



**PODAGRA PATOGENEZIDA MONOSODIY URAT
KRISTALLARINING YALLIG‘LANISH KASKADI: NLRP3
INFLAMMASOMASI, IL-1B VA TUG‘MA IMMUN JAVOBNING
KLINIK-GENETIK ASOSLARI**

Bekmurodova Malika Ruzimurod qizi

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, 2-son Davolash ishi fakultetining 5-
bosqich talabasi*

Pardayeva Azizabonu Ulug‘bek qizi

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, 2-son Davolash ishi fakultetining 3-
bosqich talabasi*

Beknazarov Shahobiddin Fazliddin o‘g‘li

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti Pediatriya fakultetining 4-bosqich
talabasi*

Ilmiy rahbar : Toirov Doston Rustamovich

*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Ichki kasalliklar propedvtikasi
kafedrasi dotsenti, PhD*

ANNOTATSIYA: Podagraning o‘tkir xuruji infeksiya bilan bog‘liq bo‘lmagan - steril yallig‘lanishning klassik namunasi hisoblanadi va u yiringli yallig‘lanishdan farq qiladi. So‘nggi tadqiqotlar shuni ko‘rsatmoqdaki, bu holatda asosiy rolni leykotsitlardan interleykin-1 β (IL-1 β) ajralib chiqishiga sabab bo‘ladigan yallig‘lanish reaksiyasi o‘ynaydi. Ushbu jarayon ko‘plab sitokinlar va mediatorlarni o‘z ichiga oluvchi kaskad reaksiyalarni ishga tushiradi. Bu borada NLRP3 inflammasoma muhim ahamiyatga ega bo‘lib, biroq uni faollashtiruvchi biokimyoviy mexanizmlar hali to‘liq o‘rganilmagan. Mazkur maqolada urat kristallari tomonidan chaqiriladigan yallig‘lanish jarayonining ma’lum bo‘lgan



mexanizmlari ko‘rib chiqiladi va yanada chuqur tadqiqot talab qilinadigan yo‘nalishlar belgilab beriladi.

KALIT SO‘ZLAR: Podagra, sitokin, interleykin- 1β , kaskad reaksiyalar, mediatorlar, inflammasoma, monosodium urat, giperurikemiya, neytrofil xemotaksis omillar, neytrofillar, makrofaglar, granulotsit-koloniya stimulyatsiyalovchi omil, knockout, ASC adapter oqsili

KIRISH: O‘tkir podagra, ayniqsa u birinchi metatarsofalangeal (1-MTF) bo‘g‘imning zararlanishini keltirib chiqarib, holat bo‘g‘im ichida monosodium urat (MSU) kristallarining hosil bo‘lishi natijasida bo‘g‘im to‘qimalarining yallig‘lanish reaksiyasi bilan bog‘liq. MSU kristallarining to‘planishi va bo‘g‘im yallig‘lanishi o‘rtasidagi bog‘liqlik birinchi bor Garrod tomonidan ko‘rsatilgan bo‘lib, u siydik kislotasi miqdorini aniqlovchi Thread-Test metodini ishlab chiqqan va "uratsimon tuzlar yallig‘lanishning sababi bo‘lib, natijasi emas", degan xulosaga kelgan. Qadimiy tibbiy adabiyotlarda, Gippokratdan to Sharcoacha bo‘lgan mualliflar, podagraning xurujlari to‘satdan va o‘tkir yallig‘lanish bilan kechishini tasvirlaganlar.

“Podagraning boshlanishi keskin va to‘satdan kechadi, ko‘pincha bu holat tunda sodir bo‘ladi. Bemor keskin og‘riqni sezadi... odatda bu og‘riq katta barmoqning 1-MTF bo‘g‘imida bo‘ladi, bo‘g‘im tezda qizaradi va shishadi; oyoq tomirlari kengayadi, oyoq ko‘kargan tusga kiradi va ba’zida qontalash kuzatiladi.”— Sharco, “Qarilikdagi kasalliklar”, 1890 yil.

Ushbu tavsif o‘tkir yallig‘lanishning barcha klassik belgilarini ifodalaydi. McCarty va Hollander sinovial suyuqlikdan topilgan kristallarning MSU tarkibli ekanligini aniqlaganlaridan so‘ng, urat kristallari bu o‘tkir yallig‘lanishning asosiy sababi ekani shubhasiz bo‘ldi. Ushbu kuzatuvlar yallig‘lanish yo‘llarini chuqur tahlil qilishga turtki bo‘ldi, ayniqsa kristall to‘planishining to‘qimalardagi yallig‘lanish bilan qanday bog‘liq ekanligi o‘rganila boshlandi.



So‘nggi o‘n yilliklarda tug‘ma immun tizimining infeksiya va shikastlanishga javoban yallig‘lanish va immun reaksiyalarni paydo bo‘lish roli alohida e‘tiborga tushdi. Orttilgan immunitetdan farqli o‘laroq, tug‘ma immunitet mikroorganizmlar va shikastlangan to‘qimalarga qarshi tez va dastlabki javobni ta‘minlaydi. Bu tizim yallig‘lanish reaksiyasini boshlaydi va keyinchalik orttirilgan immun tizimi hujayralarini jalb etadi. Yangi ilmiy qarashlar inson tanasida halok bo‘lgan hujayralar yoki shikastlangan to‘qimalardan ajralib chiqadigan "xavf signallari" (DAMPs — Danger-Associated Molecular Patterns) va tug‘ma immun hujayralari o‘rtasidagi o‘zaro ta‘sirga e‘tiborni kuchaytirdi. MSU kristallari shunday xavf signallaridan biri bo‘lib, organizmning immun javobini faollashtiradi.

Ushbu maqolada MSU kristallarining immun tizimi hujayralariga qanday ta‘sir qilishini yorituvchi so‘nggi ilmiy ma‘lumotlar tahlil qilinadi va bu ma‘lumotlar avvalgi bilimlar bilan integratsiya qilinib, podagradagi yallig‘lanish reaksiyasining chuqur mexanizmlari yoritib beriladi.

ASOSIY QISM: Podagra xurujlari klassik tarzda infeksiyaga bog‘liq bo‘lmagan, ya‘ni steril yallig‘lanish namunasi sifatida qaraladi. Bu holatda asosiy omil — bu monosodyum urat (MSU) kristallari bo‘lib, ular qon plazmasida siydik kislotasi eruvchanligi chegarasidan oshganda (taxminan 7 mg/dl yoki 420 mkmol/l) paydo bo‘ladi. Biroq bu eruvchanlik faqat siydik kislotasi konsentratsiyasigagina bog‘liq emas; biologik suyuqliklarning pH darajasi, ion kuchi, harorat, uratning plazmadagi oqsillar bilan bog‘lanishi kabi ko‘plab omillar bu jarayonga ta‘sir ko‘rsatadi.

Kristall omillari va hujayraviy reaksiyalar

Kristallarning shakllanishi:



Monosodyum urat (MSU) kristallarining shakllanishi odatda siydik kislotasi darajasi qon plazmasida uning eruvchanlik chegarasidan (taxminan 7 mg/dl yoki 420 mkmol/l) oshganda yuz beradi. Biroq, konsentratsiya yagona aniqlovchi omil emas va boshqa bir qator omillar ham uratning eruvchanligiga ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. Klinik kuzatuvlarga ko'ra, giperurikemiyasi mavjud bo'lgan ba'zi bemorlar ko'p yillar davomida hech qanday simptomlarsiz yurishi mumkin. Bu esa shuni ko'rsatadiki, urat kristallarining hosil bo'lishi va ularning yallig'lanish chaqirish qobiliyati biologik suyuqliklarda mavjud bo'lgan modifikatsiyalovchi omillar ta'sirida turlicha bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, ayrim bemorlarda allaqachon shakllangan MSU cho'kindilari mavjud bo'lsa-da, ular klinik jihatdan atipik- klinik belgilari nomoyon bo'lmagan shaklda bo'lib turadi. Bu esa organizmda urat kristallariga qarshi to'qimalar darajasida immun regulyatsiya mavjudligini anglatadi.

Hozirgi kungacha giperurikemiyasi bo'lgan bemorlarning nega ba'zilarida podagra rivojlanib, boshqalarida rivojlanmasligi to'g'risida aniq sabablar noma'lum. In vitro sharoitda olib borilgan tadqiqotlar pH, harorat, ion kuchi, va siydik kislotasining plazmadagi makromolekulalar bilan bog'lanishi kabi omillar urat eruvchanligiga sezilarli ta'sir ko'rsatishini ko'rsatdi. Katz va Schubert tomonidan o'tkazilgan tajribalarda biriktiruvchi to'qimalardan olingan protoglikanlar urat eruvchanligini oshirishi mumkinligi ko'rsatildi. Shuningdek, siydik kislotasining faqat eruvchanligigina emas, balki yallig'lanish keltirib chiqarish potentsiali ham uning plazma oqsillari bilan bog'lanishiga bog'liq. Masalan, IgG bilan qoplangan kristallar mustaqil kristallarga nisbatan ancha yallig'lovchi xususiyati kuchli bo'lishi aniqlangan. Yallig'lanish bosqichi tugaganidan so'ng esa, apolipoprotein B kristallardagi IgG ni siqib chiqarib, yallig'lanishni bostirishda ishtirok etishi mumkinligi ko'rsatiladi.



Bu misollr shuni anglatadiki, kristallarga bog‘langan oqsillar hujayraviiy javobni o‘zgartiradi, lekin bu ta’sirning aniq molekulyar mexanizmlari hali to‘liq tushuntirilmagan. Kristallar organizm uchun begona jismlar bo‘lganligi sababli, ular hujayralarga toksik ta’sir ko‘rsatadi. Ajablanarlisi shundaki, kristallar o‘lchami (masalan, 2,0 dan 11,8 mkm gacha) ularning yallig‘lanish potensialiga sezilarli ta’sir ko‘rsatmaydi, chunki turli o‘lchamdagi kristallar bir xil darajada TNF(to‘qima nekrotik faktor) ishlab chiqarilishini rag‘batlantiradi.

Podagra yallig‘lanishida ishtirok etuvchi hujayra turlari:

Podagra yallig‘lanishida eng ko‘p o‘rganilgan hujayralar bu leykotsitlar, ayniqsa neytrofillar va makrofaglar hisoblanadi. MSU kristallari neytrofillar bilan to‘qnashganda, ular kristallarni yutadi va natijada lizosomal hamda sitoplazmatik fermentlar ajralib chiqadi, bu esa hujayra o‘limiga olib keladi. In vitro tadqiqotlarda aniqlanishicha, kristallar neytrofillar tomonidan yutilganida, bu lizosomal membranalarni yorib, fermentlarning tashqariga chiqishiga sabab bo‘ladi. Qiziqarlisi kristallar immunoglobulin bilan qoplanganda bu jarayon sekinlashadi, biroq fermentlarning ajralishi hali ham davom etadi. Neytrofillar yallig‘lanish o‘chog‘iga ximotaksis omillari, sitokinlar va ximokinlar orqali jalb etiladi. Podagra yallig‘lanishida ayniqsa IL-1 β , IL-8, CXCL1 va granulotsit-koloniya stimulyatsiyalovchi omil (G-CSF) darajasi keskin oshadi. Neytrofillarning o‘tkir yallig‘lanish bosqichdagi muhim roli kolxisin kabi dorilar bilan ham tasdiqlanadi. Bu dori neytrofillardagi lizosomal faoliyat va hujayra harakatini kuchli tarzda bostiradi, shu bois u podagra xurujlarida eng samarali dorilardan biri hisoblanadi.

IL-1 — podagra yallig‘lanishining markaziy vositachisi sifatida:

Yallig‘lanishga qarshi sitokinlar, xususan IL-1, monosodium urat (MSU) kristallariga immun javob shakllanishida muhim o‘rin egallaydi. So‘nggi tadqiqotlar IL-1 sitokini atrofida alohida ilmiy e‘tiborni jalb qilmoqda. Tajriba sichqonlarida MSU kristallarini o‘pka yoki qorin bo‘shlig‘iga yuborish natijasida



neytrofillar oqimi yuzaga kelgani, shuningdek, bu joyda sitokinlar va ximotaksik vositalar yig'ilishi qayd etilgan. Albatta, bunday tajriba modellaridan to'g'ridan-to'g'ri inson bo'g'im yallig'lanishiga oid xulosalar chiqarishda ehtiyotkorlik zarur, biroq o'pka ham, qorin pardasi ham morfologik jihatdan sinovial qavatga o'xshash bo'lib, bu modellar orqali joyida mavjud immun hujayralar va yotdan kiruvchi hujayralar o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni o'rganish mumkin. Kristall keltirib chiqaradigan peritonit, o'pka to'qimasi yallig'lanishi va intraartikulyar urat kiritilgan modellar orqali IL-1 sitokini og'riq va yallig'lanishning asosiy sababi ekanligi isbotlangan. Bu borada ikkita asosiy yondashuv ishlatilgan:

1. IL-1R1 geni yo'q qilingan **-knockout** sichqonlar modeli

2. IL-1 faolligini bloklovchi dorilar (masalan, IL-1 β ga qarshi antitana, IL-1 retseptor antagonistlari yoki IL-1 Trap)

Ushbu IL-1 bloklovchi vositalar, IL-1 retseptor geni olib tashlangan modellar singari, yallig'lanish va og'riqni kamaytirishda yuqori samaradorlik ko'rsatgan. Bundan tashqari, o'tkir podagra artriti bilan og'riq bemorlarda IL-1 bloklovchi preparatlarning klinik ta'siri juda tez namoyon bo'ladi, bu esa IL-1 sitokinining podagra yallig'lanishida hal qiluvchi rol o'ynashini yana bir bor tasdiqlaydi.

Qizig'i shundaki, MSU kristallari bilan chaqirilgan peritonit modelida IL-1 β ning asosiy nishon hujayralari — leykotsitlar emasligi aniqlangan. Buni suyak iligidagi hujayralar tajribalari orqali Chen va hamkorlari ko'rsatgan: IL-1R1 yoki MyD88 geni yo'q bo'lgan suyak iligi hujayralari normal sichqonlarga ko'chirib o'tkazilganda yallig'lanish susaymagan, biroq aksincha — normal suyak iligi IL-1R1 yoki MyD88 yo'q sichqonlarga ko'chirib o'tkazilganda yallig'lanish kuchsizlashgan.

Bu natijalar shuni anglatadiki, IL-1 signalizatsiyasi uchun kerakli retseptorlar (IL-1RI va MyD88) gematopoetik emas, balki boshqa hujayralarda, ayniqsa



endotelial hujayralarda joylashgan bo'lib, yallig'lanish javobining to'liq shakllanishi uchun ular muhim ahamiyatga ega.

Podagrada NLRP3 (NALP3) inflamomasining roli:

IL-1 β — yallig'lanishning asosiy va kuchli vositachilaridan biri bo'lib, hujayralar va to'qimalarga ko'p qirrali ta'sir ko'rsatadi. Bu sitokin faolsiz pro-molekula shaklida ishlab chiqariladi va faollashtirilgach, p17 shaklga (faol IL-1 β) aylantirilib hujayradan chiqariladi. Ushbu parchalash jarayoni kaspaza-1 fermenti tomonidan amalga oshiriladi (bu ferment shuningdek IL-1 konvertatsiya fermenti deb ham yuritiladi). Kaspaza-1 yallig'lanish bilan bog'liq kaspazalar oilasiga kiradi (boshqa a'zolari: kaspaza-4, -5, -11, -12) va IL-1 β ni faollashtirishda asosiy rol o'ynaydi. Biroq bu ferment o'z faoliyatini ko'rsatishi uchun inflamasoma deb nomlanuvchi maxsus molekulyar birlashma hosil bo'lishi kerak. NLRP3 (yoki NALP3) inflamomasi bu jarayonning muhim komponenti sifatida tan olingan. Shuningdek, IL-1 β ning kaspaza-1 ga bog'liq bo'lmagan yo'llar orqali ham faollashtirilishi mumkinligi aniqlangan. Bu yo'llar neytrofillardan yoki tukli hujayralardan ajralgan proteazalar orqali amalga oshadi, bu esa inflamasoma faolligi va hujayraviiy proteazalarning murakkab o'zaro ta'sirini ko'rsatadi.

Inflamasoma — yallig'lanish signalining markaziy molekulyar kompleksi

Inflamasoma — bu sitoplazmada joylashgan oqsilli kompleks bo'lib, u NLRP (yoki NALP) oilasiga mansub retseptor oqsili, ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) adapteri, shuningdek, yallig'lanish bilan bog'liq kaspaza (odatda kaspaza-1) dan tashkil topgan. Hozirgi kunga qadar odam organizmida 14 ta NLRP oqsili aniqlangan bo'lib, ularning har biri o'ziga xos ko'p domenli tuzilishga ega, ammo ular umumiy strukturaviy xususiyatlarga ega.

ASC adapter oqsili ikkita muhim domenni o'z ichiga oladi:



1. PYD (pyrin domain) — bu domen NLRP oqsilidagi xuddi shunday domen bilan o‘zaro bog‘lanishni ta’minlaydi;

2. CARD (caspase recruitment domain) — bu esa kaspaza-1 bilan bog‘lanish uchun xizmat qiladi.

NLRP3 inflammasomasi holatida esa qo‘shimcha bir adapter oqsil — CARDinal zarur bo‘ladi. Bu oqsil ASC orqali yollangan kaspaza-1 molekulasi bilan yana bir kaspaza-1 molekulasini bog‘lab, ularni dimer holatiga keltirishda ishtirok etadi. Bu esa kaspaza-1 ni faollashtirish uchun zarur shartlardan biridir.

NLRP3 inflammasomasi orqali ta’sir etuvchi ko‘plab xavf signallari (danger-associated molecular patterns – DAMPs) va patogen bilan bog‘liq molekulyar signallar (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs) aniqlangan. Ularga quyidagilar kiradi:

- bakteriyalarning hujayra devori komponentlari,
- bakterial RNK molekulalari,
- to‘g‘ridan-to‘g‘ri *Listeria monocytogenes* yoki *Staphylococcus aureus* kabi bakteriyalarning o‘zlari.

Shuningdek, NLRP3 faollashuvi boshqa xavf signallari orqali ham sodir bo‘lishi mumkin. Masalan, ATF molekulasidagi P2X7 retseptori orqali kaliy ionlarining hujayradan chiqib ketishini rag‘batlantiradi yoki nigeritsin kabi toksik moddalar orqali inflammasoma faollashuvi kuzatiladi.

Bu mexanizmlar hujayraviy stress, infeksiyalar yoki kristallarga (masalan, monosodium urat kristallari) organizmning tug‘ma immun javobini harakatga keltiruvchi asosiy yo‘nalishlardan biridir.

Podagra yallig‘lanishida rol o‘ynaydigan sitokin va ximokinlar



Sitokin	Podagra yallig'lanishiga hissa qo'shadigan jarayonlar	Ishlab chiqarilgan hujayralar
IL-1 β	1.Endotelial yopishqoqlikning faollashuvi 2. Endogen pirogenlar	Monosit, dendrit, makrofag
TNF α	1.Hujayraviy faollikning oshishi 2.Endotelial yopishqoqlik 3.Fagotsitozni rag'batlantirish	Monosit, makrofag, sinovial hujayra
IL-6	nomalum	Monotsit, makrofag
Granulotsitlar koloniya-stimullovchi omil	Neytrofillarning yashashi va ko'payishini ta'minlash	Endoteliy, makrofag
CXCL1 (KC, Groa)	Neytrofil xemotaksis	Makrofag, neytrofil
CXCL8 (IL-8)	Neytrofil xemotaksis	Makrofag, endoteliy
CCL2 (monosit xemoattraktant oqsil-1)	Monosit va dendritik hujayra xemotaksi	-
CCL3 (makrofag yallig'lanish oqsili-1)	Neytrofil xemotaksis	Monotsit, makrofag

Toll-sifatli retseptorlar (TLR) — bu leykotsitlarda joylashgan infeksiya va xavf signallarini aniqlovchi muhim sensorlar bo'lib, tug'ma immunitet tizimining ajralmas qismini tashkil qiladi. Ularning yallig'lanish kasalliklari patogenezidagi roli tobora aniqlashmoqda. MSU kristallari (monosodium urat) shikastlangan



hujayralardan ajralib chiqadigan xavf signali sifatida TLRlar orqali tugʻma immunitet javobini qoʻzgʻatishi mumkin, ammo hozircha mavjud eksperimental dalillar bu masalada aniq javob bermaydi.

Kristallar bilan chaqirilgan yalligʻlanish modellarida TLR2 va TLR4 geni yoʻqotilgan sichqonlardan olingan makrofaglar MSU taʼsirida IL-1 β , TNF α va transformirlanuvchi oʻsish omili beta-1 kabi yalligʻlanish sitokinlarining kamaygan ifodalanishini koʻrsatgan. Bundan tashqari, TLR2 va TLR4 tomonidan qoʻllaniladigan adaptor molekula boʻlgan CD14 ham in vitro va in vivo yalligʻlanish javobining muhim komponenti sifatida namoyon boʻlgan. CD14 geni yoʻq sichqonlardan olingan suyak iligi makrofaglari MSU taʼsirida IL-1 β ishlab chiqarishni kamaytirgan, shuningdek, havo qopchasi modelida leykotsitlar oqimi ham kamaygan. Ushbu tajribalar yalligʻlanish jarayonining fagotsitoz bosqichi bilan yalligʻlanishga javob beruvchi bosqichni (yaʼni sitokinlarning ishlab chiqarilishi va chiqarilishi) bir-biridan ajratish mumkinligini koʻrsatadi. TLR2 yoki TLR4 yoʻqotilganida fagotsitoz ham, yalligʻlanish ham kamaygan, biroq CD14 yoʻqligida kristallarni yutish saqlanib qolgan, lekin IL-1 β ishlab chiqarilishi kamaygan. Biroq TLRlar roliga oid bu izlanishlar boshqa bir guruh tadqiqotchilar tomonidan shubha ostiga olingan. Chen va hamkasblari peritonit modelidan foydalanib shuni aniqladiki, mavjud boʻlgan toʻqqizta TLR geni yoʻq qilingan sichqonlarning hech birida neyrofillar oqimida oʻzgarish kuzatilmagan. TLR5 va TLR8 genlari yoʻq sichqonlar mavjud emasligi sababli, ular barcha maʼlum TLRlar bilan transfeksiyalangan hujayralarda NF-kB javobini MSU bilan oʻlchagan. Oʻrganilgan 11 ta TLRdan hech biri MSU stimulyatsiyasiga javob bermagan. Ushbu natijalar shuni koʻrsatadiki, TLRlar MSU yoki kalsiy pirofosfat dihidrat kristallarini tanimaydi va ilgari aytilganidek TLR2 va TLR4 MSU chaqirgan yalligʻlanishda muhim rol oʻynamasligi mumkin. Nima uchun bu ikki guruh natijalari bir-biriga zidligi hali nomaʼlum. Balki har xil modellar turli xil toʻqima hujayralarini oʻz ichiga olgani, yoki mahalliy oʻzgaruvchan omillar (masalan,



oqsillar) bunga sabab bo'lishi mumkin. Monosodium urat kristallari ta'sirida leykotrienlar va araxidon kislotasi metabolitlarining hosil bo'lishi ilgari keng o'rganilgan bo'lib, bu jarayon asosan yallig'lanish o'chog'iga jalb etilgan neytrofillar va trombositlar orqali yuzaga keladi. Hayvonlarda o'tkazilgan tadqiqotlarda, steroid bo'lmagan yallig'lanishga qarshi dorilar bilan oldindan davolash yallig'lovchi prostaglandinlar va ekssudat hosil bo'lishini to'xtatgan, biroq mahalliy joyda neytrofillar to'planishini to'xtatmagan.

Yechimi topilmagan savollar:

So'nggi 20 yil ichida MSU kristallari qanday qilib yallig'lanishni qo'zg'atishini tushunishda sezilarli yutuqlarga erishilgan bo'lsa-da, hali ham fundamental va klinik jihatdan muhim bo'lgan bir qancha savollar ochiq qolmoqda.

• Birinchi va eng muhim savol — podagrada yallig'lanish qanday qilib o'z-o'zidan to'xtaydi? Avvalroq, bu jarayonda yetilgan makrofaglar tomonidan chiqariladigan transforming growth factor beta (TGF- β) ishtirok etishi mumkinligi aytilgan edi. Biroq, ehtimolki, MSU kristallariga fagotsitlar tomonidan beriladigan yallig'lanish javobi faqat bitta emas, bir nechta signallarni talab qilishi mumkin. In vitro tajribalarda IL-1 β ishlab chiqilishi uchun inflammasomaning faollashuvi bir necha bosqichli jarayon bo'lib, bu uchun birinchi signal (masalan, forbol miristat asetat yoki ultra toza lipopolisaxarid) kerak bo'ladi. Bunday signal bo'lmasa, MSU kristallarining o'zi yetarli bo'lmaydi — monotsitlar yoki makrofaglar yetilgan IL-1 β ni ajratmaydi. Demak, klinik holatda ham shunga o'xshash dastlabki signal zarur bo'lishi mumkinmi? Agar shunday bo'lsa, u nima bo'lishi mumkin? Remissiya holati — ya'ni xurujning chekinishi — aynan shu signalning yo'qolishi bilan bog'liqmi?

• Ikkinchi muhim savol — nima sababdan MSU kristallari har doim ham yallig'lanishga olib kelmaydi? Bu, yuqorida aytilgan signalga bog'liq bo'lishi mumkin, lekin yana bir ehtimoliy sabab — kristallarning yuzasida oqsillar yoki



boshqa moddalar bilan qoplanganligi bo‘lishi mumkin. 1990-yillarda olib borilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, kristallarning oqsil bilan qoplanishi ularning yallig‘lovchi potensialini o‘zgartiradi. Biroq bu mexanizm qanday ishlaydi va u NLRP3 inflammasomaning faollashuvi haqidagi zamonaviy ma’lumotlar bilan qanday bog‘lanadi — hali noma’lum.

•Uchinchi dolzarb savol — nima sababdan siydik kislotasini kamaytiruvchi terapiyalar podagra xurujlarini chaqiradi? Bu holat bemorlarni davolashni to‘xtatib qo‘yishga majbur qilishi mumkin. Garchi bu xurujlarning oldini olish bo‘yicha amaliy tavsiyalar mavjud bo‘lsa-da, sabablarini chuqur tushunish — oldini olish usullarini yanada samarali qilishga xizmat qiladi.

XULOSA: Podagra — bu MSU mikrokristallari bilan to‘qimalarning o‘zaro ta’siri natijasida yuzaga keladigan o‘tkir, steril yallig‘lanish holati uchun klassik namunadir. Hozirgi ilmiy qarashlarga ko‘ra, bu kristallar to‘qimalarda joylashgan makrofaglar yoki monotsitlar tomonidan fagotsitoz qilinadi. Bu fagotsitlar bir nechta bosqichli va hali to‘liq tushunilmagan jarayon orqali NLRP3 inflammasomani faollashtiradi va bu orqali IL-1 β ishlab chiqiladi. Ushbu sitokin endotelial faollikni kuchaytiradi va yallig‘lanish o‘chog‘iga neytronfillar va boshqa leykotsitlarni jalb etadi. Bu hujayralar tomonidan esa keyinchalik IL-6, TNF α , CXCL8 (IL-8) va boshqa mediatorlar ajraladi. Tadqiqotlar shuni ko‘rsatmoqdaki, bu yallig‘lovchi mediatorlarning ko‘pi IL-1 β ajralishidan so‘ng, ikkilamchi tarzda hosil bo‘ladi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Tairov D.R., Berdiev D.KH "CHARACTERISTICS OF HEART FUNCTIONAL DISORDERS IN GOUT DISEASE" GALAXY INTERNATIONAL INTERDISCIPLINARY RESEARCH JOURNAL (GIIRJ) ISSN (E): 2347-6915 Vol. 10, Issue 5, May. (2022)



2. Таиров Д.Р., Бердиев Д.Х., "Подагра иммунологические и генетические особенности заболевания" Volume:3 Issue:12 Dec-2024 journals.academiczone.net

3. Таиров Д.Р., Бердиев Д.Х., " ПОДАГРА КАСАЛЛИГИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ҚОН ТОМИР ЗАРАРЛАНИШЛАРИНИНГ ВА МЕТАБОЛИК СИНДРОМНИНГ КОМОРБИД КЕЧУВИ" 2nd International Congress on Multidisciplinary Studies Hosted from Indonesia <https://conferencepublication.com> February 20th, 2021

4. So, A., Busso, N. Mechanisms of inflammation in gout. // Arthritis Research & Therapy. – 2008. – Vol. 10, Suppl 2. – S2. – DOI: 10.1186/ar2469.

5. 2. Martinon, F., Petrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A., Tschopp, J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. // Nature. – 2006. – Vol. 440, No. 7081. – P. 237–241.

6. 3. Chen, C.J., Shi, Y., Hearn, A., Fitzgerald, K., Golenbock, D., Reed, G., Akira, S., Rock, K.L. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation triggered by monosodium urate crystals. // Journal of Clinical Investigation. – 2006. – Vol. 116, No. 8. – P. 2262–2271.

7. 4. Terkeltaub, R. Gout and inflammation: Insights from pharmacologic targeting of the IL-1 β pathway. // Current Rheumatology Reports. – 2010. – Vol. 12, No. 2. – P. 123–129.

8. 5. Galozzi, P., Bindoli, S., Doria, A., Sfriso, P. Emerging role of inflammasomes in inflammatory arthropathies: new insights and therapeutic perspectives. // Expert Review of Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 16, No. 4. – P. 407–420.

9. Li, C., Yang, Q., & Xing, H. (2015). An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. Frontiers in Genetics, 6, Article 149