kurkumin, resveratrol) orqali immunomodulyatsiya.

Makrofaglar soni va ularning M1/M2 nisbati saraton prognozini belgilashda ahamiyatli biomarker bo‘lib xizmat qiladi. Yuqori M2/M1 nisbati ko‘plab holatlarda yomon prognozga olib keladi. Shuning uchun makrofaglarni terapiya nishoni sifatida tanlash zamonaviy onkoimmunologiyaning dolzarb yo‘nalishidir.

Saraton rivojlanishi va uning yomon prognozli oqibatlarini aniqlashda organizmning immun javobi, xususan, makrofaglarining o‘rni alohida ahamiyatga ega. Makrofaglar immunitetning asosiy fagotsitar hujayralari bo‘lib, ularning funksional holati saraton hujayralarining o‘rishini bostirish yoki aksincha, uni rag‘batlantirishga xizmat qiladi.

Makrofaglar M1 va M2 deb ajraladigan ikkita asosiy fenotipga ega. M1 makrofaglar proinflammator, sitotoksik xususiyatlarga ega bo‘lib, saraton hujayralarini yo‘q qilishda muhim rol o‘ynaydi. M2 makrofaglar esa immunosupressiv, angiogenezni rag‘batlantiruvchi va o‘sma hujayralariga yordam beruvchi fenotipdir. Saraton mikromuhitida, ayniqsa ilg‘or bosqichlarda, asosan M2 makrofaglar ustunlik qiladi va bu holat o‘smaning invazivligi va metastazlanishiga zamin yaratadi.

So‘nggi ilmiy tadqiqotlar M2 makrofaglarni M1 fenotipga o‘tkazish, ularning sonini kamaytirish yoki funksiyasini bloklash orqali saraton terapiyasini samarali qilish mumkinligini ko‘rsatmoqda. Immunoterapiya, CSF-1R va PI3K γ ingibitorlari, fitopreparatlar (masalan, kurkumin, resveratrol) va genetik modifikatsiya asosidagi yangi yondashuvlar aynan shu yo‘nalishda rivojlanmoqda. Shuningdek, makrofaglar nisbatining (M1/M2) o‘zgarishi saratonning prognozini aniqlovchi muhim biomarker sifatida qaralmoqda. Ular nafaqat diagnostika, balki terapiyani moslashtirishda ham klinik qo‘llanilishi mumkin bo‘lgan nishon hujayralardir.

Xulosa qilib aytganda, saraton patogenezida makrofaglar roli faqat immun reaksiyani shakllantirish bilan cheklanmay, balki o‘sma mikroprostirini o‘zgartirish, metastazni rag‘batlantirish va immun nazoratni chetlab o‘tishda ham bevosita ishtirok etadi. Ularning funksional yo‘nalishini terapevtik ravishda boshqarish saraton kasalligiga qarshi kurashda istiqbolli va innovatsion yo‘nalishlardan biridir. Kelajakda makrofaglar asosidagi immunoterapiya usullarini yanada chuqur o‘rganish va klinik amaliyotga joriy etish onkologiyada sezilarli yutuqlarga olib kelishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati:

1. Mantovani A, et al. Tumor-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017.
2. Noy R, Pollard JW. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity.* 2014.
3. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell.* 2010.
4. Biswas SK, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010.
5. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest.* 2007.
6. Komohara Y, et al. Tumor-associated macrophages: potential therapeutic targets for anti-cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016.
7. Zhang QW, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in solid tumor: a meta-analysis of the literature. *PLoS One.* 2012.

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