



## SILIKOZ PATOGENEZIDA KREMNIY DIOKSIDI VA YALLIG'LANISH MEDIATORLARINING O'RNI

**Najmiddinov Alisher Shavkat o'g'li**

Toshkent tibbiyot akademiyasi 1-sonli fakultet va gospital terapiya,  
kasb patologiya kafedrasi assistenti.

**Ibragimova Noila Umarovna**

Toshkent tibbiyot akademiyasi 1-sonli fakultet va gospital terapiya,  
kasb patologiya kafedrasi assistenti.

**Muxitdinova Gulshan Zoxirovna**

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti.

Pediatriya fakulteti ichki kasalliklar kafedrasi assistenti

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10394256>

### ARTICLE INFO

Received: 08<sup>th</sup> December 2023

Accepted: 15<sup>th</sup> December 2023

Online: 16<sup>th</sup> December 2023

### KEY WORDS

*Kremniy dioksidi; silikoz; yallig'lanish; o'pka fibrozi; pnevmokonioz.*

### ABSTRACT

*Pnevmoniozning bir turi hisoblangan silikozning etiologik omili kremniy dioksidir. O'pka silikozining rivojlanishi o'ziga xos jarayon bo'lib, unda alveolyar makrofaqarlar tomonidan kremniy dioksidi zarralarini yutish va ularning chiqarilishi yallig'lanishni, tugunli shikastlanishlar va qaytarilmas fibrozni keltirib chiqaradi. Silikozning patofiziologiyasi murakkab bo'lib, patogen mexanizmlar o'rtasidagi o'zaro ta'sir to'liq o'rganilmagan. Ushbu maqola silikozning patofiziologiyasi bo'yicha yangi ma'lumotlarni ko'rib chiqadi.*

### 1. Kremniy dioksidi va silikoz

Kremniy oksidi (kremniy dioksidi, SiO<sub>2</sub> yoki kvarts) tabiiy ravishda yer qobig'ida paydo bo'ladi va qazib olish, qum bilan ishlov berish, karyer qazish yoki sun'iy tosh ishlab chiqarish jarayonida ajralib chiqishi mumkin[1,2]. Kremniy dioksidi turli xil fizik-kimyoviy xususiyatlarga ega bo'lgan bir nechta kristall va amorf shakllarda mavjud. Ular orasida polimerlangan tetraedral shaklga ega kremniy dioksidi zarralari eng yuqori patogenlikka ega[2,3]. Kremniy dioksidi kristali ta'sir qilishi quyidagilarga olib kelishi mumkin: (1) 10 yildan ortiq vaqt davomida o'rtacha past ta'sir qilish dozasi sabali-surunkali silikoz; (2) o'rtacha yuqori ta'sir qilish dozasidan keyin, 10 yil ichida sodir bo'ladigan sekin rivojlanuvchi silikoz; yoki (3) juda yuqori ta'sir qilish dozasidan keyin, 5 yil ichida rivojlanadigan tez rivojlanuvchi silikoz (yoki silikoproteinoz)[1,2]. Silikozni 3 xil shakli mavjud. Interstitsial, tugunchali, tugunli turlari, silikozning interstitsial shakli o'pkada nuqtasimon soyalanishlar va fibroz tolalar rivojlanadi. Tugunchali shakli (diametri < 1 sm) dan kam bo'lgan soyalanishlar kuzatiladi. Tugunli shaklida silikotik tugunchalar birlashib, konglomerat massalarini (hajmi > 1 sm) hosil qiladi. Tugunli shaklida klinik belgilari tugunchali silikoz bilan bir xil bo'lishi yoki yanada og'irroq kechishi mumkin, markaziy kavitatsiyaning rivojlanishi mikobakterial infeksiya qo'shilish xavfini oshiradi, o'pka ildizi kengayishi yoki mediastinal limfadenopatiya kuchayadi, plevra qalinlashadi, spontan pnevmotoraks kelib chiqish xavfi yuqori bo'ladi va vazn yo'qotadi[5]. Tez rivojlanuvchi silikoz dastlab oddiy sekin rivojlanuvchi silikozga o'xshash shaklga ega bo'lishi mumkin, ammo keyinchalik tugunlar va massalarning



rivojlanishi kuchayadi[6]. Tez rivojlanuvchi silikoz bir necha hafta yoki 5 yildan kamroq vaqt ichida yuqori intensiv kremniy dioksidi ta'sirida paydo bo'lishi mumkin, bu nafas qisishi va yo'talni keltirib chiqaradi va nafas olish yetishmovchiligiga tez o'tadi. O'tkir silikoz II turdagi alveolyar hujayralarning gipertrofiyasi va haddan tashqari ko'p miqdorda oqsilli moddalar, shu jumladan surfaktant oqsillari ishlab chiqarilishi bilan bog'liq[3].

## **2. O'pka silikozining patogenezi**

Kremniy dioksidi bilan shikastlangan o'pkada patologik o'zgarishlarning foni murakkab va to'liq o'rganilmagan. O'pkaning kremniy dioksididan kelib chiqqan shikastlanishi, ehtimol, kremniy dioksidining makrofaglarga to'g'ridan-to'g'ri sitotoksik ta'siri, makrofag yuzasidagi retseptorlarining faollashishi, lizosomal membranani yorilishi, reaktiv kislorod turlarini (ROS-reactive oxygen species) ishlab chiqarish, sitokinlar va ximokinlar ishlab chiqarilishi, hujayra apoptozi/piroptozi va o'pka fibrozi, yallig'lanishni faollashtirish kabi bir nechta o'zaro ta'sir qiluvchi patomekanizmlarning birgalikdagi ta'siridan kelib chiqadi[1,7,8,9].

### **2.1. Makroflaglarni tozalash retseptorlari tomonidan kremniy dioksidini aniqlash**

Kremniy dioksidi zarralari alveolyar makrofaglar yuzasida joylashgan retseptorlar tomonidan aniqlanadi. Tozalovchi retseptorlari (SR- scavenger receptors) ning barcha sinflari orasida transmembran oqsillari SR-AI, SR-AII va kollagenli tuzilishga ega makrofag retseptorlari (MARCO- macrophage receptors with a collagenous structure) kremniy dioksidi bilan bog'lanish bilan eng ko'p bog'langan[10]. SR alveolyar makroflaglarning apoptozini boshlashda rol o'ynashi mumkin[11]. Biroq, boshqa shaklni aniqlash retseptorlari, masalan, toll-like retseptorlari (TLR)4 yoki 3-toifa komplement retseptorlari ham kremniy dioksidi bilan bog'lanishda ishtirok etishi mumkin[7].

### **2.2. Kremniy dioksidi zarralarining makrofaglarga bevosita sitotoksik ta'siri**

Nafas olish mumkin bo'lgan kremniy dioksidi zarralari (<10 mkm), shilliq qavatining himoya mexanizmidan o'tib, o'pkaning distal bo'limlariga yetib borishi mumkin, bu erda ular o'pka silikozining rivojlanishiga olib keladigan yallig'lanish jarayonini boshlaydi[12]. Terminal nafas yo'llari va alveolalarda kremniy dioksidi alveolyar makrofaglar tomonidan yutiladi, alveolyar makrofaglar birinchi navbatda o'pkani qoldiqlardan tozalash uchun javobgardir[7]. Biroq, kremniy dioksidi makrofaglar uchun juda zaharli hisoblanadi. Agar alveolyar makrofaglar kremniy dioksidi bilan aloqa qilishda tirik qolsa, ular o'pkadan chiqib ketishi yoki o'pka oraliq to'qimasiga o'tishi mumkin, bu yerda ular kremniy ta'sirida o'pka shikastlanishining rivojlanishi uchun muhim bo'lgan faollashtirilgan interstitsial makrofaglarga aylanadi[13,14]. Kristalli kremniy dioksidi (kvars, kristoballit va tridimitning ba'zi shakllari) tabiatan piezoelektrikdir, ya'ni bosim ta'sirida fizik strukturaning qarama-qarshi tomonlarida qarama-qarshi elektr zaryadlarini hosil qiladi. Kristallarning bu piezoelektrik xususiyatlari, ayniqsa yangi singan, ROS avlodini qo'zg'atadi. Bundan tashqari, kremniy dioksidi yuzasida mavjud bo'lgan silanol (SiOH) guruhlari, erkin radikallar bo'lmasa ham, hujayra membranalarida kislorod va azot guruhlari bilan vodorod aloqalarini hosil qilishi mumkin. Shunday qilib, makrofaglar uchun dastlabki toksiklik va kremniy ta'sirida reaktiv kislorod turlarini ishlab chiqarish yallig'lanish, fibrozning boshlanishi va rivojlanishining muhim mexanizmlari bo'lib ko'rinadi[3,15,16].

Nafas olingan kremniy dioksidi alveolyar makrofaglar tomonidan yutib yuborilishidan oldin, kremniy dioksidi yuzasi alveolyar surfaktant moddasining tarkibiy qismlari bilan



qoplangan bo'lib, kremniy dioksidi tufayli o'pka shikastlanishidan himoya qiladi. Alveolyar makrofaglar kremniy dioksidi stimulyatsiyasiga javoban surfaktant moddalar ishlab chiqarish uchun II turdagi hujayralarni ko'paytiradi deb taxmin qilinadi[7,17]. Biroq, kremniy dioksididan nafas olishidan keyin surfaktant faol moddasi tobora ko'proq ishlab chiqarilsa-da, uning ta'siri faqat ko'proq fermentlar tomonidan erta yo'q qilinganligi sababli vaqtinchalik bo'ladi[18,19]. Boshqa tomondan, surfaktant moddasining ko'p miqdorda ishlab chiqarilishi vaziyatni murakkablashtirishi mumkin, chunki surfaktant moddasi fosfolipidlari va oqsillari kristalli kremniy dioksidi bilan aloqa qilishda oksidlovchi modifikatsiyaga uchraydi va nazoratsiz surfaktant moddalarning ortiqcha ishlab chiqarilishi o'tkir silikoproteinozga olib kelishi mumkin[7,20].

### 2.3. Reaktiv kislorod va azot turlarini ishlab chiqarish

Kremniyning makrofaglar bilan o'zaro ta'siri bilan bog'liq ROS va reaktiv azot turlarining (RNS- reactive nitrogen species) bir nechta manbalari mavjud. Yangi kremniy zarralari eskilariga qaraganda toksikroq[21,22], undan ham ko'proq sitotoksik temir bilan qo'shilgan kremniy ko'proq gidroksil radikallarini ishlab chiqaradi[23]. Zarrachalardan ROS hosil bo'lishi kremniy-kislorod bog'larining  $Si\bullet$  va  $SiO\bullet$  ga gomolitik ajralishi yoki  $Si^+$  va  $SiO^+$  hosil bo'lishi bilan geterolitik parchalanish natijasida sodir bo'ladi[24]. Ushbu qo'shimcha mahsulotlar kislorod bilan reaksiyaga kirishishi mumkin va yangi hosil bo'lgan kremniy dioksidi karbonat anhidrid yoki suv bilan reaksiyaga kirishib, bir nechta boshqa ROS hosil qilishi mumkin[7]. Qo'shimcha erkin radikallar, shu jumladan superoksid anioni, gidroksil radikallari va periks vodorod hosil bo'ladi va nitrat oksid sintaza (NOS) faollashtirilgan fagotsitar hujayralarda kremniy dioksidiga javoban ko'payadi[25]. Kremniy dioksidi ta'siri antioksidantlarning faolligini ham rag'batlantirishi mumkin, bu kalamush o'pkasida ko'rsatilgan, kremniy oksidi marganes o'z ichiga olgan superoksid dismutaza (MnSOD) mRNK va glutation peroksidaza (GPx) mRNK darajasini oshiradi[26].

To'g'ridan-to'g'ri sitotoksiklikdan tashqari, erkin radikallar hujayra reaksiyalarining keng zanjirining muhim tashabbuskorlari bo'lib, shu jumladan mitogen bilan faollashtirilgan protein kinaza (MAPK) fosforillanishi, yadro omili (NF)- $\kappa$ B va faollashtiruvchi oqsil (AP)-1 va transkripsiya omillarining faollashuvi va yallig'lanishning faollashishi[8].

### 2.4. Lizosomalarning yorilishi

Alveolyar makrofaglar tomonidan kremniy dioksidni tanib olgandan so'ng, ular kremniy zarralarini yutadi. Ichki kremniy oksidi lizosomalardan tomonidan ushlanib qoladi, bu yerda zarrachani hazm qilish uchun past pH bilan faollashtirilgan turli xil fermentlar (fosfatazalar, proteazalar, nukleazalar va polisaxaridlar yoki lipidlarni gidrolizlovchi fermentlar) tayyorlanadi. Fermentlar, shuningdek, kremniy zarralari yuzasida himoya surfaktant moddasi qoplami buzadi[27]. Ammo kremniy zarrachasini fermentlar parchalay olmaydi, natijada lizosomal membrana yaxlitligi yo'qoladi va lizosomal fermentlar, shu jumladan proteaza katepsin B ajralib chiqadi. Katepsin B kaspaza-1 va hujayra apoptozini hamda yallig'lanishni faollashtiradi[28,29]. Erkin bo'lgan kremniy zarralari boshqa makrofaglar tomonidan bog'lanishi va yutilishi mumkin, bu alveolyar makrofaglarga kremniyning toksik ta'sirining jiddiy siklini yaratadi[7]. Fagotsitozda hosil bo'lgan ROS va hujayra apoptozi tufayli chiqarilgan hujayra tarkibi turli jarayonlarning kuchli faollashtiruvchisi sifatida ishlaydi, shu jumladan yallig'lanishni faollashtiradi[8].



## 2.5. Yallig'lanishni faollashtirish

Tug'ma immun tizimi hujayradan tashqari muhitni o'rganuvchi TLR kabi sirt membranasi bilan bog'langan retseptorlardan tashqari hujayra ichidagi retseptorlarning maxsus tizimini ham o'z ichiga oladi, masalan, nukleotidlarni bog'laydigan va oligomerizatsiya domeniga (NOD) o'xshash retseptorlari (NLR) mavjud[32]. Kremniy dioksididan kelib chiqqan o'pkaning yallig'lanishi va shikastlanishida NLRP3(nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) yallig'lanishi asosiy ahamiyatga ega. NLRP3 yallig'lanishi hujayra ichidagi murakkab tuzilma bo'lib, u ligandlarni aniqlash uchun C-terminal leytsinga boy takrorlashni (LRR- leucine-rich repeat), oligomerizatsiya uchun markaziy NBD (NACHT) domenini va xabar berish uchun N-terminal pirin domenini (PYD- pyrin domain) o'z ichiga oladi[9]. Ushbu NLRP3 oqsili adapter oqsiliga (apoptoz bilan bog'liq dog'lar oqsili) kaspazani faollashtirish va jalb qilish sohasi (ASC) va kaspaza-1 bilan bog'lanadi. NLRP3 oqsili asosiy oqsil kompleksi bo'lib xizmat qiladi, ASC esa NLRP3 ni kaspaza-1 ga bog'lab, uning faollashishiga imkon beradi[30]. Kaspaza-1 faollashganda, u interleykinlarning (IL)- 1 $\beta$ , IL-18 va IL-33 ning pro-shakllarini faol shakllarga aylantiradi. IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33, yuqori harakatchanlik 1-oqsil guruhi (HMGB1- high mobility group box 1) va ba'zi issiqlik zarbasi oqsillari turli xil yallig'lanish jarayonlarini osonlashtiradi, shu jumladan isitma, T-hujayralarining omon qolishiga, B-hujayralarning ko'payishiga, leykotsitlar vositachiligiga yordam beradi[33]. Bundan tashqari, kaspaza-1 ham apoptotik, ham nekrotik xususiyatlar bilan ajralib turadigan hujayra o'limining maxsus, yuqori yallig'lanish turi bo'lgan piroptozni keltirib chiqaradi. Bu jarayonda dezoksiribonuklein kislotasi (DNK) ajralishi, yadro kondensatsiyasi va plazma membranasining yorilishi IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18 va HMGB1 kabi yallig'lanishga qarshi vositachilarning chiqishi bilan birga keladi[34].

Oddiy sharoitlarda NLRP3 kompleksi NACHT domeni va LRR o'rtasidagi ichki o'zaro ta'sir tufayli avtomatik ravishda bostiriladi. Biroq, har qanday patogen bilan bog'liq molekulyar shakllar (PAMPs- pathogen-associated molecular patterns) yoki xavf bilan bog'liq molekulyar shakllar (DAMPs- danger-associated molecular patterns) mavjudligi bu avto-regressiyani yo'q qiladi va NLRP3 yallig'lanishi faollashadi. NLRP3 bosimning umumiy sensori sifatida ishlaydi va bir nechta omillar NLRP3 yallig'lanishining faollashtiruvchisi sifatida tan olingan[31].

Kristalli kremniy dioksidi ham havo yo'llarining epitelial hujayralari tomonidan yutib yuborilishi mumkin[35], bu NLRP3 yallig'lanishining faollashishiga va keyinchalik IL-1 $\beta$  hosil bo'lishiga olib keladi[36]. Ushbu topilmalar NLRP3 faollashuvi mexanizmi faqat klassik fagotsitlar bilan chegaralanmaganligini ko'rsatadi.

Yallig'lanishli NLRP3 ning faollashishi ma'lum kationlarning, xususan K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> va H<sup>+</sup> ning sitozolik darajasidagi o'zgarishlar bilan rag'batlantirilishi mumkin, holbuki hujayra ichidagi muhitning normal tarkibi NLRP3 faollashishiga to'sqinlik qiladi[37,38,39]. Hujayra ichidagi K<sup>+</sup> kontsentratsiyasining o'zgarishi adenozin trifosfat (ATP- adenosine triphosphate) bilan kuchli bog'liq bo'lib, ATP bilan bog'langan ion kanali hujayradan K<sup>+</sup> ning tez chiqishiga olib keladi. Natijada K<sup>+</sup> ning hujayra ichidagi konsentratsiyasining pasayishi NLRP3 yallig'lanishini faollashtiradi va ROS ishlab chiqarishni qo'zg'atadi[31]. Hujayra o'limida chiqarilgan hujayradan tashqari ATP hujayra shikastlanishi yoki nekroz ko'rsatkichi bo'lib xizmat qiladi va shu bilan DAMP va NLRP3 faollashtiruvchisi sifatida ishlaydi. Biroq, kremniy





dioksidi kristallari endogen ATPning hujayradan tashqari yetkazib berilishini ham qo'zg'atishi mumkin[29]. Hujayradan tashqari ATP [29] va ROS [40] purinergik retseptorni faollashtiradi, P2X7 retseptorlari orqali xabar beradi, bu  $K^+$  oqimi, IL-1 ning yetilishi va qo'shimcha ROS [29,41] ishlab chiqarishga vositachilik qiladi. Bundan tashqari, P2X7 retseptorlari  $Na^+$  va  $Ca^{2+}$  ning hujayra ichiga kirishiga imkon beradi, natijada hujayraning ion gomeostazi o'zgaradi va ikkinchi xabar yetkazish o'zgaradi [42]. P2X7, shuningdek, sitoplazma va hujayradan tashqari bo'shliq o'rtasida ionlar va xabar beruvchi molekulalarini olib yurishi mumkin bo'lgan panneksin 1 kanallarining shakllanishini keltirib chiqaradi va shu bilan NLRP3ning hujayradan tashqari faollashtiruvchilar tomonidan bevosita faollashishini ta'minlaydi[43, 44].

Yallig'lanishning kremniy dioksidi kabi yirik zarracha faollashtiruvchilarida qanday faollashishi mumkinligining boshqa imkoniyati uning lizosoma yorilishi bilan faollashishi hisoblanadi. Lizosomal sistein proteaza katepsin B ning sitoplazmaga chiqishi yallig'lanishni bevosita yoki bilvosita faollashtirishi mumkin. Kremniy dioksidi kristallari tomonidan NLRP3 faollashuvi fagotsitotni talab qilishini va fagotsitotlangan kristallar lizosomal shish va shikastlanishni keltirib chiqarishini aniqladi. NLRP3 faollashuvi lizosomal kislotalanishga bog'liq edi va katepsin B bilan bog'liq bo'lib, kristall tomonidan qo'zg'atilgan NLRP3 yallig'lanish faollashuvi kristal tuzilishining o'ziga qaraganda lizosomal buzilishlarga ko'proq bog'liq ekanligini ko'rsatadi [45]. Shunga qaramay, kremniy yuza reaktivligi ham muhim bo'lishi mumkin, chunki kvarts zarralarining qoplamasi yallig'lanish faolligini kamaytirishi mumkin[46].

Bundan tashqari, NLRP3 yallig'lanishi to'g'ridan-to'g'ri ROS [8,31] tomonidan faollashadi. ROS NLRP3 faollashuvining avval aytib o'tilgan usullarida ( $K^+$  oqim, ATP, lizosim yorilishi, kremniy dioksidi yuzasi) hosil bo'lsa-da [37,47], ROS bilan faollashtirish NLRP3 faollashuvining asosiy usuli hisoblanadi. Biroq, NLRP3 yallig'lanishiga ta'sir qilishda ROS ning roli yanada murakkabroq bo'lishi mumkin. ROS ning haddan tashqari to'planishi hujayra shikastlanishiga va o'limga olib kelishi mumkin bo'lsa-da, ROS hosil bo'lishi hujayra xabari va bir nechta asosiy fiziologik javoblar uchun zarurdir [48]. Xuddi shunday, ROS yallig'lanish faollashuvida qarama-qarshi rollarga ega bo'lishi mumkin[8,49].

ROS NLRP3 yallig'lanishini faollashtirishning yana bir usuli bu NLRP3 ning tioredoksin bilan o'zaro ta'sir qiluvchi oqsil (TXNIP- thioredoxin-interacting protein) bilan o'zaro ta'siridir. Stimulyatsiya qilinmagan holatda TXNIP oksidoreduktaza tioredoksin (TRX- thioredoxin) bilan bog'lanadi. ROS ning hujayra ichidagi kontsentratsiyasining oshishi ushbu kompleksning dissotsiatsiyasiga olib keladi va TXNIP NLRP3 bilan bog'lanadi, bu esa uning faollashishiga olib keladi[31,50]. Biroq, ROS ning qaysi birlamchi manbalari yallig'lanishni faollashtirgani to'liq aniq emas. ROS NADPH oksidazalar tomonidan hosil bo'lishi mumkin. ROS ishlab chiqarishning bu usulida kremniy dioksididan nafas olish katta ahamiyatga ega, bu yerda fagotsitlangan materialning samarasiz tozalanishi nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH- nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oksidazalarining surunkali faollashuviga va ROSning haddan tashqari ishlab chiqarilishiga olib keladi[47]. ROS boshqa fermentlar, xususan, ksantin oksidaza, siklooksigenaza va lipooksigenaza faollashishi bilan ham hosil bo'lishi mumkin[48]. ROS ning yana bir manbai mitoxondriya bo'lib, u yerda ROS gipoksiya, membrana shikastlanishi yoki metabolizm



tezligining oshishi kabi turli bosim sharoitida ishlab chiqariladi[51]. Mitoxondriyaning hujayra bosimiga javobi mitoxondrial membrananing depolarizatsiyasi, ROS chiqishi, ATPning pasayishi va mitoxondrial o'tkazuvchanlik o'tish teshiklarining teskari ochilishi orqali amalga oshiriladi[52]. Mitoxondriya membranasi o'tkazuvchanligining keyingi ortishi mitoxondrial tarkibning chiqarilishiga va natijada hujayra o'limiga olib kelishi mumkin [53]. Mitoxondrial membrananing o'tkazuvchanligi  $K^+$  tomonidan to'xtatilishi mumkin, mitoxondrial ROS yoki NLRP3 yetishmovchiligini bartaraf qiladi, ammo katepsin B yoki kaspaza-1 ingibitorlari uchun hech qanday ta'sir ko'rsatilmagan. Bundan farqli o'laroq, IL-1 $\beta$  sekretiysi  $K^+$ , mitoxondriyal ROSni tozalash va katepsin B va kaspaza-1 ingibitori bilan bostirilishi mumkin. [52]. Mitoxondriyadan chiqarilgan mitoxondrial DNK (mtDNK) NLRP3 yallig'lanishini faollashtirishi va shu bilan apoptozni keltirib chiqarishi mumkin [54]. Hujayra shikastlanishining oldini olish uchun ROS hosil qiluvchi mitoxondriyalar autofagiyaning maxsus turi bo'lgan mitofagiya tomonidan doimiy ravishda olib tashlanadi[55]. Autofagiya - bu sitoprotektiv jarayon bo'lib, hujayra zararlangan tuzilmalar va molekulalarni, masalan, organellalar, oqsillar yoki patogenlar autofagosoma deb nomlangan qo'sh membranali bo'linmada izolyatsiya qiladi, lizosomadagi degradatsiya uchun materialni nishonga oladi va komponentlarni qayta ishlatadi[56]. Mitofagiyaning to'xtatish hujayralardagi disfunktsional mitoxondriyalarning to'planishini va ularning parchalanishini kuchaytiradi, bu sitozolda mtDNKning ko'payishiga olib keladi[57].

ROS, yallig'lanish faollashuvi va autofagiya o'rtasida murakkab o'zaro bog'liqlik mavjud. Autofagiya ROS ishlab chiqarishni [58,59] kamaytiradi va hujayra ichidagi mitoxondrial hosil bo'lgan DAMPlarni, yallig'lanish komponentlarini yoki sitokinni yo'q qiladi va shu bilan yallig'lanish faolligini to'xtatishi mumkin[60,61]. Autofagiya ham piroptozni [62] salbiy tartibga solishi mumkin. Aksincha, ROS autofagiyaning [63] kuchaytirishi mumkin, bu ROS-modulyatsiyalangan kaspaza-1 faollashuvini nazorat qilish uchun salbiy teskari aloqa aylanishini ifodalaydi, ROS bilan shikastlangan organellalar va oqsillarni olib tashlaydi [60] va yallig'lanish autofagiyaning salbiy tartibga soladi[64]. Shunday qilib, yallig'lanish va autofagiya umumiy ingibirlash mexanizmlar orqali bir-birini modulyatsiya qilishi mumkin, bu esa hujayra gomeostazini saqlash uchun ikkala jarayon o'rtasida muvozanatni yaratishi mumkin[65].

Qo'shimcha to'qimalar shikastlanishi boshqa yallig'lanish yo'llarining faollashuvidan kelib chiqadi. Apoptotik yoki shikastlangan hujayralardan chiqarilgan turli xil DAMPlar turli retseptorlarga, shu jumladan makrofaglardagi TLRga bog'lanishi va neyetrofillarni to'qimalarga jalb qiladigan sitokinlar va ximokinlar ishlab chiqarishni boshlashi mumkin[27,71]. Yallig'lanishga qarshi sitokinlarni ishlab chiqarishga olib keladigan NF-kB va AP-1 transkripsiya omillarini faollashtirish ham ROS tomonidan qo'zg'atiladi[8,72].

## 2.6. Fibroz va autoimmun reaksiyalar

Kremniy dioksididan kelib chiqqan yallig'lanish, fibroz va tegishli autoimmun reaksiyalarning molekulyar mexanizmlari hali to'liq o'rganilmagan bo'lsada, kremniy dioksidi tufayli fibroz va autoimmun reaksiyalarning rivojlanishida yallig'lanish hissasini qo'llab-quvvatlaydigan umumiy qabul qilingan tushuncha mavjud[9,73,74].

Yallig'lanish yo'llarining, shu jumladan yallig'lanish va NF-kB ning kremniy zarralari ta'sirida faollashishi yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarishni ko'payishiga olib



keladi. Ular orasida IL-1 $\beta$ , IL-18 va o'sma nekrozi omili (TNF) $\alpha$  ning yuqori darajalari o'pka fibrozining rivojlanishi bilan kuchli bog'liqdir [75, 76], chunki ular fibroblastlarni jalb qilishni hamda fibroblastlar va mezenximal proliferatsiyani rag'batlantiradi, hujayralar fibroblastik o'choqlarni hosil qiladi, shuningdek, hujayradan tashqari matritsaning ko'p miqdorda tarkibiy qismlarini, jumladan kollagen, fibronektin, gialuron kislotasi va proteoglikanlarni chiqaradi [9]. IL-1 $\beta$  epitelial hujayralar va fibroblastlarning kollagen hosil qiluvchi miofibroblastlarga faollashishi, ko'payishi va transdifferentiyasini qo'zg'atuvchi eng kuchli profibrotik modda bo'lgan transformatsion o'sish omili (TGF) $\beta$  ishlab chiqarishni kuchaytiradi [77,78]. Bundan tashqari, IL-1 $\beta$  neytrofillarni jalb qiluvchi CXC ximokinlarining sekretsiyasini rag'batlantiradi, neytrofillar oqimini qo'zg'atadi va epitelial hujayralariga zarar yetkazadi va trombositlardan kelib chiqadigan o'sish omili (PDGF- platelet-derived growth factor), o'sishni, xemotaksisni va fibrozni rag'batlantiradi [79]. TGF $\beta$ , IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  va ROS plazminogen aktivator ingibitori (PAI)-1 ekspressiyasini oshiradi, bu neytrofil apoptozini va hujayradan tashqari matritsaning degradatsiyasini kamaytiradi, qo'shimcha yallig'lanish hujayralarini jalb qilishni rag'batlantiradi va anti-fibrogenik o'sish omillarini kamaytiradi [80,81]. Profibrotik moddalarning yuqori miqdorda ishlab chiqarilishi, kollagen va fibronektin ishlab chiqaruvchi hujayralarni jalb qilish, keyinchalik silikotik tugunlarning paydo bo'lishiga, to'qimalarda fibroz paydo bo'lishiga va gaz almashinuvi joylarining kamayishiga olib keladi. Yallig'lanishni bartaraf etishdagi asosiy jarayon bo'lgan apoptotik hujayra klirensidagi nuqson (yoki efferotsitoz) kremniy tufayli hujayra o'limi autoantigen materialning manbai bo'lib, autoantitelalarning paydo bo'lishiga va autoimmun javobga olib keladi [1,73,82].

Biroq, so'nggi paytlarda mikro va nanozarrachalarning ingalatsiyasi immunosupressiya bilan bog'liqligini ko'rsatadigan bir nechta maqolalar mavjud [74,83]. Ushbu gipoteza profibrotik va immunosupressiv ta'sirga ega [84,85] TGF $\beta$  va IL-10 ning ortib borayotgan darajasini aniqlashga asoslangan. Immunosupressiya dastlab erta yallig'lanishni cheklash uchun o'rnatiladi, ammo keyinchalik surunkali fibrozga yordam beradi [83]. Kremniy dioksidi bilan bog'liq o'zgarishlar jarayonida yallig'lanishning har uch turi ham hissa qo'shadi [74]. Kremniy dioksidga dastlabki javoblar M1 makrofaglarining faol fagotsitozi va neytrofillarning to'planishi bilan 1-toifa yallig'lanishdir, ularning ikkalasi ham Th1 limfotsitlari va interferon (IFN)- $\gamma$ , IL-2 va limfotoksin-a ni chiqaradigan 1-guruh tug'ma limfoid hujayralari (ILC) tomonidan zaryadlanadi. O'tkir yallig'lanish ixtisoslashgan prorezolyutsiya vositachilari va 2-toifa sitokinlar (IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 va IL-13) va hujayralar (M2 makrofaglar, ILC2 hujayralari va Th2 limfotsitlari) orqali hal qilish va to'qimalarning tiklanishi bilan kechadi. [74]. Ushbu sitokinlar eozinofillar, bazofillar, semiz hujayralar va miofibroblastlarni o'z ichiga olgan 2-toifa effektor hujayralarini jalb qiladi va faollashtiradi. Kremniy dioksidi zarralari fagotsitlar tomonidan hazm bo'lmasligi sababli, hal qilish uzaytiriladi va to'liq bo'lmaydi va 2-toifa yallig'lanish kuchayadi, bu esa interstitsial fibroz, granuloma shakllanishi va shish paydo bo'lishiga olib keladi [74]. 3-toifa immun javob Th17 limfotsitlar tomonidan amalga oshiriladi, ular yallig'lanishga qarshi yordamchi CD4<sup>+</sup> T-limfotsitlarning kichik turini ifodalaydi, ular IL-17, IL-21 va IL-22 ni ishlab chiqaradi, ular neytrofillarni jalb qiladi va epitelial mikroblarga qarshi javoblarni qo'zg'atadi, shuningdek, autoimmun kasalliklarni keltirib chiqaradi. Shu bilan birga, Th17 hujayralarining polyarizatsiyasi va Th17 sitokinlarining ortiqcha ishlab chiqarilishi nafas olish zarralariga



javoban ham topilgan. Bundan tashqari, kremniy dioksididan nafas olish yuqori tartibga soluvchi T xujayrasi (Treg) vositachiligida immunosupressiv javob bilan bog'liq bo'lib, bu effektor T hujayralarining induksiyasi va proliferatsiyasini pasaytiradi[86]. Shunday qilib, o'pka fibroziga olib keladigan fibroblastlarning kremniy dioksid ko'payishi va hujayradan tashqari matritsaning sintezi, ehtimol, yallig'lanish va immunosupressiya o'rtasidagi murakkab o'zaro ta'sirlarning natijasidir[83].

## Xulosa

Kremniy dioksididan kelib chiqadigan yallig'lanish va fibrozning rivojlanishi bir nechta yallig'lanishga qarshi va profibrotik omillarning murakkab o'zaro ta'siri natijasidir. NLRP3 yallig'lanishining asosiy rolini aniqlash; NLRP3 yallig'lanishi bilan bog'liq o'zgarishlar, ayniqsa IL-1 $\beta$  ning parchalanishi va kaspaza-1 faollashishi; va NLRP3 faollashuviga hissa qo'shadigan omillarni aniqlash terapiya uchun bir nechta potentsial maqsadlarni aniqladi. Ushbu yondashuvlarning ko'pchiligi silikozning eksperimental modellarida muvaffaqiyatli sinovdan o'tkazilgan va ularning ba'zilar kichik klinik tadqiqotlarda qo'llanilgan. Xulosa qilib aytganda, patofiziologiyani yaxshiroq tushunish silikozni maqsadli davolash uchun yangi istiqbollarni ochib beradi; ammo, randomizatsiyalangan klinik tadqiqotlarda qo'shimcha baholash kerak.

## References:

1. Pollard, KM Kremniy dioksidi, silikoz va autoimmunitet. *Old. Immunol.* 2016, 7, 97. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [Green Version]
2. Barns, H.; Goh, NSL; Leong, TL; Hoy, R. Kremniy dioksidi bilan bog'liq o'pka kasalligi: Zamonaviy sanoatda eski dunyo ta'siri. *Respirologiya* 2019, 24, 1165–1175. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [Green Version]
3. Greenberg, MI; Vaksman, J.; Curtis, J. Silikoz: ko'rib chiqish. *Dis. dus.* 2007, 53, 394–416. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
4. Talini, D.; Paggiaro, PL; Falaschi, F.; Battola, L.; Karrara, M.; Petrozzino, M.; Begliomini, E.; Bartolozzi, C.; Giuntini, C. Silika changiga duchor bo'lgan ishchilarni baholashda ko'krak qafasi rentgenografiyasi va yuqori aniqlikdagi kompyuter tomografiyasi: Funktsional topilmalar bilan aloqasi. *Ishg'ol qilish. Atrof-muhit. Med.* 1995, 52, 262–267. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [Green Version]
5. Antao, VC; Pinheiro, GA; Terra-Filho, M.; Kavakama, J.; Myuller, NL Silikozda yuqori aniqlikdagi KT: rentgenografik topilmalar va funktsional buzilishlar bilan bog'liqlik. *J. Hisoblash. Yordamchi. Tomogr.* 2005, 29, 350–356. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
6. Leung, CC; Yu, IT; Chen, V. Silikoz. *Lancet* 2012, 379, 2008–2018. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
7. Hamilton, RF, Jr.; Thakur, SA; Holian, A. Alveolyar makrofaglarda kremniy dioksidi bilan bog'lanish va toksiklik. *Erkin Radik. Biol. Med.* 2008, 44, 1246–1258. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [Green Version]
8. Harijit, A.; Ebenezer, DL; Natarajan, V. Yallig'lanish va yallig'lanish kesishmasida reaktiv kislorod turlari. *Old. Fiziol.* 2014, 5, 352. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]





9. Sayan, M.; Mossman, BT Patogen zarrachalar va tolalar bilan bog'liq o'pka yallig'lanishi va kasalliklarida NLRP3 yallig'lanishi. Qism. Elyaf toksikol. 2016, 13, 51. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
10. Palekanda, A.; Kobzik, L. Oponizatsiyalanmagan zarrachalar retseptorlari: alveolyar makrofag retseptorlarining roli. Curr. Mol. Med. 2001, 1, 589–595. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
11. Iyer, R.; Hamilton, RF; Li, L.; Holian, A. Inson alveolyar makrofaglarida tozalovchi retseptorlari orqali vositachilik qilgan kremniy dioksididan kelib chiqqan apoptoz. Toksikol. Ilova. Farmakol. 1996, 141, 84–92. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
12. Tsuda, A.; Genri, FS; Butler, J.P., Zarralarni tashish va joylashtirish: Zarrachalar kinetikasining asosiy fizikasi. Compr. Fiziol. 2013, 3, 1437–1471. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
13. Bowden, DH; Hedgecock, C.; Adamson I.Y., Kremniy bilan qo'zg'atilgan o'pka fibrozi zarrachalarning alveolyar makrofaglar bilan emas, balki interstitsial reaksiyasini o'z ichiga oladi. J. Patol. 1989, 158, 73–80. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
14. Lapp, NL; Castranova, V. Silikoz va ko'mir ishchilarining pnevmokoniozi qanday rivojlanadi - hujayrali baholash. Ishg'ol qilish. Med. 1993, 8, 35–56. [ Google Scholar ] [ PubMed ]
15. Vallyatan, V.; Shi, XL; Dalal, NS; Ir, V.; Castranova, V. Yangi maydalangan kremniy dioksidi changidan erkin radikallar hosil bo'lishi. Kremniy dioksididan kelib chiqqan o'tkir o'pka shikastlanishida potentsial rol. Am. Rev. Respir. Dis. 1988, 138, 1213–1219. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
16. Castranova, V. Kremniy dioksidi kristali ta'siriga javoban yallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqarishni nazorat qiluvchi signalizatsiya yo'llari: reaktiv kislorod / azot turlarining roli. Erkin Radik. Biol. Med. 2004, 37, 916–925. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
17. Kanj, RS; Kang, JL; Castranova, V. Bazal sharoitda va lipopolisaxarid yoki kvarts ta'siridan keyin asosiy alveolyar makrofaglar va asosiy alveolyar II turdagi hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sir. J. Toksikol. Atrof-muhit. Salomatlik A 2006, 69, 1097–1116. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
18. Liu, X.; Kin, MJ; Harrison, JK; Cilento, EV; Ong, T.; Uolles, WE Nafas olish mumkin bo'lgan kvarts tomonidan fosfolipid surfaktant faol moddalar adsorbsiyasi va sitotoksiklik va DNK shikastlanishining in vitro ifodasi. Toksikol. Lett. 1998, 96–97, 77–84. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
19. Spech, RW; Visnevskiy, P.; Kachel, DL; Rayt, JR; Martin, WJ, 2. Sirt faol moddasi A proteini kalamush alveolyar makrofaglarga silika vositachiligida toksik ta'sirini oldini oladi. Am. J. Fiziol. O'pka hujayrasi. Mol. Fiziol. 2000, 278, L713–L718. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
20. Yildirim, BB; Akgedik, R.; Akgedik, S.; Nazaroglu, H. Marmar ishchisida o'pka alveolyar proteinozi. Int. J. Occup. Med. Atrof-muhit. Salomatlik. 2016, 29, 871–876. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
21. Vallyatan V.; Kang J.H.; Van Deyk K.; Dalal N.S.; Castranova V. Alveolyar makrofaglarning yangi maydalangan va eskirgan kremniy dioksidi changiga in vitro ta'siriga javobi: Prosil 28 organosilan materialining kremniyni qoplash va uning biologik reaktivligini kamaytirish



- qobiliyati. J. Toksikol. Atrof-muhit. Sog'liqni saqlash 1991, 33, 303-315. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
22. Vallyatan V.; Kastranova V.; Paket D.; Leonard S.; Shumaker J.; Hubbs A.F.; Shomeker D.A.; Ramsey, D.M.; Chiroyli J.R.; McLaurin J.L.; va boshqalar. Yangi singan kvarts ingalatsiyasi o'pkaning shikastlanishi va yallig'lanishining kuchayishiga olib keladi. Erkin radikallarning potentsial roli. Am. J. Respir. Krit. Care Med. 1995, 152, 1003-1009. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
23. Kastranova V.; Vallyatan V.; Ramsey D.M.; McLaurin J.L.; Paket D.; Leonard, S.; Barger, M.V.; Ma J.Y.; Dalal N.S.; Teass A. Temir o'z ichiga olgan zarrachalarning qoldiq miqdori bilan kvarts ingalatsiyasiga o'pka reaksiyalarini kuchaytirish. Atrof-muhit. Salomatlik nuqtai nazari. 1997, 105 (5-ilova), 1319-1324. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
24. Fubini B.; Giamello E.; Volante M.; Bolis V. Nafas olish paytida uning reaktivligini aniqlaydigan kremniy yuzasidagi kimyoviy funktsiyalar. Yuzaki radikallarning hosil bo'lishi va reaktivligi. Toksikol. Ind. Health 1990, 6, 571-598. [ Google olimi ]
25. Castranova V. Kislorod radikallarini yaratish va shikastlanishning oldini olish mexanizmlari. Atrof-muhit. Salomatlik nuqtai nazari. 1994, 102 (Ilova 10), 65-68. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ Green Version ]
26. Janssen Y.M.; Marsh J.P.; Absher M.P., Hemenway D.; Vacek P.M., Lesli K.O., Borm P.J.; Mossma B.T., Asbest yoki kremniy ingalatsiyasidan keyin kalamush o'pkasida antioksidant fermentlarning ifodasi. J. Biol. Kimyo. 1992, 267, 10625-10630. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
27. Ovrevik J.; Refsnes M.; Lag M.; Xolm J.A.; Schwarze P.E., Havo yo'llari shilliq qavatining hujayralarida zarracha moddalar bilan yallig'lanishga qarshi javoblarni faollashtirish: Oksidlovchi va oksidlovchi bo'lmagan vositachi tetiklash mexanizmlari. Biomolekulalar 2015, 5, 1399-1440. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
28. Thibodeau M.S.; Giardin C.; Knecht D.A.; Helbl J.; Hubbard A.K., Sichqoncha alveolyar makrofaglarida silika qo'zg'atadigan apoptoz lizosomal ferment faolligi bilan boshlanadi. Toksikol. Sci. 2004, 80, 34-48. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
29. Rito, N.; Baron, L.; Villeret, B.; Guillou, N.; Savigny, F.; Riffel, B.; Rassendren, F.; Le Bert M.; Gombault A.; Couillin I. ATF chiqarilishi va purinergik signalizatsiya: zarrachalar vositasida yallig'lanishni faollashtirish uchun umumiy yo'l. Hujayra o'limi Dis. 2012, 3, e403. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
30. Xoffman H.M.; Wanderer A.A., Yallig'lanish va IL-1 $\beta$  vositachiligidagi buzilishlar. Curr. Allergiya astma Rep. 2010, 10, 229-235. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
31. Tschopp J.; Schroder K. NLRP3 yallig'lanish faollashuvi: ROS ishlab chiqarishda bir nechta signalizatsiya yo'llarining yaqinlashishi? Nat. Rev. Immunol. 2010, 10, 210-215. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
32. Barbe F.; Duglas T.; Saleh M. Nod-like retseptorlari (NLR) biologiyasidagi yutuqlar. Sitokin o'sish omili Rev. 2014, 25, 681-697. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]



33. Sims J.E.; Smit D.E. IL-1 oilasi: immunitet regulyatorlari. *Nat. Rev. Immunol.* 2010, 10, 89–102. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
34. Bergsbaken T.; Fink S.L.; Kukson B.T., Piroptoz: Xo'jayin hujayra o'limi va yallig'lanishi. *Nat. Rev. Mikrobiol.* 2009, 7, 99–109. [ Google Scholar ] [ CrossRef ][Green Version]
35. Ovrevik J.; Refsnes M.; Namork E.; Bexer R.; Sandnes D.; Shvarts PE; Låg M. A549 xujayralaridan kremniy dioksid IL-8 ni chiqarish mexanizmlari: Dastlabki kinaza faollashuvi EGFR faollashuvini yoki zarrachalarni qabul qilishni talab qilmaydi. *Toksikologiya* 2006, 227, 105-116. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
36. Peeters P.M., Perkins T.N.; Wouters E.F.; Mossman B.T.; Reynaert N.L. Kremniy inson o'pka epiteliya hujayralarida NLRP3 yallig'lanish faollashuvini keltirib chiqaradi. *Qism. Elyaf toksikol.* 2013, 10, 3. [ Google Scholar ] [ CrossRef ][Green Version]
37. Pétrilli V.; Papin S.; Dostert C.; Mayor A.; Martinon F.; Tschop, J. NALP3 yallig'lanishining faollashuvi hujayra ichidagi kaliyning past konsentratsiyasi bilan boshlanadi. Hujayra o'limi farq qiladi. 2007, 14, 1583–1589. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
38. Ichinohe T.; Pang I.K.; Iwasaki A. Gripp virusi o'zining hujayra ichidagi M2 ion kanali orqali yallig'lanishlarni faollashtiradi. *Nat. Immunol.* 2010, 11, 404–410. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
39. Li G.S.; Subramanian N.; Kim A.I.; Aksentijevich I.; Goldbax-Manskiy R.; Qoplar J.B.; Germain R.N.; Kastner D.L.; Chae J.J. Kalsiyini sezuvchi retseptor  $Ca^{2+}$  va cAMP orqali NLRP3 yallig'lanishini boshqaradi. *Tabiat* 2012, 492, 123–127. [ Google Scholar ] [ CrossRef ][Green Version]
40. Solini A.; Menini S.; Rossi C.; Ricci C.; Santini E.; Blasetti Fantauzzi C.; Iakobini C.; Pugliese G. Purinerjik 2X7 retseptorlari yuqori yog'li dietadan kelib chiqqan buyrak yallig'lanishi va shikastlanishida ishtirok etadi: NLRP3 yallig'lanish faollashuvining mumkin bo'lgan roli. *J. Patol.* 2013, 231, 342–353. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
41. Luna-Gomes T.; Santana P.T.; Coutinho-Silva R. Makrofaglarda kremniy bilan qo'zg'atilgan yallig'lanish faollashuvi: ATP va P2X7 retseptorlarining roli. *Immunobiologiya* 2015, 220, 1101-1106. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
42. Koutino-Silva R.; Persechini P.M. Makrofaglar va J774 hujayralarida hujayradan tashqari ATP tomonidan qo'zg'atilgan P2Z purinoseptorlari bilan bog'langan teshiklar. *Am. J. Fiziol.* 1997, 273, C1793–C1800. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
43. Ferrari D.; Pizzirani C.; Adinolfi E.; Lemoli R.M.; Kurti A.; Idzko M.; Panter E.; Di Virgilio F. P2X7 retseptorlari: IL-1ni qayta ishlash va chiqarishda asosiy o'yinchi. *J. Immunol.* 2006, 176, 3877–3883. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ][Green Version]
44. Kanneganti T.-D.; Lamkanfi M.; Nunez G. Xo'jayin mudofaasi va kasallikdagi hujayra ichidagi NOD-ga o'xshash retseptorlari. *Immunitet* 2007, 27, 549-559. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
45. Xornung V.; Bauernfeind F.; Halle A.; Samstad E.O.; Kono X.; Rok K.L.; Fitsjerald K.A.; Latz E. Kremniy kristallari va alyuminiy tuzlari fagosomal destabilizatsiya orqali NALP3 yallig'lanishini faollashtiradi. *Nat. Immunol.* 2008, 9, 847–856. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]



46. Peeters P.M., Eurlings I.M.; Perkins T.N.; Wouters E.F.; Schins R.P.; Borm P.J.; Drommer V.; Reynaert N.L.; Albrecht C. Kremniy-induktsiyali NLRP3 yallig'lanish faollashuvi in vitro va kalamush o'pkalarida. Qism. Elyaf toksikol. 2014, 11, 58. [ Google Scholar ] [ CrossRef ][Green Version]
47. Dostert C.; Pétrilli V.; Van Bruggen R.; Stil C.; Mossman B.T.; Tschopp J. Asbest va kremniyning Nalp3 yallig'lanishi orqali tug'ma immun faollashuvi. Fan 2008, 320, 674–677. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ][Green Version]
48. Knaus U.G. Fiziologik jarayonlarda oksidlovchilar. Handb. Exp. Farmakol. 2021, 264, 27–47. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
49. Meissner F.; Molavi K.; Zychlinsky A. Superoksid dismutaza 1 kaspa-1 va endotoksik holatni tartibga soladi. Nat. Immunol. 2008, 9, 866–872. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
50. Chjou R.; Tardivel A.; Torens B.; Choy I.; Tschopp J. Tioeredoksin bilan o'zaro ta'sir qiluvchi oqsil oksidlovchi bosimni yallig'lanish faollashuviga bog'laydi. Nat. Immunol. 2010, 11, 136–140. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
51. Bruks P.S.; Yun Y.; Robotam J.L.; Anders M.V.; Sheu S.-S. Kalsiy, ATP va ROS: mitoxondrial sevgi-nafrat uchburchagi. Am. J. Fiziol. Hujayra fiziol. 2004, 287, C817–C833. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
52. Xeyd M.E.; Keyel P.A.; Kamga C.; Shiva S.; Watkins S.C.; Salter R.D. Mitoxondrial reaktiv kislorod turlari NLRP3 ga bog'liq lizosomal shikastlanish va yallig'lanish faollashuvini keltirib chiqaradi. J. Immunol. 2013, 191, 5230–5238. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ][Green Version]
53. Yashil D.R.; Kroemer G. Mitoxondriyal hujayralar o'limining patofiziologiyasi. Fan 2004, 305, 626–629. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
54. Shimada K.; Crother T.R.; Karlin J.; Dagvadorj J.; Chiba N.; Chen S.; Ramanujan V.K.; Wolf A.J.; Vergnes L.; Oycius D.M.; va boshqalar. Oksidlangan mitoxondrial DNK apoptoz paytida NLRP3 yallig'lanishini faollashtiradi. Immunitet 2012, 36, 401–414. [ Google Scholar ] [ CrossRef ][Green Version]
55. Goldman S.J.; Teylor R.; Chjan Y.; Jin S. Autofagiya va mitoxondriyalarning degradatsiyasi. Mitoxondriya 2010, 10, 309–315. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ][Green Version]
56. DeretikV.; Levine B. Autofagiya, immunitet va mikroblarning moslashuvi. Cell Host Microbe 2009, 5, 527–549. [ Google Scholar ] [ CrossRef ][Green Version]
57. Nakahira K.; Haspel J.A.; Rathinam V.A.; Li S.J.; Dolinay T.; Lam H.C.; Englert J.A.; Rabinovich M.; Cernadas M.; Kim H.P.; va boshqalar. Autofagiya oqsillari NALP3 yallig'lanishi vositachiligida mitoxondrial DNKning chiqarilishini to'xtatish orqali tug'ma immunitet reaksiyalarini tartibga soladi. Nat. Immunol. 2011, 12, 222–230. [ Google Scholar ] [ CrossRef ][Green Version]
58. Bensaad K.; Cheung E.C.; Vousden K.H. TIGAR tomonidan hujayra ichidagi ROS darajalarining modulyatsiyasi autofagiyani nazorat qiladi. EMBO J. 2009, 28, 3015–3026. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ][Green Version]
59. Ruschop K.M.; Ramaekers C.H.; Schaaf M.B.; Keulers T.G.; Savelkouls K.G.; Lambin P.; Koritzinskiy M.; Wouters B.G. Reaktiv kislorod turlarini ishlab chiqarishni kamaytirish





- uchun siklik gipoksiya vaqtida autofagiya talab qilinadi. *Radiother. Onkol.* 2009, 92, 411–416. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
60. Shroder K.; Tschopp J. Yallig‘lanishlar. *Hujayra* 2010, 140, 821–832. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ Green Version ]
61. Sun Q.; Fan J.; Billiar T.R.; Scott M.J. Yallig‘lanish va autofagiya regulyatsiyasi - ikki tomonlama harakati. *Mol. Med.* 2017, 23, 188–195. [ Google Scholar ] [ Green Version ]
62. Suzuki T.; Núñez G. Shigella infeksiyasidan kelib chiqqan autofagiyadagi NODga o‘xshash retseptorlarning roli. *Autofagiya* 2008, 4, 73–75. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
63. Xuan J.; Brumell J.H. NADPH oksidazalari autofagiyaning tartibga solishga yordam beradi. *Autofagiya* 2009, 5, 887–889. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
64. Yuk J.M.; Jo E.K. Autofagiya va yallig‘lanish o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik. *Mol. Hujayralar* 2013, 36, 393–399. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
65. de Lavera I.; Pavon A.D.; Paz M.V.; Oropesa-Avila M.; de la Mata M.; Alkoser-Gomes E.; Garrido-Maraver J.; Kotan D.; Alvares-Kordoba M.; Sanches-Alcazar J.A. Autofagiya, yallig‘lanish va mitoxondriya o‘rtasidagi aloqalar. *Curr. Dori maqsadlari* 2017, 18, 1030–1038. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
66. dos Santos G.; Rogel M.R.; Beyker M.A.; Troken J.R.; Urich D.; Morales-Nebreda L.; Sennello J.A.; Kutuzov M.A.; Sitikov A.; Devis J.M.; va boshqalar. Vimentin NLRP3 yallig‘lanishining faollashuvini tartibga soladi. *Nat. Kommun.* 2015, 6, 6574. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [ Green Version ]
67. Eriksson J.E.; Dechat T.; Grin B.; Helfand B.; Mendez M.; Pallari H.M.; Goldman R.D. Oraliq filamentlarni kiritish: kashfiyotdan kasallikgacha. *J. Klin. Tekshirish.* 2009, 119, 1763–1771. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ Green Version ]
68. Xu Y.; Mao K.; Zeng Y.; Chen S.; Tao Z.; Yang C.; Sun S.; Vu X.; Meng G.; Sun B. Tripartite-motifli protein 30 reaktiv kislorod turlarini ishlab chiqarishni modulyatsiya qilish orqali NLRP3 yallig‘lanish faolligini salbiy tartibga soladi. *J. Immunol.* 2010, 185, 7699–7705. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ Green Version ]
69. Bandyopadhyay S.; Leyn T.; Venugopal R.; Parthasarathy P.T.; Cho Y.; Galam L.; Lokki R.; Kolliputi N. MicroRNA-133a-1 oqsil-2ni ajratish orqali yallig‘lanish faolligini tartibga soladi. *Biokimyo. Biofizika. Res. Kommun.* 2013, 439, 407–412. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ Green Version ]
70. Bauernfeind F.; Riger A.; Shildberg F.A.; Knolle P.A.; Schmid-Burgk J.L.; Hornung V. NLRP3 yallig‘lanish faolligi miR-223 tomonidan salbiy nazorat qilinadi. *J. Immunol.* 2012, 189, 4175–4181. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ Green Version ]
71. Rok K.L.; Kono H. Hujayra o‘limiga yallig‘lanish reaksiyasi. *Annu. Rev. Patol.* 2008, 3, 99–126. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
72. Porter D.W.; Ha J.; Ma J.; Barger M.; Robinson V.A.; Ramsey D.; MakLaurin J.; Xon A.; Landsittel D.; Teass A.; va boshqalar. Sichqonlarning kristalli silika ingalatsiyasiga o‘pka reaksiyasining vaqt kursi: NF-kappa B faollashuvi, yallig‘lanish, sitokin ishlab chiqarish va shikastlanish. *Nafas olish. Toksikol.* 2002, 14, 349–367. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]



73. Pollard K.M. istiqboli: o'pka, zarralar, tolalar, nanomateriallar va otoimmunitet. *Old. Immunol.* 2020, 11, 587136. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
74. Ma Q. Nafas olingan zarrachalarga patologik javobda immunitet hujayralarining polarizatsiyasi. *Old. Immunol.* 2020, 11, 1060. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
75. Devis G.S.; Pfayfer L.M.; Hemenway D.R. Sichqoncha silikozida interleykin-1 $\beta$  va o'simta nekrozi omili-alfa ning doimiy haddan tashqari ko'payishi. *J. Environ. Patol. Toksikol. Onkol.* 1998, 17, 99–114. [ Google Scholar ] [ PubMed ]
76. Bisvas R.; Bunderson-Shelvan M.; Holian A. Pulmoner fibrozda yallig'lanishdan kelib chiqadigan yallig'lanish sitokinlarining potentsial roli. *Pulm. Med.* 2011, 2011, 105707. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]
77. dos Santos G.; Kutuzov M.A.; Ridge K.M. O'pka kasalliklarida yallig'lanish. *Am. J. Fiziol. O'pka hujayralari Mol. Fiziol.* 2012, 303, L627–L633. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [Green Version]
78. Pardali E.; Sanches-Daffyus G.; Gomes-Puerto M.C.; Ten Dijke P. Fibrotik kasalliklarda TGF-b-induktsiyali endotelial-mezenximal o'tish. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 2157. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [Green Version]
79. Wynn T.A. Fibrozning uyali va molekulyar mexanizmlari. *J. Patol.* 2008, 214, 199–210. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [Green Version]
80. Liu R.M. Oksidlanish bosimi, plazminogen aktivator inhibitori 1 va o'pka fibrozi. *Antioksid. Redoks signali* 2008, 10, 303–319. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [Green Version]
81. Zmijewski J.W.; Bae H.B.; Deshane J.S.; Peterson C.B.; Chaplin D.D.; Ibrohim E. PAI-1 tomonidan neytrofil apoptozini to'xtatish. *Am. J. Fiziol. O'pka hujayrasi. Mol. Fiziol.* 2011, 301, L247–L254. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [Green Version]
82. Leskoat A.; Ballerie A.; Lelong M.; Auganyor Y.; Morzadec C.; Jouneau S.; Jego P.; Fardel O.; Vernhet L.; Lecureur V. Kristalli silika inson va sichqoncha makrofaglarining efferotsitoz qobiliyatini buzadi: kremniy dioksidi bilan bog'liq tizimli skleroz uchun ta'sir. *Old. Immunol.* 2020, 11, 219. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [Green Version]
83. Huaux F. Mikro va nano-zarralar keltirib chiqaradigan kasalliklarda immunosupressiyaning paydo bo'ladigan roli: Eksklyuziv yallig'lanish stsenariysini qayta ko'rib chiqish vaqti. *Old. Immunol.* 2018, 9, 2364. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [Green Version]
84. Jagirdar J.; Boshlang R.; Dyufren A.; Gosvami S.; Li T.C.; Rom W.N. Silikozda o'sish omili-beta (TGF-beta) o'zgarishi. *Am. J. Respir. Krit. Care Med.* 1996, 154, 1076–1081. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
85. Quyosh L.; Louie M.C.; Vannella K.M.; Wilke C.A.; LeVine A.M.; Mur B.B.; Shanley T.P. IL-10 tomonidan qo'zg'atilgan o'pka fibrozining yangi tushunchalari: CCL2 / CCR2 o'qida fibrotsitlarni jalb qilish va M2 faollashuvi. *Am. J. Fiziol. O'pka hujayrasi. Mol. Fiziol.* 2011, 300, L341–L353. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ] [Green Version]
86. Annunziato F.; Romagnani C.; Romagnani S. Tug'ma va adaptiv hujayra vositachiligidagi effektor immunitetning 3 ta asosiy turi. *J. Allergiya klinikasi. Immunol.* 2015, 135, 626–635. [ Google Scholar ] [ CrossRef ]



87. Rozenblum J.; Macarak E.; Pira-Velazkes S.; Ximenez S.A. Odamning fibrotik kasalliklari: fibroz tadqiqotlaridagi hozirgi muammolar. *Usullari Mol. Biol.* 2017, 1627, 1–23. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
88. Li X.; Yan X.; Vang Y.; Vang J.; Chjou F.; Vang X.; Xie V.; Kong H. NLRP3 yallig'lanish inhibisyonu, inson bronxial epiteliy hujayralarida kremniy dioksididan kelib chiqqan epiteliyani mezenximaga o'tishni (EMT) susaytiradi. *Exp. Hujayra Res.* 2018, 362, 489–497. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
89. Guo J.; Yang Z.; Jia Q.; Bo C.; Shao X.; Zhang Z. Pirfenidon kalamush silikoz modelida epiteliya-mezenximal o'tishni va o'pka fibrozini to'xtatadi. *Toksikol. Lett.* 2019, 300, 59–66. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ PubMed ]
90. Volin L.; Maillet I.; Quesniaux V.; Xolveg A.; Ryffel B. O'pka fibrozining eksperimental modellarida tirozinkinaza ingibitori nintedanibning antifibrotik va yallig'lanishga qarshi faolligi. *J. Farmakol. Exp. U erda.* 2014, 349, 209–220. [ Google Scholar ] [ CrossRef ] [ Green Version ]
91. Ibadova O.A., Shodikulova G.Z., Najmiddinov A.Sh. (2021). Nospesifik interstitsial pnevmoniyaning differentsial tashxisidagi qiyinchiliklar. *Fan va ta'lim yutuqlari*, (8 (80)), 50-55
92. Shodikulova Gulandom Zikriyayevna, Najmiddinov Alisher Shavkatovich, Mansurov Dilmurod Norimovich. Fibroz alveolit bilan og'rigan bemorlarda gemodinamik o'zgarishlar. *Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development* 2022/6/22.
93. Shodikulova Gulandom Zikriyayevna, Najmiddinov Alisher Shavkatovich. Interstitsial pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda yurak ritmi muammosiga zamonaviy qarashlar (adabiyot sharhi) *Pedagogika sohasidagi so'nggi ilmiy tadqiqotlar nazariyasi.* 2023/3/3.
94. Достижения науки и образования “ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК В САМАРКАНДСКОМ РЕГИОНЕ” 59-63 Шодикүлова Гуландом Зикрияевна, Мухитдинова Гулшан Зохиrowна, Атоев Тулкин Толмасович. DOI SSN 2413-2071 (Print) ISSN 2542-0828 (Online) 2021
95. *Texas Journal of Medical Science* "Kidney Damage in Patients with Chronic Cardiac Insufficiency and Obesity" 72-78 Shodikulova Gulandom Zikriyayevna, Mukhitdinova Gulshan Zohirovna, Ergashova Madina Muxtorovna, Saidov Sobir Bahromovich. DOI ISSN NO: 2770-2936 2022
96. PREVENTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE “PREVENTION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC HEART FAILURE” 408-414 Shodikulova Gulandom Zikriyayevna, Muxitdinova Gulshan Zohirovna, Qahhorova Shohista To'raqulovna DOI ISSN (E): 2751-1731.