

ANDIJON TIBBIYOT INSITUTI

Z.A.Mamajonov, I.Y.Mamatova

**“PURINERGIK RETSEPTORLARNING MAKROFAGLAR
PROLIFERATSIYASIDAGI AHAMIYATI”
(MONOGRAFIYA)**

ANDIJON – 2025

Mualliflar:

Tibbiyot fanlari nomzodi, dotsent Z.A.Mamajonov
Kimyo fanlari doktori, professor I.Yu.Mamatova

Taqrizchilar:

Fargʻona jamoat salomatligi tibbiyot instituti
Normal va klinik anatomiya kafedrasi mudiri,
t.f.n., dotsent S.M.Madaminov

Andijon davlat instituti, anatomiya va klinik
anatomiya kafedrasi mudiri, t.f.n., dotsent
Z.A.Kaxarov

**Monografiya Sogʻliqni saqlash vazirligi huzurida tashkil etilgan ilmiy-
texnikaviy kengash tomonidan 2025 - yilda maʼqullangan va nashrga tavsiya
etilgan.**

Ilmiy-texnik kengash kotibi:

N.R. Aliyeva

Annotatsiya

Monografiyada Purinergik retseptorlar, ayniqsa P2X7 va A2A, makrofaglar proliferatsiyasini va immun javoblarini boshqarishda muhim fhamyatga ega ekanligi. Ularning modulyatsiyasi turli patologik holatlarda, jumladan, yallig‘lanish, saraton, autoimmun kasalliklar va neyrodegenerativ kasalliklarda samarali davolash imkoniyatlarini yaratadi. Bunday yondashuv purinergik modulyatsiya orqali makrofag proliferatsiyasini boshqarishda katta ahamiyatga ega ekanligi atroflicha yoritilgan.

Аннотация

В монографии описываются важность пуринаргических рецепторов, в частности P2X7 и A2A, в регуляции пролиферации макрофагов и иммунных реакций. Их модуляция создает потенциал для эффективного лечения различных патологических состояний, включая воспаление, рак, аутоиммунные заболевания и нейродегенеративные заболевания. Такой подход был тщательно изучен пролиферации макрофагов посредством пуринаргической модуляции.

Annonation

The monograph highlights the importance of purinergic receptors, particularly P2X7 and A2A, in regulating macrophage proliferation and immune responses. Their modulation offers potential for effective treatment in a variety of pathological conditions, including inflammation, cancer, autoimmune diseases, and neurodegenerative diseases. This approach is well-documented in the context of controlling macrophage proliferation through purinergic modulation.

Kirish.....	9
1-bob. Purinergik signalizatsiya tizimining biologik asoslari.....	11
1.1-§ Purin birikmalari va ularning biologik roli.....	11
1.1.1-§ Purin birikmalarining asosiy turlari.....	11
1.1.2-§ Purin birikmalarining biologik roli.....	12
1.1.3-§ Purinlar va kasalliklar.....	13
1.2-§ Purinergik retseptorlarklassifikatsiyasi.....	14
1.2.1-§ P1 retseptorlari (Adenozin retseptorlari).....	14
1.2.2-§ P2 retseptorlari (ATP retseptorlari).....	15
1.2.3-§ Purinergik retseptorlar va klinik ahamiyati.....	16
1.3-§ Purinergik signalizatsiya yo‘llari.....	17
1.3.1-§ ATP va Adenozin: Signalizatsiyaning boshlanishi.....	17
1.3.2-§ P2X retseptorlari orqali signalizatsiya.....	18
1.3.3-§ P2Y retseptorlari orqali signalizatsiya.....	18
1.3.4-§ P1 retseptorlari orqali signalizatsiya.....	19
1.3.5-§ Ikkinchi messengerlar orqali signalizatsiya.....	19
1.4-§ Purinergik retseptorlar ekspressiyasi va differensial roli.....	20
1.4.1-§ Purinergik retseptorlar va ularning ekspressiyasi.....	21
1.4.2-§ Purinergik retseptorlarning differensial roli.....	21
1.4.3-§ Purinergik retseptorlarning klinik va biologik ahamiyati.....	22
1.5-§ Biologik va klinik ahamiyati.....	23
1.5.1-§ Purinergik signalizatsiyaning biologik ahamiyati.....	23
1.5.2-§ Purinergik signalizatsiyaning klinik ahamiyati.....	24
1.5.3. Purinergik retseptorlar va terapiya.....	26
2-bob. Makrofaglar: kelib chiqishi, funksiyasi va proliferatsiyasi.....	27
2.1-§ Makrofaglarning kelib chiqishi.....	27
2.2-§ Makrofaglarning asosiy funksiyalari.....	28
2.3-§ Makrofaglarning proliferatsiyasi.....	28
2.4-§ Makrofaglar proliferatsiyasini boshqarish mexanizmlari.....	29
2.5-§ Makrofaglar proliferatsiyasining fiziologik va patologik ahamiyati.....	30
2.5.1-§ Fiziologik ahamiyati.....	30
2.5.2-§ Patologik ahamiyati.....	31
2.5.3-§ Purinergik signalizatsiya va makrofaglar proliferatsiyasi.....	32
2.6-§ Purinergik retseptorlar bilan bog‘liq proliferatsion boshqaruv.....	33
2.6.1-§ Purinergik retseptorlar turlari va ularning roli.....	33
2.6.2-§ ATP signalizatsiyasi va makrofaglar proliferatsiyasi.....	34
2.6.3-§ Adenozin va makrofaglar proliferatsiyasi.....	34

2.6.4-§ Purinergik signalizatsiya va patologik jarayonlar.....	35
2.6.5-§ Purinergik retseptorlar va terapevtik yondashuvlar.....	35
3-bob. Purinergik retseptorlarning makrofaglarga ta'siri.....	37
3.1-§ Purinergik retseptorlar va makrofaglar.....	37
3.2-§ Adenozin retseptorlarining makrofaglarga ta'siri.....	37
3.3-§ ATP retseptorlarining makrofaglarga ta'siri.....	38
3.4-§ Purinergik retseptorlar va makrofaglarning polarizatsiyasi.....	39
3.5-§ Purinergik retseptorlarning klinik va biologik ahamiyati.....	39
3.5.1-§ Mikromuhit va yallig'lanishda kontekstga bog'liq ta'sir.....	40
3.5.2-§ Yallig'lanishning kontekstga bog'liq xilma-xilligi.....	40
3.5.3-§ Mikromuhit va yallig'lanish javobining boshqarilish.....	41
3.5.4-§ Mikromuhitga ta'sir etuvchi omillar.....	41
3.5.5-§ Mikromuhit va purinergik retseptorlar: Klinika va biologik ahamiyati.....	42
3.6-§ Eksperimental dalillar.....	43
3.6.1-§ ATP va Adenozinning makrofaglar faoliyatiga ta'siri.....	43
3.6.2-§ Purinergik retseptorlar va makrofaglar proliferatsiyasi.....	44
3.6.3-§ Yallig'lanish va proliferatsiyaning mikromuhitga bog'liq boshqarilishi.....	44
3.6.4-§ Purinergik signalizatsiya va to'qima regeneratsiyasi.....	45
3.7-§ Farmakologik modulyatsiya imkoniyatlari.....	45
3.7.1-§ Purinergik retseptorlarni blokirovka qilish.....	46
3.7.2-§ Adenozin retseptorlarini agonistlari va antagonistlari.....	46
3.7.3-§ Purinergik signalizatsiyaning mikromuhitga ta'siri.....	47
3.7.4-§ Farmakologik aralashuvlarning klinik qo'llanilishi.....	47
4-bob. Purinergik retseptorlar va makrofaglar proliferatsiyasi o'rtasidagi bog'liqlik.....	50
4.1-§ Purinergik signalizatsiyaning umumiy ta'siri.....	50
4.2-§ P2X7 retseptori va makrofaglar proliferatsiyasi.....	50
4.3-§ Adenozin va A2A retseptori.....	51
4.4-§ Purinergik signalizatsiyaning patologik ta'siri.....	51
4.5-§ Purinergik retseptorlar: terapevtik modulyatsiya uchun istiqbolli nishonlar.....	51
4.5.1-§ Terapevtik modulyatsiya zarurati.....	52
4.5.2-§ Maqsadli retseptorlar va ular bilan bog'liq terapevtik strategiyalar.....	52
4.5.3-§ P2X7 retseptori: Yallig'lanishni va proliferatsiyani boshqaruvchi markaziy nishon.....	52
4.5.4-§ A2A va A2B retseptorlari: Immun supressiyani modulyatsiya qilish vositasi.....	53
4.5.6-§ P2Y6 va P2Y12 retseptorlari: Proliferatsiya va fagotsitozni rag'batlantiruvchi nishonlar.....	53

4.5.7-§ A3 retseptori: Sitoprotektiv va proliferatsiyani boshqaruvchi retseptor.....	54
4.6-§ Kombinatsiyalangan yondashuvlar.....	55
4.7-§ O‘simliklardan olingan tabiiy modulyatorlar.....	55
4.8-§ Klinik va eksperimental holatlar.....	55
5-bob. Turli patologik holatlarda purinergik retseptorlarning ahamiyati.....	57
5.1-§ Saraton kasalliklarida.....	57
5.2-§ Autoimmun kasalliklar (revmatoid artrit, SLE)	57
5.3-§ Neyrodegenerativ kasalliklar (Altsgeymer, Parkinson).....	58
5.3.1-§ Altsgeymer kasalligi va purinergik signalizatsiya.....	58
5.3.2-§ Parkinson kasalligi va purinergik signalizatsiya.....	59
5.3.3-§ Purinergik retseptorlarning potentsial terapiyaviy roli.....	59
5.4-§ Surunkali yallig‘lanish (IBD, astma, psoriaz).....	60
5.4.1-§ Yallig‘lanishli ichak kasalliklari (IBD) va purinergik signalizatsiya.....	60
5.4.2-§ Astma va purinergik signalizatsiya.....	61
5.4.3-§ Psoriaz va purinergik signalizatsiya.....	61
5.4.4-§ Purinergik retseptorlarning terapevtik roli.....	61
5.5-§ Fibroz kasalliklari (o‘pka, jigar fibrozi).....	62
5.5.1-§ O‘pka fibrozi va purinergik signalizatsiya.....	62
5.5.2-§ Jigar fibrozi va purinergik signalizatsiya.....	63
5.5.3-§ Purinergik retseptorlarning terapevtik roli.....	63
5.6-§ Infeksion kasalliklar (COVID-19, bakterial infeksiyalar).....	64
5.6.1-§ COVID-19 va purinergik signalizatsiya.....	64
5.6.2-§ Bakterial infeksiyalar va purinergik signalizatsiya.....	64
5.6.3-§ Purinergik retseptorlarning terapevtik roli.....	65
5.7-§ Qandli diabet va metabolik sindrom.....	66
5.7.1-§ Qandli diabet va purinergik signalizatsiya.....	66
5.7.2-§ Metabolik sindrom va purinergik signalizatsiya.....	66
5.7.3-§ Purinergik retseptorlarning terapevtik roli.....	67
6-bob. Terapevtik yondashuvlar va istiqbollar.....	69
6.1-§ Purinergik retseptorlar va yallig‘lanish.....	69
6.2-§ Purinergik retseptorlar va fibroz.....	69
6.3-§ Infeksion kasalliklar va purinergik retseptorlar.....	70
6.4-§ Metabolik kasalliklar va purinergik signalizatsiya.....	70
6.5-§ Neyrodegenerativ kasalliklar va purinergik signalizatsiya.....	71
6.6-§ Kelajakdagi istiqbollar.....	71
7-bob. Maqsadli terapiya.....	72
7.1-§ Purinergik retseptorlarni maqsad qiluvchi dori vositalarining turlari.....	72
7.1.1-§ P2X Retseptorlarini maqsad qiluvchi dori vositalari.....	72
7.1.2-§ P2Y retseptorlarini maqsad qiluvchi dori vositalari.....	73

7.1.3-§ Kombinatsiyalangan dori vositalari.....	74
7.1.4-§ Purinergik signalizatsiyani maqsad qiluvchi Anti-kanser dori vositalari.....	74
7.2-§ Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar.....	75
7.2.1-§ Nano-dorilar: tavsif va ishlash mexanizmi.....	75
7.2.2-§ Purinergik retseptorlarga yo‘naltirilgan Nano-dorilar.....	76
7.2.2.1-§ P2X7 retseptorlariga yo‘naltirilgan Nano-dorilar.....	76
7.2.2.2-§ P2Y retseptorlariga yo‘naltirilgan Nano-dorilar.....	76
7.2.3-§ Nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar.....	77
7.2.4-§ Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyaning klinikalik	77
7.3-§ Gen muhandisligi va CRISPR asosidagi yondashuvlar.....	78
7.3.1-§ Gen muhandisligi: Umumiy tavsif.....	78
7.3.2-§ RISPR/Cas9 texnologiyasi: Ishlash mexanizmi.....	78
7.3.3-§ CRISPR/CAS9 asosida purinergik retseptorlarini modifikatsiya qilish.....	79
7.3.4-§ Genetik modifikatsiyalangan hujayralar va purinergik retseptorlar.....	80
7.3.5-§ Gen muhandisligi va crispr/cas9ning klinikalik tadqiqotlari.....	80
7.4-§ Tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya yo‘nalishlari.....	81
7.4.1-§ Tabiiy modulyatorlar: Umumiy tavsif.....	81
7.4.2-§ Purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qiluvchi tabiiy modulyatorlar.....	81
7.4.3-§ Fitoterapiya va purinergik retseptorlarga ta’sir.....	82
7.4.4-§ Klinikalik tadqiqotlar va tabiiy modulyatorlar.....	83
7.5-§ Klinik sinovlar va ularning natijalari.....	84
7.5.1-§ Purinergik retseptorlar va klinik sinovlar.....	84
7.5.2-§ Genetik yondashuvlar va klinik sinovlar.....	85
7.5.3-§ Tabiiy modulyatorlar va klinik sinovlar.....	86
7.5.4-§ Klinik sinovlar natijalari va xulosa.....	86
7.6-§ Individualizatsiyalangan terapiya imkoniyatlari.....	87
7.6.1-§ Purinergik retseptorlar va individualizatsiyalangan terapiya.....	87
7.6.2-§ Genetik testlar va purinergik retseptorlarga ta’sir.....	87
7.6.3-§ Personalizatsiyalangan dori vositalari.....	88
7.6.4-§ Individualizatsiyalangan terapiya va surunkali kasalliklar.....	89
7.6.5-§ Kelajakdagi yo‘nalishlar va islohotlar.....	89
7.7-§ Kelajak istiqbollari.....	90
7.7.1-§ Molekulyar biomarkerlarga asoslangan terapiya.....	90
7.7.2-§ Genetik modifikatsiya va crispr/cas9 texnologiyasi.....	91
7.7.3-§ Nano-dori vositalari va nishonga yo‘naltirilgan terapiya.....	91
7.7.4. Tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya.....	91
7.7.5-§ Personalizatsiyalangan terapiya va farmakogenomika.....	92
7.7.6. Yangi davolash yondashuvlarining kelajagi.....	92

Xulosa.....	93
Amaliy tavsiyalar.....	94
Foydalanilgan adabiyotlar.....	95

Kirish

Immun tizimi organizmni turli zararli omillardan himoya qilishda muhim rol o'ynaydi. U ikki asosiy bo'limdan iborat bo'lib, har biri o'zining o'ziga xos xususiyatlari bilan ajralib turadi: tug'ma (nonspecific) va orttirilgan (specific) immunitet. Tug'ma immunitet tashqi agentlarga tezkor javobni ta'minlasa, orttirilgan immunitet aniq va uzoq muddatli xotira hosil qilish imkonini beradi.

Immun tizimining kompleks tuzilishi va uning faoliyatini tushunish, kasalliklarni davolashda yangi strategiyalarni ishlab chiqish uchun zarurdir.

Makrofaglar, immun tizimining markaziy hujayralaridan biri bo'lib, ular yallig'lanish, infeksiya va o'sma hujayralariga qarshi kurashishda muhim rol o'ynaydi. Ularning proliferatsiyasi va fenotipi, organizmdagi immun javobning yo'nalishini belgilaydi. M2 makrofaglari regeneratsiyani rag'batlantirsa, M1 makrofaglari yallig'lanishni keltirib chiqaradi. Shuning uchun makrofaglarning proliferatsiyasi va poliarizatsiyasi ularning funktsiyalarini aniqlashda katta ahamiyatga ega.

Purinerjik retseptorlar, xususan, P2X7, P2Y2, A2A va boshqa subtiplar, makrofaglarning proliferatsiyasi va faolligini modulyatsiya qilishda muhim rol o'ynaydi. Bu retseptorlar turli patologik holatlarda, jumladan, autoimmun kasalliklar, saraton va surunkali yallig'lanishda faoliyat ko'rsatadi. Purinerjik signallashning natijasida organizmning yallig'lanish jarayonlari boshqariladi, va bu tizimni modulyatsiya qilish orqali yangi davolash yondashuvlarini ishlab chiqish mumkin.

Tadqiqot mavzusining dolzarbligi va ilmiy yangiligi, ayniqsa, purinerjik retseptorlarning makrofaglar proliferatsiyasidagi ahamiyatini o'rganish bilan bog'liq. So'nggi yillarda purinerjik retseptorlarning funksiyasi va ularning terapevtik imkoniyatlari haqida yangi ilmiy ma'lumotlar paydo bo'ldi. Bu yangi yondashuvlar autoimmun kasalliklar, yallig'lanishli kasalliklar va saratonni davolashda samarali natijalarga olib kelishi mumkin. Shuning uchun, ushbu mavzu nafaqat ilmiy, balki klinik tadqiqotlar uchun ham dolzarb hisoblanadi. Bu sohada olib borilgan izlanishlar, immun tizimining yangi mexanizmlarini aniqlash va ularni tibbiy amaliyotda qo'llash uchun imkoniyatlar yaratadi.

1-bob. Purinergik signalizatsiya tizimining biologik asoslari

1.1. Purin birikmalari va ularning biologik roli

Purinlar — bu azot asosli birikmalar bo‘lib, ular biologik tizimlarda ko‘plab muhim funksiyalarni bajaradi. Purinlar, asosan, adenosin, guanozin va ularning tuzilmalari (adenozin trifosfat — ATP, guanozin trifosfat — GTP va boshqalar) orqali organizmdagi energetik va signalizatsiya jarayonlarida ishtirok etadi. Purin

birikmalari, shuningdek, yallig‘lanish, hujayra proliferatsiyasi va immun javoblarda markaziy rol o‘ynaydi.

1.1.1. Purin birikmalarining asosiy turlari

Purinlar asosan ikkita asosiy sinfga bo‘linadi: **nukleozidlar** (masalan, adenosin va guanozin) va **nukleotidlar** (ATP, GTP, cAMP va boshqalar). Har bir sinfning o‘ziga xos biologik roli bor.

- **Adenosin va guanozin:** Bu molekulalar purinlarning nukleozidlari bo‘lib, ular hujayra ichidagi energiya va signalizatsiya jarayonlarida muhim rol o‘ynaydi. Adenosin, masalan, yallig‘lanishning boshqarilishini va immunosupressiv reaksiyalarni boshqarishda ishtirok etadi [39, B. 759-770]. Guanozin esa immun javoblarida va hujayra metabolizmida rol o‘ynaydi.
- **Adenozin trifosfat (ATP) va guanozin trifosfat (GTP):** ATP va GTP energiyaning asosiy manbalari bo‘lib, ular hujayra metabolizmining barcha asosiy jarayonlarida, shu jumladan hujayra proliferatsiyasi, signalizatsiya va harakat jarayonlarida ishtirok etadi. ATP, shuningdek, yallig‘lanish jarayonlarida va hujayra stressiga javob sifatida purinergik retseptorlar orqali faollashadi [13, B. 617-623].
- **Ciklik adenozin monofosfat (cAMP) va ciklik guanozin monofosfat (cGMP):** Bu molekulalar hujayra ichidagi signalizatsiyaning ikkinchi messengerlaridir. cAMP va cGMP, hujayra javoblarini tezda boshqaradi, jumladan, ion kanallarining ochilishi, hujayra proliferatsiyasi va yallig‘lanish jarayonlarini nazorat qilishda ishtirok etadi.

1.1.2. Purin birikmalarining biologik roli

Purinlar va ularning metabolitlari biologik tizimlarda bir qator muhim funktsiyalarni bajaradi. Ular hujayra metabolizmini, signalizatsiyani, yallig‘lanishni, immun javoblarni va hujayra proliferatsiyasini tartibga solishda markaziy rol o‘ynaydi. Quyida purin birikmalarining ba’zi asosiy biologik rollari keltirilgan:

- **Energiya manbai:** ATP va GTP hujayra uchun energiya manbai sifatida ishlaydi. ATP va GTP molekulalari hujayra ichidagi barcha energetik jarayonlar, shu jumladan hujayra faoliyati va hujayra proliferatsiyasini ta'minlaydi.

- **Signalizatsiya:** Purin birikmalari, ayniqsa ATP va adenozin, purinergik retseptorlar orqali signalizatsiyani faollashtiradi. ATP purinergik retseptorlari (P2X va P2Y) orqali faollashib, yallig'lanish va hujayra proliferatsiyasini boshqaradi. Adenozin esa P1 retseptorlari orqali anti-yallig'lanish va immunosuppressiv ta'sir ko'rsatadi [39, B.759-770].

- **Yallig'lanishni boshqarish:** Adenozin yallig'lanish jarayonlarini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Adenozinning P1 retseptorlari orqali faollashuvi yallig'lanishni kamaytiradi va to'qima tiklanishini rag'batlantiradi. ATP esa P2X va P2Y retseptorlari orqali yallig'lanish jarayonlarini kuchaytirishi mumkin [14, B. 727-740].

- **Immun javoblar:** Purinlar, ayniqsa ATP va adenosin, immun javoblarni boshqarishda ishtirok etadi. ATP, yallig'lanish jarayonlarini kuchaytirishda, T hujayralari va makrofaglarning faollashishida muhimdir. Adenozin esa immunosuppressiv ta'sir ko'rsatib, yallig'lanishni kamaytiradi va autoimmun kasalliklarning oldini olishda foydali bo'lishi mumkin [39, B. 759-770].

- **Hujayra proliferatsiyasi:** ATP, cAMP va cGMP kabi purin birikmalari hujayra proliferatsiyasini boshqarishda ishtirok etadi. ATP va cAMP signalizatsiyasi hujayra tsiklini boshqaruvchi fermentlarni faollashtiradi, bu esa hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi. Adenozin esa P1 retseptorlari orqali hujayra proliferatsiyasini inhibe qiladi [79, B. 235-343].

- **To'qima regeneratsiyasi va tiklanishi:** Purinlar to'qima regeneratsiyasi va tiklanishida muhim rol o'ynaydi. Adenozin va ATP ning faollashuvi hujayra migratsiyasini va proliferatsiyasini qo'llab-quvvatlaydi, bu esa jarohatlarning tiklanishida va yallig'lanishning kamayishida foydalidir.

1.1.3. Purinlar va kasalliklar

Purinlar va ularning retseptorlari turli kasalliklarda, shu jumladan yallig‘lanish, autoimmun kasalliklar, yurak-qon tomir kasalliklari va onkologiya sohasida muhim rol o‘ynaydi. Masalan, ATP ning P2X7 retseptori orqali signallash surunkali yallig‘lanish va kasalliklarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Shu bilan birga, adenosin retseptorlari orqali yallig‘lanishni kamaytirish va autoimmun javoblarni boshqarish mumkin.

- **Autoimmun kasalliklar:** Adenozin va ATP ning faollashuvi, autoimmun kasalliklarda yallig‘lanishni boshqarishda samarali bo‘lishi mumkin. Adenozin A2A retseptorlari orqali yallig‘lanishning kamayishi, bu kasalliklar davolashda yangi terapiya strategiyalarini ishlab chiqish imkoniyatini yaratadi [79, B. 235-343].

- **Onkologiya:** Tumor mikromuhitida purinergik retseptorlar, xususan P2X7, makrofaglarning polarizatsiyasini va immun javoblarni boshqaradi. P2X7 retseptori orqali makrofaglar M2 tipiga poliarizatsiyalanib, tumorlarni himoya qiladi, bu esa onkologik kasalliklarni davolashda yangi yondoshuvlarni ishlab chiqish imkoniyatlarini yaratadi [71, B. 49-61].

Purin birikmalari organizmda bir qator muhim biologik jarayonlarni, shu jumladan energiya ishlab chiqarish, signalizatsiya, yallig‘lanish, hujayra proliferatsiyasi va immun javoblarni boshqarishda ishtirok etadi. ATP, adenozin, guanozin, cAMP va boshqa purinlar, turli purinergik retseptorlar orqali faollashib, organizmdagi turli fiziologik va patologik jarayonlarni tartibga soladi. Shu sababli, purin birikmalarining biologik roli va ularning kasalliklardagi ahamiyatini o‘rganish, yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhimdir [13, B. 617-623;39, B. 759-770;79, B. 235-243;71, B. 177-187].

1.2. Purinergik retseptorlar klassifikatsiyasi

Purinergik retseptorlar — bu purin birikmalari, ayniqsa ATP, adenosin va boshqa purinlar bilan bog‘lanib, hujayra ichidagi signalizatsiyani boshqaruvchi proteinga asoslangan retseptorlardir. Purinergik retseptorlar ikki asosiy turga bo‘linadi: **P1**

retseptorlari (adenozin retseptorlari) va **P2 retseptorlari** (ATP retseptorlari). Har bir tur o'ziga xos molekulyar tuzilishga ega bo'lib, ular hujayra ichidagi turli fiziologik jarayonlarni boshqaradi.

1.2.1. P1 retseptorlari (Adenozin Retseptorlari)

P1 retseptorlari adenozin bilan bog'lanadi va ularning asosiy roli yallig'lanish jarayonlarini boshqarish, energiya balansini tartibga solish va immun javoblarni modulyatsiya qilishdan iborat. P1 retseptorlari 4 ta turga bo'linadi: A1, A2A, A2B va A3. Har bir tur hujayra ichidagi turli reaksiyalarni keltirib chiqaradi.

- **A1 retseptori:** Bu retseptor G-protein orqali ishlaydi va asosan **yallig'lanishni kamaytirish** va **yurak faoliyatini tartibga solish** bilan bog'liq. A1 retseptori orqali signalizatsiya, adenozinning ta'siri bilan, cAMP darajasini pasaytiradi va hujayra ichidagi Ca^{2+} darajasini oshiradi, bu esa yallig'lanishning kamayishiga yordam beradi [39, B. 759-770].

- **A2A retseptori:** Bu retseptor **anti-yallig'lanish** va **immunosupressiv** ta'sir ko'rsatadi. A2A retseptori orqali faollashganda, adenozin yallig'lanishni kamaytiradi, M2 tipidagi makrofaglarning poliarizatsiyasini rag'batlantiradi va T-hujayralar faoliyatini inhibe qiladi [39, B. 759-770]. Bu retseptorlar, shuningdek, **qon tomirlarining kengayishi** va **yurak ritmining normallasishi** bilan ham bog'liq.

- **A2B retseptori:** A2B retseptori odatda **yallig'lanish** va **immun javoblarni** boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Ushbu retseptor, A2A retseptoridan ko'ra kamroq faollashadi, lekin uning ta'siri asosan immun tizimini tartibga solish va kasalliklarning oldini olishga qaratilgan.

- **A3 retseptori:** Bu retseptor juda ko'p holatlarda faollashadi, ayniqsa **yallig'lanish** va **yurak-qon tomir kasalliklari** bilan bog'liq. A3 retseptori, adenozinning ta'siri ostida, hujayralarda yallig'lanishni boshqaradi va **antiviral** reaksiyalarni kuchaytiradi [28, B. 535-552].

1.2.2. P2 retseptorlari (ATP Retseptorlari)

P2 retseptorlari ATP va boshqa purin birikmalari bilan bog‘lanadi. Bu retseptorlar yallig‘lanish jarayonlarini, hujayra proliferatsiyasini, va **hujayra migratsiyasini** boshqarishda ishtirok etadi. P2 retseptorlari ikki asosiy turga bo‘linadi: **P2X retseptorlari** (ion kanallari orqali) va **P2Y retseptorlari** (G-protein orqali).

- **P2X retseptorlari:** Bu retseptorlar ATP bilan bog‘lanib, **ion kanallarini faollashtiradi**. P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5, va P2X7 turdagi retseptorlar mavjud. P2X7 retseptori juda muhim bo‘lib, u **makrofaglarining polarizatsiyasini** boshqaradi, yallig‘lanishni kuchaytiradi va **hujayra apoptozini** qo‘llab-quvvatlaydi [13, B. 617-623].

- **P2X7 retseptori:** Bu retseptor ATP bilan bog‘lanib, **hujayra membranasida ion oqimini** faollashtiradi, bu esa yallig‘lanishning kuchayishiga olib keladi. P2X7 retseptori yallig‘lanish kasalliklarida muhim rol o‘ynaydi va turli kasalliklarda (masalan, **autoimmun kasalliklar, surunkali yallig‘lanish** va **rak**) faollashadi.

- **P2Y retseptorlari:** P2Y retseptorlari ATP, ADP, UTP va boshqa nukleotidlar bilan bog‘lanadi va **G-protein orqali signalizatsiyani** boshqaradi. P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11 va P2Y12 kabi turdagi retseptorlar mavjud. P2Y retseptorlari hujayra proliferatsiyasini, **yallig‘lanishni** va **hujayra migratsiyasini** modulyatsiya qilishda ishtirok etadi [13, B. 617-623].

-

- **P2Y2 retseptori:** ATP va UTP ning P2Y2 retseptori orqali faollashuvi yallig‘lanishni boshqaradi, makrofaglarining migratsiyasini va proliferatsiyasini rag‘batlantiradi [28, B. 535-552].

- **P2Y12 retseptori:** Bu retseptor qon tomirlarida **qon quyish** va **trombositlar agregatsiyasini** boshqaradi, shuningdek, ateroskleroz va boshqa yurak-qon tomir kasalliklarida ishtirok etadi.

1.2.3. Purinergik retseptorlar va klinik ahamiyati

Purinerjik retseptorlar turli kasalliklar va patologik holatlarda muhim ahamiyatga ega. Ular yallig‘lanish, yurak-qon tomir kasalliklari, autoimmun kasalliklar, infeksiyalar va onkologiya sohalarida samarali davolash metodlarini ishlab chiqishda markaziy rol o‘ynaydi.

- **Onkologiya:** P2X7 retseptori tumor mikromuhitida tumor hujayralarining proliferatsiyasini rag‘batlantirishi mumkin. P2X7 retseptorining inhibitori tumorlarning o‘shiga qarshi samarali bo‘lishi mumkin [71, B. 49-61].

- **Autoimmun kasalliklar:** Adenozin A2A retseptori orqali yallig‘lanishni kamaytirish va immun tizimini boshqarish mumkin, bu esa autoimmun kasalliklarning oldini olishda yordam beradi.

- **Yurak-qon tomir kasalliklari:** Purinerjik retseptorlar orqali qon tomirlarning kengayishi va qon quyish jarayonlarini boshqarish mumkin. Bu retseptorlar yangi dori vositalarini ishlab chiqishda yordam beradi [28, B.535-552].

- Purinerjik retseptorlar biologik tizimlarda turli muhim jarayonlarni boshqaradi. P1 va P2 retseptorlari, o‘z navbatida, adenozin va ATP orqali yallig‘lanish, hujayra proliferatsiyasi, to‘qima regeneratsiyasi va immun javoblarni tartibga soladi. Purinerjik signalizatsiya va uning klinik ahamiyati turli kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlar yaratadi [13, B. 617-623;28, B. 535-552;39, B. 759-770;71, B. 177-187].

1.3. Purinerjik signalizatsiya yo‘llari

Purinerjik signalizatsiya — bu purin birikmalari, xususan ATP, adenozin va ularning tuzilmalarining hujayra ichidagi signalizatsiya jarayonlarini boshqarishda ishtirok etishidir. Purinerjik signalizatsiya hujayra faoliyatining turli jarayonlarini, jumladan, yallig‘lanish, hujayra proliferatsiyasi, hujayra migratsiyasi, energiya balansini tartibga solish va immun javoblarni modulyatsiya qilishda markaziy rol o‘ynaydi. Purinerjik signalizatsiya ikki asosiy yo‘l orqali amalga oshiriladi: **ion**

kanallari orqali va **G-protein orqali**. Har bir yoʻlning oʻziga xos mexanizmi va biologik ahamiyati mavjud.

Purinerjik retseptorlar orqali uzatiladigan signallar quyidagi asosiy yoʻllar orqali amalga oshadi:

- **P2X retseptorlar** orqali Ca^{2+} influx $\rightarrow$ **NF- κ B** va **MAPK** yoʻllarining faollashuvi
- **P2Y retseptorlar** orqali $\text{Gq/11} \rightarrow$ **IP3/DAG** $\rightarrow$ hujayra ichidagi kaltsiyning ortishi
- **P1 retseptorlar** orqali Gi/Gs oqsillar $\rightarrow$ **cAMP** miqdorining oʻzgarishi $\rightarrow$ **PKA** faollashuvi

Bu yoʻllar immun javob, hujayra koʻpayishi, differensiallanish va yalligʻlanish darajasini boshqaradi.

1.3.1. ATP va adenozin: Signalizatsiyaning boshlanishi

Purinerjik signalizatsiyaning boshlanishi ATP yoki adenozinning purinerjik retseptorlarga bogʻlanishi bilan yuzaga keladi. ATP asosan **P2 retseptorlari** orqali faollashadi, adenozin esa **P1 retseptorlari** orqali signalizatsiyani boshlaydi.

- **ATP:** ATP ning purinerjik retseptorlarga bogʻlanishi orqali signalizatsiya boshlanadi. ATP, asosan, **P2X** va **P2Y** retseptorlarida taʼsir qiladi. P2X retseptorlari ion kanallari orqali faoliyat koʻrsatadi, ATP ning bu retseptorlar bilan bogʻlanishi ion oqimlarini boshqaradi. P2Y retseptorlari esa G-protein orqali signalizatsiyani faollashtiradi.
- **Adenozin:** Adenozin, ayniqsa A1, A2A, A2B, A3 retseptorlari orqali hujayra ichidagi signalizatsiya yoʻllarini boshqaradi. Adenozin, P1 retseptorlari orqali faollashganda, cAMP darajasini pasaytiradi va hujayra faoliyatini modulyatsiya qiladi.

1.3.2. P2X retseptorlari orqali signalizatsiya

P2X retseptorlari ATP ning ion kanallari orqali faollashishi natijasida signalizatsiya jarayoni boshlanadi. Bu retseptorlar hujayra membranasida ion kanallari sifatida faoliyat ko'rsatadi va ATP bilan bog'lanishi orqali ion oqimlarini boshqaradi. P2X retseptorlari, ayniqsa P2X7 retseptori, yallig'lanish va hujayra proliferatsiyasini boshqarish uchun muhimdir.

- **P2X7 retseptori:** Bu retseptor, ATP ning yuqori konsentratsiyasiga javoban, hujayra membranasida ion oqimlarini kuchaytiradi, bu esa **yallig'lanish** jarayonlarini kuchaytiradi va hujayra apoptozini rag'batlantiradi. P2X7 ning faollashuvi makrofaglarning polarizatsiyasini, shuningdek, kasallik holatlarini, xususan, surunkali yallig'lanish va autoimmun kasalliklarni boshqarish uchun muhim ahamiyatga ega [14, B. 727-740].

1.3.3. P2Y retseptorlari orqali signalizatsiya

P2Y retseptorlari ATP, ADP va boshqa purin birikmalari bilan bog'lanib, G-protein orqali signalizatsiyani faollashtiradi. P2Y retseptorlari hujayra ichidagi ikkinchi messengerlarni (masalan, cAMP, cGMP va Ca^{2+} ionlarini) nazorat qilish orqali hujayra faoliyatini tartibga soladi. P2Y retseptorlari, ayniqsa P2Y2 va P2Y12, yallig'lanish, hujayra proliferatsiyasi va hujayra migratsiyasini boshqarishda muhim rol o'ynaydi.

- **P2Y2 retseptori:** ATP va UTP ning P2Y2 retseptori orqali faollashuvi, yallig'lanishning boshqarilishi va hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi. P2Y2 ning faollashuvi shuningdek, hujayra migratsiyasini va to'qima regeneratsiyasini tezlashtiradi [28, B. 535-552].
- **P2Y12 retseptori:** P2Y12 retseptori asosan qon tomirlarida faoliyat ko'rsatadi va trombositlarning agregatsiyasini boshqaradi. Bu retseptor orqali signalizatsiya qon quyish va qon tomirlarining kengayishini tartibga soladi, shuningdek, yurak-qon tomir kasalliklarida muhim rol o'ynaydi [14, B. 727-740].

1.3.4. P1 retseptorlari orqali signalizatsiya

P1 retseptorlari adenozin bilan bog‘lanib, G-protein orqali signalizatsiyani faollashtiradi. Adenozin P1 retseptorlari orqali signalizatsiya jarayonlari, asosan, yallig‘lanishning kamayishi va hujayra proliferatsiyasining boshqarilishi bilan bog‘liq. Adenozin retseptorlari, xususan A1, A2A, A2B va A3, hujayra ichidagi cAMP va Ca^{2+} darajasini modulyatsiya qiladi, bu esa immun tizimining va yallig‘lanishning boshqarilishiga yordam beradi.

- **A1 retseptori:** A1 retseptori orqali faollashganda, adenozin yallig‘lanishni kamaytiradi va yurak faoliyatini tartibga soladi. A1 retseptori orqali signalizatsiya, cAMP darajasini pasaytirish va Ca^{2+} darajasini oshirish orqali yallig‘lanishning kamayishiga yordam beradi [39, B. 759-770].

- **A2A retseptori:** A2A retseptori orqali faollashish, yallig‘lanishni kamaytirish va immunosupressiv ta’sirni kuchaytiradi. A2A retseptori yallig‘lanish jarayonlarida eng muhim rol o‘ynaydi, chunki u makrofaglarning polarizatsiyasini M2 tipiga o‘zgartiradi, bu esa immun tizimining reaksiyasini kamaytiradi [39, B. 759-770].

1.3.5. Ikkinchi messengerlar orqali signalizatsiya

Purinerjik signalizatsiya ko‘plab ikkinchi messengerlarni faollashtiradi. Bu messengerlar, masalan, **cAMP**, **cGMP**, Ca^{2+} , va **IP3** (inositol trifosfat) signalizatsiya yo‘llarini boshqarish orqali hujayra faoliyatini modulyatsiya qiladi. Adenozin P1 retseptorlari orqali cAMP darajasini kamaytiradi, ATP esa P2Y retseptorlari orqali cAMP va cGMP darajasini oshirishi mumkin.

- **cAMP (cyclic AMP):** Adenozin A2A retseptori orqali faollashganida, cAMP darajasi oshadi, bu esa hujayra proliferatsiyasini va yallig‘lanishni boshqarishda ishtirok etadi [28, B. 535-552].

- **Ca^{2+} :** P2X va P2Y retseptorlari orqali faollashganda, Ca^{2+} oqimlari o‘zgargan holda hujayra ichidagi signalizatsiya faollashadi. Ca^{2+} ionlari, ayniqsa, yallig‘lanish va hujayra proliferatsiyasi jarayonlarida muhim rol o‘ynaydi.

Purinerjik signalizatsiya yo'llari ATP va adenozin kabi purin birikmalarining purinerjik retseptorlarga bog'lanishi orqali amalga oshadi. Bu signalizatsiya jarayonlari yallig'lanish, hujayra proliferatsiyasi, hujayra migratsiyasi, to'qima regeneratsiyasi va immun javoblarni boshqarish uchun muhim ahamiyatga ega. P2X va P2Y retseptorlari, shuningdek, P1 retseptorlari orqali faollashuvchi signalizatsiya yo'llari biologik tizimlarda turli patologik holatlar, masalan, yallig'lanish kasalliklari va onkologik jarayonlar uchun yangi davolash imkoniyatlarini taqdim etadi [14, B. 727-740;28, B. 535-552;39, B. 759-770].

1.4. Purinerjik retseptorlar ekspressiyasi va differensial roli

Purinerjik retseptorlar, ATP, adenozin va boshqa purin birikmalariga javoban hujayra ichidagi signalizatsiyani boshqaradi. Ularning ekspressiyasi, ya'ni hujayralarda ifodalash darajasi, turli biologik jarayonlarni tartibga solish uchun juda muhim ahamiyatga ega. Purinerjik retseptorlarning differensial ekspressiyasi va ularning turli hujayra turlari, shu jumladan makrofaglar, fibroblastlar, endotelial hujayralar va immun tizimi hujayralari (T-hujayralar, B-hujayralar, dendritik hujayralar) tomonidan boshqariladigan signalizatsiya mexanizmlari organizmdagi turli fiziologik va patologik holatlarni tartibga solishda muhim rol o'ynaydi.

1.4.1. Purinerjik retseptorlar va ularning ekspressiyasi

Purinerjik retseptorlarning ekspressiyasi hujayraning turlariga, uning joylashuvi va funktsional holatiga qarab o'zgaradi. Masalan, makrofaglar, T-hujayralar, neyronlar, endotelial hujayralar va boshqa turli hujayralar purinerjik retseptorlarni har xil darajada ifodalashadi. Ularning ekspressiyasi, ayniqsa, yallig'lanish, infeksiya, jarohat va onkologik jarayonlarda o'zgarishi mumkin.

- **Makrofaglar:** Makrofaglar, o'zining immun tizimidagi muhim rolini inobatga olgan holda, purinergik retseptorlarni ifodalashadi. Bu retseptorlarning ekspressiyasi makrofaglarning polarizatsiyasi, yallig'lanish javoblari va to'qima regeneratsiyasiga ta'sir qiladi. Masalan, **P2X7** retseptori makrofaglar tomonidan yuqori darajada ifodalanadi va uning faollashuvi yallig'lanishning kuchayishiga va hujayra apoptozining keltirib chiqarilishiga olib keladi. **A2A** va **A2B** adenozin retseptorlari esa makrofaglarning M2 tipiga poliarizatsiyasini qo'llab-quvvatlaydi, bu esa yallig'lanishni kamaytiradi va immunosupressiv ta'sirni kuchaytiradi [39, B. 759-770].

- **T-hujayralar:** T-hujayralar, xususan, **A2A** va **A2B** retseptorlari orqali, immun javoblarni boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Adenozin **A2A** retseptori T-hujayralarning yallig'lanish reaksiyalarini kamaytirish va immunosupressiv ta'sirini kuchaytirish uchun ishlaydi. Shuningdek, ATP ni ifodalovchi **P2X4** va **P2X7** retseptorlari T-hujayralarning proliferatsiyasini va yallig'lanish jarayonlarini boshqarishda ishtirok etadi [39, B. 759-770].

- **Fibroblastlar:** Fibroblastlar yallig'lanish va jarohat paytida purinergik retseptorlar orqali to'qima regeneratsiyasini boshqaradi. **P2Y** va **P2X** retseptorlari fibroblastlar tomonidan ifodalanadi va ular hujayra proliferatsiyasini, migratsiyasini va kollagen ishlab chiqarishni boshqaradi.

1.4.2. Purinergik retseptorlarning differensial roli

Purinergik retseptorlar turli hujayra turlarida va organizmning turli bo'g'inlarida turli xil biologik jarayonlarni boshqaradi. Ularning funksional roli yallig'lanish, hujayra proliferatsiyasi, apoptoz, migratsiya va immun javoblarni modulyatsiya qilishga qaratilgan.

- **Yallig'lanish va immun javoblar:** Purinergik retseptorlar, ayniqsa, ATP va adenozinning hujayralarga ta'siri orqali yallig'lanishning boshqarilishiga katta ta'sir ko'rsatadi. **P2X7 retseptori**, yallig'lanishni kuchaytirish va hujayra apoptozini keltirib chiqarish orqali muhim rol o'ynaydi. Aksincha, **A2A** va **A2B adenozin retseptorlari** yallig'lanishni

kamaytirish va immunosuppressiv ta'sir ko'rsatish orqali yallig'lanish jarayonlarini boshqaradi [39, B. 759-770]

- **Hujayra proliferatsiyasi va migratsiya:** Purinergik retseptorlar hujayra proliferatsiyasini va migratsiyasini modulyatsiya qiladi, bu jarayonlar jarohatlarni tiklash va to'qima regeneratsiyasida muhim ahamiyatga ega. **P2Y2 retseptori** fibroblastlar va endotelial hujayralarda hujayra proliferatsiyasini qo'llab-quvvatlaydi, shuningdek, yallig'lanish va regeneratsiyani boshqaradi. **P2X4 retseptori** hujayra migratsiyasini kuchaytiradi va hujayra proliferatsiyasini rag'batlantiradi [28, B. 535-552].

- **Tumor mikromuhiti va onkologiya:** Purinergik retseptorlarning ekspressiyasi tumor mikromuhitida ham muhim rol o'ynaydi. **P2X7 retseptori** tumoral hujayralarda yuqori darajada ifodalangan va uning faollashuvi tumor o'sishini rag'batlantirishi mumkin. **Adenozin A2A retseptorlari** esa immun tizimining tumor hujayralariga qarshi reaksiya qilishini kamaytiradi, bu esa tumorning himoya mexanizmlarini kuchaytiradi. Shuning uchun, purinergik retseptorlar inhibitori tumorlarni davolashda potentsial strategiya sifatida ko'rib chiqiladi [71, B. 49-61].

1.4.3. Purinergik retseptorlarning klinik va biologik ahamiyati

Purinergik retseptorlar ekspressiyasining o'zgarishi turli kasalliklarning rivojlanishida va davolanishida muhim rol o'ynaydi. Masalan, yallig'lanish kasalliklari, surunkali yallig'lanish, autoimmun kasalliklar va onkologik jarayonlarda purinergik signalizatsiyaning noxush ta'siri bo'lishi mumkin. Shu sababli, purinergik retseptorlarning ekspressiyasini boshqarish, yangi terapevtik yondashuvlarni yaratish imkonini beradi.

- **Autoimmun kasalliklar:** Purinergik retseptorlar orqali adenozinning immunosuppressiv ta'siri, masalan, **A2A** va **A2B** retseptorlarining faollashuvi, autoimmun kasalliklarning oldini olish yoki davolashda qo'llanilishi mumkin.

- **Onkologiya: P2X7 va A2A** retseptorlari tumor mikromuhitida tumor hujayralarining proliferatsiyasini boshqaradi, shuning uchun ularning inhibitori tumor davolashda samarali bo‘lishi mumkin.

Purinerjik retseptorlar ekspressiyasi va ularning differensial roli biologik jarayonlarni boshqarish uchun juda muhimdir. Purinerjik signalizatsiyaning hujayra turlariga qarab farqlanishi, yallig‘lanish, hujayra proliferatsiyasi, to‘qima regeneratsiyasi va tumor jarayonlarini boshqarish uchun asosiy mexanizmlardan biridir. Purinerjik retseptorlarning ekspressiyasini modulyatsiya qilish klinik va terapevtik ahamiyatga ega bo‘lib, yangi dori vositalarini ishlab chiqishda yordam beradi. [28, B. 535-552;39, B. 759-770;71, B. 49-61].

1.5. Biologik va klinik ahamiyati

Purinerjik signalizatsiya va uning retseptorlari biologik tizimlarning ko‘plab muhim jarayonlarida, shu jumladan yallig‘lanish, hujayra proliferatsiyasi, apoptoz va immun javoblarni boshqarishda markaziy rol o‘ynaydi. Ularning klinik ahamiyati, ayniqsa, surunkali kasalliklar, autoimmun holatlar, yallig‘lanish, onkologik jarayonlar va infeksiyalar kabi patologik holatlar doirasida juda katta. Purinerjik retseptorlar nafaqat immun tizimining va hujayra faoliyatining modulyatsiyasida, balki ko‘plab kasalliklarni davolashda yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqish uchun imkoniyat yaratadi.

1.5.1. Purinerjik signalizatsiyaning biologik ahamiyati

Purinerjik signalizatsiya biologik tizimlarda bir nechta asosiy jarayonlarni boshqaradi, shu jumladan:

- **Yallig‘lanish va immun javoblar:** Purinerjik retseptorlar immun tizimining faoliyatini modulyatsiya qiladi. ATP va adenzin signalizatsiyasi hujayra proliferatsiyasini boshqaradi va immun javoblarni shakllantiradi. Masalan, **P2X7** retseptori makrofaglarning polarizatsiyasini boshqarib, yallig‘lanishni kuchaytiradi va hujayra apoptozini keltirib chiqaradi. Aksincha, **A2A** va **A2B adenzin retseptorlari** immunosupressiv ta’sir

ko'rsatadi va yallig'lanishni kamaytiradi [39, B. 759-770]. Bu jarayonlar yallig'lanish kasalliklarini, surunkali kasalliklarni va autoimmun holatlarni boshqarishda muhim ahamiyatga ega.

- **Hujayra proliferatsiyasi va migratsiya:** purinergik signalizatsiya hujayra proliferatsiyasi va migratsiyasini boshqaradi. **P2X4** va **P2Y2** retseptorlari hujayra proliferatsiyasini va migratsiyasini modulyatsiya qilib, jarohatlar va to'qima regeneratsiyasini tezlashtiradi. Bu retseptorlar fibroblastlar va endotelial hujayralarda ifodalangan bo'lib, yallig'lanish va regeneratsiya jarayonlarini boshqaradi [28, B. 535-552].

- **Apoptoz va to'qima regeneratsiyasi:** Purinergik retseptorlarning faollashuvi apoptozni boshqaradi. **P2X7 retseptori** yuqori ATP konsentratsiyasiga javoban hujayra apoptozini keltirib chiqarishi mumkin, bu esa yallig'lanish va hujayra o'limi jarayonlarida muhim rol o'ynaydi [13, B. 617-623]. Boshqa tomondan, adenosin retseptorlari, masalan, **A2A**, regeneratsiya jarayonlarini qo'llab-quvvatlaydi va hujayra omonatligini saqlashga yordam beradi.

1.5.2. Purinergik signalizatsiyaning klinik ahamiyati

Purinergik retseptorlarning biologik ahamiyati, ayniqsa, turli patologik holatlarda klinik davolash yondashuvlarini ishlab chiqishda o'z aksini topadi. Purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilish orqali yallig'lanish, onkologik kasalliklar, autoimmun kasalliklar va surunkali infeksiyalarni davolash uchun yangi dori vositalari yaratilmoqda.

- **Yallig'lanish kasalliklari:** Purinergik retseptorlar, ayniqsa **P2X7** va **A2A** retseptorlari yallig'lanish jarayonlarini modulyatsiya qiladi. **P2X7 retseptori** yallig'lanishning kuchayishiga olib kelishi mumkin, shu sababli uni inhibe qilish surunkali yallig'lanish kasalliklari, masalan, reumatoid artrit va inflamator kasalliklar uchun yangi davolash yondashuvi sifatida qaralmoqda. Aksincha, **A2A** va **A2B** adenosin retseptorlari yallig'lanishni kamaytirishi mumkin, bu esa autoimmun kasalliklar, masalan, lupus va

multiple sklerozda samarali davolash imkoniyatlarini yaratadi [39, B. 759-770].

- **Onkologiya:** Purinergik retseptorlar, xususan **P2X7** va **A2A** retseptorlari tumor mikromuhitida, tumor hujayralarining proliferatsiyasini va yallig‘lanish jarayonlarini boshqarishda muhim rol o‘ynaydi. **P2X7 retseptori** tumor o‘rishini qo‘llab-quvvatlashi mumkin, shuning uchun uning inhibitori tumor davolashda yangi strategiya sifatida ishlab chiqilmoqda. **Adenozin A2A retseptori** esa immunosuppressiv ta’sir ko‘rsatib, tumor hujayralarining immun hujumdan himoyalinishiga yordam beradi. Tumor mikromuhitidagi adenozin va ATP ning rolini tushunish, yangi onkologik dori vositalarini yaratish imkoniyatlarini ochadi [71, B. 49-61].

- **Infektsiyalar:** Purinergik retseptorlar infektsiyalarga javob berishda ham muhim rol o‘ynaydi. **P2X7 retseptori** patogenlarni yo‘q qilish jarayonida ishtirok etadi va hujayra apoptozini rag‘batlantiradi, bu esa infektsiyaga qarshi himoya reaksiyasini kuchaytiradi. Biroq, purinergik signalizatsiyaning faollashuvi infektsiyalarni boshqarishda ham ikki tomonlama ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Masalan, adenozin retseptorlari infeksiya jarayonlarda yallig‘lanishni kamaytirish orqali zararli ta’sirlarni kamaytirishi mumkin [14, B. 727-740].

- **Nevrologik Kasalliklar:** Purinergik signalizatsiya, ayniqsa, **A1** va **A2A** adenozin retseptorlari, markaziy nerv tizimida hujayra signalizatsiyasini boshqaradi. Ular neyrodegenerativ kasalliklar, masalan, Parkinson kasalligi va Alzheimer kasalligi kabi holatlarda muhim rol o‘ynaydi. Adenozin A2A retseptorlarini bloklash, Parkinson kasalligi kabi kasalliklarda simptomlarni yengillashtirishi mumkin [28, B. 535-553].

1.5.3. Purinergik retseptorlar va terapiya

Purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilish orqali ko‘plab kasalliklarni davolash uchun yangi terapiyalar ishlab chiqilmoqda. Masalan, **P2X7** retseptorlarining

antagonisti, **A2A** retseptorlarining agonisti va purinergik signalizatsiyani boshqaruvchi boshqa dori vositalari klinik tadqiqotlarda muvaffaqiyat qozonmoqda.

- **P2X7 antagonisti:** Yallig‘lanish kasalliklari va autoimmun holatlarida P2X7 retseptorining inhibitori muvaffaqiyatli ishlashni ko‘rsatgan. Bu dori vositalari surunkali yallig‘lanish kasalliklarida yangi davolash yondashuvlari sifatida ko‘rilmoqda.
- **A2A retseptori agonisti:** Adenozin A2A retseptorining faollashishi immunosupressiv ta’sir ko‘rsatadi, shuning uchun bu molekulalar autoimmun kasalliklar va transplantatsiya jarayonlarini boshqarishda qo‘llanilishi mumkin.

Purinergik signalizatsiya biologik va klinik jihatdan katta ahamiyatga ega. Purinergik retseptorlarning rolini tushunish va ularni modulyatsiya qilish, yallig‘lanish, onkologiya, nevrologik kasalliklar va infeksiyalarni davolashda yangi imkoniyatlar yaratadi. Bu sohada olib borilayotgan tadqiqotlar, dori vositalarini ishlab chiqishda va klinik amaliyotga joriy etishda yangi yondashuvlarni taqdim etadi. [13, B. 617-623;28, B. 535-552;39, B. 759-770;71, B. 49-61].

2-bob. Makrofaglar: kelib chiqishi, funksiyasi va proliferatsiyasi

Makrofaglar — bu immun tizimining muhim hujayralaridan biri bo‘lib, ularning asosiy roli organizmni zararlantiruvchi omillardan himoya qilish, yallig‘lanish

jarayonlarini boshqarish va to'qima regeneratsiyasiga yordam berishdir. Ular yallig'lanish, infeksiya va jarohat paytida faol bo'lib, hujayra ichidagi fagotsitoz jarayonlari orqali patogenlarni yo'q qiladi va shuningdek, immun javoblarni boshqaradi. Ushbu bobda makrofaglarning kelib chiqishi, asosiy funksiyalari va proliferatsiya jarayonlari haqida batafsil ma'lumot beriladi.

2.1. Makrofaglarning kelib chiqishi

Makrofaglar — bu ko'plab organizmlar, jumladan, insonlarda mavjud bo'lgan immun tizimining hujayralaridir. Ular asosan qon oqimi orqali organizmga tarqaladi va shuningdek, to'qimalarda turli xil yallig'lanish yoki regeneratsiya jarayonlariga ishtirok etadi. Makrofaglarning kelib chiqishi asosan **myeloid** hujayra tiplariga asoslanadi.

- **Birinchi kelib chiqish manbai:** Makrofaglar ko'pincha, suyak iligi (bone marrow)da hosil bo'ladi, ular **monositlar** deb ataladigan prekursoridan rivojlanadi. Monositlar suyak iligida ishlab chiqilib, qon orqali to'qimalarga ko'chib borib, u yerda makrofaglarga aylanishadi.
- **Makrofaglarning differensiallasuvi:** Monositlar to'qimalarga yetib borgach, ular turli xil signallar ta'sirida **M1** va **M2** turlarga ajralib, polarizatsiya jarayonlarini boshlaydi. M1 tip makrofaglar asosan yallig'lanish va patogenlarga qarshi javob beradi, M2 tip esa yallig'lanishni kamaytirish va to'qima regeneratsiyasini qo'llab-quvvatlash uchun mo'ljallangan [36, B. 953-964].
- **Yangi tadqiqotlar:** Shuningdek, so'nggi tadqiqotlar makrofaglarning kelib chiqishining yanada murakkabligini ko'rsatmoqda, masalan, to'qima-spetsifik makrofaglar, masalan, miya yoki o'pka makrofaglari, o'ziga xos lokal manbalaridan kelib chiqishi mumkin [31, B. 20-25].

2.2. Makrofaglarning asosiy funksiyalari

Makrofaglar organizmda bir nechta muhim funksiyalarni bajaradi:

- **Fagotsitoz:** Makrofaglar, yallig‘lanish yoki infektsiya holatida, patogenlarni yoki o‘lik hujayralarni tanib olib, ularni fagotsitoz (yemish) orqali yo‘q qiladi. Bu jarayon makrofaglarning asosiy himoya mexanizmidir.
- **Immun javobni boshqarish:** Makrofaglar yallig‘lanish jarayonlarini boshqaradi. Ular proinflamator sitokinlar (masalan, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) va antiinflamator sitokinlar (masalan, IL-10) ishlab chiqarib, immun javoblarni modulyatsiya qiladi. M1 tip makrofaglar proinflamator sitokinlar ishlab chiqaradi, M2 tip makrofaglar esa yallig‘lanishni kamaytiradi va regeneratsiyani qo‘llab-quvvatlaydi.
- **Antigen taqdimoti:** Makrofaglar shuningdek, antigenni T-hujayralariga taqdim etish orqali, immun javoblarni faollashtiradi. Ular dendritik hujayralar bilan birga antigenni tanib, organizmni zararlanuvchi omillarga qarshi himoya qiladi.
- **To‘qima regeneratsiyasi va remodelling:** Makrofaglar to‘qima shikastlanishiga javoban regeneratsiya jarayonlarini qo‘llab-quvvatlash uchun M2 tipda faoliyat ko‘rsatadi. M2 makrofaglar kollagen va boshqa matritsalarini ishlab chiqib, jarohatlarni tiklash va shikastlangan to‘qimalarni remodellashtirishga yordam beradi [60, B. 6-13].

2.3. Makrofaglarning proliferatsiyasi

Makrofaglar proliferatsiyasi — bu organizmda yallig‘lanish yoki regeneratsiya jarayonlarida muhim ahamiyatga ega bo‘lgan jarayonlardan biridir. Makrofaglarning proliferatsiyasi, odatda, ular to‘qimaga yetib borgach, lokal va umumiy signallar ta‘sirida sodir bo‘ladi. Bu jarayonni boshqaradigan asosiy mexanizmlar quyidagilar:

- **Yallig‘lanish va citokinlar:** Yallig‘lanish holatida, yallig‘lanish sitokinlari (masalan, IL-4 , IL-13 , GM-CSF) va ko‘plab boshqa omillar makrofaglarning proliferatsiyasini rag‘batlantiradi. Makrofaglarning proliferatsiyasi yallig‘lanishning birinchi bosqichida va to‘qima regeneratsiyasi uchun muhimdir.

- **Signalizatsiya yo'llari:** Makrofaglarning proliferatsiyasini boshqaradigan asosiy signalizatsiya yo'llari **PI3K/Akt** va **MAPK** yo'llaridir. Bu yo'llar, shuningdek, makrofaglarning hayotiyligini, proliferatsiyasini va hujayra faolligini boshqaradi.

- **Purinerjik signalizatsiya:** Purinerjik retseptorlar, xususan **P2X7** va **A2A** retseptorlari, makrofaglar proliferatsiyasini va polarizatsiyasini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. ATP va adenozin retseptorlari orqali signal berish, makrofaglarning proliferatsiyasini va yallig'lanishga javobni modulyatsiya qiladi [39, B. 759-770].

- **Makrofaglar va regeneratsiya:** M2 tip makrofaglar, regeneratsiya jarayonlarini qo'llab-quvvatlashda ishtirok etadi va shikastlangan to'qimalarda proliferatsiyani rag'batlantiradi. Bu jarayon shuningdek, kollagen va boshqa to'qima matritsalarini ishlab chiqish orqali to'qima remodellashtirishni ta'minlaydi.

2.4. Makrofaglar proliferatsiyasini boshqarish mexanizmlari

Makrofaglar proliferatsiyasini boshqarish uchun turli xil molekulyar mexanizmlar mavjud, ularning ayrimlari quyidagilardan iborat:

- **Citokinlar va faktorlar:** Sitokinlar, masalan, **GM-CSF** (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) va **M-CSF** (macrophage colony-stimulating factor), makrofaglarning proliferatsiyasini rag'batlantiradi. Bu faktorlar, ko'pincha yallig'lanish jarayonlarida yoki shikastlanish joylarida ishlab chiqariladi va makrofaglarning ko'payishini boshqaradi.

- **Purinerjik retseptorlar:** **P2X7** retseptori yuqori ATP konsentratsiyasiga javoban makrofaglarning proliferatsiyasini boshqaradi. ATP signalizatsiyasi, shuningdek, hujayra o'limi yoki proliferatsiyaning boshlanishiga olib kelishi mumkin [14, B. 727-740].

- **Proliferatsiya va polarizatsiya:** M1 va M2 tip makrofaglar o'rtasidagi farqlar, yallig'lanish va regeneratsiya jarayonlarini boshqarishdagi muhim rol o'ynaydi. M1 tipda makrofaglar yallig'lanishni kuchaytiradi, M2 tip esa

regeneratsiyani qo'llab-quvvatlaydi. Bu polarizatsiya va proliferatsiya jarayonlarini boshqarish uchun zarurdir [60, B. 6-13].

Makrofaglar organizmda bir qator muhim biologik funksiyalarni bajaradi, jumladan yallig'lanish, immun javob, fagotsitoz va regeneratsiya. Ularning kelib chiqishi suyak iligidan boshlanadi, lekin ularning differensiallashuvi va polarizatsiyasi to'qima va kasallik holatiga qarab farqlanadi. Makrofaglarining proliferatsiyasi, asosan, yallig'lanish, sitokinlar va purinergik signalizatsiya orqali boshqariladi, bu esa ularning regeneratsiya va yallig'lanishga javob berish qobiliyatini ta'minlaydi. [14, B. 727-740;36, B. 953-964;31, B. 20-25].

2.5. Makrofaglar proliferatsiyasining fiziologik va patologik ahamiyati

Makrofaglar proliferatsiyasi organizmdagi turli xil fiziologik va patologik jarayonlarni boshqarishda muhim ahamiyatga ega. Makrofaglar nafaqat yallig'lanish va infektsiyalarga javob berishda ishtirok etadi, balki to'qima regeneratsiyasi va shikastlanishlarni tuzatish kabi jarayonlarni ham qo'llab-quvvatlaydi. Ushbu bo'limda makrofaglar proliferatsiyasining fiziologik va patologik ahamiyati haqida batafsil ma'lumot beriladi.

2.5.1. Fiziologik ahamiyati

Makrofaglar proliferatsiyasi fiziologik jarayonlarda organizmning normal ishlashini ta'minlash uchun zarurdir. Ularning proliferatsiyasi quyidagi holatlarda muhim ahamiyatga ega:

- **Yallig'lanish va immun javoblar:** Makrofaglar, o'z vazifalarini bajarish uchun tez-tez proliferatsiya qiladilar. Yallig'lanish jarayonida, masalan, infektsiyalar yoki jarohatlar paytida, makrofaglar ko'payadi va yallig'lanishni boshqarish uchun zarur bo'lgan sitokinlarni ishlab chiqaradi. Makrofaglar proliferatsiyasi immun tizimi uchun zarur bo'lib, patogenlarni yo'q qilish va shikastlangan to'qimalarni tiklashda ishtirok etadi.
- **To'qima regeneratsiyasi va shikastlanishlar:** Makrofaglar proliferatsiyasi to'qima regeneratsiyasi uchun muhimdir. Shikastlanish yoki jarohat natijasida, makrofaglar proliferatsiya qilishi va to'qimalarni tiklashga

yordam berishi kerak. M2 tip makrofaglar, o'z navbatida, yallig'lanishni kamaytirib, kollagen va boshqa matritsalarini ishlab chiqish orqali regeneratsiyani qo'llab-quvvatlaydi [60, B. 6-13].

- **Oziqlanish va homeostaz:** Makrofaglar, shuningdek, organizmdagi oziqlanishning homeostazini saqlashda ishtirok etadi. Ular o'zgaruvchan muhitga qarshi javob berish uchun proliferatsiya qilib, bir vaqtning o'zida organizmda mavjud bo'lgan patogenlar va o'lik hujayralarni yo'q qiladi.

2.5.2. Patologik ahamiyati

Makrofaglar proliferatsiyasi patologik jarayonlarda ham muhim rol o'ynaydi. Ammo, proliferatsiyaning g'ayritabiiy va nazoratsiz amalga oshishi patologik holatlarga olib kelishi mumkin. Ba'zi patologik ahamiyatli jarayonlar quyidagilardan iborat:

- **Yallig'lanishli kasalliklar:** Uzluksiz yallig'lanish va makrofaglarning proliferatsiyasi, masalan, autoimmun kasalliklar yoki surunkali yallig'lanish holatlarida (masalan, reumatoid artritis) patogenetik rol o'ynaydi. Bu holatlarda, makrofaglar va boshqa immun hujayralar doimiy ravishda proliferatsiya qilib, normal to'qima va organlarga zarar yetkazishi mumkin. Shuningdek, yallig'lanishning doimiy davom etishi, asoratlarni va to'qima shikastlanishini keltirib chiqaradi.

- **Onkologiya:** Makrofaglar proliferatsiyasi, shuningdek, saraton rivojlanishida ham muhim ahamiyatga ega. Saraton hujayralari makrofaglarni jalb qilib, o'zlarini qo'llab-quvvatlash va immun tizimidan himoya qilish uchun ularning proliferatsiyasini rag'batlantirishi mumkin. M2 tip makrofaglar, shuningdek, saratonning o'sishini qo'llab-quvvatlash, yangi qon tomirlarini hosil qilish va metastazlarning tarqalishiga yordam berishi mumkin [61, B. 2327-2335].

- **Infeksiyalar:** Infeksiyalarni tezda bartaraf etish uchun makrofaglar proliferatsiyalanadi. Biroq, ba'zi infeksiyon kasalliklar, masalan, tuberkulyoz, makrofaglar proliferatsiyasini o'z foydasiga ishlatib, o'zini himoya qilish

uchun ularni uzoq vaqt davomida faol holatda saqlashi mumkin. Bu holat makrofaglar va patogenlar o'rtasida uzluksiz yallig'lanishning davom etishiga olib keladi.

- **Fibroz:** Ba'zi hollarda, makrofaglar proliferatsiyasi patologik tarzda o'sib, to'qima fibrozining rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Fibroz jarayoni makrofaglar tomonidan chiqarilgan kollagen va boshqa ekstratsellyulyar matritsalar orqali yuzaga keladi, bu esa to'qimaning qattiqlashishi va funktsional o'zgarishlarga olib keladi. Bu holat, masalan, jigar fibrozisi yoki o'pka fibrozisida ko'rinadi.

2.5.3. Purinergik signalizatsiya va makrofaglar proliferatsiyasi

Purinergik signalizatsiya, xususan ATP va adenozin, makrofaglar proliferatsiyasini va yallig'lanishga javob berishni modulyatsiya qiladi. Purinergik retseptorlar, masalan **P2X7** va **A2A**, makrofaglar proliferatsiyasining fiziologik va patologik holatlarda muhim boshqaruvchilari bo'lishi mumkin. **P2X7** retseptori, ATP signalizatsiyasini faollashtirgan holda, makrofaglar proliferatsiyasini, yallig'lanish va o'lchovli apoptoz jarayonlarini boshqaradi [39, B. 759-770].

Makrofaglarning proliferatsiyasi organizmning fiziologik va patologik jarayonlarida muhim rol o'ynaydi.(1-jadval) Ularning proliferatsiyasi normal to'qima regeneratsiyasi, yallig'lanish jarayonlarini boshqarish va immun javoblarni kuchaytirish uchun zarurdir. Biroq, nazoratsiz proliferatsiya, masalan, surunkali yallig'lanish yoki saraton rivojlanishi kabi patologik holatlarda zararli oqibatlariga olib kelishi mumkin. Purinergik signalizatsiya va makrofaglar proliferatsiyasi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik ushbu jarayonlarni yaxshiroq tushunish va muolajalar uchun yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin. [39, B. 759-770;60, B. 6-13;61, B. 2327-2335].

1-jadval. Kasalliklarda makrofag proliferatsiyasi roli

Jarayon	Makrofag proliferatsiyasi roli
Infeksiya	Patogenlarga qarshi kuchli immun javob
Saraton	O'sma mikroatrofini qo'llab-quvvatlashi yoki bostirishi
Autoimmun kasalliklar	Kronik yallig'lanishni qo'zg'atishi
Yallig'lanish	Sitokin ishlab chiqarish va to'qima zarariga olib kelishi
To'qima tiklanishi	Fibroblastlarni faollashtirish, angiogenezni qo'llab-quvvatlash

2.6. Purinergik retseptorlar bilan bog'liq proliferatsion boshqaruv

Purinergik retseptorlar — bu ATP va adenozin kabi purin birikmalari bilan faoliyat yurituvchi hujayra membranasidagi retseptorlar bo'lib, ular makrofaglarning proliferatsiyasini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Purinergik signalizatsiya tizimi, organizmning immun javoblarini, yallig'lanishni va hujayra proliferatsiyasini modulyatsiya qilish orqali, bir nechta fiziologik va patologik jarayonlarda ishtirok etadi. Ushbu bo'limda purinergik retseptorlar va ularning makrofaglar proliferatsiyasiga ta'siri haqida batafsil ma'lumot beriladi.

2.6.1. Purinergik retseptorlar turlari va ularning roli

Purinergik retseptorlar ikki asosiy guruhga bo'linadi: **P1** (adenozin retseptorlari) va **P2** (ATP retseptorlari) turlari. Har bir guruhning o'ziga xos proliferatsion va yallig'lanishga qarshi rolini ta'minlovchi turli xil mexanizmlari mavjud.

- **P1 retseptorlari (adenozin retseptorlari):** Adenozin purinergik signalizatsiyada asosiy ro'ldir, chunki u antiinflamator va immunosuppressiv ta'sir ko'rsatadi. **A2A** va **A2B** adenozin retseptorlari, masalan, makrofaglar proliferatsiyasini kamaytirib, yallig'lanishni boshqarish va to'qima regeneratsiyasini rag'batlantirishda ishtirok etadi [39, B. 759-770]. Adenozin signalizatsiyasi, shuningdek, makrofaglarning o'zini himoya qilish va o'limini boshqarishda muhimdir.

- **P2 retseptorlari (ATP retseptorlari):** P2X va P2Y retseptorlari ATP bilan bogʻlanib, makrofaglar proliferatsiyasini va yalligʻlanishni modulyatsiya qiladi. P2X7 retseptori, ayniqsa, makrofaglarning proliferatsiyasini, fagotsitoz va yalligʻlanish javobini faollashtiradi. ATP signalizatsiyasi hujayra faolligini oshiradi va yuqori konsentratsiyadagi ATP, makrofaglar proliferatsiyasini boshlash yoki toʻxtatish jarayonlarini boshqaradi [13, B. 617-623].

2.6.2. ATP signalizatsiyasi va makrofaglar proliferatsiyasi

ATP signalizatsiyasi makrofaglarning proliferatsiyasini va yalligʻlanishga javob berishini boshqarishda muhim rol oʻynaydi. ATP, asosan, P2X7 retseptori orqali, hujayra ichidagi kalsiynning koʻtarilishiga olib keladi. Bu holat hujayra proliferatsiyasini va aktivatsiyasini kuchaytiradi. Bundan tashqari, ATP ning ortiqcha konsentratsiyasi makrofaglarning yalligʻlanish javoblarini va immun javoblarni kuchaytirishi mumkin, shu bilan birga, proinflamator sitokinlar ishlab chiqarilishiga olib keladi [27, B. 1-13].

- **P2X7 retseptori:** Bu retseptor, ATP signalizatsiyasi natijasida, makrofaglar proliferatsiyasini faollashtirishda muhim rol oʻynaydi. P2X7 retseptori orqali ATP signali, koʻplab yalligʻlanish jarayonlarini boshlaydi, shu jumladan, kasalliklar va infeksiyalar paytida hujayra koʻpayishini ragʻbatlantiradi. Shuningdek, bu retseptorning faollashuvi, apoptoz va yalligʻlanishning boshqarilishiga olib keladi.

2.6.3. Adenozin va makrofaglar proliferatsiyasi

Adenozin, ATP ning parchalanish mahsuloti sifatida, makrofaglar proliferatsiyasini boshqarish va yalligʻlanishni kamaytirishda muhim ahamiyatga ega. Adenozin, asosan A2A va A2B retseptorlari orqali, yalligʻlanishga qarshi taʼsir koʻrsatadi. Ularning faollashuvi, koʻpincha, M2 tip makrofaglarning koʻpayishini qoʻllab-quvvatlaydi va regeneratsiya jarayonlarini ragʻbatlantiradi.

- **Adenozin va M2 polarizatsiyasi:** Adenozin retseptorlari M2 tip makrofaglarining proliferatsiyasini ragʻbatlantiradi, bu esa toʻqima regeneratsiyasini qoʻllab-quvvatlaydi va yalligʻlanishni kamaytiradi. M2

makrofaglari, o'z navbatida, kollagen va boshqa matritsalarni ishlab chiqarib, to'qima remodellashtirishda ishtirok etadi [33, B. 161-167].

2.6.4. Purinergik signalizatsiya va patologik jarayonlar

Purinergik signalizatsiya, ayniqsa, ATP va adenozin bilan bog'liq retseptorlar, patologik jarayonlarda, masalan, yallig'lanishli kasalliklar, fibroz va saraton rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Ushbu signalizatsiya yo'llarining disfunktsiyasi, hujayra proliferatsiyasining nazoratsiz o'sishiga olib kelishi mumkin.

- **Saraton va purinergik signalizatsiya:** ATP signalizatsiyasining kuchayishi, saraton hujayralarining proliferatsiyasini rag'batlantirishi mumkin. **P2X7** retseptori orqali ATP signalizatsiyasi, saraton rivojlanishida makrofaglar va boshqa immun hujayralarining proliferatsiyasini qo'llab-quvvatlaydi, bu esa metastazlar va yangi qon tomirlarining hosil bo'lishiga yordam beradi [61, B. 2327-2335].

- **Autoimmun kasalliklar:** Purinergik signalizatsiyaning buzilishi, masalan, ATP ning ortiqcha ishlab chiqarilishi, autoimmun kasalliklar, masalan, reumatoid artrit kabi holatlarda makrofaglar proliferatsiyasini kuchaytirishi mumkin. Bu holat yallig'lanishni kuchaytiradi va o'lik to'qimalarni tiklashda to'siq bo'lishi mumkin.

2.6.5. Purinergik retseptorlar va terapevtik yondashuvlar

Purinergik retseptorlar, ayniqsa **P2X7** va **A2A** retseptorlari, makrofaglar proliferatsiyasini boshqarishdagi muhim mexanizmlar sifatida, terapevtik yondashuvlar uchun potentsial maqsadlarni taqdim etadi. Purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilish orqali, yallig'lanishli kasalliklar, fibroz va saraton kabi patologik jarayonlarni nazorat qilish mumkin.

- **Purinergik retseptorlarni blokirovka qilish:** **P2X7** retseptorini blokirovka qilish orqali yallig'lanishni kamaytirish va makrofaglar proliferatsiyasini nazorat qilish mumkin. Bu, ayniqsa, surunkali yallig'lanishli kasalliklarda foydali bo'lishi mumkin [73, B. 1039-1050].

- **Adenozin retseptorlari agonistlari:** **A2A** retseptorlari orqali adenozin signalini faollashtirish, regeneratsiya va to'qima remodellashtirishni qo'llab-

quvvatlashi mumkin. Adenozin retseptorlari agonistlari, shuningdek, autoimmun kasalliklarni davolashda samarali bo'lishi mumkin.

Purinerjik retseptorlar, ayniqsa ATP va adenozin bilan bog'liq retseptorlar, makrofaglar proliferatsiyasini va yallig'lanishga javob berishni boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Purinerjik signalizatsiya, hujayra proliferatsiyasini rag'batlantirish va yallig'lanishni modulyatsiya qilishda, shuningdek, patologik holatlarda, masalan, saraton yoki autoimmun kasalliklarda, qo'llanilishi mumkin. Purinerjik retseptorlarni modulyatsiya qilish, terapevtik yondashuvlar uchun yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin. [13, B. 617-623; 27, B. 1-13;33, B. 161-167;61, B. 2327-2335;73, B. 1039-1050].

3-bob. Purinerjik retseptorlarning makrofaglarga ta'siri

Purinerjik signalizatsiya tizimi, ATP va adenozin kabi purin birikmalarining retseptorlari orqali hujayralar faoliyatini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Bu signalizatsiya tizimi makrofaglar kabi immun hujayralarining faolligini va ularning

proliferatsiyasini, yallig‘lanish va to‘qima regeneratsiyasini modulyatsiya qilishda asosiy omil hisoblanadi. Ushbu bo‘limda purinergik retseptorlarning makrofaglariga ta’siri, ularning faoliyati va ularning biologik funksiyalariga qanday ta’sir qilishini ko‘rib chiqamiz.

3.1. Purinergik retseptorlar va makrofaglar

Makrofaglar, organizmdagi immun javobning markaziy hujayralaridir. Ular yallig‘lanishni boshqarish, infeksiyalarga qarshi himoya, to‘qima regeneratsiyasi va immun tizimining turli funksiyalarini amalga oshirishda ishtirok etadi. Purinergik retseptorlar, ATP va adenozin kabi purin birikmalari bilan bog‘lanib, makrofaglarning faolligini, proliferatsiyasini va polarizatsiyasini boshqaradi.

Purinergik retseptorlar ikki asosiy guruhga bo‘linadi:

- **P1 retseptorlari (adenozin retseptorlari):** Adenozin bilan faoliyat yuritadigan bu retseptorlar yallig‘lanishga qarshi va immunosupressiv ta’sir ko‘rsatadi. Adenozin retseptorlari, ayniqsa **A2A** va **A2B** retseptorlari, makrofaglar proliferatsiyasini va polarizatsiyasini nazorat qiladi, yallig‘lanishni kamaytiradi va to‘qima regeneratsiyasini rag‘batlantiradi.
- **P2 retseptorlari (ATP retseptorlari):** ATP bilan faoliyat yuritadigan **P2X** va **P2Y** retseptorlari, yallig‘lanish va makrofaglarning faoliyatini kuchaytirish, shuningdek, proliferatsiya va fagotsitoz jarayonlarini qo‘llab-quvvatlaydi. **P2X7** retseptori, ayniqsa, makrofaglarning yallig‘lanishga qarshi javoblarini va proliferatsiyasini boshqarishda muhim ahamiyatga ega.

3.2. Adenozin retseptorlarining makrofaglariga ta’siri

Adenozin, ATP ning parchalanish mahsuloti sifatida, yallig‘lanishga qarshi va immunosupressiv ta’sir ko‘rsatadi. **A2A** va **A2B** adenozin retseptorlari, makrofaglarning yallig‘lanishga qarshi ta’sirini kuchaytirish va regeneratsiya jarayonlarini rag‘batlantirishda ishtirok etadi. Bu retseptorlarning faollashuvi, makrofaglarning M2 polarizatsiyasini kuchaytiradi, bu esa yallig‘lanishni kamaytirish va to‘qima remodellashtirishni qo‘llab-quvvatlaydi.

- **A2A retseptori:** A2A adenozin retseptori, makrofaglar tomonidan chiqarilgan yallig‘lanishga qarshi sitokinlarni faollashtiradi, shuningdek, to‘qima regeneratsiyasini qo‘llab-quvvatlash uchun M2 tip makrofaglarni rag‘batlantiradi. Bu retseptorning faollashuvi, makrofaglarning yallig‘lanishni kamaytirish va immun tizimining tinchlanishiga yordam beradi [39, B. 759-770].

- **A2B retseptori:** A2B retseptori, makrofaglarning yallig‘lanishga javob berishini va to‘qima regeneratsiyasini boshqarishda yordam beradi. Bu retseptor orqali adenozin signalizatsiyasi, yallig‘lanishning erta bosqichida to‘g‘ri balansni saqlashda muhim ahamiyatga ega.

3.3. ATP retseptorlarining makrofaglarga ta’siri

ATP, purinergik signalizatsiya tizimining muhim komponentidir, va uning **P2X** va **P2Y** retseptorlari orqali faollashuvi makrofaglarning faolligini, proliferatsiyasini va yallig‘lanishini boshqaradi. ATP signalizatsiyasining yallig‘lanishga va immun javoblarga ta’siri, ayniqsa **P2X7** retseptori orqali amalga oshiriladi.

- **P2X7 retseptori:** P2X7 retseptori, ATP bilan bog‘lanib, makrofaglarning proliferatsiyasini faollashtiradi, yallig‘lanishni kuchaytiradi va proinflamator sitokinlarni ishlab chiqaradi. Ushbu retseptorning faollashuvi, makrofaglarning fagotsitoz va yallig‘lanish javoblarini boshqarish uchun zarur bo‘lgan kuchli stimulyatsiyani beradi. Biroq, ATP ning yuqori konsentratsiyasi, **P2X7** retseptori orqali makrofaglar va boshqa immun hujayralarining nazoratsiz faollashishiga olib kelishi mumkin, bu esa yallig‘lanish va to‘qima shikastlanishini kuchaytiradi [14, B. 727-740].

- **P2Y retseptorlari:** P2Y retseptorlari, ATP signalizatsiyasining ikkinchi darajali omillari sifatida, makrofaglarning faolligini kuchaytirib, ularning yallig‘lanish javoblarini modulyatsiya qiladi. Bu retseptorlar orqali ATP signalizatsiyasi, hujayra proliferatsiyasini boshqarish, yallig‘lanishni faollashtirish va immun javoblarni qo‘llab-quvvatlashda muhimdir.

3.4. Purinergik retseptorlar va makrofaglarning polarizatsiyasi

Makrofaglarning polarizatsiyasi, yallig‘lanish jarayonlarida ularning funktsiyalarini boshqarishda muhim ahamiyatga ega. Makrofaglar, asosan, ikki turga polarizatsiya qilinadi: **M1** tip (proinflamator) va **M2** tip (antiinflamator). Purinergik signalizatsiya, ayniqsa ATP va adenozin retseptorlari orqali, makrofaglarning polarizatsiyasini modulyatsiya qiladi.

- **M1 polarizatsiyasi:** **M1** tip makrofaglar, yallig‘lanishga qarshi proinflamator sitokinlar ishlab chiqaradi va infeksiyalarni yo‘q qilish uchun faollashadi. ATP signalizatsiyasi, ayniqsa **P2X7** retseptori orqali, **M1** polarizatsiyasini kuchaytiradi va yallig‘lanish javobini faollashtiradi.
- **M2 polarizatsiyasi:** **M2** tip makrofaglar, yallig‘lanishni kamaytirib, to‘qima regeneratsiyasini qo‘llab-quvvatlaydi. Adenozin signalizatsiyasi, ayniqsa **A2A** va **A2B** retseptorlari orqali, makrofaglarning **M2** polarizatsiyasini rag‘batlantiradi, bu esa yallig‘lanishni kamaytirishga va regeneratsiya jarayonlarini qo‘llab-quvvatlashga yordam beradi.

3.5. Purinergik retseptorlarning klinik va biologik ahamiyati

Purinergik retseptorlar, ayniqsa **P2X7** va **A2A** retseptorlari, makrofaglarning faolligini, proliferatsiyasini va polarizatsiyasini boshqarishda muhim ahamiyatga ega. Ularning modulyatsiyasi, yallig‘lanishli kasalliklar, fibroz, saraton va boshqa patologik holatlarda terapevtik yondashuvlar uchun yangi imkoniyatlarni yaratishi mumkin.

- **Yallig‘lanishli kasalliklar:** Purinergik retseptorlarning faoliyatini boshqarish, yallig‘lanishli kasalliklarda, masalan, reumatoid artritda, yallig‘lanishni kamaytirish va makrofaglarning nazoratsiz faollashishini oldini olishga yordam beradi [73, B. 1039-1050].
- **Saraton:** Purinergik signalizatsiyaning manipulyatsiyasi, saraton hujayralarining proliferatsiyasini boshqarish va immun tizimini qo‘llab-quvvatlash uchun yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin.

Purinergik retseptorlar, ATP va adenozin bilan bog‘lanib, makrofaglarning faolligini, proliferatsiyasini va yallig‘lanish javoblarini boshqarishda muhim rol o‘ynaydi. Bu retseptorlarning faollashuvi, makrofaglarning polarizatsiyasini,

shuningdek, to'qima regeneratsiyasini modulyatsiya qiladi. Purinergik signalizatsiyaning klinik va biologik ahamiyati, yallig'lanishli kasalliklar, fibroz va saraton kabi patologik jarayonlarni davolashda yangi imkoniyatlarni taqdim etadi. [14, B. 727-740;73, B. 1039-1050]

3.5.1. Mikromuhit va yallig'lanishda kontekstga bog'liq ta'sir

Makrofaglar va purinergik retseptorlar o'rtasidagi o'zaro ta'sirlar, yallig'lanish jarayonida kontekstga bog'liq tarzda har xil tarzda namoyon bo'ladi. Mikromuhit, ya'ni hujayralarning joylashuvi, to'qima turi, patologik holat, va qo'shimcha omillar, purinergik signalizatsiyaning yallig'lanish javoblariga ta'sirini sezilarli darajada o'zgartirishi mumkin. Bu ta'sirlar, yallig'lanishning kuchayishi yoki kamayishi, shuningdek, to'qima shikastlanishi va tiklanishi kabi jarayonlarga qarab farq qiladi.

3.5.2. Yallig'lanishning kontekstga bog'liq xilma-xilligi

Yallig'lanish organizmdagi to'qimalar va hujayralar orasidagi o'zaro ta'sirlarning kompleks jarayonidir. Yallig'lanish ikki asosiy shaklda yuzaga kelishi mumkin:

- **O'tkir yallig'lanish:** Bu tez-tez infeksiyalar, jarohatlar yoki boshqa shikastlanishlar natijasida yuzaga keladi. O'tkir yallig'lanish jarayonida, makrofaglar tezda faollashib, **M1** tipiga polarizatsiyalanadi, bu esa proinflamator sitokinlar va to'qima shikastlanishiga olib keladi. ATP signalizatsiyasi, ayniqsa **P2X7** retseptori orqali, bu jarayonni kuchaytiradi, yallig'lanishni rag'batlantiradi va himoya javoblarini faollashtiradi.

- **Surunkali yallig'lanish:** Bu holatda, mikromuhitda uzoq muddatli yoki to'xtamaydigan stimulyatsiya mavjud. Surunkali yallig'lanish, immun tizimining doimiy faollashishi bilan xarakterlanadi. Bu holatda, makrofaglar ko'proq **M2** tipiga polarizatsiyalanadi, bu esa yallig'lanishni pasaytirishga va to'qima regeneratsiyasini rag'batlantirishga yordam beradi. Adenozin signalizatsiyasi, ayniqsa **A2A** va **A2B** retseptorlari orqali, surunkali yallig'lanishni kamaytirishga yordam beradi va remodellashtirish jarayonlarini qo'llab-quvvatlaydi.

3.5.3. Mikromuhit va yallig'lanish javobining boshqarilishi

Mikromuhitdagi omillar, masalan, to'qima tuzilishi, o'zgargan oksidatif stress darajalari, kislorod miqdori, va metabolik o'zgarishlar, purinergik signalizatsiyaning faoliyatini sezilarli darajada boshqaradi. Har bir mikromuhitning o'ziga xos shart-sharoitlari purinergik retseptorlarning faolligini, hujayralarning proliferatsiyasini va polarizatsiyasini shakllantiradi.

- **Tug'ma va o'zgargan mikromuhitda:** Yallig'lanish jarayonida, to'qimalarda kislorodning etishmasligi, yuqori darajadagi oksidatif stress va metabolik buzilishlar mavjud bo'lishi mumkin. Bu omillar, purinergik signalizatsiyani o'zgartiradi va makrofaglarning faolligini oshiradi, shu bilan birga **P2X7** va **A2A** retseptorlarining faollashishi, yallig'lanishning kuchayishi yoki kamayishiga olib kelishi mumkin. Shu bilan birga, yallig'lanishning davomiyligi va intensivligi ham mikromuhitga bog'liq ravishda o'zgaradi.

- **Tumor mikromuhiti:** Saraton kasalliklarida, makrofaglar **M2** tipiga ko'proq polarizatsiyalanadi va yallig'lanishning kamayishiga va to'qima tiklanishiga yordam beradi. Biroq, saraton mikroymuhitida, purinergik signalizatsiya ham tumorlarni qo'llab-quvvatlaydigan faollikni ko'rsatishi mumkin. Adenozinning yuqori konsentratsiyasi, **A2A** va **A2B** retseptorlari orqali, antitumor immun javobini bostiradi, shuningdek, yallig'lanishni pasaytiradi. Bu mikromuhitda purinergik signalizatsiyaning terapevtik maqsadlarda boshqarilishi, saraton kasalliklarini davolashda yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin.

3.5.4. Mikromuhitga ta'sir etuvchi omillar

Mikromuhitning yallig'lanish jarayonlariga ta'siri ko'plab biologik omillarga bog'liq. Purinergik retseptorlar va makrofaglarning faoliyatini boshqarish uchun zarur bo'lgan omillarni keltirib o'taylik:

- **Kislorod miqdori:** Kislorod etishmovchiligi, anaerob sharoitlarda, purinergik signalizatsiyani o'zgartiradi. Bu holat, makrofaglarning polarizatsiyasini, ayniqsa, **M2** tipining afzalliklarini oshirishi mumkin. Kislorodsiz muhitda, ATP va adenozin birikmalari hujayra faoliyatini

modulyatsiya qiladi, bu esa yallig‘lanishni boshqarish va to‘qima regeneratsiyasini rag‘batlantirishga yordam beradi.

- **Metabolik o‘zgarishlar:** Metabolik stress, masalan, giperglikemiya yoki qandli diabet holatlarida, purinergik signalizatsiya o‘zgarishi mumkin. Bu omillar, yallig‘lanishning davomiyligi va intensivligini o‘zgartirishi, shuningdek, makrofaglarning polarizatsiyasini boshqarishi mumkin.

- **Oksidatif stress:** Oksidatif stressning yuqori darajasi, yallig‘lanish jarayonlarini kuchaytiradi va makrofaglarning proinflamator javoblarini faollashtiradi. ATP signalizatsiyasi va oksidatif stressning o‘zaro ta’siri, makrofaglarning yallig‘lanish javoblarini boshqarishda muhim rol o‘ynaydi.

3.5.5. Mikromuhit va purinergik retseptorlar: Klinika va biologik ahamiyati

Mikromuhitning yallig‘lanish jarayonlariga ta’siri, klinik va biologik ahamiyatga ega. Yallig‘lanishning turli kontekstlarga bog‘liq ravishda boshqarilishi, kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratadi. Masalan, surunkali yallig‘lanish holatlarida, purinergik retseptorlar orqali yallig‘lanishning pasayishi yoki yallig‘lanishni tezlashtirish uchun terapevtik usullar ishlab chiqilishi mumkin.

- **Yallig‘lanishli kasalliklar:** Mikromuhitning turli omillari, masalan, oksidatif stress va kislorod miqdori, purinergik signalizatsiyani boshqarishda yordam beradi va yallig‘lanishli kasalliklar, masalan, artrit, asma va boshqa surunkali yallig‘lanish kasalliklarini davolashda muhim rol o‘ynaydi.

- **Saraton:** Tumor mikromuhitida purinergik signalizatsiyaning manipulyatsiyasi, saraton kasalliklarining oldini olish va davolashda yangi imkoniyatlar yaratadi. Mikromuhitda purinergik retseptorlarning boshqarilishi, tumor immun javobini va saratonning rivojlanishini boshqarishda zarur bo‘lgan usullarga olib kelishi mumkin.

Mikromuhit va yallig‘lanishning kontekstga bog‘liq ta’siri, purinergik signalizatsiyaning faoliyatini boshqarish va yallig‘lanish jarayonlarini nazorat qilishda muhim rol o‘ynaydi.(2-jadval) Mikromuhitdagi o‘zgarishlar, masalan, oksidatif stress, metabolik o‘zgarishlar, va kislorod miqdori, purinergik retseptorlarning faolligini o‘zgartirib, yallig‘lanishni boshqarishda asosiy omil

hisoblanadi. Bu holatlar, klinik amaliyotda yallig‘lanishli kasalliklar va saratonni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratadi. [26, B. 409-423;85, B.579-591].

2- jadval. Purinergik retseptorlar ta’siri makrofaglar joylashgan kontekstga bog‘liqligi

Muhit turi	Faollashadigan retseptorlar	Oqibatlar
Akut infeksiya	P2X7, P2Y2	Proliferatsiya + yallig‘lanish
Saraton	A2A, P2Y6	Immuosupressiya + M2 dominanti
Kronik yallig‘lanish	P2X7, P2Y6	Fibroz, ortiqcha proliferatsiya
Gipotoksiya	A2A	To‘qima regeneratsiyasi

3.6. Eksperimental dalillar

Purinergik retseptorlar va makrofaglarning yallig‘lanish va proliferatsiya jarayonlaridagi roli bo‘yicha amalga oshirilgan ko‘plab eksperimentlar, bu retseptorlarning mikromuhit va to‘qima sharoitlariga qanday ta’sir qilishi haqida muhim ma’lumotlarni taqdim etadi. Ushbu bo‘limda, purinergik retseptorlarning makrofaglarning polarizatsiyasini, proliferatsiyasini va yallig‘lanish jarayonlarini qanday boshqarishini o‘rganish uchun o‘tkazilgan ayrim eksperimental tadqiqotlar keltiriladi.

3.6.1. ATP va Adenozinning makrofaglar faoliyatiga ta’siri

ATP va adenozin signalizatsiyasi, makrofaglarning polarizatsiyasi va yallig‘lanish jarayonlarini boshqarishda muhim rol o‘ynaydi. ATP yuqori konsentratsiyasi, **P2X7** retseptorlari orqali, makrofaglarni proinflamator faollikni ko‘rsatishga undaydi, bu esa yallig‘lanish va hujayra apoptozini kuchaytiradi. Shu bilan birga, adenozinning **A2A** va **A2B** retseptorlari orqali faollashishi, yallig‘lanishni pasaytirishga va to‘qima tiklanishini rag‘batlantirishga yordam beradi.

Bir nechta eksperimentlar, ATP va adenozin signalizatsiyasining makrofaglarning polarizatsiyasini qanday modulyatsiya qilishini ko‘rsatdi. Masalan, **P2X7** retseptori blokatori orqali, yallig‘lanish jarayonining sekinlashishi va makrofaglarning **M1**

polarizatsiyasining kamayishi aniqlangan [82, B. 51-59]. Shu bilan birga, **A2A** va **A2B** retseptorlarining faolligi, yallig'lanishni pasaytirishga yordam beradi va to'qima remodellashtirishini qo'llab-quvvatlaydi [41, B. 198-206].

3.6.2. Purinergik retseptorlar va makrofaglar proliferatsiyasi

Makrofaglarning proliferatsiyasi, ularning immun javoblarida, to'qima tiklanishida va shikastlangan hududlarda remodellashtirish jarayonlarida muhim ahamiyatga ega. Purinergik retseptorlarning, ayniqsa, **A2A** va **P2X7** retseptorlarining faolligi, makrofaglarning proliferatsiyasini boshqarish orqali yallig'lanishning intensivligini o'zgartirishi mumkin.

Bir eksperimentda, **P2X7** retseptorining faolligi, makrofaglarning proliferatsiyasini oshirishi va o'tkir yallig'lanish jarayonlarini kuchaytirishi aniqlangan. Bu natijalar, **P2X7** retseptorlarining hujayra proliferatsiyasini va yallig'lanishni rag'batlantiruvchi rolini ko'rsatdi [54, B. 2424-2433].

Aksincha, **A2A** retseptorlarining faolligi, makrofaglarning proliferatsiyasini pasaytirishi va yallig'lanishning kamayishiga olib keladi. Bir tadqiqotda, **A2A** retseptori agonisti orqali, makrofaglarning proliferatsiyasi sekinlashgani va yallig'lanishning pasayishi kuzatilgan [41, B. 298-206].

3.6.3. Yallig'lanish va proliferatsiyaning mikromuhitga bog'liq boshqarilishi

Purinergik signalizatsiya, yallig'lanish va proliferatsiya jarayonlarini mikromuhit sharoitlariga mos ravishda boshqaradi. Mikromuhitning o'zgarishi, masalan, oksidatif stressning ortishi yoki kislorod miqdorining kamayishi, purinergik retseptorlarning faoliyatini sezilarli darajada o'zgartiradi.

Bir eksperimentda, kislorod yetishmovchiligi sharoitida, ATP signalizatsiyasi orqali makrofaglarning **M1** polarizatsiyasining kuchayishi va yallig'lanishning ortishi aniqlangan. Bu holatda, ATP ning **P2X7** retseptori orqali faollashishi, yallig'lanish va hujayra apoptozini rag'batlantirgan [67, B. 275-286].

Shuningdek, surunkali yallig'lanish va saraton mikromuhitida, adenzin signalizatsiyasi orqali makrofaglarning **M2** polarizatsiyasiga o'tishi va proliferatsiyaning kamayishi kuzatilgan. **A2A** va **A2B** retseptorlarining faolligi,

yallig'lanishni pasaytirishga va to'qima regeneratsiyasini qo'llab-quvvatlashga yordam beradi [64, B. 94-105].

3.6.4. Purinergik signalizatsiya va to'qima regeneratsiyasi

Eksperimental tadqiqotlar, purinergik signalizatsiyaning to'qima regeneratsiyasi va makrofaglar proliferatsiyasidagi rolini ko'rsatadi. Purinergik retseptorlarning faolligi, ayniqsa, **A2A** va **P2X7** retseptorlari, yallig'lanishning boshqarilishi va to'qima remodellashtirishida muhim ahamiyatga ega.

Masalan, **P2X7** retseptorining faolligi, yallig'lanishning kuchayishiga va hujayra apoptozini rag'batlantirishi mumkin. Bu esa, to'qima regeneratsiyasining o'zgarishiga olib kelishi mumkin. Boshqa tomondan, **A2A** retseptorlarining faolligi, to'qima remodellashtirishini qo'llab-quvvatlash va regeneratsiyani rag'batlantirishga yordam beradi [13, B. 627-623].

Purinergik retseptorlar va makrofaglarning faoliyati, yallig'lanish va proliferatsiya jarayonlarini boshqarishda sezilarli rol o'ynaydi. Eksperimental dalillar, ATP va adenozin signalizatsiyasining makrofaglar polarizatsiyasini va proliferatsiyasini qanday boshqarishini ko'rsatadi. Mikromuhitning o'zgarishi, masalan, oksidatif stress, kislorod miqdori va metabolik holatlar, purinergik signalizatsiyaning faoliyatini modulyatsiya qiladi va yallig'lanish jarayonlarini boshqaradi. Ushbu eksperimentlar, purinergik retseptorlar orqali yallig'lanish va proliferatsiyaning boshqarilishi bo'yicha yangi terapiyaviy yondashuvlar ishlab chiqish uchun imkoniyatlar yaratadi. [82, B. 51-59;54, B. 2424-2433;41, B. 198-206;67, B. 275-286; 64, B. 94-105;13, B. 617-623].

3.7. Farmakologik modulyatsiya imkoniyatlari

Purinergik signalizatsiyaning makrofaglar polarizatsiyasi, proliferatsiyasi va yallig'lanish jarayonlaridagi roli, uning farmakologik modulyatsiya orqali terapevtik imkoniyatlar yaratishda katta ahamiyatga ega. Purinergik retseptorlar, masalan, **P2X7**, **A2A**, va **A2B**, yallig'lanish va immun javoblarning boshqarilishida asosiy o'rin tutadi. Ushbu bo'limda, purinergik retseptorlar va ularning farmakologik modulyatsiyasining yallig'lanishli kasalliklar, surunkali yallig'lanish va saraton kabi holatlarda qanday terapevtik imkoniyatlar yaratishi haqida so'z boradi.

3.7.1. Purinergik retseptorlarni blokirovka qilish

P2X7 retseptori, yallig'lanish jarayonlarida muhim ahamiyatga ega. Uning faolligi, makrofaglarning proinflamator javoblarini kuchaytiradi va yallig'lanishni rag'batlantiradi. **P2X7** retseptorining antagonisti sifatida ishlovchi bir qator dorilar, yallig'lanishni pasaytirishda samarali bo'lishi mumkin. Masalan, **A438079** va **Brilliant Blue G** kabi molekulalar **P2X7** retseptorini blokirovka qilish orqali, makrofaglarning M1 polarizatsiyasini kamaytiradi va yallig'lanishni pasaytiradi [19, B. 249-259].

Bundan tashqari, **P2X7** retseptorining blokirovka qilinishi, yallig'lanishning kuchayishini to'xtatish va hujayra apoptozini boshqarish orqali autoimmun kasalliklar va surunkali yallig'lanish holatlarida samarali davolash imkoniyatlarini yaratishi mumkin. Bu strategiya, masalan, **vaskulit**, **romatoid artrit** va **inflammator yallig'lanish kasalliklari** kabi kasalliklarni davolashda potentsial manfaatlar keltirishi mumkin.

3.7.2. Adenozin retseptorlarini agonistlari va antagonistlari

A2A va **A2B** retseptorlari yallig'lanishni pasaytirishda, to'qima regeneratsiyasini rag'batlantirishda va immun javobni boshqarishda muhim rol o'ynaydi. **Adenozin**, ushbu retseptorlarni faollashtiruvchi asosiy ligand bo'lib, yallig'lanishning pasayishiga, makrofaglarning M2 polarizatsiyasining kuchayishiga va to'qima tiklanishini qo'llab-quvvatlashga yordam beradi.

A2A retseptorlarining agonistlari, masalan, **CGS 21680**, yallig'lanishni pasaytirish va to'qima regeneratsiyasini rag'batlantirish uchun samarali vositalar sifatida ishlatilishi mumkin. Bu agonistlar, adenozinning antiinflamator ta'sirini kuchaytirish orqali surunkali yallig'lanish va autoimmun kasalliklarining oldini olishga yordam beradi [41, B. 198-206].

Bundan tashqari, **A2B** retseptorining antagonisti, masalan, **MRS 1754**, yallig'lanishni kuchaytiradigan ta'sirni bloklaydi va yallig'lanishli kasalliklarda samarali davolash strategiyasini yaratadi. **A2B** retseptorlarining antagonistlari, surunkali yallig'lanish va saraton kasalliklarida makrofaglarning antiinflamator faolligini kuchaytirishi mumkin [42, B. 1697-1702].

3.7.3. Purinergik signalizatsiyaning mikromuhitga ta'siri

Mikromuhit sharoitlari, masalan, kislorod miqdori, oksidatif stress va metabolik holatlar, purinergik signalizatsiyaning faoliyatini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Mikromuhitni modulyatsiya qilish, purinergik retseptorlarning faoliyatini o'zgartirib, yallig'lanishning intensivligini boshqarishga yordam beradi.

Gipoksiya holatlarida, kislorod yetishmovchiligi yallig'lanishning kuchayishiga olib keladi, bu esa **P2X7** retseptorining faollashishiga sabab bo'ladi. Biroq, mikromuhitda kislorodning oshirilishi, ATP signalizatsiyasini pasaytirishi va makrofaglarning M2 polarizatsiyasini kuchaytirishi mumkin. Shu tarzda, kislorod va metabolik o'zgarishlarni boshqarish, purinergik retseptorlarning faoliyatini modulyatsiya qilish orqali yallig'lanishni pasaytirish va to'qima regeneratsiyasini rag'batlantirish mumkin.

3.7.4. Farmakologik aralashuvlarning klinik qo'llanilishi

Purinergik retseptorlar orqali yallig'lanish va proliferatsiya jarayonlarini boshqarish, bir qator klinik holatlarda terapevtik usul sifatida qo'llanilishi mumkin. Ularning modulatsiyasi, masalan, romatoid artrit, astma, surunkali yallig'lanish kasalliklari va saraton kasalliklarida samarali davolash imkoniyatlarini yaratadi.(3-jadval)

- **Romatoid artrit va surunkali yallig'lanish kasalliklari:** Purinergik retseptorlar orqali yallig'lanishni boshqarish, yallig'lanishning intensivligini pasaytirish va to'qima tiklanishini rag'batlantirish orqali surunkali yallig'lanish kasalliklarini davolashda yangi imkoniyatlar yaratadi.
- **Saraton:** Tumor mikromuhitida purinergik signalizatsiyaning manipulyatsiyasi, saratonni davolashda yangi terapiyaviy yondashuvlar yaratadi. Adenozin retseptorlarining antagonisti, masalan, **A2A** retseptorining blokirovka qilinishi, saratonning immunologik javobini kuchaytirishi va antitumor faoliyatni oshirishi mumkin.

3-jadval. Farmakologik modulyatsiya imkoniyatlari

Farmakologik Aralashuv	Ta'siri	Klinik Qo'llanilishi	Misollar
P2X7 Retseptorini Blokirovka qilish	Yallig'lanishning pasayishi, M1 polarizatsiyasining kamayishi va yallig'lanishni pasaytirish.	Romatoid artrit, vaskulit, surunkali yallig'lanish kasalliklari.	A438079, Brilliant Blue G
Adenozin A2A Retseptori Agonistlari	Yallig'lanishni pasaytirish, M2 polarizatsiyasining kuchayishi va to'qima regeneratsiyasi.	Surunkali yallig'lanish, autoimmun kasalliklar, to'qima tiklanishi.	CGS 21680, NECA
Adenozin A2B Retseptori Antagonistlari	Yallig'lanishni kuchaytiruvchi ta'sirni bloklash, yallig'lanishni pasaytirish.	Surunkali yallig'lanish, saraton.	MRS 1754
Mikromuhitni Modulyatsiya qilish	Mikromuhit sharoitlari (kislrod, oksidatif stress) orqali purinergik signalizatsiyani boshqarish.	Saraton, surunkali yallig'lanish, to'qima regeneratsiyasi.	Kislrod va oksidatif stress sharoitlarida ATP signalizatsiyasining boshqarilishi.
Purinergik Signalizatsiyaning Manipulyatsiyasi	Yallig'lanish jarayonlarini boshqarish va	Yallig'lanishli kasalliklar, saraton.	ATP, Adenozin

Farmakologik Aralashuv	Ta'siri	Klinik Qo'llanilishi	Misollar
	proliferatsiyani modulyatsiya qilish.		

Jadvalda farmakologik modulyatsiya usullari va ularning ta'siri, klinik qo'llanilishi hamda misollari ko'rsatilgan. Har bir modulyatsiya turi, yallig'lanishni boshqarish va proliferatsiyani nazorat qilishda qanday ishlashini ko'rsatadi.

4-jadvalda keltirilgan purinergik retseptorlarni farmakologik modulyatsiya qilish, yallig'lanish va proliferatsiya jarayonlarini boshqarishda muhim imkoniyatlar yaratadi. **P2X7**, **A2A**, va **A2B** retseptorlarining agonistlari va antagonistlari, yallig'lanishli kasalliklar, surunkali yallig'lanish va saratonni davolashda samarali bo'lishi mumkin. Mikromuhitni modulyatsiya qilish orqali, purinergik retseptorlarning faolligini boshqarish, terapevtik yondashuvlar uchun yangi imkoniyatlarni yaratadi.[42, B. 1697-1702;43, B. 549-558; 19, B. 249-259].

4-jadval. P2X7, A2A, va A2B retseptorlarining agonistlari va antagonistlari potensial natijasi

Retseptor	Antagonist/agonist	Potensial natija
P2X7	Antagonist	Ortacha proliferatsiyani bostirish
P2Y2	Agonist	To'qima regeneratsiyasini rag'batlantirish
A2A	Agonist	Yallig'lanishni kamaytirish
A3	Antagonist	Saratonda immun faollikni oshirish

4-bob. Purinergik retseptorlar va makrofaglar proliferatsiyasi o'rtasidagi bog'liqlik

Purinerjik retseptorlar makrofaglarning proliferatsiyasini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Bu retseptorlar, hujayralar orasidagi signal uzatish tizimlarida qatnashib, yallig'lanish va immun javoblarni boshqarishda zarur. Purinerjik signalizatsiyaning makrofaglar proliferatsiyasiga ta'siri, yallig'lanish, to'qima regeneratsiyasi, va infektsiyalarga qarshi immun javoblar kabi ko'plab biologik jarayonlarga bog'liqdir.

4.1. Purinerjik signalizatsiyaning umumiy ta'siri

Purinerjik signalizatsiya, asosan, purin birikmalari, masalan, **adenozin** va **ATP**, yordamida amalga oshiriladi. **ATP** va **adenozin** purinerjik retseptorlarga bog'lanib, makrofaglarning faolligini va proliferatsiyasini boshqaradi. **P2X** va **P2Y** turidagi purinerjik retseptorlar ATP signalizatsiyasiga javob beradi, **adenozin** esa **A2A**, **A2B**, **A3** va **A1** kabi retseptorlarga bog'lanib, immun javoblarni modulyatsiya qiladi [24, B. 1017-1027].

Purinerjik signalizatsiya makrofaglar proliferatsiyasini to'g'ridan-to'g'ri yoki bilvosita ravishda boshqaradi. ATP va adenosin tomonidan faollashtirilgan purinerjik retseptorlar, makrofaglarning proliferatsiya darajasini o'zgartirib, yallig'lanish va jarohatni tiklash jarayonlariga ta'sir ko'rsatadi [32, B. 5-17].

4.2. P2X7 retseptori va makrofaglar proliferatsiyasi

P2X7 retseptori, purinerjik signalizatsiyaning asosiy komponentlaridan biri bo'lib, uning faolligi makrofaglar proliferatsiyasiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. **P2X7** retseptori, ATP molekulasini bilan bog'lanib, makrofaglarning **M1 polarizatsiyasini** rag'batlantiradi, bu esa yallig'lanish jarayonlarini kuchaytiradi. **P2X7** retseptorining faollashishi, NF-kB yo'llari orqali proinflamator sitokinlar va ximiklar ishlab chiqarishni kuchaytiradi [19, B. 249-259].

Biroq, **P2X7** retseptorining juda intensiv faollashishi, makrofaglarning apoptotik o'limiga ham olib kelishi mumkin. Bu faollik, proliferatsiya darajasini boshqarishda muhim omil bo'lib, makrofaglarning yallig'lanish jarayonlarida roli bilan bog'liq. **P2X7** retseptori antagonisti sifatida ishlovchi dorilar, masalan, **A438079**, makrofaglarning proliferatsiyasini kamaytirishi va yallig'lanishni kamaytirishi mumkin [19, B. 249-259].

4.3. Adenozin va A2A retseptori

Adenozin va **A2A** retseptori, makrofaglar proliferatsiyasini boshqarishda boshqa muhim komponentlar hisoblanadi. **A2A** retseptori, adenozin bilan bogʻlanib, makrofaglarning M2 polarizatsiyasini kuchaytiradi. Bu polarizatsiya turi, antiinflamator va toʻqima regeneratsiyasini qoʻllab-quvvatlaydi. **A2A** retseptorining agonisti sifatida ishlovchi dorilar, yalligʻlanishni kamaytirish va regeneratsiyani ragʻbatlantirish uchun samarali vositalar sifatida ishlatilishi mumkin [41, B. 198-206].

Adenozin, shuningdek, makrofaglarning proliferatsiyasini boshqarishda **A2A** va **A2B** retseptorlari orqali samarali taʼsir koʻrsatadi. **A2B** retseptori, yalligʻlanishning kuchayishini pasaytirish va immun javobni boshqarish orqali makrofaglarning proliferatsiyasini boshqaradi. Shu sababli, adenozin va uning retseptorlari, makrofaglarning proliferatsiya va polarizatsiyasini nazorat qilishda muhim rol oʻynaydi [43, B. 545-558].

4.4. Purinergik signalizatsiyaning patologik taʼsiri

Purinergik signalizatsiya, shuningdek, patologik holatlarda ham makrofaglar proliferatsiyasiga taʼsir koʻrsatadi. Misol uchun, **P2X7** retseptori faollashishi, surunkali yalligʻlanish, autoimmun kasalliklar va saraton kabi holatlarda makrofaglar proliferatsiyasini boshqarishda muhim rol oʻynaydi. **Adenozin** retseptorlari esa, yalligʻlanishning kuchayishini pasaytirish orqali, yalligʻlanishli kasalliklar va saratonning rivojlanishiga qarshi samarali vositalar boʻlishi mumkin [33, B. 161-176;24, B. 1017-1027;19, B. 249-259;42, B. 1697-1702;43, B. 545-558].

4.5. Purinergik retseptorlar: terapevtik modulyatsiya uchun istiqbolli nishonlar

Purinergik retseptorlar, xususan **P1 (A1, A2A, A2B, A3)** va **P2 (P2X1–7 va P2Y1–14)** guruhleri, makrofaglar faoliyatining koʻplab jihatlarini, jumladan ularning proliferatsiyasini tartibga soladi. ATP va adenozin kabi signal molekulalarining darajasi ortgan holatlarda purinergik retseptorlar faol ishga tushadi va quyidagi yoʻnalishlarda terapevtik maqsadlarda qoʻllanishi mumkin:

- **P2X7 retseptori** — faollashganda pro-yallig‘lovchi va proliferativ javobni kuchaytiradi; uning bloklanishi autoimmun va fibroz kasalliklarda foydali bo‘lishi mumkin.
- **A2A va A2B retseptorlari** — adenozinga sezgir bo‘lib, immun supressiyani kuchaytiradi; ularni modulyatsiyalash orqali saraton yoki surunkali infeksiyalarda immun javobni kuchaytirish mumkin.
- **P2Y6 va P2Y12** — fagotsitoz va proliferatsiyaga ta’sir qiladi; yurak-qon tomir, yallig‘lanish va infeksiyon kasalliklarda terapevtik nishon sifatida o‘rganilmoqda.

4.5.1. Terapevtik modulyatsiya zarurati

Makrofaglar proliferatsiyasining kasalliklardagi o‘rni va purinergik retseptorlar orqali ularni tartibga solish imkoniyati ushbu retseptorlarni:

- selektiv ravishda faollashtiruvchi yoki bloklovchi dorilar ishlab chiqish,
- kombinatsiyalashgan immunoterapiya usullari bilan qo‘shma qo‘llash,
- shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalariga tatbiq qilishda muhim terapevtik nishon sifatida ko‘rsatadi.

4.5.2. Maqsadli retseptorlar va ular bilan bog‘liq terapevtik strategiyalar

Purinergik retseptorlar — immun hujayralar, xususan makrofaglar faoliyatini tartibga soluvchi asosiy molekulyar “datchiklar”dir. Ularga nisbatan mo‘ljallangan terapevtik strategiyalar makrofaglar proliferatsiyasi, fenotip poliarizatsiyasi va immun yallig‘lanish javoblarini boshqarishga qaratilgan. So‘nggi yillarda ushbu retseptorlarni modulyatsiya qilish orqali autoimmun kasalliklar, o‘sma, fibroz va surunkali infeksiyalarni davolashga doir istiqbolli usullar ishlab chiqilmoqda.

4.5.3. P2X7 retseptori: Yallig‘lanishni va proliferatsiyani boshqaruvchi markaziy nishon

Funktsiyasi:

P2X7 retseptori ekstrasellyulyar ATP mavjudligida faollashadi, inflammasoma (NLRP3) ishga tushadi, IL-1 β va IL-18 ajraladi, shuningdek, hujayra o‘limini (piroptoz) induksiya qiladi. U qisqa muddatli faollashuvda proliferatsiyani rag‘batlantiradi, lekin doimiy ishga tushishi hujayra stressini keltirib chiqaradi.

Terapevtik strategiyalar:

- **Antagonistlar:**

- **AZD9056, A-438079, GSK1482160** – revmatoid artrit, Kron kasalligi va o'sma modellarida sinovdan o'tkazilmoqda.

- **Maqsad:**

- Autoimmun va fibrotik holatlarda yallig'lanishni kamaytirish.
- Saraton atrofidagi immun supressiv makrofaglarni cheklash.

4.5.4. A2A va A2B retseptorlari: Immun supressiyani modulyatsiya qilish vositasi

Funktsiyasi:

A2A va A2B retseptorlari adenozin ta'sirida ishga tushadi. Bu holat o'sma mikroatmosferaida tez-tez kuzatiladi, chunki gipoksiya va hujayra stressi adenozin darajasini oshiradi. Bu retseptorlar cAMP orqali anti-yallig'lanish yo'llarini faollashtiradi.

Terapevtik strategiyalar:

- **A2A antagonistlari:**

- **CPI-444 (ciforadenant), AZD4635** – saraton immunoterapiyasida PD-1 inhibitorlari bilan kombinatsiyada sinovda.

- **A2B antagonistlari:**

- Fibroz va o'sma modellarida o'rganilmoqda; antifibrotik va antitumor ta'sirlar qayd etilgan.

- **Agonistlar:**

- Autoimmun kasalliklarda (masalan, multiple skleroz) yallig'lanishni pasaytirish uchun qo'llaniladi.

4.5.6. P2Y6 va P2Y12 retseptorlari: Proliferatsiya va fagotsitozni rag'batlantiruvchi nishonlar

Funktsiyasi:

- **P2Y6:** UDP bilan faollashadi, fagotsitoz va proliferatsiyani rag'batlantiradi.

- **P2Y12:** Asosan trombotsitlarda faol, ammo makrofaglarda ham proliferatsiya va migratsiyani tartibga soladi.

Terapevtik strategiyalar:

- **P2Y12 antagonistlari** (masalan, **Clopidogrel, Ticagrelor**) surunkali yallig‘lanish va aterosklerozda ikkilamchi ta’sir sifatida makrofaglarni modulyatsiya qiladi.
- **P2Y6 blokatorlari** – surunkali infeksiyalar va o’sma kontekstida qo‘llanishi mumkin.

4.5.7. A3 retseptori: Sitoprotektiv va proliferatsiyani boshqaruvchi retseptor

Funktsiyasi:

A3 retseptori ko‘proq sitoprotektiv, antiyallig‘lovchi va antifibrotik yo‘llarni faollashtiradi. U yurak, jigar va o‘pka to‘qimalarida fibroblast va makrofaglarning proliferatsiyasiga ta’sir ko‘rsatadi.

Terapevtik strategiyalar:

- **A3 agonistlari:**
 - **CF101 (Piclidenoson)** – revmatoid artrit va psoriazda klinik sinovlarda.
 - Fibroz modelida to‘qimalarni tiklashni tezlashtiruvchi ta’siri aniqlangan.

Yondashuvlar va kombinatsiyalashgan terapiya istiqbollari

- **Kombinatsiyalashgan immunoterapiya:** Purinergik retseptor antagonistlari/agonistlarini PD-1/PD-L1 inhibitorlari yoki klassik yallig‘lanishga qarshi preparatlar bilan birgalikda qo‘llash.
- **Mahalliy yetkazish texnologiyalari:** Retseptor modulyatorlarini nanokapsula, gel yoki hidrogel asosida o’sma yoki yallig‘langan to‘qimalarga mahalliy yetkazish yondashuvi.
- **Biomarker asosida terapevtik tanlov:** Kasallik kontekstiga qarab retseptor ekspressiyasi (masalan, P2X7 yuqori bo‘lgan to‘qimalar) asosida personalizatsiyalangan terapiya.

Purinerjik retseptorlar immun nazoratning markaziy regulyatorlari bo'lib, makrofaglarning proliferatsiyasi, fenotipik holati va funksiyasini tartibga soladi. Har bir retseptorning o'ziga xos faollashuv mexanizmi va hujayraga ta'siri mavjud bo'lib, ularni terapevtik nishon sifatida foydalanish turli kasalliklar, jumladan autoimmun holatlar, saraton, fibroz va surunkali infeksiyalar uchun yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqishga yo'l ochmoqda.

4.6. Kombinatsiyalangan yondashuvlar

- **Purinerjik + sitokin terapiyasi:** IL-4 bilan birga A2A agonistlari → M2 proliferatsiyasini kuchaytiradi.
- **Purinerjik + kemoterapiya:** P2X7 antagonistlari + doxorubicin → o'sma mikroatrofida immun faollikni oshiradi.
- **Purinerjik + CAR-makrofag terapiyasi:** P2Y2 agonistlari orqali CAR-makrofaglarning proliferatsiyasi va infiltratsiyasini oshirish.

4.7. O'simliklardan olingan tabiiy modulyatorlar

- **Resveratrol** – P2X7 inhibitori; yallig'lanishga qarshi.
- **Apigenin, quercetin** – A2A signalizatsiyasini kuchaytiradi.
- **Berberin** – P2Y6 ekspressiyasini pasaytiradi.

Bu moddalarning ko'pchiligi makrofaglar proliferatsiyasini muvozanatlab, tabiiy terapevtik strategiyalarni taklif etadi.

4.8. Klinik va eksperimental holatlar(5-jadval)

5-jadval. Klinik va eksperimental holatlar

Kasallik turi	Terapevtik nishon	Kutilayotgan ta'sir
Kron kasalligi	P2X7	Makrofaglar aktivatsiyasi pasayishi
O'pka fibrozlari	A2A	M2 proliferatsiyasi orqali to'qima tiklanishi
Glioma, glioblastoma	P2Y2, A2A	O'sma mikroatrofini o'zgartirish
Autoimmun kasalliklar	A2A, P2X7	Yallig'lanishni nazorat qilish

Terapevtik boshqaruvdagi cheklovlar

- Retseptorlarning kontekstga bog'liq funksiyasi (masalan, A2A saratonda zararli, infeksiyada foydali)
- Dozalash nozikligi: ayniqsa ATP signalizatsiyasida
- Tashqi ATP miqdorining nazorat qilish qiyinligi
- Klinik sinovlarning yetarli emasligi

Kelajakdagi yo'nalishlar

- **Retseptor selektivligini** oshiruvchi yangi dorilar
- **Purinerjik retseptor agonist-antagonist kombinatsiyasi** asosida smart terapiyalar
- **Nanozarralar asosida yetkazib berish sistemalari**
- **Gen terapiya** orqali purinerjik retseptor ekspressiyasini modulyatsiya qilish

P2X7 retseptorining proliferatsiyadagi roli

- P2Y2 va P2Y6 ning hujayra tsikliga ta'siri
- A2A retseptorining antiproliferativ xususiyatlari
- Signallash yo'llari: NF- κ B, MAPK, PI3K/AKT

5-bob. Turli patologik holatlarda purinerjik retseptorlarning ahamiyati

5.1. Saraton kasalliklarida

Saraton rivojlanishi va metastazlarida makrofaglar muhim rol o'ynaydi, chunki ular o'sma hujayralari bilan o'zaro aloqada bo'lib, yallig'lanish jarayonlarini boshqaradi. Purinerjik signalizatsiya bu jarayonda juda muhim. TLR (Toll-like receptors) va P2 purinerjik retseptorlar, masalan, P2X7 retseptori, makrofaglarning

polarizatsiyasini boshqaradi va ular o'sma mikromuhitida yallig'lanishni qo'zg'atishi yoki susaytirishi mumkin [12, B. 2000-2012]. TLRlar va P2 retseptorlari o'rtasidagi o'zaro ta'sirlar, shuningdek, makrofaglar tomonidan chiqariladigan sitokinlar va hemokininlar bilan bog'liq. Saraton kontekstida, P2X7 retseptorining faollashuvi, mikrotubulyar tizim orqali, makrofaglarning migratsiyasini va yallig'lanishni kuchaytirishi mumkin, bu esa saratonning metastazlashishiga yordam beradi [30, B. 891-899].

- **Makrofaglarning roli:** o'sma mikroatrofida M2 fenotipga ega bo'lgan TAM (tumor-associated macrophages) lar ko'payadi va immun supressiyani kuchaytiradi.
- **Purinerjik retseptorlar ishtiroki:**
 - **A2A:** Adenozin miqdori ortib, A2A orqali M2 proliferatsiyasi kuchayadi.
 - **P2X7:** Yuqori ATP konsentratsiyasi o'sma joyida yallig'lanishni kuchaytiradi yoki apoptotik yo'llarni faollashtiradi.
 - **Terapeya strategiyasi:** A2A antagonistlari (masalan, CPI-444) immun faollikni tiklaydi, P2X7 agonistlari esa yallig'lanishni stimullaydi va o'smani bostiradi.

5.2. Autoimmun kasalliklar (revmatoid artrit, SLE)

Autoimmun kasalliklar, masalan, revmatoid artrit (RA) va lupus (SLE), purinerjik signalizatsiyaning buzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Revmatoid artritda P2X7 retseptorlarining ortiqcha faollashuvi, yallig'lanishni kuchaytiradi va sinovial membranada makrofaglar va boshqa immun hujayralarining faolligini oshiradi. Bu holat RA da destruktiv jarayonlarni kuchaytiradi va jointni shikastlaydi [10, B. 872]. Lupusda esa P2Y retseptorlarining muvozanatsizligi, autoantikorlarning shakllanishini va immun reaksiyalarini kuchaytirishi mumkin. Bu kasalliklar bilan bog'liq bo'lgan purinerjik signalizatsiyaning muvozanatsizligi, kasallikning og'irligini va rivojlanishini tezlashtirishi mumkin [20, B. 933-941].

- **Makrofaglar faolligi:** Haddan tashqari proliferatsiya va M1 fenotipga og'ish yallig'lanishni kuchaytiradi.

- **Purinerjik retseptorlar:**

- **P2X7:** NF- κ B faollashuvi orqali IL-1 β , IL-6 chiqarilishini kuchaytiradi.

- **A2A:** cAMP orqali M2 yo‘liga og‘dirib, yallig‘lanishni kamaytiradi.

- **Klinik misol:** P2X7 antagonistlari (AZD9056) revmatoid artritda simptomlarni kamaytiradi.

5.3. Neyrodegenerativ kasalliklar (Altsgeymer, Parkinson)

Neyrodegenerativ kasalliklar, jumladan, Altsgeymer va Parkinson kasalliklari, asab tizimining progressiv shikastlanishi bilan tavsiflanadi. Ushbu kasalliklarning rivojlanishida purinerjik signalizatsiya tizimi, ayniqsa P2X va P2Y turdagi purinerjik retseptorlar muhim rol o‘ynaydi. Altsgeymer va Parkinson kasalliklarida purinerjik retseptorlar faolligi, neyroinflamatsiyani boshqarish, hujayra o‘limini oldini olish yoki rag‘batlantirish va dopamin ishlab chiqarish bilan bog‘liq mexanizmlarga ta’sir qiladi.

5.3.1. Altsgeymer kasalligi va purinerjik signalizatsiya

Altsgeymer kasalligi (AD) - bu miyadagi neyronlarning degeneratsiyasi va kognitiv funksiyalarning yo‘qolishi bilan bog‘liq bo‘lgan kasallikdir. Altsgeymerda purinerjik signalizatsiyaning buzilishi ko‘plab ilmiy tadqiqotlarda tasdiqlangan. P2X7 retseptori, masalan, AD rivojlanishida asosiy o‘rin tutadi. P2X7 retseptori, asosan, mikroglia hujayralarida mavjud bo‘lib, uning ortiqcha faollashuvi, neyroinflamatsiyani kuchaytirishi va neyronlar o‘limiga olib kelishi mumkin. Shuningdek, P2X7 retseptori orqali mikroglialarning faolligi, amiloid beta plakalari yig‘ilishiga yordam beradi, bu esa Altsgeymerning asosiy patologik belgisidir (Di Virgilio et al., 2015). P2Y retseptorlari ham, xususan, P2Y2 va P2Y12, mikroglialarning neyroinflamatsiyaviy javobini boshqaradi va Altsgeymer kasalligi rivojlanishining salbiy aspektlarini kuchaytirishi mumkin.

5.3.2. Parkinson kasalligi va purinerjik signalizatsiya

Parkinson kasalligi (PD) — bu dopamin ishlab chiqaruvchi neyronlarning degeneratsiyasi va harakatlarni nazorat qilishning buzilishi bilan tavsiflanadi. PDda

purinergik signalizatsiya tizimi ham muhim o‘rin tutadi, chunki u dopamin signalizatsiyasini, shuningdek, neyroinflamatsiyani boshqaradi. P2X7 retseptorining faollashuvi, mikroqliyaning aktivatsiyasini kuchaytiradi va yallig‘lanish jarayonlarini rivojlantiradi, bu esa PDda neyronlar o‘limining asosiy mexanizmiga aylanadi [94, B. 142-147]. P2Y retseptorlari, ayniqsa P2Y1 va P2Y2, PDda dopamin sintezini boshqarishda va nigral neyronlarning saqlanishida rol o‘ynaydi. Shuningdek, purinergik signalizatsiyaning modifikatsiyasi, mikroqliya va astrositlarning interaksiyalarini o‘zgartirib, kasallikning rivojlanishiga yordam beradi.

5.3.3. Purinergik retseptorlarning potentsial terapiyaviy roli

Altsgeymer va Parkinson kasalliklarida purinergik signalizatsiyaning muvozanatini tiklash, bu kasalliklar uchun yangi terapevtik imkoniyatlarni yaratadi. P2X7 retseptori antagonisti yoki modulyatori sifatida faoliyat ko‘rsatadigan dorilar, neyroinflamatsiyani kamaytirish va mikroqliyaning ortiqcha faolligini boshqarish uchun potentsialga ega. Shuningdek, P2Y retseptorlarining selektiv modulyatorlari, Parkinson va Altsgeymer kasalliklarida dopamin sintezini normallashtirishga yordam berishi mumkin. Bu turdagi aralashuvlar, ayniqsa kasalliklarning boshlang‘ich bosqichlarida samarali bo‘lishi mumkin [24, B. 1017-1027;94, B. 142-147].

- **Mikroqlialar** – CNS’dagi makrofaglar: proliferatsiyasi va faolligi neyronlar degeneratsiyasiga olib keladi.
- **Purinergik retseptorlar:**
 - **P2X7:** Mikroqliya aktivatsiyasi va IL-1 β ajralishida ishtirok etadi.
 - **A2A:** Adenozin orqali neyrohimoya ta’sir ko‘rsatishi mumkin.
- **Davo strategiyasi:** P2X7 inhibitirlari mikroqliyaning haddan ortiq faolligini cheklaydi, A2A agonistlari esa neyronlarni himoya qiladi.

5.4. Surunkali yallig‘lanish (IBD, astma, psoriaz)

Surunkali yallig‘lanish (SY) – bu organizmdagi immun tizimining uzoq muddat davomida haddan tashqari faoliyat ko‘rsatishi natijasida yuzaga keladigan holat

bo‘lib, turli kasalliklarni rivojlantiradi. Purinergik signalizatsiya tizimi bu jarayonda muhim rol o‘ynaydi, chunki purinergik retseptorlar (xususan, P2X va P2Y retseptorlari) yallig‘lanish jarayonlarini modulyatsiya qiladi, yallig‘lanish darajasini va hujayra migratsiyasini boshqaradi. Surunkali yallig‘lanish holatlari, masalan, diabet va ateroskleroz, purinergik signalizatsiyaning buzilishi bilan bog‘liq. P2X7 va P2Y retseptorlari, yallig‘lanish va hujayra regeneratsiyasi jarayonlarini tartibga soladi. P2X7 retseptorining faollashuvi, makrofaglar va boshqa immun hujayralarining yallig‘lanish muhitida faolligini oshiradi, bu esa surunkali yallig‘lanishni va to‘qima zararlanishini keltirib chiqaradi [75, B. 192-201]. Regenerativ jarayonlarda, ayniqsa, jarohatlarda purinergik signalizatsiya muhim o‘rin tutadi, chunki u hujayra proliferatsiyasini va differentsiylashtirishini rag‘batlantiradi. P2Y retseptorlari, shu jumladan, hujayralarning migratsiyasi va yangi to‘qima shakllanishi uchun zarur bo‘lgan signalizatsiya tizimlarini boshqaradi [1, B. 459-470].

5.4.1. Yallig‘lanishli ichak kasalliklari (IBD) va purinergik signalizatsiya

Yallig‘lanishli ichak kasalliklari (IBD) – bu ichakning uzoq muddatli yallig‘lanishi bilan tavsiflanadi va odatda ikki asosiy turlarni o‘z ichiga oladi: Crohn kasalligi va yallig‘lanishli kolit. Purinergik signalizatsiya IBDda muhim rol o‘ynaydi, chunki P2X7 va P2Y retseptorlari ichakdagi yallig‘lanishni va mukozal himoya tizimining muvozanatini boshqaradi. P2X7 retseptori, xususan, mikrogiallar va immun hujayralarining ortiqcha faollashishini keltirib chiqarishi va yallig‘lanish jarayonlarini kuchaytirishi mumkin. Bu holat, IBDda ichak zararlanishiga olib keladi va kasallikning simptomlarini kuchaytiradi [7, B. 10-16]. P2Y retseptorlarining faolligi esa sitokinlarning ishlab chiqarilishini, yallig‘lanishli hujayralarning migratsiyasini va ichak mukozasida to‘plangan qon hujayralarini boshqaradi [68, B. 198]

5.4.2. Astma va purinergik signalizatsiya

Astma – bu nafas olish yo‘llarining surunkali yallig‘lanishi va tıkanıklığı bilan tavsiflanadigan kasallikdir. Astma rivojlanishida purinergik signalizatsiya tizimi, ayniqsa P2X3 va P2Y2 retseptorlari, juda muhim rol o‘ynaydi. P2X3 retseptorlari,

neurotransmissiya va bronxial torayishni kuchaytirishda ishtirok etadi, bu esa astma simptomlarini yomonlashtiradi. P2Y2 retseptori esa yallig‘lanishli hujayralarning migratsiyasini boshqaradi va astma rivojlanishida markaziy o‘rin tutadi. P2Y retseptorlarining faollashuvi nafas yo‘llaridagi yallig‘lanish jarayonini va mucus ishlab chiqarishni kuchaytiradi, natijada astmaning o‘sishiga olib keladi [15, B. 131-138].

5.4.3. Psoriaz va purinergik signalizatsiya

Psoriaz – bu teridagi yallig‘lanish va qizil toshmalar bilan namoyon bo‘ladigan surunkali kasallikdir. Psoriazda, P2X7 retseptorining faollashuvi teri hujayralarining proliferatsiyasini va differentsiatsiyasini boshqaradi. P2X7 retseptorlarining ortiqcha faolligi, teri hujayralarida yallig‘lanish jarayonlarini kuchaytiradi, bu esa psoriazning rivojlanishiga olib keladi. Psoriazda mikroglialar va astrositlar ham yallig‘lanishni kuchaytiruvchi rolni bajaradi, va P2Y retseptorlarining modulyatsiyasi yallig‘lanishning kamayishiga va teri shikastlanishining bartaraf etilishiga yordam berishi mumkin [92, B. 1156-1164].

5.4.4. Purinergik retseptorlarning terapevtik roli

Surunkali yallig‘lanish holatlarida, purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilish terapevtik aralashuvlar uchun yangi imkoniyatlarni yaratadi. P2X7 retseptori antagonisti sifatida ishlaydigan dorilar, IBD va psoriazda yallig‘lanishni kamaytirishi mumkin. Astma holatida esa, P2X3 retseptorining antagonistlari nafas yo‘llaridagi yallig‘lanishni kamaytirishi va bronxial torayishni bartaraf etishi mumkin. Shuningdek, P2Y2 retseptori modulyatorlari, astma va IBDda immun javobni yaxshilash uchun yangi terapevtik usullarni taqdim etadi [68, B. 198;15, B. 131-138].

- **Makrofaglar:** Faol proliferatsiya, surunkali yallig‘lanish mediatorlari ishlab chiqarish
- **Retseptorlar:**
 - **P2Y6:** UDP orqali makrofaglarni faollashtiradi.
 - **P2Y2:** ATP orqali migratsiya va proliferatsiyani rag‘batlantiradi.
- **Terapevtik yondashuv:**

- P2Y6 antagonistlari bilan makrofag yallig‘lanishini kamaytirish
- P2Y2 agonistlari orqali to‘qima tiklanishini tezlashtirish (ayniqsa, IBD’da)

5.5. Fibroz kasalliklari (o‘pka, jigar fibrozi)

Fibroz kasalliklari — bu to‘qimalarda zararli moddalar yoki yallig‘lanish natijasida kollagen va boshqa ekstratsellyulyar matritsalar ortiqcha ishlab chiqarilishi va ularning to‘planishi bilan tavsiflanadigan holatlar. O‘pka fibrozi va jigar fibrozi, har ikkisi ham surunkali yallig‘lanish va hujayra shikastlanishining natijasidir, bu jarayonlar purinergik signalizatsiya tizimi bilan chambarchas bog‘liq. Purinergik retseptorlar (P2X, P2Y) fibroblastlarning faolligini, to‘qima jarohatlariga javobni va yangi to‘qimalarning shakllanishini boshqaradi.

5.5.1. O‘pka fibrozi va purinergik signalizatsiya

O‘pka fibrozi (PF) — bu o‘pka to‘qimalarining fibrozasi bilan bog‘liq surunkali o‘pka kasalligi bo‘lib, u asosan o‘pka alveollaridagi kollagen to‘planishi va normal to‘qima strukturasining buzilishi bilan tavsiflanadi. P2X7 retseptori o‘pka fibrozi rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi. P2X7 retseptori ortiqcha faollashganda, yallig‘lanish va fibroblastlarning aktivatsiyasi kuchayadi, bu esa kollagen va boshqa ekstratsellyulyar matritsalar ishlab chiqarilishini oshiradi [95, B. 142-147]. P2Y2 retseptori ham o‘pka fibrozi jarayonida rol o‘ynaydi, chunki u fibroblastlarning migratsiyasini va proliferatsiyasini boshqaradi, bu esa o‘pka to‘qimalarida fibrozni kuchaytiradi [102, B. 153-461]. P2X7 retseptorining faolligini inhibe qilish, o‘pka fibrozi jarayonini kamaytirishi mumkin, bu esa terapiyada yangi imkoniyatlarni yaratadi.

5.5.2. Jigar fibrozi va purinergik signalizatsiya

Jigar fibrozi — bu jigarda to‘qima zararlanishi va fibrozni rivojlantirish natijasida yuzaga keladigan kasallikdir. Jigar fibrozi rivojlanishi natijasida, normal jigardan yallig‘lanish va fibrillasiya jarayonlari boshlanadi, bu esa jigar yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin. P2X7 retseptorining faollashuvi jigar fibrozi rivojlanishiga ta’sir qiladi, chunki u aktivlangan makrofaglarning yallig‘lanishga qarshi javobini

kuchaytiradi va fibroblastlarning proliferatsiyasini oshiradi. Jigar fibrozi rivojlanishida P2X7 retseptorlarining ortiqcha faolligi, kollagen va boshqa matritsalarini ishlab chiqarishni ragʻbatlantiradi, bu esa fibrozni kuchaytiradi [62, B. 769-777]. Shuningdek, P2Y1 va P2Y2 retseptorlari fibroblastlar va hepatotsitlar orasidagi aloqalarni kuchaytiradi, bu jarayonlar jigar fibrozi rivojlanishida muhim rol oʻynaydi [56, B. 177-188].

5.5.3. Purinergik retseptorlarning terapevtik roli

Purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilish, oʻpka va jigar fibrozi uchun yangi terapevtik imkoniyatlar yaratishi mumkin. P2X7 retseptorlarini inhibe qilish, fibroblastlarning ortiqcha faolligini kamaytirishi va fibrozni oldini olishga yordam beradi. P2Y2 retseptori modulyatorlari, oʻpka fibrozi va jigar fibrozi jarayonlarida fibroblastlarning migratsiyasini va proliferatsiyasini boshqarish orqali terapevtik aralashuvlarni taqdim etishi mumkin [56, B. 177-188]. Bundan tashqari, purinergik retseptorlar yordamida yangi antifibrotik dorilar ishlab chiqilishi, bu kasalliklarning davolanishi uchun samarali strategiyalarni yaratishi mumkin.

- **Makrofaglar:** M2 fenotipga oʻtib, fibroblastlarni faollashtiradi → toʻqima fibroziga sabab boʻladi.
- **Purinergik retseptorlar:**
 - **A2A:** M2 proliferatsiyasi va TGF- β ajralishini kuchaytiradi
 - **P2Y6:** Fibrotik muhitda faollashadi
- **Terapiya:** A2A agonistlari transplantatsiya kontekstida foydali boʻlishi mumkin, ammo fibrozda ehtiyot bilan ishlatiladi.

5.6. Infektsion kasalliklar (COVID-19, bakterial infeksiyalar)

Infektsion kasalliklar — bu patogen mikroorganizmlar (viruslar, bakteriyalar, zamburugʻlar) tomonidan olib kelinadigan kasalliklar boʻlib, ularning rivojlanishida purinergik signalizatsiya tizimi muhim rol oʻynaydi. COVID-19 va bakterial infeksiyalar, ayniqsa, organizmning immun javobini, yalligʻlanish jarayonlarini va hujayra faolligini boshqarishda purinergik retseptorlar (P2X, P2Y) bilan bogʻliq

bo'lgan mexanizmlar orqali rivojlanadi. Ushbu bo'limda COVID-19 va bakterial infeksiyalar rivojlanishida purinergik signalizatsiyaning rolini tahlil qilamiz.

5.6.1. COVID-19 va purinergik signalizatsiya

COVID-19, SARS-CoV-2 virusi tomonidan keltiriladigan infeksiyadir, va uning rivojlanishida purinergik signalizatsiya tizimi muhim rol o'ynaydi. SARS-CoV-2 virusining organizmdagi ta'siri, asosan, ACE2 retseptori orqali amalga oshadi, lekin purinergik retseptorlar ham virusning immun javob va hujayra hujumiga ta'sir qiladi. P2X7 retseptori, ayniqsa, yallig'lanishni kuchaytiruvchi va mikroglialarning faolligini boshqaruvchi mexanizmlar orqali COVID-19 rivojlanishida ishtirok etadi. P2X7 retseptorining faollashuvi, interleykin-1 β (IL-1 β) va boshqa pro-yallig'lanish sitokinlarining chiqarilishini kuchaytiradi, bu esa organizmdagi tizimli yallig'lanishni kuchaytiradi [103, B. 987-996].

Bundan tashqari, P2Y retseptorlari (masalan, P2Y2) mukozalardagi yallig'lanish javoblarini boshqaradi va alveolar hujayralarning faolligini oshiradi, bu esa virusning o'pka to'qimalariga kirib borishini osonlashtiradi [74, B. 666]. COVID-19 infeksiyasining og'ir shakllarida, purinergik retseptorlarning modulyatsiyasi, yallig'lanishni kamaytirish va virusning ko'payishini cheklash uchun potentsial terapevtik yondashuvlarni taqdim etadi. P2X7 retseptor antagonistlari yoki P2Y2 retseptorlarining modulyatorlari COVID-19 terapiyasida yangi imkoniyatlarni yaratishi mumkin.

5.6.2. Bakterial infeksiyalar va purinergik signalizatsiya

Bakterial infeksiyalar, masalan, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* va *Staphylococcus aureus* kabi patogenlar, organizmning immun javobini chaqiradi va purinergik signalizatsiya tizimi orqali yallig'lanishni kuchaytiradi. P2X7 retseptori, mikroglia va makrofaglarning faolligini boshqarishda ishtirok etadi va bakterial infeksiyalar paytida ularning yallig'lanishiga sabab bo'ladi. P2X7 retseptorining ortiqcha faollashuvi, hujayra lizosomalaridan yallig'lanishga qarshi moddalarning chiqarilishiga sabab bo'ladi, bu esa infeksiya jarayonini kuchaytiradi [8, B. 707-781]. P2Y retseptorlari, xususan P2Y12, bakterial infeksiyalar paytida

trombositlarning aktivatsiyasi va mikrotsirkulyatsiyaning modulyatsiyasida ishtirok etadi [96, B. 2535-2544]

Bakterial infeksiyalar, shuningdek, P2X7 va P2Y2 retseptorlarining faolligi orqali yalligʻlanishning uzluksiz davom etishiga olib kelishi mumkin. P2X7 retseptorlarining antagonistlari bakterial infeksiyalarni davolashda samarali boʻlishi mumkin, chunki ular yalligʻlanish jarayonlarini kamaytiradi va hujayra oʻlimini oldini oladi. Shuningdek, P2Y2 retseptorlari modulyatorlari, bakteriyalarning organizmga kirib borishini cheklash orqali immun javobni boshqaradi [8, B. 707-717].

5.6.3. Purinergik retseptorlarning terapevtik roli

Purinergik signalizatsiyaning modulyatsiyasi, COVID-19 va bakterial infeksiyalar uchun yangi davolash imkoniyatlarini yaratadi. P2X7 retseptori antagonisti sifatida ishlaydigan dorilar, yalligʻlanishni kamaytirishi va tizimli infeksiyalarni boshqarishda yordam berishi mumkin. P2Y retseptorlari modulyatorlari, shu jumladan P2Y2, infeksiyalarga qarshi immun javobni boshqarish orqali yangi terapevtik usullarni taklif etadi. Bu yondashuvlar, ayniqsa yalligʻlanishning yuqori darajalarida va infeksiyon jarayonlarning jiddiy holatlarida samarali boʻlishi mumkin.

- **Makrofaglar:** Interferon, TNF- α ajratish orqali virus yoki bakteriyaga qarshi kurashadi.
- **Purinergik retseptorlar:**
 - **P2X7:** Patogen aniqlanganda inflammasoma faollashuvi orqali IL-1 β ajratadi.
 - **A2A:** Yalligʻlanishni nazorat qiladi.
- **COVID-19 misolida:** P2X7 faollashuvi “sitokin boʻroni”ga olib keladi, A2A agonistlari esa bu holatni yumshatishi mumkin.

5.7. Qandli diabet va metabolik sindrom

Qandli diabet (QD) va metabolik sindrom (MS) — bu surunkali kasalliklar boʻlib, ular organizmdagi metabolik muvozanatni buzish, insulin rezistentligi, qondagi yogʻlar va qon bosimi darajasining oshishi bilan tavsiflanadi. Purinergik

signalizatsiya tizimi, ayniqsa P2X va P2Y retseptorlari, qandli diabet va metabolik sindromning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Bu retseptorlar, yallig'lanish jarayonlarini modulyatsiya qilish, insulin sezgirligini boshqarish va metabolik jarayonlarni muvozanatlashda ishtirok etadi.

5.7.1. Qandli diabet va purinergik signalizatsiya

Qandli diabet, asosan ikki turda bo'ladi: turmush tarziga bog'liq bo'lgan (T2D) va autoimmun kasallik bo'lgan (T1D). T2Dda, insulin sezgirligining pasayishi va insulin rezistentligining rivojlanishi markaziy ahamiyatga ega. P2X7 retseptori, yallig'lanishni kuchaytiruvchi va insulin sezgirligini pasaytiruvchi mexanizmlarda ishtirok etadi. P2X7 retseptorining faollashuvi, yallig'lanishning yuqori darajasiga olib keladi, bu esa beta-hujayralarning (insulin ishlab chiqaruvchi hujayralar) zararlanishiga va insulin ishlab chiqarishni kamayishiga sabab bo'ladi [6, B. 2580-2589]. Shuningdek, P2Y1 va P2Y2 retseptorlari, hujayra signallarini boshqarish orqali insulinning hujayralarga kirishini ta'minlashda ishtirok etadi [58, B. 1-10].

Qandli diabetda P2X7 retseptorlarini inhibe qilish, yallig'lanishni kamaytiradi va insulin sezgirligini oshiradi, bu esa diabetni boshqarishda yangi davolash imkoniyatlarini yaratishi mumkin. Shuningdek, P2Y retseptorlari modulyatorlari, insulinning samarali ishlashini ta'minlash orqali yangi terapevtik usullarni taqdim etadi [90, B. 499-510].

5.7.2. Metabolik sindrom va purinergik signalizatsiya

Metabolik sindrom — bu bir qator metabolik anomaliyalar (yog' to'planishi, qandli diabet, gipertoniya)ni o'z ichiga olgan holat bo'lib, u yurak-qon tomir kasalliklari va insulinning sezgirligini pasaytirish bilan bog'liq. P2X7 retseptori va P2Y2 retseptorlari metabolik sindromning rivojlanishida ham muhim rol o'ynaydi. P2X7 retseptorining faollashuvi, yallig'lanishni kuchaytirishi va aterosklerozni rivojlantirishi mumkin. Ateroskleroz, metabolik sindromning o'tkir alomati bo'lib, qon tomirlarining yallig'lanishi va yog' to'planishi natijasida yuzaga keladi. P2X7 retseptorlarining inhibe qilinishi, ateroskleroz jarayonlarini kamaytirishi va qondagi yog' miqdorini tartibga solishi mumkin [6, B. 2580-2589].

Bundan tashqari, P2Y2 retseptori, yogʻ hujayralarining faolligini va adipokinlar (yogʻ hujayralaridan chiqariladigan moddalarning) ishlab chiqarilishini boshqaradi. P2Y2 retseptorining modulyatsiyasi, metabolik sindromning rivojlanishiga olib keladigan qonda yogʻlarning va qon bosimi darajasining ortishini kamaytirishi mumkin [90, B. 499-510].

5.7.3. Purinergik retseptorlarning terapevtik roli

Purinergik retseptorlarning modulyatsiyasi, qandli diabet va metabolik sindrom uchun yangi terapevtik usullarni taqdim etadi. P2X7 retseptori antagonisti sifatida ishlaydigan dorilar, yalligʻlanishni kamaytirishi va insulin sezgirligini oshirishi mumkin. Shuningdek, P2Y2 retseptorlari modulyatorlari, metabolik sindromning asosiy alomatlarini boshqarishda samarali boʻlishi mumkin, shu jumladan qondagi yogʻ miqdorini va qon bosimini pasaytirish orqali ateroskleroz va boshqa yurak-qon tomir kasalliklarining oldini olishga yordam beradi.

Shuningdek, P2Y1 va P2Y2 retseptorlari modulyatsiyasi orqali, insulin hujayralarga kirishi va metabolizmni yaxshilash uchun yangi davolash usullari ishlab chiqilishi mumkin [58, B. 1-10].

- **Makrofaglar:** Yogʻ toʻqimasida M1 tipda koʻpayib, insulin rezistentligiga olib keladi.
- **Purinergik retseptorlar:**
 - **P2X7:** Proinflamatuvar sitokinlar chiqarilishini kuchaytiradi.
 - **A2A:** Yalligʻlanishni pasaytiradi, insulin sezgirligini yaxshilaydi.
- **Tadqiqotlar:** A2A agonistlari diabetik modelda insulin rezistentligini kamaytirgan.

Turli patologik holatlarda purinergik retseptorlar makrofag proliferatsiyasi va faolligini kontekstga bogʻliq tarzda boshqaradi. Shu bois, ular aniq kasallik holatlarida individual tarzda modulyatsiya qilinishi lozim. Ularning dori-darmon sifatidagi potentsiali katta, lekin uni toʻliq ishga solish uchun kontekstga mos va selektiv strategiyalar zarur.

Misol uchun purinergik retseptorlar, qandli diabet va metabolik sindromning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. P2X7 va P2Y retseptorlari, yallig'lanish jarayonlarini boshqarishda va insulin sezgirligini modulyatsiya qilishda ishtirok etadi. Purinergik signalizatsiya tizimining modulyatsiyasi, ushbu kasalliklar uchun yangi davolash imkoniyatlarini taqdim etadi, bu esa metabolik muammolarni bartaraf etishda samarali yordam beradi.

6-bob. Terapevtik yondashuvlar va istiqbollar

Purinergik retseptorlar (P2X, P2Y) va ularning signalizatsiyasi tizimi, turli kasalliklarning patogeneza muhim rol o'ynaydi. Ushbu retseptorlar orqali amalga oshiriladigan signalizatsiyaning modulyatsiyasi, surunkali yallig'lanish, fibroz, infeksiyalar, metabolik kasalliklar, va neyrodegenerativ kasalliklar kabi patologik

holatlarni davolashda yangi terapevtik yondashuvlarni taqdim etadi. Bu bobda, purinergik signalizatsiyaning terapevtik modulyatsiyasiga asoslangan davolash usullari va istiqbollarini ko'rib chiqamiz.

6.1. Purinergik retseptorlar va yallig'lanish

Purinergik retseptorlar, ayniqsa P2X7 va P2Y retseptorlari, yallig'lanish jarayonlarini boshqarishda markaziy rol o'ynaydi. Ularning faolligi ko'plab kasalliklarning rivojlanishiga olib keladi, chunki bu retseptorlar, makrofaglar, dendrit hujayralar va boshqa immun hujayralar orqali yallig'lanishni kuchaytiradi. Yallig'lanishning ortiqcha va nazoratsiz rivojlanishi, ko'plab surunkali kasalliklarning, masalan, revmatoid artrit, lupus, o'pka fibrozi, va qandli diabetning rivojlanishiga olib keladi.

Purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilish, yallig'lanishni boshqarish va kasalliklarning rivojlanishini oldini olish uchun samarali terapevtik yondashuv bo'lishi mumkin. P2X7 retseptori antagonistlari, masalan, o'pka va jigar fibrozi kabi kasalliklar uchun terapevtik foyda keltirishi mumkin. Yallig'lanishni kamaytirish, asosan, pro-yallig'lanish sitokinlarining (masalan, IL-1 β) chiqarilishini inhiye qilish orqali amalga oshiriladi [8, B. 707-717].

6.2. Purinergik retseptorlar va fibroz

Fibroz, to'qimalarda kollagen va boshqa ekstratsellyulyar matritsalar ortiqcha to'planishi bilan tavsiflanadi. P2X7 retseptori va P2Y2 retseptorlari, fibroblastlarning faolligini va migratsiyasini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. O'pka fibrozi va jigar fibrozi kabi kasalliklarda purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qilish, yangi davolash imkoniyatlarini yaratishi mumkin.

Purinergik retseptorlarni inhiye qilish, fibroblastlarning proliferatsiyasini va ekstratsellyulyar matritsa ishlab chiqarilishini kamaytirishi mumkin. P2X7 retseptor antagonisti sifatida ishlaydigan dorilar, fibrozni kamaytirishda samarali bo'lishi mumkin. Shuningdek, P2Y2 retseptori modulyatorlari, fibroblastlarning migratsiyasini boshqarish orqali fibroz jarayonlarini tartibga solishi mumkin [57, B. 241].

6.3. Infektsion kasalliklar va purinergik retseptorlar

Infeksion kasalliklar, masalan, COVID-19 va bakterial infeksiyalar, purinergik signalizatsiyaning muhim ta'siri ostida rivojlanadi. P2X7 retseptorlarining faolligi, mikroglialar va makrofaglarning yallig'lanish va hujayra o'limini kuchaytiradi, bu esa infeksiyaning davom etishiga olib keladi. P2X7 retseptor antagonistlari, yallig'lanishni kamaytirishi va infeksiyaning ko'payishini cheklash orqali terapevtik aralashuvlarni taqdim etadi.

P2Y2 retseptorlari, alveolarga kirgan viruslar va bakteriyalar bilan kurashishda muhim rol o'ynaydi, chunki ular yallig'lanishni va mukozal immunitetni boshqaradi. Purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilish, infeksiion kasalliklar bilan kurashishda samarali bo'lishi mumkin [103, B. 987-996].

6.4. Metabolik kasalliklar va purinergik signalizatsiya

Qandli diabet va metabolik sindrom kabi metabolik kasalliklar, purinergik signalizatsiya tizimi orqali boshqarilishi mumkin. P2X7 retseptori va P2Y2 retseptorlari, insulin sezgirlikni boshqarishda va yallig'lanishni kamaytirishda muhim rol o'ynaydi. P2X7 retseptorlarini inhibe qilish, insulin sezgirlikni oshirish va qondagi yallig'lanishni kamaytirish orqali metabolik kasalliklarning rivojlanishini oldini olish mumkin.

Purinergik signalizatsiyaning modulyatsiyasi, metabolik kasalliklar uchun yangi davolash usullarini taqdim etadi. P2X7 retseptori antagonistlari, insulin sezgirlikni oshirishi va qondagi yog'larni boshqarishi mumkin. Shuningdek, P2Y2 retseptori modulyatorlari, metabolik sindromning rivojlanishiga olib keladigan qonda yog'larning va qon bosimi darajasining ortishini kamaytirishi mumkin [90, B. 499-510].

6.5. Neyrodegenerativ kasalliklar va purinergik signalizatsiya

Neyrodegenerativ kasalliklar, masalan, Altsgeymer va Parkinson kasalliklari, purinergik signalizatsiya tizimining buzilishi bilan bog'liq. P2X7 retseptori, neyroinflammasiyaning rivojlanishida ishtirok etadi va neyron hujayralarini zararlaydi. P2X7 antagonistlari, neyroinflammasiyani kamaytirishi va

neyrodegenerativ jarayonlarni sekinlashtirishi mumkin. Shuningdek, P2Y2 retseptorlari, neurotransmitterlar va sinaptik plastiklikni boshqarish orqali neyrodegeneratsiyani sekinlashtirishi mumkin.

Purinerjik signalizatsiyani modulyatsiya qilish, neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlar yaratishi mumkin [90, B. 499-510].

6.6. Kelajakdagi istiqbollar

Purinerjik retseptorlar va ular bilan bog'liq signalizatsiya tizimining ilmiy tadqiqotlari, yangi terapevtik yondashuvlarni yaratishda muhim imkoniyatlarni taqdim etmoqda. Purinerjik retseptorlarning antagonistlari va modulyatorlari, ko'plab kasalliklarni davolashda samarali bo'lishi mumkin. Ammo, purinerjik signalizatsiyaning murakkabligi va uning turli tizimlarda turlicha ta'siri tufayli, terapevtik yondashuvlarning samaradorligi va xavfsizligi hali ham aniqlanmagan.

Kelajakda, purinerjik retseptorlarga asoslangan dori vositalarini ishlab chiqish, molekulyar darajada yanada aniqroq va samarali bo'lishi uchun ilg'or biotexnologiyalar va genetik muhandislik metodlarini qo'llash mumkin. Bu yondashuvlar, turli kasalliklarning patogenezini yaxshiroq tushunishga va ularni samarali ravishda davolashga yordam beradi.

Purinerjik retseptorlar va ular orqali amalga oshiriladigan signalizatsiya tizimi, turli patologik holatlarning davolanishida yangi imkoniyatlarni yaratmoqda. Purinerjik retseptorlarning modulyatsiyasi orqali yallig'lanish, fibroz, metabolik kasalliklar, infeksiyalar va neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda samarali yondashuvlar ishlab chiqilishi mumkin. Kelajakda, bu retseptorlarning terapevtik modulyatsiyasi, turli kasalliklarni boshqarishda yangi va samarali dori vositalarini yaratishda muhim rol o'ynashi kutilmoqda.

7 bob Maqsadli terapiya

7.1. Purinerjik retseptorlarni maqsad qiluvchi dori vositalarining turlari

Purinerjik retseptorlar, xususan, P2X va P2Y tipidagi retseptorlar, turli kasalliklarning patogenezida muhim rol o'ynaydi, shu sababli ularni modulyatsiya qilish orqali samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish mumkin. Ushbu bobda,

purinergik retseptorlarni maqsad qiluvchi dori vositalarining turlari, ularning ishlash mexanizmi va klinik qo'llanilishi haqida ma'lumot beriladi.

7.1.1. P2X Retseptorlarini maqsad qiluvchi dori vositalari

P2X retseptorlari, ion kanallariga bog'langan retseptorlardir va ular asosan nevrotransmissiya, yallig'lanish va immun javoblarida ishtirok etadi. P2X7 retseptori esa, surunkali yallig'lanish va neyrodegenerativ kasalliklar kabi holatlarda muhim rol o'ynaydi. P2X retseptorlari, faollashganida, hujayra ichiga kaliy (K^+) va kalsiy (Ca^{2+}) ionlarining kirishini ta'minlab, hujayra faolligini oshiradi va immun javobni kuchaytiradi.

Purinergik retseptorlarni inhibe qilish orqali yallig'lanishni kamaytirish va kasalliklarni davolash mumkin. Bunda P2X7 antagonistlari eng ko'p qo'llaniladigan dorilar sifatida ajralib turadi.

P2X7 Antagonistlari

P2X7 retseptori antagonistlari, ayniqsa surunkali yallig'lanish kasalliklarini davolashda samarali bo'lishi mumkin. P2X7 antagonisti dori vositalari, bu retseptorning faolligini bloklab, pro-yallig'lanish sitokinlarining (masalan, IL-1 β) chiqarilishini inhibe qiladi. Bu esa, yallig'lanishni kamaytirish va fibroz jarayonlarini sekinlashtirishga yordam beradi.

Masalan:

- **A740003** — P2X7 retseptori antagonistidir va ko'plab surunkali yallig'lanish kasalliklarini davolashda, shuningdek, neyrodegenerativ kasalliklar (Altsgeymer va Parkinson)da potentsial foyda ko'rsatadi.
- **JB113** — P2X7 retseptorining selektiv antagonistidir, bu dori vositasi ham immunitet tizimining ortiqcha faolligini inhibe qilishga yordam beradi.

P2X7 antagonisti sifatida ishlaydigan dorilar, klinik tadqiqotlarda ko'rsatgan samaradorligi tufayli, yallig'lanish va fibrozga bog'liq kasalliklar, masalan, o'pka fibrozi va revmatoid artrit kabi holatlarda o'z o'rnini topishi mumkin [8, B. 707-717].

7.1.2. P2Y retseptorlarini maqsad qiluvchi dori vositalari

P2Y retseptorlari, G-proteinga bog'langan purinergik retseptorlardir. Ular turli fiziologik jarayonlarga, jumladan, tromboz, yallig'lanish, immun javob va nevrotransmissiyaga ta'sir ko'rsatadi. P2Y retseptorlari turlari orasida P2Y1, P2Y2, va P2Y12 retseptorlari klinik tibbiyotda ko'proq o'rganilgan va ko'plab dori vositalarining maqsadiga aylangan.

P2Y1 va P2Y2 Antagonistlari

- **P2Y1 Antagonistlari** — P2Y1 retseptori, tromboz jarayonlarida muhim rol o'ynaydi. Trombotsitlar agregatsiyasini inhibe qilish uchun ishlatiladigan P2Y1 antagonistlari, yurak-qon tomir kasalliklari, masalan, infarkt va insultning oldini olishda samarali bo'lishi mumkin. **MRS2179** — P2Y1 antagonisti bo'lib, trombotsitlarning agregatsiyasini inhibe qiladi va yurak-qon tomir kasalliklarida qo'llanilishi mumkin.
- **P2Y2 Antagonistlari** — P2Y2 retseptori, asosan yallig'lanish va mukozal immunitetni boshqaradi. P2Y2 antagonistlari, shuningdek, fibroz jarayonlarini sekinlashtirishi mumkin. **PSB0739** va **NF449** kabi P2Y2 antagonistlari, yallig'lanishni kamaytirish va fibrozni oldini olishda samarali bo'lishi mumkin.

P2Y12 Antagonistlari

P2Y12 retseptori, trombotsitlar faoliyatini boshqaradi. Ushbu retseptorning antagonistlari, tromboz va yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda keng qo'llaniladi. **Clopidogrel**, **Prasugrel**, va **Ticagrelor** kabi P2Y12 antagonistlari, trombotsitlarning agregatsiyasini inhibe qilib, infarkt va insultni oldini olishda ishlatiladi.

7.1.3. Kombinatsiyalangan dori vositalari

Purinergik retseptorlarga ta'sir qiluvchi dori vositalari, ko'pincha bir necha retseptorlarni maqsad qilib, kombinatsiyalashgan tarzda ishlatiladi. Bu yondashuv, bir vaqtning o'zida bir nechta fiziologik jarayonlarni boshqarish va kasalliklarni kompleks tarzda davolash imkonini beradi.

Misol uchun, P2X7 antagonistlarini P2Y1 antagonistlari bilan kombinatsiyalash, surunkali yallig‘lanish va trombozni boshqarish uchun samarali bo‘lishi mumkin. Bu kombinatsiya, ayniqsa, yurak-qon tomir tizimi va immun tizimi bilan bog‘liq kasalliklar uchun foydali bo‘lishi mumkin [90,499-510].

7.1.4. Purinergik signalizatsiyani maqsad qiluvchi anti-kanser dori vositalari

Purinergik retseptorlar, o‘sma hujayralarining proliferatsiyasi va metastazi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin (6-jadval). P2X7 antagonistlari va P2Y retseptorlari modulyatorlari, o‘sma hujayralarining tarqalishini sekinlashtirishi va yallig‘lanishni kamaytirishi mumkin. Shu bilan birga, purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qilish orqali saraton kasalliklarida yangi dori vositalari ishlab chiqilishi mumkin.

Purinergik retseptorlarni maqsad qiluvchi dori vositalari, yallig‘lanish, tromboz, fibroz, metabolik kasalliklar, neyrodegenerativ kasalliklar, va saraton kabi patologik holatlarni davolashda yangi imkoniyatlar yaratadi. P2X7 va P2Y retseptorlarini inhibe qilish yoki modulyatsiya qilish orqali samarali davolash yondashuvlari ishlab chiqilishi mumkin. Biroq, bu dorilarning samaradorligini va xavfsizligini baholash uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarur.

6-jadval Agonistlar va antagonistlar yordamida makrofaglarning proliferatsiya va fenotip o‘zgarishlarini boshqarish.

Retseptor turi	Agonistlar	Antagonistlar	Terapevtik maqsad
P2X7	–	AZD9056, Brilliant Blue G	Yallig‘lanishni pasaytirish, autoimmun kasalliklar
P2Y2	Diquafosol	–	To‘qima tiklanishi, regeneratsiya
P2Y6	UDP analoglari	MRS2578	Surunkali yallig‘lanishni kamaytirish
A2A	Regadenoson	CPI-444, AZD4635	Saraton, yallig‘lanish, transplantatsiya

7.2. Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar

Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar, so‘nggi yillarda purinerjik retseptorlarga asoslangan davolash usullarini yanada takomillashtirishga yordam beradigan innovatsion yondashuvlar sifatida ajralib turmoqda. Bu metodlar, dorilarni maxsus joylarga (masalan, kasallangan to‘qimalar yoki hujayralar) yo‘naltirish orqali, samaradorlikni oshirish va yon ta'sirlarni kamaytirish maqsadida ishlab chiqilgan. Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar, ayniqsa, saraton, surunkali yallig‘lanish va neyrodegenerativ kasalliklar kabi holatlarni davolashda potentsial imkoniyatlarni yaratadi.

7.2.1. Nano-dorilar: tavsif va ishlash mexanizmi

Nano-dorilar, odatda 1-100 nanometr oralig‘ida bo‘lgan zarrachalardan iborat bo‘lib, dori moddalarini to‘g‘ridan-to‘g‘ri zararlangan to‘qimalarga yetkazishda ishlatiladi. Ular bir nechta afzalliklarga ega, jumladan:

- **Yuqori bioavailability:** Nano-dorilar, dori moddalari mikro yoki makroskopik zarrachalar bilan solishtirganda, to‘g‘ridan-to‘g‘ri hujayraga kirib borish qobiliyatiga ega.
- **Nishonga yo‘naltirilgan tasir:** Nano-dorilar, yuqori selektivlik bilan kasallangan hujayralar yoki to‘qimalarga yo‘naltirilishi mumkin, bu esa sog‘lom hujayralarga zarar yetkazish ehtimolini kamaytiradi.
- **Kontrolli dori chiqarish:** Nano-dorilar, dori moddalarini vaqtincha va boshqariladigan tarzda chiqarish imkonini beradi, bu esa dori ta'sirini oshirishga yordam beradi.

Nano-dorilarni ishlab chiqishda purinerjik retseptorlar kabi maxsus biologik maqsadlar, zarrachalarni qamrab olish va tashishda muhim rol o‘ynaydi.

7.2.2. Purinerjik retseptorlarga yo‘naltirilgan Nano-dorilar

Purinerjik retseptorlar, kasalliklarning turli patogenezida ishtirok etadi. Nano-dorilar, ularning faolligini modulyatsiya qilish orqali maxsus kasalliklar uchun aniq va samarali davolashni ta'minlaydi. Nano-dorilar purinerjik retseptorlarga yo‘naltirilgan tarzda ishlab chiqilishi mumkin, bu esa dori vositalarining ta'sirini maksimal darajaga keltiradi.

7.2.2.1. P2X7 retseptorlariga yo‘naltirilgan Nano-dorilar

P2X7 retseptori, surunkali yallig‘lanish va neyrodegenerativ kasalliklar kabi holatlarda muhim rol o‘ynaydi. P2X7 antagonisti sifatida ishlaydigan nano-dorilar, retseptorning faolligini bloklab, yallig‘lanishni kamaytirishga yordam beradi. Nano-dorilarni to‘g‘ridan-to‘g‘ri zararlangan to‘qimalarga (masalan, o‘pka yoki miyaga) yetkazish orqali, bu dori vositalarining samaradorligini oshirish mumkin.

Masalan, **A740003** kabi P2X7 antagonistlarining nano-dori shakllari, yallig‘lanishni sekinlashtirishi va immun tizimining faolligini normalizatsiya qilishi mumkin. Ushbu dorilar, neyrodegenerativ kasalliklar (masalan, Parkinson va Altsgeymer) yoki surunkali yallig‘lanish kasalliklarida muvaffaqiyatli qo‘llanilishi mumkin.

7.2.2.2. P2Y retseptorlariga yo‘naltirilgan Nano-dorilar

P2Y retseptorlari, tromboz va yallig‘lanish jarayonlarida ishtirok etadi. P2Y2 va P2Y12 retseptorlarini maqsad qilib, nano-dorilar ishlab chiqilishi mumkin. Masalan, **P2Y12 antagonistlari**, tromboz va yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda samarali bo‘lishi mumkin. Nano-dori shaklida ishlatilgan P2Y12 antagonistlari, trombotsitlar agregatsiyasini selektiv tarzda inhibe qilib, yurak-qon tomir tizimi kasalliklarining oldini olishda muhim rol o‘ynaydi.

7.2.3. Nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar

Nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar, dori vositalarini aniq kasallangan hujayralarga yoki to‘qimalarga yo‘naltirishni ta‘minlaydi. Bu usul, dori ta‘sirining selektivligini oshiradi, shuningdek, yon ta‘sirlarni kamaytiradi. Purinergik retseptorlarga yo‘naltirilgan nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar, kasalliklarni davolashda samaradorligini sezilarli darajada oshiradi.

Antikorlar va nanopartikulyar ta‘sirlar

Nishonga yo‘naltirilgan dori vositalarini ishlab chiqishda, nanopartikulyar tizimlar va monoklonal antikorlar keng qo‘llaniladi. Purinergik retseptorlarga yo‘naltirilgan antikorlar, maxsus receptorlarni aniq maqsad qilib, yallig‘lanish va

boshqa kasalliklarni davolashda ishlatiladi. Nanopartikulyar tizimlar esa, dorilarni to‘g‘ridan-to‘g‘ri zararlangan to‘qimalarga yetkazishda samarali bo‘ladi.

Receptorni tanlaydigan nanopartikulyar dori

Purinerjik retseptorlarga asoslangan nishonga yo‘naltirilgan terapiya, nanotexnologiya yordamida aniq va samarali tarzda amalga oshiriladi. Nanopartikullar, purinerjik retseptorlarga aniq yo‘naltirilgan holda, o‘zida dori moddalarini saqlab turadi va to‘g‘ridan-to‘g‘ri zararlangan hujayraga etkaziladi. Bu usul, kasallikni davolashni yanada samarali va xavfsiz qiladi.

7.2.4. Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyaning klinikalik tadqiqotlari

Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar, ko‘plab klinik tadqiqotlarda sinovdan o‘tkazilmoqda. Masalan, **nano-nishonlangan dori vositalari** saratonni davolashda samarali bo‘lishi ko‘rsatilgan. Bu metodlar, kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlar yaratib, yallig‘lanishni kamaytirish, tumorlarning o‘rishini to‘xtatish va metastazning oldini olishga yordam beradi.

Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar, purinerjik retseptorlarni maqsad qiluvchi samarali davolash usullarini yaratishga katta imkoniyatlar beradi. Ushbu innovatsion texnologiyalar, kasalliklarning aniq va selektiv davolashini ta‘minlaydi, shu bilan birga dori vositalarining samaradorligini oshiradi va yon ta’sirlarni kamaytiradi. Nano-dorilar va nishonga yo‘naltirilgan terapiyalar, kelajakda purinerjik retseptorlar bilan bog‘liq kasalliklarni davolashda inqilobiy yondashuvlar yaratishi mumkin.

- **Nanotashuvchilar** orqali purinerjik modulyatorlarni faqat kerakli to‘qima yoki hujayralarga yetkazish mumkin.
- **Makrofag-specifik targeting:** CD11b/CD206 antijeni asosida A2A yoki P2X7 retseptor modulyatorlarini aniq nishonga yuborish.

7.3. Gen muhandisligi va CRISPR asosidagi yondashuvlar

Gen muhandisligi va CRISPR/Cas9 texnologiyasi so‘nggi yillarda biologiya va tibbiyot sohalarida inqilobiy o‘zgarishlarga sabab bo‘ldi. Ushbu texnologiyalar purinerjik retseptorlar kabi molekulyar maqsadlarga nisbatan aniq va samarali

davolash usullarini ishlab chiqish imkoniyatini yaratadi. Gen muhandisligi va CRISPR/Cas9 asosidagi yondashuvlar, genetik materialni o'zgartirish, retseptorlarni o'zgartirish yoki normalizatsiya qilish, shuningdek, kasalliklarning patogenezini yanada chuqurroq tushunish imkoniyatini beradi.

7.3.1. Gen muhandisligi: Umumiy tavsif

Gen muhandisligi, organizmlarning genetik materialini o'zgartirish yoki modifikatsiya qilishni anglatadi. Bu yondashuv, kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratadi, ayniqsa, o'zgartirilgan genlar orqali to'g'ridan-to'g'ri hujayra funksiyalarini yaxshilash mumkin bo'ladi. Gen muhandisligi, genetik kasalliklar, immun tizimi kasalliklari, va yallig'lanish kasalliklari kabi turli patologik holatlarda qo'llanilishi mumkin.

Gen muhandisligi yordamida purinergik retseptorlar, masalan, P2X7 va P2Y retseptorlarining faolligini boshqarish mumkin. Bu yondashuvlar, yallig'lanishni va immun tizimining ortiqcha faolligini boshqarish, shuningdek, kasalliklarning oldini olish yoki ularni davolashga yordam beradi.

7.3.2. CRISPR/Cas9 texnologiyasi: ishlash mexanizmi

CRISPR/Cas9 texnologiyasi, genlarni aniq va selektiv tarzda tahrirlash imkoniyatini taqdim etadi. Ushbu tizim, bakteriyalar va archaelar tomonidan o'zlarining immun tizimini himoya qilish uchun ishlatiladi va endi u laboratoriya sharoitida genetik manipulyatsiyalarni amalga oshirishda qo'llanilmoqda. CRISPR/Cas9 tizimi, Cas9 endonukleazasi yordamida maqsadli DNK hududini kesib, yangi genetik materialni kiritishga imkon beradi.

CRISPR/Cas9 texnologiyasining asosiy bosqichlari:

1. **Taqdimot:** CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) tizimi tomonidan berilgan "xotira" yordamida Cas9 enzimi maqsadli DNK hududini tanlaydi.
2. **Kesish:** Cas9 enzimi, maqsadli DNKni tanlab, uni kesadi va DNA zanjirida bo'shliq yaratadi.
3. **O'zgartirish:** Bu bo'shliq orqali yangi genetik material kiritilishi yoki mavjud genetik kod o'zgartiriladi.

7.3.3. CRISPR/Cas9 asosida purinergik retseptorlarini modifikatsiya qilish

Purinergik retseptorlarni tahrirlash va modifikatsiya qilishda CRISPR/Cas9 texnologiyasidan foydalanish, yallig‘lanish, fibroz, va saraton kabi kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlar yaratadi. Masalan, **P2X7** yoki **P2Y** retseptorlarining faolligini modulyatsiya qilish, immun tizimining reaksiyasini boshqarishga yordam berishi mumkin.

P2X7 retseptorlarini modifikatsiya qilish

P2X7 retseptori, surunkali yallig‘lanish va neyrodegenerativ kasalliklar kabi patologik holatlarda ishtirok etadi. CRISPR/Cas9 yordamida P2X7 retseptorini genetik jihatdan modifikatsiya qilish, uning faolligini kamaytirish yoki butunlay yo‘q qilish orqali yallig‘lanish jarayonlarini modulyatsiya qilish mumkin. Bu yondashuv, Altsgeymer va Parkinson kasalliklarini davolashda yangi imkoniyatlarni yaratishi mumkin.

Misol uchun:

- **P2X7 genini o‘chirish:** CRISPR/Cas9 yordamida P2X7 retseptorini tahrir qilish, neuroinflamatsiya va neurodegeneratsiyani kamaytirishga yordam beradi.
- P2Y retseptorlarini modifikatsiya qilish

P2Y retseptorlari, tromboz va yallig‘lanish jarayonlarida ishtirok etadi. CRISPR/Cas9 texnologiyasi yordamida P2Y retseptorlarini aniq modifikatsiya qilish, tromboz va yurak-qon tomir kasalliklarini davolashda yangi imkoniyatlarni yaratishi mumkin. P2Y₁₂ retseptorining tahrirlanishi, trombotsitlar agregatsiyasini kamaytirishga yordam beradi, bu esa yurak-qon tomir kasalliklarining oldini olishda samarali bo‘lishi mumkin.

7.3.4. Genetik modifikatsiyalangan hujayralar va purinergik retseptorlar

Gen muhandisligi yordamida, purinergik retseptorlarni modifikatsiya qilish nafaqat hujayra funksiyalarini yaxshilash, balki immun tizimining reaksiyasini va organizmning kasalliklarga bo‘lgan javobini normalizatsiya qilish imkonini beradi. Bunda CRISPR/Cas9 texnologiyasi yordamida hujayralar genetik jihatdan o‘zgartiriladi va ular kerakli kasallikni davolashda ishlatiladi.

Hujayra terapiyasida CRISPR/Cas9

Purinerjik retseptorlarga asoslangan genetik o'zgartirishlar, gen terapiyasining bir qismi sifatida foydalanilishi mumkin. Misol uchun, P2X7 yoki P2Y retseptorlarining genetik modifikatsiyasi, immun hujayralarini samarali ishlashiga yordam berishi mumkin. Bu metodlar, surunkali yallig'lanish kasalliklari, neyrodegenerativ kasalliklar va saratonni davolashda potentsial foyda ko'rsatadi.

7.3.5. Gen muhandisligi va crispr/cas9ning klinikalilik tadqiqotlari

Gen muhandisligi va CRISPR/Cas9 texnologiyasi, hozirgi vaqtda klinik tadqiqotlarda sinovdan o'tkazilmoqda. Ular turli kasalliklar, jumladan, yallig'lanish kasalliklari, genetik kasalliklar, va saratonni davolashda muvaffaqiyatli qo'llanilmoqda. CRISPR/Cas9 texnologiyasining eng katta afzalligi shundaki, u genetik o'zgartirishlarni aniq va selektiv tarzda amalga oshirish imkonini beradi, bu esa kasalliklarni davolashda samaradorlikni oshiradi.

Gen muhandisligi va CRISPR/Cas9 texnologiyalari, purinerjik retseptorlar bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlar yaratadi. Ushbu texnologiyalar, yallig'lanish, neyrodegenerativ kasalliklar, va saraton kabi kasalliklarni davolashda samarali yondashuvlar taqdim etadi. Genetik modifikatsiya qilish va CRISPR/Cas9 tizimi yordamida purinerjik retseptorlarning faolligini boshqarish, kasalliklarning oldini olish yoki ularni davolashda inqilobiy yondashuv bo'lishi mumkin. [25, B. 346;78, B. 347-355;53, B. 1412].

- **Makrofaglar genetik modifikatsiyasi:** purinerjik retseptor ekspressiyasini pasaytirish yoki orttirish orqali proliferatsiya va faollikni nazorat qilish.
- **CRISPR/Cas9 texnologiyasi:**
 - P2X7 ekspressiyasini cheklash → sitokin bo'ronini kamaytirish
 - A2A signalizatsiyasini kuchaytirish → immun regulyatsiyani qo'llab-quvvatlash

7.4. Tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya yo'nalishlari

Purinerjik retseptorlar, turli kasalliklarning patogenezida muhim rol o'ynaydi, shu jumladan yallig'lanish, fibroz, saraton va neyrodegenerativ kasalliklar. Bu

retseptorlarning faoliyatini modulyatsiya qilish orqali kasalliklarning oldini olish yoki ularni davolash mumkin. Tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya, purinergik signalizatsiyani boshqarish va kasalliklarni davolashda yangi yondashuvlar yaratadi. Fitoterapiya, tabiiy o'simliklar asosida ishlab chiqilgan davolash usullari bo'lib, ular asrlar davomida xalq tabobatida qo'llanilgan.

7.4.1. Tabiiy modulyatorlar: Umumiy tavsif

Tabiiy modulyatorlar, o'simliklar, bakteriyalar yoki boshqa biologik manbalardan olingan va organizmdagi fiziologik jarayonlarni modulyatsiya qiladigan moddalaridir. Bu modulyatorlar, purinergik retseptorlar va boshqa molekulyar maqsadlardagi retseptorlar bilan o'zaro ta'sir qilib, immun tizimi va yallig'lanish jarayonlarini boshqaradi. O'simliklar va ularning ekstraktlari, purinergik signalizatsiya tizimini modulyatsiya qilishda samarali vosita sifatida ishlatilmoqda.

7.4.2. Purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qiluvchi tabiiy modulyatorlar

Tabiiy modulyatorlar orasida, purinergik retseptorlar bilan ta'sir qiladigan bir qator o'simliklar va ularning ekstraktlari mavjud. Bu o'simliklar, asosan yallig'lanishni kamaytirish, immun tizimining faolligini tartibga solish, va nerv tizimi salomatligini yaxshilashga yordam beradi.

Kurkumin, zerdeçal (*Curcuma longa*) o'simlikdan olingan faol birikma bo'lib, yallig'lanishga qarshi kuchli xususiyatlarga ega. Kurkumin, P2X7 va P2Y retseptorlarining faolligini boshqarishga yordam beradi, bu esa yallig'lanishni kamaytiradi va immun tizimining ortiqcha faolligini oldini oladi. Kurkumin, Altsgeymer va Parkinson kasalliklarida neyrodegeneratsiya jarayonlarini sekinlashtirishi mumkin.

Epigallokatexin Gallat (EGCG), yashil choydan olingan polifenol bo'lib, purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qilishda samarali bo'ladi. EGCG, P2X7 retseptorlarini inhibe qilib, yallig'lanishni kamaytiradi va nerv tizimining faoliyatini yaxshilaydi. Yashil choyni foydali xususiyatlari, shuningdek, saratonni davolashda ham tadqiq qilinmoqda.

Bosveliya serrata o'simligidan olingan ekstraktlar, yallig'lanishni kamaytirish va immun tizimining balansini saqlashda samarali bo'lgan tabiiy modulyatorlardir. Bosveliya, purinergik retseptorlar bilan ta'sir qilib, P2X7 va P2Y retseptorlarining faolligini boshqaradi, bu esa surunkali yallig'lanish va artrit kasalliklarida foydali bo'ladi.

Ginseng (Panax ginseng), asrlar davomida energiya va immunitetni oshirish uchun ishlatilgan o'simlikdir. Ginseng, purinergik signalizatsiyaning boshqaruvchilari bo'lgan P2X7 va P2Y retseptorlarini modulyatsiya qilish orqali immun tizimining faolligini normallashtirishi mumkin. Shuningdek, ginsengning antioksidant va yallig'lanishga qarshi xususiyatlari uning nevrologik kasalliklarni davolashda foydasini oshiradi.

7.4.3. Fitoterapiya va purinergik retseptorlarga ta'sir

Fitoterapiya purinergik signalizatsiyaning modulyatsiyasida asosiy rol o'ynaydi, chunki tabiiy o'simlik ekstraktlari va birikmalari purinergik retseptorlar bilan o'zaro ta'sir qilib, ularning faolligini modulyatsiya qilish orqali kasalliklarning oldini olish yoki davolash imkonini beradi. Fitoterapiya, ayniqsa, surunkali yallig'lanish, neyrodegenerativ kasalliklar, va saratonni davolashda samarali usul sifatida ko'rilmogda.

Yallig'lanishga qarshi ta'sir

Bir qator fitoterapik modulyatorlar, yallig'lanishni kamaytirish orqali purinergik signalizatsiyaning faolligini boshqaradi. Kurkumin, EGCG va Bosveliya kabi tabiiy modulyatorlar, yallig'lanishga qarshi xususiyatlari orqali, purinergik retseptorlarning faolligini normallashtiradi va yallig'lanish jarayonlarini boshqaradi. Bu usul, surunkali yallig'lanish kasalliklari, masalan, artrit, astma, va IBD (irritabl ichak kasalligi)da qo'llaniladi.

Nerv tizimini himoya qilish

Purinergik retseptorlar, nerv tizimida ham muhim rol o'ynaydi, ayniqsa, neyrodegenerativ kasalliklar, masalan, Parkinson va Altsgeymer kasalliklarida. Fitoterapiya, nerv hujayralarini himoya qilish va neyroinflamatsiyani kamaytirish orqali, bu kasalliklarni davolashda yordam berishi mumkin. Kurkumin, ginseng, va

EGCG kabi fitoterapik moddalar, neyrodegeneratsiyani sekinlashtirish va miya hujayralarining o'zgarishini oldini olishda samarali bo'ladi

Immunitetni mustahkamlash

Fitoterapiya, immun tizimining balansini normallashtirishda ham yordam beradi. O'simliklar va ularning ekstraktlari, immun tizimi hujayralari va purinergik retseptorlar bilan o'zaro ta'sir qilib, immun javobni normallashtiradi. Ginseng va Bosveliya kabi o'simliklar, immunitetni oshiradi, yallig'lanishni kamaytiradi va organizmni kasalliklarga qarshi himoya qilishda yordam beradi.

7.4.4. Klinikalik tadqiqotlar va tabiiy modulyatorlar

Tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya bo'yicha bir qator klinik tadqiqotlar olib borilgan. Misol uchun, **kurkuminning** saraton va neyrodegenerativ kasalliklarni davolashdagi samaradorligi ko'plab tadqiqotlarda tasdiqlangan. **Yashil choy polifenollari (EGCG)**, yallig'lanish va kardiovaskulyar kasalliklar bilan bog'liq tadqiqotlarda muvaffaqiyatli qo'llanilgan. Bu modulyatorlar, kasalliklarni davolashda tabiiy va xavfsiz yondashuvlarni taklif etadi.

Tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya, purinergik retseptorlar orqali turli patologik holatlarni davolashda samarali va xavfsiz yondashuvlar taqdim etadi. Kurkumin, EGCG, Bosveliya va ginseng kabi o'simlik ekstraktlari, yallig'lanishni kamaytirish, immun tizimini normallashtirish va nerv tizimini himoya qilishda yordam beradi. Bu tabiiy vositalar, kelajakda purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qilishga asoslangan davolash strategiyalarini takomillashtirishda muhim rol o'ynashi mumkin. [37, B. 19-40;99, B. 148-159]

- **Fitokimyoviy modulyatorlar:**

- **Resveratrol** – P2X7 inhibitori (uzum po'stlog'i)
- **Berberin** – P2Y6 signalizatsiyasini cheklaydi (zarchuva)
- **Quercetin** – A2A retseptorini stimullaydi (olma, piyoz)

- Bu moddalar ko'p hollarda yallig'lanishni kamaytiruvchi va immun tizimini balanslovchi ta'sir ko'rsatadi.

7.5. Klinik sinovlar va ularning natijalari

Klinik sinovlar, dori vositalarini va terapevtik yondashuvlarni test qilishda muhim rol o'ynaydi. Purinergik retseptorlar, kasalliklarning patogenezida muhim ishtirok etadigan molekulalar bo'lib, ularning modulyatsiyasi orqali turli kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlar ochiladi. Tabiiy modulyatorlar, gen muhandisligi va CRISPR/Cas9 texnologiyalari, shuningdek, farmatsevtik dori vositalari purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qilish orqali kasalliklarni davolashda keng qo'llanilmoqda. Klinik sinovlar bu yondashuvlarning samaradorligini va xavfsizligini tasdiqlashda muhim vosita hisoblanadi.

7.5.1. Purinergik retseptorlar va klinik sinovlar

Purinergik retseptorlar, asosan P2X va P2Y turdagi retseptorlar, immun tizimi, yallig'lanish va boshqa fiziologik jarayonlarni boshqaradi. Klinik sinovlar, purinergik retseptorlarga ta'sir etuvchi dori vositalarining samaradorligini o'rganish va bu vositalarning xavfsizligini baholashda asosiy vositadir. Misol uchun, **P2X7** retseptorini inhibe qiluvchi bir qator modulyatorlar, surunkali yallig'lanish va neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda sinovdan o'tmoqda.

P2X7 retseptoriga ta'sir etuvchi dori vositalari

P2X7 retseptorining inhibe qilinishi, yallig'lanishni kamaytirish va immun tizimining faolligini normallashtirishga yordam beradi. Klinik sinovlar, P2X7 antagonistlarini, masalan, **A438079** va **OxATP**, surunkali yallig'lanish kasalliklari (masalan, Crohn kasalligi, reumatoid artrit) va neyrodegenerativ kasalliklar (masalan, Altsgeymer va Parkinson)da qo'llashni sinab ko'rdi.

Klinik sinovlar: P2X7 Antagonistlari

P2X7 antagonistlarining samaradorligi va xavfsizligi ko'plab klinik tadqiqotlarda o'rganilgan. Bir nechta klinik sinovlar P2X7 antagonistlarini reumatoid artrit va surunkali yallig'lanish kasalliklarida qo'llashni ko'rsatdi. Bu sinovlar, P2X7 antagonisti **A438079** ning ilova sifatida qo'llanilganda, yallig'lanishni kamaytirganini va bemorlarning simptomlarini yaxshilaganini tasdiqladi.

P2Y Retseptorlari

P2Y retseptorlar, trombositlarning agregatsiyasi va boshqa yallig'lanish jarayonlarini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. P2Y12 retseptori, masalan,

kardiovaskulyar tizimdagi tromboz holatlarini boshqarishda muhim ahamiyatga ega. Klinik sinovlar, **P2Y12 antagonistlari** (masalan, **clopidogrel**)ni yurak-qon tomir kasalliklarida qo'llashni o'rganmoqda.

7.5.2. Genetik yondashuvlar va klinik sinovlar

Genetik muhandislik va CRISPR/Cas9 texnologiyalari, purinergik retseptorlar bilan bog'liq kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratmoqda. Klinik sinovlar, genetik tahrirlashning xavfsizligini va samaradorligini tekshirish uchun muhim ahamiyatga ega.

CRISPR/Cas9 texnologiyasi va klinik sinovlar

CRISPR/Cas9 texnologiyasi yordamida purinergik retseptorlarni modifikatsiya qilish, turli kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratadi. Misol uchun, **P2X7** retseptorini CRISPR/Cas9 yordamida tahrirlash, surunkali yallig'lanish kasalliklarida (masalan, IBD) samarali bo'lishi mumkin. Hozirda, CRISPR/Cas9 texnologiyasining klinik tadqiqotlari davom etmoqda va bu texnologiyaning kasalliklarni davolashdagi potentsialini o'rganishga qaratilgan bir qator sinovlar olib borilmoqda.

Gen muhandisligi va hujayra terapiyasi

Gen muhandisligi yordamida hujayralar uchun yangi yondashuvlar ishlab chiqilmoqda. Masalan, **P2Y12 retseptorini modifikatsiya qilish**, trombotik kasalliklarni davolashda samarali bo'lishi mumkin. Hujayra terapiyasi va genetik modifikatsiya, yallig'lanish va immun tizimi faoliyatini normallashtirishda potentsial yondashuvlarni taqdim etadi.

7.5.3. Tabiiy modulyatorlar va klinik sinovlar

Tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya, purinergik retseptorlar bilan bog'liq kasalliklarni davolashda keng qo'llanilmoqda. Klinik sinovlar, bu tabiiy vositalarning samaradorligini va xavfsizligini tekshirishda yordam beradi.

Kurkumin va klinik sinovlar

Kurkumin, zerdeçal (*Curcuma longa*) o'simligidan olingan moddadir. Klinikalik tadqiqotlar, kurkuminning yallig'lanishga qarshi ta'sirini tasdiqladi. Bu moddalar,

P2X7 retseptorini inhibe qilib, yallig‘lanishni kamaytiradi va surunkali yallig‘lanish kasalliklari, masalan, artrit va IBDni davolashda samarali bo‘ladi.

Yashil choy (EGCG) va klinik sinovlar

Yashil choyning tarkibidagi epigallokatekin gallat (EGCG) purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qiladi va yallig‘lanishni kamaytirishga yordam beradi. Yashil choy va uning ekstraktlari bilan bog‘liq bir qator klinik sinovlar, EGCG ning saratonni davolashdagi samaradorligini ko‘rsatdi.

Bosveliya va klinik sinovlar

Bosveliya serrata ekstrakti, yallig‘lanishni kamaytirish va immun tizimining faoliyatini normallashtirishda samarali bo‘ladi. Bosveliya, P2X7 va P2Y retseptorlarini modulyatsiya qilib, surunkali yallig‘lanish va artrit kasalliklarini davolashda klinik sinovlardan muvaffaqiyatli o‘tdi.

7.5.4. Klinik sinovlar natijalari va xulosa

Purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilishga qaratilgan klinik sinovlar, yangi terapiya usullarining samaradorligini tasdiqlashda muhim rol o‘ynaydi. Gen muhandisligi, CRISPR/Cas9 texnologiyalari, tabiiy modulyatorlar va farmatsevtik dori vositalari, turli patologik holatlarni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratmoqda. Klinik sinovlar bu yondashuvlarning samaradorligini va xavfsizligini tasdiqlaydi, shu bilan birga, purinergik retseptorlarga asoslangan davolash strategiyalarining kelajagi porloq bo‘lishi mumkin[29, B. 246;25, B. 346;37, B.19-40].

- **AZD9056:** revmatoid artritda 2-bosqich klinik sinovlarda xavfsiz va samarali natijalar ko‘rsatdi.
- **CPI-444 (A2A antagonisti):** melanoma va o‘pka saratoni bo‘yicha immunoterapiya sifatida sinovdan o‘tmoqda.
- **JNJ-54175446:** depressiya va yallig‘lanishli kasalliklarda P2X7 yo‘llarini tormozlovchi vosita sifatida izlanmoqda.

7.6. Individualizatsiyalangan terapiya imkoniyatlari

Individualizatsiyalangan terapiya (personalizatsiyalangan yoki maqsadga yo‘naltirilgan terapiya), har bir bemorning o‘ziga xos genetika, fiziologiya va

kasallik holatiga asoslangan dori vositalarini va davolash usullarini tanlashni o'z ichiga oladi. Bu yondashuv, bemorning bioloji xususiyatlari, purinergik retseptorlar va boshqa molekulyar belgilar asosida davolashni optimallashtirishga yordam beradi. Individualizatsiyalangan terapiya, purinergik retseptorlar orqali kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratmoqda va har bir bemorga individual ravishda eng samarali davolashni taqdim etadi.

7.6.1. Purinergik retseptorlar va individualizatsiyalangan terapiya

Purinergik retseptorlar, hujayralar o'rtasida signal uzatishni boshqaradigan molekulalardir. Ularning faolligi, turli kasalliklar, shu jumladan surunkali yallig'lanish, saraton, neyrodegenerativ kasalliklar va metabolik kasalliklar kabi patologik holatlar bilan bog'liq. Individualizatsiyalangan terapiya, purinergik signalizatsiyani boshqarish orqali, har bir bemorning maxsus ehtiyojlariga mos davolash usullarini taqdim etadi. Bu yondashuv, shuningdek, dori vositalarining samaradorligini oshiradi va xavfsizlikni yaxshilaydi.

7.6.2. Genetik testlar va purinergik retseptorlarga ta'sir

Genetik testlar va biomarkerlar, individualizatsiyalangan terapiyaning asosini tashkil etadi. Bemorlarning purinergik retseptorlar va boshqa molekulyar belgilari asosida, kasalliklarni davolashda eng samarali dori vositalari tanlanadi. Misol uchun, P2X7 retseptorining polimorfizmlari, yallig'lanish kasalliklari va neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda individual yondashuvlarni ishlab chiqish uchun foydali bo'lishi mumkin.

Genetik polimorfizmlar

Purinergik retseptorlarga tegishli genetik polimorfizmlar, kasalliklarning rivojlanishi va dori vositalariga javobni o'zgartirishi mumkin. Masalan, P2X7 retseptorining polimorfizmi, surunkali yallig'lanish kasalliklarida bemorning dori vositalariga nisbatan reaksiyasini boshqaradi. Genetik testlar yordamida, bemorning purinergik signalizatsiya tizimi va kasallik holatini tahlil qilish mumkin, bu esa individualizatsiyalangan davolash yondashuvini yaratishga yordam beradi.

Biomarkerlar

Purinerjik retseptorlar bilan bog‘liq biomarkerlar, kasalliklarni aniqlash va davolash samaradorligini monitoring qilishda muhim vosita bo‘lib xizmat qiladi. Biomarkerlar, masalan, P2X7 va P2Y12 retseptorlarining ekspressiyasi, bemorning kasallik holatini va dori vositasiga nisbatan javobini aniqlashda ishlatiladi. Biomarkerlar yordamida, individualizatsiyalangan terapiya samaradorligini oshirish mumkin.

7.6.3. Personalizatsiyalangan dori vositalari

Personalizatsiyalangan terapiya yondashuvlari, purinerjik retseptorlar va biomarkerlar asosida dori vositalarini tanlashni ta‘minlaydi. Bu dori vositalari, kasalliklarni davolashda o‘ziga xos ehtiyojlarga moslashtirilgan bo‘ladi.

Farmakogenomika va dori tanlash

Farmakogenomika, dori vositalarining samaradorligini va xavfsizligini bemorning genetikasiga asoslanib tanlashni ta‘minlaydi. Purinerjik retseptorlar, masalan, P2X7 va P2Y retseptorlarining polimorfizmlari va ekspressiyasi, bemorning dori vositalariga bo‘lgan javobini o‘zgartiradi. Farmakogenomik testlar yordamida, bemorning kasallik holatiga mos dori vositalarini tanlash mumkin. Maqsadga Yo‘naltirilgan Terapiya

Maqsadga yo‘naltirilgan terapiya, kasallikni davolashda o‘ziga xos molekulyar maqsadlarga yo‘naltirilgan dori vositalarini qo‘llashni anglatadi. Purinerjik retseptorlar, bularning eng yaxshi maqsadlari bo‘lishi mumkin. Masalan, **P2X7 antagonistlari** yoki **P2Y12 antagonistlari**, yallig‘lanish va kardiovaskulyar kasalliklarni davolashda individualizatsiyalangan yondashuvlar yaratishda qo‘llaniladi.

7.6.4. Individualizatsiyalangan terapiya va surunkali kasalliklar

Surunkali kasalliklar, masalan, revmatoid artritis, IBD, va neyrodegenerativ kasalliklar, individualizatsiyalangan terapiyani talab qiladi. Purinerjik retseptorlar, bu kasalliklarning patogenezida muhim rol o‘ynaydi va individual davolash yondashuvlarini ishlab chiqish imkonini beradi.

Surunkali yallig‘lanish kasalliklari

Surunkali yallig‘lanish kasalliklari, masalan, revmatoid artrit, lupus, va IBD, purinergik signalizatsiyaning modulyatsiyasini talab qiladi. P2X7 va P2Y retseptorlarining polymorfizmlari va ekspressiyasi, bemorning dori vositalariga nisbatan reaksiyasini boshqaradi. Shuning uchun, individualizatsiyalangan terapiya, har bir bemor uchun eng samarali davolashni taqdim etishi mumkin.

Neyrodegenerativ kasalliklar

Neyrodegenerativ kasalliklar, masalan, Altsgeymer va Parkinson, individualizatsiyalangan terapiyani talab qiladi. Purinergik retseptorlar, miya hujayralarining signalizatsiyasini boshqarib, bu kasalliklarning rivojlanishiga ta’sir qiladi. CRISPR/Cas9 texnologiyasi va farmakogenomika yordamida, individualizatsiyalangan terapiya yondashuvlari ishlab chiqilmoqda.

7.6.5. Kelajakdagi yo‘nalishlar va islohotlar

Kelajakda, purinergik retseptorlarni maqsad qilgan individualizatsiyalangan terapiya, genomika, biomarkerlar, va farmakogenomika sohalaridagi yuksalishlar bilan yanada rivojlanishi kutilmoqda. Bemorlarning maxsus ehtiyojlariga moslashtirilgan dori vositalari, ularning xavfsizligini va samaradorligini oshirishi mumkin. Bundan tashqari, CRISPR/Cas9 texnologiyasi yordamida, individualizatsiyalangan terapiyaning yanada aniqroq va samarali variantlari ishlab chiqilishi kutilmoqda. [46, B.107;72, B. 132-141;44, B. 75-81].

Immun profiling orqali bemorning makrofag turlari, purinergik retseptor ekspressiyasi va ularning signal darajalari aniqlanib, **shaxsga mos davo** rejalashtiriladi.

- **Biomarkerlar:** ATP, adenosin darajalari, P2X7 yoki A2A ekspressiyasi → terapevtik monitoring uchun foydalaniladi.

7.7. Kelajak istiqbollari

Purinergik retseptorlar va ularning modulyatsiyasi, kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlar yaratadi va ularning klinik qo‘llanilishi kelajakda yanada rivojlanishi kutilmoqda. Kelajak istiqbollari, asosan, yangi terapiya yondashuvlarini ishlab chiqish, molekulyar biomarkerlarga asoslangan personalizatsiyalangan davolash

usullarini yaratish, shuningdek, yangi texnologiyalar yordamida purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qilishga qaratilgan. Bu yondashuvlar, kasalliklarni davolashda yanada samarali va xavfsiz strategiyalarni taklif etadi. Kelajakda purinergik retseptorlarga asoslangan dori vositalari, gen muhandisligi, CRISPR/Cas9 texnologiyalari va tabiiy modulyatorlar bilan birgalikda yangi davolash usullarini yaratishda kuchli asos bo'lishi mumkin.

7.7.1. Molekulyar biomarkerlarga asoslangan terapiya

Kelajakda, purinergik retseptorlarga asoslangan terapiya molekulyar biomarkerlarga asoslanishi kutilmoqda. Biomarkerlarga asoslangan davolash, bemorning kasallik holatini aniq va individual ravishda aniqlash imkonini beradi. Purinergik signalizatsiyaning modulyatsiyasini moslashtirish orqali, har bir bemorning ehtiyojlariga mos dori vositalari tanlanadi. Biomarkerlarga asoslangan terapiya, kasalliklarni erta bosqichda aniqlash va davolash imkoniyatini yaratadi.

Purinergik retseptorlar va biomarkerlar

Purinergik retseptorlar, kasalliklarning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Biomarkerlar, masalan, **P2X7**, **P2Y12** va boshqa purinergik retseptorlar, kasalliklarning patogenezi va davolashga javobni aniqlashda ishlatiladi. Yangi biomarkerlar va genetik tahlillar yordamida, kasalliklarni o'z vaqtida aniqlash va davolashning samaradorligini oshirish mumkin.

7.7.2. Genetik modifikatsiya va crispr/cas9 texnologiyasi

CRISPR/Cas9 texnologiyasi yordamida purinergik retseptorlarni modifikatsiya qilish va tahrirlash, kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratadi. Kelajakda, bu texnologiyalar yordamida, yallig'lanish, saraton, neyrodegenerativ kasalliklar va boshqa kasalliklarni davolashda yanada aniq va samarali usullarni ishlab chiqish mumkin.

CRISPR/Cas9 asosida genetik tahrirlash

CRISPR/Cas9 yordamida purinergik retseptorlar yoki boshqa biomarkerlarga ta'sir etish, kasalliklarni davolashda yangi strategiyalarni yaratadi. Masalan, **P2X7**

retseptorini tahrirlash orqali surunkali yallig‘lanishni yoki neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda samarali natijalarga erishish mumkin.

7.7.3. Nano-dori vositalari va nishonga yo‘naltirilgan terapiya

Nano-dorilar va **nishonga yo‘naltirilgan terapiya** kelajakda purinergik retseptorlarni modulyatsiya qilishda muhim rol o‘ynaydi. Nanoteknologiyalar yordamida, dori vositalari to‘g‘ridan-to‘g‘ri zararlangan to‘qimalarga yoki hujayralarga yetkaziladi, bu esa dori vositasining samaradorligini oshiradi va yon ta’sirlarni kamaytiradi.

Nano-dori Vositalarining Kengayishi

Nanopartikullar yordamida purinergik retseptorlarga yo‘naltirilgan dori vositalarini ishlab chiqish, yallig‘lanish, saraton va neyrodegenerativ kasalliklarni davolashda yangi imkoniyatlarni yaratadi. Nano-dorilar, aniq maqsadga yo‘naltirilganligi uchun samarali va xavfsiz davolashni ta’minlaydi.

7.7.4. Tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya

Kelajakda, tabiiy modulyatorlar va fitoterapiya yondashuvlari, purinergik signalizatsiyani modulyatsiya qilishda muhim rol o‘ynaydi. Tabiiy ekstraktlar va o‘simliklar, surunkali yallig‘lanish va boshqa kasalliklarni davolashda yanada samarali bo‘lishi mumkin.

Fitoterapiya va o‘simlik ekstraktlari

Kurkumin, **EGCG** (yashil choyni tarkibidagi epigallokatexin gallat) va **bosveliya** kabi tabiiy modulyatorlar, purinergik signalizatsiyani normallashtirishi mumkin. Kelajakda, tabiiy modulyatorlarni purinergik retseptorlarga asoslangan dori vositalari bilan birlashtirish, samarali va xavfsiz davolashni ta’minlashi kutilmoqda.

7.7.5. Personalizatsiyalangan terapiya va farmakogenomika

Farmakogenomika, purinergik retseptorlarga asoslangan individualizatsiyalangan davolashni yanada rivojlantiradi. Genetik xususiyatlarga asoslangan dori tanlash, kasalliklarning samarali davolanishini ta’minlaydi. Kelajakda, har bir bemorning genetikasiga moslashtirilgan dori vositalari va davolash usullari ishlab chiqilishi kutilmoqda.

Genetik Testlar Va Biomarkerlarga Asoslangan Terapiya

Kelajakda, genetik testlar yordamida purinergik retseptorlarga asoslangan davolashning samaradorligi oshishi mumkin. Bemorlarning maxsus ehtiyojlariga moslashtirilgan dori vositalari va individual davolash yondashuvlari ishlab chiqiladi.

7.7.6. Yangi davolash yondashuvlarining kelajagi

Purinergik retseptorlar va ularning modulyatsiyasi, kelajakda ko'plab kasalliklarni davolashda muhim rol o'ynaydi. Genetik muhandislik, CRISPR/Cas9 texnologiyalari, nano-dori vositalari, tabiiy modulyatorlar va farmakogenomika yordamida yangi davolash usullari ishlab chiqiladi. Bu yondashuvlar, kasalliklarni davolashda samaradorlikni oshiradi, yon ta'sirlarni kamaytiradi va bemorlar uchun yaxshilangan natijalar taqdim etadi. [99, B. 148-159;101, B. 3207;52,p-00772].

Xulosa

Purinergik retseptorlar, ayniqsa P2X7 va A2A, makrofaglar proliferatsiyasini va immun javoblarini boshqarishda muhim rol o'ynaydi. Ularning modulyatsiyasi turli patologik holatlarda, jumladan, yallig'lanish, saraton, autoimmun kasalliklar va neyrodegenerativ kasalliklarda samarali davolash imkoniyatlarini yaratadi. Quyidagi yondashuvlar purinergik modulyatsiya orqali makrofag proliferatsiyasini boshqarishda katta ahamiyatga ega.

- **P2X7 antagonistlari va immunomodulyatorlar:** P2X7 retseptori, makrofaglarning yallig'lanishini va inflammasoma faoliyatini

ragʻbatlantiradi. P2X7 antagonistlari (masalan, AZD9056) yalligʻlanishli kasalliklarda, jumladan, revmatoid artrit va surunkali yalligʻlanishda samarali boʻlishi mumkin. Shuningdek, bu modulyatorlar immunosupressiyani nazorat qilishda ham foydalidir, chunki ular oʻsma mikroatrofisiida faollashgan makrofaglarning proliferatsiyasini cheklaydi.

- **A2A agonistlari va yalligʻlanishga qarshi strategiyalar:** A2A retseptori, adenosin orqali yalligʻlanishni nazorat qiladi va makrofaglarni M2 fenotipiga yoʻnaltiradi. A2A agonistlari (masalan, regadenoson) yalligʻlanishni kamaytirishda va immunitetni muvozanatlashtirishda yordam beradi. Ular, shuningdek, saraton kasalliklarida oʻsmaning immun evaziga qarshi kurashishda immunoterapiya sifatida qoʻllanilishi mumkin.

- **Biotexnologik yondashuvlar:** Nanodori yetkazuvchilar va CRISPR asosida regulyatsiya strategiyalari purinergik retseptorlarning aniq va selektiv modulyatsiyasiga imkon yaratadi. Nano-dorilar yordamida purinergik modulyatorlar maqsadli toʻqimalarga va hujayralarga yetkaziladi, bu esa yanada samarali va xavfsiz davolashni taʼminlaydi. CRISPR/Cas9 texnologiyasi orqali P2X7 yoki A2A retseptorlarini genetik modifikatsiya qilish, makrofaglarning proliferatsiyasini va yalligʻlanishni aniq boshqarishga yordam beradi.

- **Klinik tadqiqotlar holati va kelajak yoʻnalishlari:** Hozirgi kunda P2X7 antagonistlari va A2A agonistlari asosidagi klinik tadqiqotlar muvaffaqiyatli davom etmoqda, ammo ular hali keng miqyosli klinik sinovlarga ehtiyoj sezadi. Kelajakda yangi purinergik retseptorlar, masalan, P2Y14, va ularning modulyatsiyasi boʻyicha tadqiqotlar yanada rivojlanishi kutilmoqda. Shu bilan birga, individualizatsiyalangan terapiya va kombinatsiyalangan yondashuvlar (masalan, nano-dorilar bilan birga purinergik modulyatorlar) kasalliklarni davolashda samarali strategiyalarni taqdim etishi mumkin.

1. **Individualizatsiya:** Purinergik retseptorlarning ekspressiyasi va faoliyatini bemorlar bo'yicha aniqlash, davolashni optimallashtirishda muhim rol o'ynaydi. Immun profiling yordamida har bir bemor uchun moslashtirilgan terapiyalar ishlab chiqilishi kerak.

2. **Retseptorlarning kombinatsiyasi:** A2A agonistlari va P2X7 antagonistlari kabi kombinatsiyalangan yondashuvlar saraton va surunkali yallig'lanish kasalliklarida samarali natijalar ko'rsatadi. Shuningdek, A2A va P2Y2 retseptorlarining sinergik ta'siri regeneratsiyani rag'batlantirishda foydalidir.

3. **Nano-dorilarni qo'llash:** Purinergik modulyatorlarni aniq to'qimalarga yo'naltirish uchun nano-dori vositalarini ishlab chiqish va tatbiq etish zarur. Bu strategiya retseptorlar modulyatsiyasini aniq maqsadga yo'naltirishga imkon beradi.

4. **Klinik sinovlar:** Purinergik retseptorlarga asoslangan dorilarning xavfsizligi va samaradorligini yanada chuqurroq o'rganish uchun keng miqyosli klinik sinovlar talab etiladi. Maxsus biomarkerlar va test usullarini ishlab chiqish zarur.

5. **Tabiiy modulyatorlarni qo'llash:** Tabiiy mahsulotlar, masalan, resveratrol, quercetin va berberin kabi modullar, yallig'lanish va proliferatsiyani nazorat qilishda yordam berishi mumkin. Bu modulyatorlar ko'proq ko'rikdan o'tishi va samaradorligi klinik amaliyotga joriy etilishi kerak.

Shartli qisqartmalar

P2X - Purinergik 2X retseptor

P2Y - Purinergik 2Y retseptor

P1 - Adenozin retseptorlari guruhi (A1, A2A, A2B,A3)

A2A - Adenosine A2A receptor

A2B - Adenosine A2B receptor

A3 - Adenosine A3 receptor

A1 - Adenosine A1 receptor

ATP - Adenozin trifosfat

GTP - Guanosin trifosfat

cAMP - Cyclic Adenosine Monophosphate

cGMP - Cyclic Guanosine Monophosphate

IP3 - Inositol 1,4,5-trisphosphate

Ca²⁺ - Kaltsiy ioni

P2X7 - Purinergik 2X7 retseptor

P2Y2 - Purinergik 2Y2 retseptor

P2Y6 - Purinergik 2Y6 retseptor

P2Y12 - Purinergik 2Y12 retseptor

IL-1 β - Interleukin-1 beta

M1 - Makrofaglarning poliarizatsiyalangan pro-yallig'lanish

M2 - Makrofaglarning poliarizatsiyalangan regenerative

GPR - G-proteinga bog'liq retseptorlar oilasi

PD-1/PD-L1 - Dasturlashgan o'lim ligandi

CAR - Kimerik Antigen Receptor

CAR-T - Kimerik Antigen Receptorlari T-hujayra terapiyasi

IBD - Yallig'lanishli ichak kasalliklari

SLE - Autoimmun kasallik (tizimli qizil yuguruk)

COVID-19 - Corona virus kasalligi

EGCG - Antioksidant galliy kislatasi efiri

CRISPR/Cas9 - Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / Cas9

Cas9 – kaspaza 9

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Abbracchio, M. P., et al. (2012). P2 receptors and their implications in tissue regeneration. *Regenerative Medicine*, 7(5), 459-470.
2. Akira, S., et al. (2001). Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Reviews Immunology*, 1(2), 95-104.
3. Allard, B., et al. (2008). Purinergic signaling and cancer. *Current Opinion in Immunology*, 20(5), 541-547.

4. Alloatti, D., et al. (2020). "Purinergic signaling and its role in macrophage polarization." *Journal of Immunology*, 204(1), 21-35.
5. Banchereau, J., & Steinman, R. M. (1998). Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, 392(6673), 245-252.
6. Basso, C., et al. (2015). The role of purinergic signaling in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(7), 2580-2589.
7. Basso, C., et al. (2016). P2X7 receptors in inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(1), 10-16.
8. Basso, C., et al. (2017). P2X7 receptor modulation in chronic inflammation. *Current Drug Targets*, 18(6), 707-717.
9. Basso, C., et al. (2017). P2X7 receptors in bacterial infections. *Journal of Infectious Diseases*, 215(5), 774-781.
10. Basso, C., et al. (2018). Purinergic signaling in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 872.
11. Binks, S., et al. (2019). Role of P2X7 receptor in inflammation and disease. *Journal of Inflammation Research*, 12, 21–34.
12. Borsellino, G., et al. (2018). Purinergic receptors in the regulation of cancer immunity: Implications for immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 9, 2112.
13. Burnstock, G. (2007). Purinergic signalling and the pathophysiology of disease. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(7), 617-623
14. Burnstock, G. (2007). Purinergic signalling. *British Journal of Pharmacology*, 151(6), 727-740.
15. Chavez, S. G., et al. (2015). Role of P2X3 and P2Y2 receptors in asthma. *European Journal of Pharmacology*, 747, 131-138.

- 16.Chen, L., & Jin, L. (2020). Purinergic receptors and their role in inflammatory diseases. *Molecular Immunology*, 118, 178–184.
- 17.Chong, H., & Wang, W. (2017). Macrophage polarization and its relevance in chronic diseases. *Journal of Immunology Research*, 2017, 1-12.
- 18.Cohen, S., et al. (2007). Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine*, 357(4), 329-337.
- 19.Coutinho-Silva, R., et al. (2009). P2X7 receptor antagonists as therapeutic agents for inflammatory diseases. *Biochemical Pharmacology*, 77(2), 249-259
- 20.Crispín, J. C., et al. (2017). The role of purinergic receptors in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 26(9), 933-941.
- 21.Cronstein, B. N. (2005). Regulation of inflammation by adenosine. *Arthritis Research & Therapy*, 7(5), 1168-1173.
- 22.Di Virgilio, F., et al. (2009). Purines, purinergic receptors, and cancer. *Cancer Research*, 69(6), 2349-2354.
- 23.Di Virgilio, F., et al. (2015). The purinergic signaling in Alzheimer's disease: Its role in the neuroinflammation and neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(2), 541-555.
- 24.Di Virgilio, F., et al. (2017). Purinergic signaling in immune cells. *The Journal of Immunology*, 198(3), 1017-1027.
- 25.Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213), 1258096.
- 26.Falk, J., et al. (2017). Microenvironmental regulation of macrophage polarization and activation. *Nature Reviews Immunology*, 17(7), 409-423.
- 27.Ferrari, D., et al. (2006). Purinergic signalling and inflammation. *Immunology Letters*, 103(1), 1-13.

28. Fredholm, B. B., et al. (2001). Adenosine and ATP receptors in the brain. *Pharmacological Reviews*, 53(4), 535-552.
29. Gendron, T. F., et al. (2015). P2X7 receptor antagonists in the treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 246.
30. Gérard, C., et al. (2017). P2X7 receptor inhibition reduces cancer cell migration and invasion. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143(5), 891-899.
31. Ginhoux, F., et al. (2010). Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*,
32. Gomez, R. et al. (2011). The role of purinergic signaling in immune and inflammatory responses. *Purinergic Signalling*, 7(1), 5-17.
33. Gomez, S., & Galli, S. J. (2005). Adenosine and immune responses. *Immunological Reviews*, 204(1), 161-176.
34. Gonzalez, N., & Green, J. (2018). The role of purinergic signaling in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, 90, 91-101.
35. Gordon, S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 3(1), 23-35.
36. Gordon, S., & Taylor, P. R. (2005). Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*, 5(12), 953-964.
37. Gupta, S. C., et al. (2013). Curcumin (diferuloylmethane) as a therapeutic strategy in the treatment of inflammation, neurodegeneration, and cancer. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(1), 19-40.
38. Harris, J., Keane, J., & Tsimikas, S. (2002). The macrophage in infection and disease. *Nature Reviews Immunology*, 2(9), 678-687.

- 39.Hasko, G., & Linden, J. (2004). Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(9), 759-770.
- 40.Hasko, G., et al. (2008). Adenosine and the regulation of immunity and inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 8(4), 198-206.
- 41.Hasko, G., et al. (2008). Adenosine receptor signaling in inflammation and immunity. *International Immunopharmacology*, 8(12), 1697-1702.
- 42.Hasko, G., et al. (2014). Adenosine receptors and inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Immunology and Cell Biology*, 92(6), 545-558.
- 43.Hicks, M. J., & Dunn, T. R. (2017). The use of pharmacogenomics in personalized medicine. *Current Opinion in Genetics & Development*, 42, 75-81.
- 44.Hoffmann, J. A., Kafatos, F. C., Janeway, C. A., & Ezekowitz, R. A. (1999). Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*, 284(5418), 1313-1318.
- 45.Holsboer, F., & Ising, M. (2010). Central role of the corticotropin-releasing hormone receptor 1 in the pathophysiology of depression and anxiety. *Frontiers in Neuroscience*, 4, 107.
- 46.Janeway, C. A., et al. (2001). *Immunobiology: The immune system in health and disease*. Garland Science.
- 47.Janeway, C. A., Travers, P., & Walport, M. (2005). *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. Garland Science.
- 48.Jiang, Y., Wang, J., & Zhong, Q. (2017). ATP-induced activation of P2X7 receptor in macrophages mediates inflammation and tumor progression. *Journal of Immunology*, 198(9), 3648-3657.

- 49.Kaur, C., et al. (2017). Purinergic signaling in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: Implications for therapy. *Neuropharmacology*, 113, 21-32
- 50.Khan, S., et al. (2021). Purinergic receptors in cancer immunology: Targeting tumor-associated inflammation. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 69(6), 1115–1127.
- 51.Kundu, S., et al. (2021). Natural modulators in purinergic signaling pathways: Role in inflammation and cancer therapy. *Pharmacology Research & Perspectives*, 9(1), e00772.
- 52.Kusuma, P., et al. (2019). CRISPR/Cas9 technology: Implications for purinergic signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1412.
- 53.Le Feuvre, R. A., et al. (2001). P2X7 receptor regulation of macrophage function. *European Journal of Immunology*, 31(8), 2424-2433.
- 54.Lee, M., & Zheng, J. (2020). Purinergic signaling in neurodegenerative diseases. *Neuroscience Bulletin*, 36(3), 377–386.
- 55.Liu, C., et al. (2015). P2Y receptor-mediated fibroblast activation in liver fibrosis. *Journal of Clinical Investigation*, 125(1), 177-188.
- 56.Liu, D., et al. (2015). Purinergic signaling in fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, 6, 241.
- 57.Liu, D., et al. (2017). Purinergic receptors and insulin sensitivity: Implications in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 1-10.
- 58.Liu, Y., Huang, Y., & Zhang, L. (2013). P2Y2 receptor signaling promotes macrophage migration and inflammation. *Journal of Immunology*, 190(9), 4751-4762.
- 59.Martinez, F. O., & Gordon, S. (2014). The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Reports*, 6, 13.

60. Mempel, T. R., et al. (2006). Tumor-associated macrophages and their role in tumor progression. *Journal of Clinical Investigation*, 116(9), 2327-2335.
61. Meng, F., et al. (2017). P2X7 receptor and its role in liver fibrosis. *Journal of Hepatology*, 66(4), 769-777.
62. Miller, M., et al. (2019). Antibody responses to infections. *Journal of Immunology*, 202(6), 148-152.
63. Morris, M. L., et al. (2017). Adenosine receptors and the regulation of macrophage function in inflammatory diseases. *Biochemical Pharmacology*, 132, 94-105.
64. Mosser, D. M., & Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*, 8(12), 958-969.
65. Muir, L., et al. (2018). "Targeting purinergic receptors to modulate macrophage function in cancer therapy." *Clinical Cancer Research*, 24(12), 2952-2963.
66. Muller, T., et al. (2006). Purinergic receptors and inflammation in cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 132(5), 275-286.
67. Müller, T., et al. (2017). Purinergic signaling in the gastrointestinal tract: Role in IBD and therapeutic potential. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 198.
68. Murray, P. J., Allen, J. E., Biswas, S. K., Fisher, E. A., & Gilroy, D. W. (2014). Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*, 41(1), 14-20.
69. Naylor, D., et al. (2019). "Purinergic receptors in inflammation and tissue repair." *Nature Reviews Immunology*, 19(4), 177-187.
70. Noy, R., & Pollard, J. W. (2014). Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*, 41(1), 49-61.

71. Paciotti, G. F., et al. (2018). Purinergic receptors as therapeutic targets for neurodegenerative diseases. *Pharmacological Research*, 130, 132-141.
72. Parker, L. C., et al. (2011). P2X7 receptors in the immune system. *Journal of Leukocyte Biology*, 89(6), 1039-1050.
73. Parmar, M., et al. (2021). Purinergic receptors in SARS-CoV-2 infection and inflammation. *Frontiers in Immunology*, 12, 666.
74. Puga, A., et al. (2016). Purinergic signaling and chronic inflammation in metabolic diseases. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 27(3), 192-201.
75. Pyonteck, S. M., Gadea, B. B., & Hunter, C. A. (2013). Tumor-associated macrophages and their role in tumor progression. *Journal of Clinical Investigation*, 123(7), 2890-2900.
76. Rieder, H., et al. (2017). Environmental factors and immunity. *Environmental Immunology and Toxicology*, 21(3), 157-163.
77. Sander, J. D., & Joung, J. K. (2014). CRISPR-Cas systems for editing, regulating and targeting genomes. *Nature Biotechnology*, 32(4), 347-355.
78. Schiavone, S., & Messa, S. (2015). Purinergic signaling in the regulation of macrophage proliferation and function. *Journal of Leukocyte Biology*, 97(2), 235-243.
79. Sica, A., & Mantovani, A. (2012). Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *Journal of Clinical Investigation*, 122(3), 787-795.
80. Sica, A., & Mantovani, A. (2012). Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *Journal of Clinical Investigation*, 122(3), 787-795.

81. Sperlágh, B., et al. (2015). Purinergic receptors and macrophage polarization: new insights and therapeutic implications. *Pharmacological Research*, 91, 51-59.
82. Stone, A., et al. (2017). "Regulation of macrophage proliferation and function by purinergic receptors." *Journal of Leukocyte Biology*, 102(6), 1331-1342.
83. Thompson, P., et al. (2022). "Novel therapeutics targeting purinergic pathways for the treatment of inflammatory diseases." *Trends in Pharmacological Sciences*, 43(9), 675-690.
84. Tiziani, S., et al. (2013). The role of microenvironment in regulating macrophage polarization in the inflammatory response. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(4), 579-591.
85. Träger, C., et al. (2021). Purinergic signaling as a therapeutic target for autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 12, 617614.
86. Tussiwand, R., Lee, W. L., & Murphy, T. L. (2015). STAT1 is essential for the development of the proinflammatory M1 macrophage phenotype. *Journal of Immunology*, 195(7), 3432-3440.
87. Uchino, B. N. (2006). Social support and health: A review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes. *Journal of Behavioral Medicine*, 29(4), 377-387.
88. Ullrich, A., & Gille, H. (1986). The macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) receptor. *Seminars in Immunology*, 5(4), 301-308.
89. Vander, W., et al. (2016). P2Y receptor-mediated regulation of adipocyte function in metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 126(2), 499-510.
90. Vermeulen, L., De Wilde, G., & Maes, J. (2003). NF- κ B signaling in macrophages: a critical determinant of macrophage activation. *Immunological Reviews*, 188(1), 123-132.

91. Vitali, C., et al. (2014). P2X7 receptor antagonists as potential treatments for psoriasis. *International Journal of Dermatology*, 53(9), 1156-1164.
92. Wynn, T. A. (2008). Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology*, 214(2), 199-210
93. Xia, X., et al. (2016). P2X7 receptor-mediated microglial activation and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 616, 142-147.
94. Xing, X., et al. (2019). Inhibition of P2X7 receptor prevents pulmonary fibrosis in a mouse model. *Molecular Medicine Reports*, 20(3), 2393-2402.
95. Yamada, T., et al. (2014). P2Y12 receptors in bacterial infection. *Journal of Immunology*, 192(5), 2535-2544
96. Yoo, H., et al. (2019). Nanoparticles for drug delivery in neurodegenerative diseases. *Journal of Drug Targeting*, 27(4), 319-328.
97. Yusuf, Z., et al. (2019). Purinergic signaling in macrophage polarization and immune regulation. *Immunological Reviews*, 289(1), 48–60.
98. Zhang, J., & Liao, X. (2019). Nanoparticle-based delivery of purinergic receptor antagonists in cancer therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 18, 148-159.
99. Zhang, M., Yang, X., & Zhang, H. (2018). Modulation of macrophage polarization to enhance tumor immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 9, 2776.
100. Zhang, Z., & Zhan, X. (2020). Advances in CRISPR/Cas9 technology and its applications in the treatment of genetic diseases. *Journal of Gene Medicine*, 22(5), e3207.

101. Zhao, Y., et al. (2017). The role of purinergic P2X receptors in pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(4), 453-461.
102. Zhao, Y., et al. (2020). The role of purinergic signaling in cancer. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(3), 987-996.
103. Zinkernagel, R. M., & Doherty, P. C. (1974). The complementary roles of T cells and B cells in immune responses to virus infection. *Nature*, 249(5465), 18-24.
104. Zmora, N., et al. (2021). "Purine metabolism and its therapeutic implications in autoimmunity." *Autoimmunity Reviews*, 20(6), 102537.