

Impact Factor: 5.682

ISSN: 2181-0982  
DOI: 10.26739/2181-0982  
www.tadqiqot.uz

# JNNR

JOURNAL OF NEUROLOGY AND  
NEUROSURGERY RESEARCH



VOLUME 3, ISSUE 1

2022

# ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

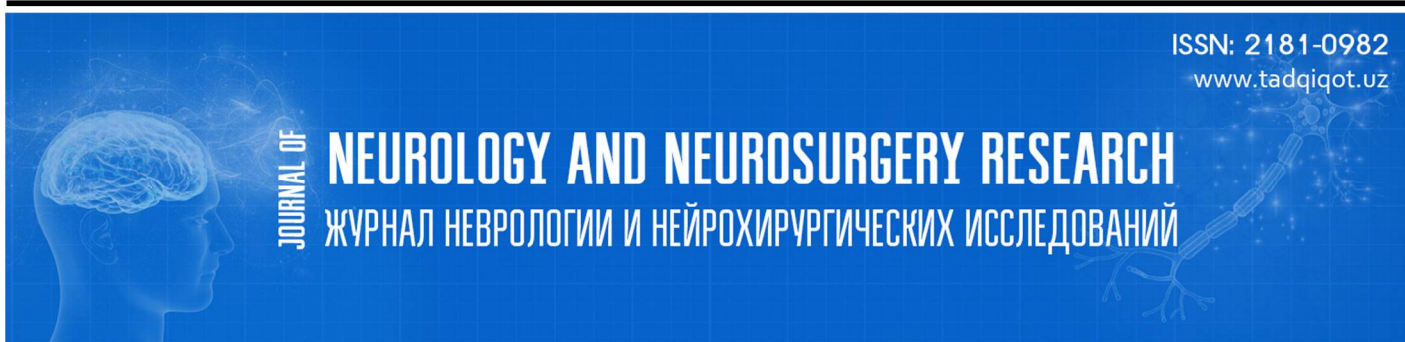
ТОМ 3 НОМЕР 1

JOURNAL OF NEUROLOGY AND NEUROSURGERY RESEARCH

VOLUME 3, ISSUE 1



<p><b>1. Иноятова Фируза Хидоятовна, Рахматуллаева Гулнора Кутбиддиновна, Вахобова Нигина Анорбековна, Миркомиллов Элдор Мирқодир ўғли, Салиходжаева Умида Шакировна</b>                  COVID-19 ЎТКАЗГАН ИНСОНЛАРДА НЕЙРОМЕДИАТОР ТИЗИМЛАРИ ЗАРАРЛАНИШИНИ НЕЙРОТРОП АУТОАНТИНАЛАР ЁРДАМИДА ЭРТА ТАШХИСЛАШ.....</p>	6
<p><b>2. Ибодов Бекзод Абдусаттарович, Алимходжаева Парахат Рустамовна, Бобоев Қодиржон Тухтабоевич, Туйчибаева Нодира Мираталиевна</b>                  РОЛЬ ВАРИАНТОВ ТРОМБОФИЛЬНОГО ГЕНА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ COVID-19.....</p>	11
<p><b>3. Азимов Анвар Таирович</b>                  ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19.....</p>	16
<p><b>4. Мусаева Юлдуз Алписовна</b>                  ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ЛАВИЕН В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА КАРДИОГЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ И ЕГО ВТОРИЧНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ.....</p>	22
<p><b>5. Рахимова Шахнозахон Комилжон кизи, Азизова Раъно Баходировна</b>                  ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА С УЧЕТОМ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ.....</p>	26
<p><b>6. Косимхожиева Фотима Тохировна, Ходжиева Дилбар Таджиевна</b>                  ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭПИЛЕПСИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ АНДИЖАНСКОЙ ОБЛАСТИ.....</p>	30
<p><b>7. Мусаева Юлдуз Алписовна</b>                  СЛИЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ДИАГНОЗОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В СОЧЕТАНИИ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА.....</p>	36
<p><b>8. Рахматова Дилбар Исмаиллоевна</b>                  ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СЕРТОЗИНА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ.....</p>	42
<p><b>9. Ахророва Шахло Ботировна, Набиева Ситора Собировна</b>                  ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ I ТИПА.....</p>	46
<p><b>10. Даминова Хилола Маратовна</b>                  СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД К ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ ТЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.....</p>	49
<p><b>11. Ибодуллоев Зарифбой ражабович, Қарахонова Сарвиноз Алишеровна, Сейткаримова Гулчехра Сайфутдиновна, Юнусходжаева Хилола Сайфитдинходжаевна</b>                  ЭФФЕКТИВНАЯ ПСИХОКОРРЕКЦИЯ ПРИ НЕВРОТИЧЕСКОМ РАССТРОЙСТВЕ.....</p>	53
<p><b>12. Адизова Дилнавоз Ризоқулловна</b>                  СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ДЕПРЕССИВ БУЗИЛИШЛАРНИНГ ТАРҚАЛИШИ.....</p>	57
<p><b>13. Ражабов Сардорбек Аминжон ўғли, Джурабекова Азиза Тахировна, Жаббарова Рушана Шухрат кизи</b>                  ОСОБЕННОСТЬ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ В ПЕРИОД COVID ПАНДЕМИИ.....</p>	60
<p><b>14. Толибов Дилшод Сирожович, Орифонов Мусахон Ходихон ўғли, Файзиёва Раъногул Ҳожи кизи</b>                  КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕМЕНЦИЙ АЛЬЦГЕЙМЕРОВСКОГО ТИПА.....</p>	64
<p><b>15. Хамиджанов Алишер Шамсиддинович</b>                  БОШ МИЯ МАГИСТРАЛ АРТЕРИЯЛАРИНИНГ СТЕНОЗЛОВЧИ ЗАРАРЛАНИШЛАРИДА ИШЕМИК ИНСУЛТНИ ПРОГНОЗЛАШ.....</p>	67
<p><b>16. Khodjieva Dilbar Tadjiyevna, Nurova Zarnigor Hikmatovna</b>                  TREATMENT OF CARDIOEMBOLIC STROKES IN THE ACUTE PERIOD.....</p>	71



ISSN: 2181-0982


www.tadqiqot.uz

JOURNAL OF  
**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY RESEARCH**  
ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК: 616.15-005.6:575.174.015.3: 616.831 – 005.1- 036

**Ибодов Бекзод Абдусаттарович,  
Алимходжаева Парахат Рустамовна,  
Бобоев Қодиржон Тухтабоевич,  
Туйчибаева Нодира Мираталиевна.**  
Ташкентская медицинская академия

**РОЛЬ ВАРИАНТОВ ТРОМБОФИЛЬНОГО ГЕНА В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ COVID-19**

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6274086>

**АННОТАЦИЯ**

Одним из тяжелых осложнений COVID-19 является ишемический инсульт, который имеет тенденцию возникать не только во время заболеваний, но даже после выздоровления от COVID-19. Из-за пост-COVID-синдрома, прокоагулянтный и антикоагулянтный баланс у некоторых пациентов все еще нарушен, и риск возможного тромбоза очень высок. Одна из основных причин этой проблемы связана с генами, отвечающими за фолатный цикл (MTHFR, MTRR, MTR) и фактором ангиогенеза - VEGFA. Из-за дефицита или недостаточной экспрессии первых генов может возникнуть хроническая эндотелиальная дисфункция, которая усугубляется при COVID-19, последний ген может вызывать недостаточность ангиогенеза в ишемической зоне, что увеличивает вероятность ишемического инсульта. Изучение полиморфных генов в узбекской популяции, ответственной за эту проблему, может помочь исследовать уязвимых лиц, следовательно, с помощью этой информации мы можем улучшить профилактику или лечение этих людей с помощью конкретных методов от ишемического инсульта, а также других осложнений COVID-19.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, MTHFR, MTRR, MTR, VEGF, гипергомоцистеинемия, эндотелиальная дисфункция, HIF.

**Ibodov Bekhzod Abdusattorovich,  
Alimkhodjaeva Paraxat Rustaovna,  
Boboev Qodirjon Tuxtaboevich,  
Tuychibaeva Nodira Miratalievna.**  
Tashkent Medical Academy.

**ROLE OF THROMBOPHILIC GENE VARIANTS IN ETIOPATHOGENESIS ISCHEMIC STROKE IN COVID-19****ANNOTATION**

One of the severe complications of COVID-19 is ischemic stroke, which have tendency to occurring not only during the diseases, but even after recovery from COVID-19. Because of post-COVID syndrome, procoagulant and anticoagulant balance of some patients still have damaged and risk of possibility thrombosis is very high. One of the main reasons of this issue related to dysfunction genes which responsible for folate cycle (MTHFR, MTRR, MTR) and angiogenetic factor – VEGFA. Because of deficit or inadequately expression of the former genes may cause chronic endothelial dysfunction which aggravate in COVID-19 and the latter gene may cause deficiency of angiogenesis in ischemic zone, so increase possibility of ischemic stroke. Investigation polymorph genes in uzbek population which responsible for this issue, may help to investigate vulnerable individuals, hence with help of these information we can improve prevention or treatment in those individuals through specific method from ischemic stroke and also other complications in COVID-19.

**Keywords:** ischemic stroke, MTHFR, MTRR, MTR, VEGF, hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, HIF.

**Ibodov Bekhzod Abdusattorovich,  
Alimkhodjaeva Paraxat Rustamovna,  
Boboev Qodirjon Tuxtaboevich,  
Tuychibaeva Nodira Miratalievna.**  
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi

**COVID-19 DAN KEYINGI ISHEMIK INSULTNING ETIOPATOGENEZIDA TROMBOFILIIYA GENLARINI ROLI****ANNONATSIYA**

COVID-19 kasalligida kuzatiladigan o'gir asoratlardan biri ishemik insult bo'lib, nafaqat COVID-19 kasalligi davomida balki, kasallikdan halos bo'lgan insonlarda ham nisbatan ko'proq namoyon bo'lmoqda. Post-COVID-sindrom kasalligidan aziyat chekayotgan bemorlarda prokoagulyant va antikoagulyant balansini buzilgani sababli tromboz sodir bo'lish ehtimoli juda yuqoriligicha saqlanadi. Buning asosiy sabablaridan biri folat sikli genlari (MTHFR, MTRR, MTR) va angiogenez omili – VEGFga aloqador hisoblanadi. Folat sikli genlari defitsiti yoki yetarli

ekspressiyalanmasligi surunkali endotelial disfunktsiyaga sabab bo'lib, bu holat COVID-19 kasalligida yanada og'irlashadi, VEGFA omilini yetarli ekspressiyalanmasligi ishemik zonada angiogenez jarayoni sodir bo'lishini buzilishiga sabab bo'lish orqali ishemik insult sodir bo'lish chastotasini oshiradi. Uzbek populatsiyasida bu muammoga sabab bo'luvchi polimorf genlarni o'rganish, populyatsiya ichida moyil insonlarni ajratishga yordam beradi, hamda, shu insonlarda maxsus profilatika yoki davolash usullarini amalga oshirish orqali ishemik insult va boshqa xil COVID-19 asoratlardan asrashda muhim axborotlardan hisoblanadi.

**Kalit so'zlar:** Ishemik insult, MTHFR, MTRR, MTR, VEGF, giperqomosisisteinemiya, endotelial disfunktsiya, HIF.

Hammamizga ma'lumki, hozirgi kunda dunyoning deyarli barcha nuqtalariga tarqalishga ulgurgan va bir necha yuz milliondan ortiq odamlarda aniqlangan COVID-19 (CoronaVirusDisease-19) kasalligi insonlarda har tomonlama xavf solmoqda. COVID-19 kasalligini qo'zg'atuvchi virus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) koronaviruslar oilasiga mansub bo'lib, shu asrda ushbu oila viruslari keltirib chiqargan uchinchi epidemiya hisoblanadi. SARS-CoV-2 virusi boshqa koronaviruslardan o'ta tez tarqalishi va keng moslashuvchanlik qobiliyatiga egaligi, yangi shtammlari hosil bo'lish tezligining yuqoriligi, bir necha retseptorlardan foydalanib bir necha organla tizimga nisbatan tropizm xususiyati mavjudligi (xususan, II tip alveolyar hujayralar, enterotsitlar, neyronlar, kardiomiotsitlar, jigar xolangiotsitlari, buyrak proksimal kanalchalari, urogenital tizim hujayralarini angiotenzin xosil qiluvchi ferment (ACE2) retseptori orqali, makrofaglar, monotsitlar va T-limfotsitlarni CD147 retseptori orqali zararlaydi) xususiyatini namoyon qilishi bilan xavfli hisoblanib, og'ir formalarida atipik pnevmoniya, o'tkir respirator disstress sindrom, o'pka fibrozlanishi, "sitokinli bo'ron" indutsirlangan tizimli yallig'lanish kasalligi, vaskulitsimon autoimmun kasallik, tromboz va tromboemboliyalari – insult va infarktlar, yurak-qon tomir kasalliklari, psixik va nevrologik buzilishlar keltirib chiqarishi aniqlandi [2, 3, 4, 5, 6].

Nerv sistemasi – ham SARS-CoV-2 virusini zararlovchi nishon sistemasi hisoblanadi. Shu kungacha COVID-19 o'tkazgan bemorlarning 36%da xar hil nevropatologik o'zgarishlar, sindromlar va simptomlar kuzatildi [23]. Bu nafaqat nerv sistemasi SARS-CoV-2 virusi orqali to'g'ridan to'g'ri zararlanishi sababli, balki sitokinli bo'ron natijasida kelib chiqqan tizimli giperergik yallig'lanish endotelial disfunktsiyaga keltirib chiqarish orqali, koagulopatiya va trombozlarni yuzaga keltirib, MNSda ishemik makro- va mikroinsulti sodir bo'lishi ham asosiy rol o'ynamoqda. Bu og'ir asorat yondosh surunkali kasalliklarga ega bemorlarda (endotelial disfunktsiyaga sabab bo'luvchi kasalliklar va holatlar – diabet, ateroskleroz, arterial gipertoniya, semizlik va giperqomosisisteinemiya) yaqqol kuzatilmoqda va ular yuqori COVID-19 o'g'ir o'tkazishiga moyil bo'lgan bemorlar guruhiga kiritilmoqda. Va bu guruhga folat sikli turli xil sabablar natijasida, ayniqsa populatsiya darajasida o'zida dis- yoki gipofuksional ahamiyatga ega - (folat sikliga hamda angiogenezga javob beruvchi) polimorf genlarni tutgan bemorlarni ham kirgizish mumkin. Chunki folat sikli buzilishi natijasida qonda gomosisteinni patalogik oshishi endotelial disfunktsiyani yanada og'irlashtirish orqali, hamda gipoksiyaga chalingan joylarda (aynqisa bosh miyada) angiogenez jarayonini sifatsiz kechishi natijasida ishemik insult va boshqa o'g'ir asoratlarga sabab bo'lishi mumkin.

#### Asosiy qism.

**SARS-CoV-2, bosh miya va ishemik insult.** kasalligini o'tkazgan bemorlarda turli xil nevrologik va psixik buzilishlar, xususan, ishemik insult, periferik neyropatiya, miopatiya, Bikerstaff entsefaliti, Giyen-Barre sindromi, nevralgia, miasteniyasi, depressiya (28,47-39% COVID-19 o'tkazgan bemorlarda), bezovtalik (34,72% COVID-19 o'tkazgan bemorlarda), agevziya (88,8%), anosmiya (79,6%), psixozlar, suitsidal harakatlar, xotira buzilishi, posttravmatik stress (54,5-96,2% COVID-19 o'tkazgan bemorlarda), deliriya va uyqu buzilishi kabilar kuzatiladi [24, 25, 26]. COVID-19 kasalligida nerv tizimining zararlanishiga sabab bir necha xil bo'lishi mumkin:

1) Nafas tizimining og'ir zararlanishi sababli yuzaga kelgan gipoksiya oqibatida, shuningdek, o'pkalarning fibrinolitik faolligi pasayishi va endothelial disfunktsiya natijasida indutsirlangan prokoagulyatsion omillarning giperfaollanishi natijasida yuzaga keladigan trombozlar, tromboemboliyalari tufayli MNT ishemik zararlanishi kuzatiladi [26, 29, 30]. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda shubhasiz, eng og'ir asoratlardan biri – ishemik insult

sanaladi (bemorlarni o'rtacha 1,3-5,7% ishemik insult kuzatilgan [15, 16]).

Ko'pchilik bemorlarda kasallik davomida va kasallik o'tib bo'lgandan keyin ham (post-COVID sindrom) anormal giperkoagulyatsiya saqlanishi, ya'ni qonda fibrinogen va D-dimer (fibrin degradatsiya marker) markerlarini konsentratsiyasi yuqori va trombositlar sonini esa past bo'lishi (trombositlar ko'p ishlatilgani sababli) [14, 15], bu bemorlarda ishemik insult havfi yuqoriligini isbotlaydi.

2) Hidlov nervi tolalari (kamroq miqdorda nafas va hazm a'zolarini innervatsiyalovchi adashgan nerv tolalari) orqali SARS-CoV-2 virusi retrograd yo'nalishda bosh miyaga yetib borishi mumkin. Tekshiruvlarda COVID-19 bilan kasallangan bemorlar orqa miya suyukligidan SARS-CoV-2 virusi topilgan [25, 26]. Hidlov nervi tolalari orqali virus limbik tizimga kiruvchi nerv tuzilmalariga, xususan, gipotalamus va gippokamp sohasiga yetib boradi. Virus invazyasi mahalliy interferonlar ishlab chiqarilishiga sabab bo'ladi, interferonlar esa shu sohadagi nerv hujayralarida oqsil biosintez jarayonini va gippokampdagi neyrogenez jarayonini bloklaydi. Bu esa klinik jihatdan depressiya, qisqa muddatli xotira pasayishi va vegetativ buzilishlar bilan namoyon bo'ladi. Bundan tashqari hazm traktining SARS-CoV-2 tomonidan zararlanishi uning barer funksiyasini buzib, endotoksinemiya sababchi bo'ladi. Endotoksinlar bevosita hamda sitokinlar giperproduksiyasi orqali bilvosita MNT faoliyatini buzishi ham depressiya kelib chiqishida rol o'ynashi mumkin [26].

3) Virusemiya davrida SARS-CoV-2 gipotalamusni zararlashi mumkin, bu gipotalamus sohasida gematoentsefal barer (GEB) kuchsiz rivojlanganligi va ACE2 retseptorlari mavjudligi bilan bog'liq. ACE2 retseptorlari nafaqat neyronlarda, balki glial hujayralarda ham mavjud.

4) SARS-CoV-2 virusi TLR-retseptorlari orqali sitokinlar giperproduksiyasini yuzaga keltiradi. "sitokinli bo'ron" ta'sirida GEB o'tkazuvchanligi oshishi natijasida immunotsitlar diapedezi, ularning giperfaollanishi, eksaytotoksik moddalar ishlab chiqarilishi va oqibatda MNT alteratsiyasi sodir bo'lishi mumkin [26, 28, 29].

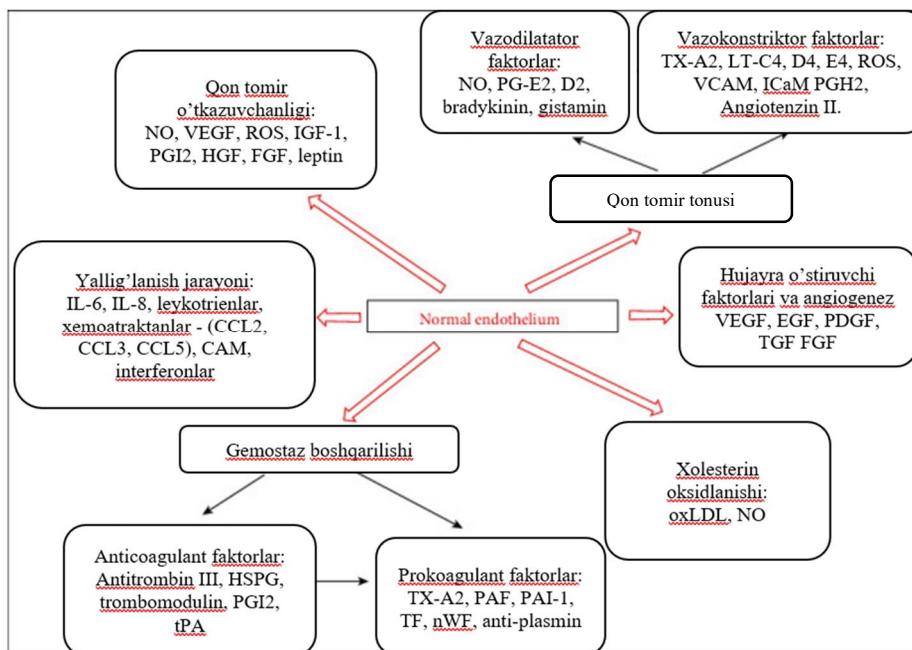
#### COVID-19 patogenezida tizimli yallig'lanish va giperkoagulyatsiya rivojlanishida entoteliotsitlarni ahamiyati.

Tekshiruvlar shuni ko'rsatadigi COVID-19 kasalligi – endothelial kasallikdir. Buning sababi COVID-19 patogenezida entoteliotsitlarni tizimli yallig'lanishi, sitokinlar giperproduksiyasini yanada indutsirlaydi, giperkoagulyopatiya orqali multiorganlar yetishmovchiligi, xususan infarkt va insultlarga sababchi bo'lmoqda. Va bu jarayon ba'zi surunkali kasalliklar (arterial gipertenziya, semizlik, diabet) tufayli entoteliotsitlarni yanada og'irroq zararlanishiga sabab bo'ladi, shu tufayli bu kasalliklardan aziyat chekadigan bemorlarda COVID-19 ni o'gir formada namoyon bo'lishiga sabab bo'lmoqda [7]. Normada entoteliotsitlar 6 asosiy funksiyasi orqali gomeostazni saqlashda qatnashadi (1-rasm): 1) qon tomir o'tkazuvchanligini boshqarish (prostasiklin, tromboksan, prostaglandinlar, nitrit oxide, endotelin, E-selektinm, ICAM 1 va 2, VCAM orqali); 2) qon tomir tonusini boshqarish orqali (yuqoridagi moddalar); 3) gemostazni boshqarish (trombomodulin, tromboksan, to'qima plasminogen aktivatori, geparan sulfat, fon Villebrand omili, to'qima faktori orqali); 4) yallig'lanish jarayoni va immune javobni boshqarishda ishtirok etish (IL-6, IL-8, xemoatraktant moddalar); 5) hujayralar o'sishini boshqarishda; 6) ZPLP oksidlash orqali xolesterin miqdorini [7, 8]. (1-jadval).

Entoteliotsitlarni zararlanishiga asosiy sabablar: 1) entoteliotsitlarda mavjud ACE2 reseptori orqali SARS-CoV-2 tomonidan alteratsiyalanishi [14]; 2) noadekvat immune javob tufayli, sitokinli bo'ron yuzaga kelishi natijasida alteratsiyalanishi; 3) SARS-CoV-2 virusini gp oqsili odam autogenlari bilan mimikriyangan sababli, autoimmun holat yuzaga kelishi natijasida alteratsiyalanishi [9].

COVID-19 kasalligiga chalingan bemorlar organizmida IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, FGF $\beta$ , G-KSF, GM-KSF, INF- $\gamma$ , IP-10, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , TNF (Tumor necrosis factor), granulotsitar kolonial-stimullovchi omil va boshqa sitokinlar hamda o'sish omillari miqdorining keskin ortishi "sitokinli bo'ron" yuzaga keltirishiga sabab bo'ladi. Natijada yallig'lanish kasalligi tizimli ko'rinishda kechadi [2, 7, 10, 11]. In vitro eksperimentlar natijasiga ko'ra sitokin va xemokinlar giperproduksiyasiga sabab SARS-CoV-2 virusi makrofag, dentrit va alveolar epitelialotsitlar zararlashi natijasidir. Immunotsitlar xususan Fc $\gamma$ RII (CD32+) retseptoriga ega monotsitlar, makrofaglar, dentritik va B-limfotsitlar hujayralarini

SARS-CoV-2 virusidan zararlanishi va nobud bo'lishi ularda mavjud ACE2 retseptori orqali yoki ADE (Antibody-dependent enhancement – bunda, virus antigenlari ularga qarshi ishlab chiqarilgan yetarli affinitlikka ega bo'lmagan antitanalar makrofaglar Fc $\gamma$ RII retseptoriga o'psonizatsiyalanadi va virus fagotsitlanganda uni to'liq parchalanmasligiga (antitana yetarli affinitlikka ega bo'lmagani sababli) va virusni fagotsitlagan hujayra ichida replikasiyasi davom etib uni sistematik tarqalishiga sharoit yaratadi [11, 13]) usulida viruslarni hujayra ichiga kira olishi natijasida ro'y beradi. Xemokinlar gipersekretsiyasi makrofag va neytrofillar migratsiyasini oshiradi shu orqali o'pka to'qimasi zararlanishini kuchaytiradi [11].



1-rasm. Normal endotelotsitlar bir necha xil omillar produktsiyalash orqali turli xil jarayonlarni boshqarishda ishtirok etadi.

Bundan tashqari SARS-CoV virusi yallig'lanish jarayonini inflammasomalarni aktivlashtirish va shu orkali hujayra piroptozini keltirib chiqarish orqali kuchaytiradi oladi [12]. Buning natijasida yuzaga kelgan kuchli yallig'lanish jarayoni virusga qarshi kurashishga yordam berishdan ko'ra sog'lom hujayralarning immunitet tomonidan indutsirlangan alteratsiyalanishiga sabab bo'ladi. Inflammasoma – mutlimolekulyar kompleks xisoblanib, prokaspazani-1 ni kaspaza-1 ga aylantirib faollashtiradi. Kaspaza-1 esa IL-1 $\beta$  va IL-18 sitokinlarini faollashtiradi. IL-1, IL-18 miqdorini oshirilishi makrofaglarni faollashtiradi, epitelial hujayralar apoptoziga sabab bo'ladi [2]. Inflammasomalar giperaktivlashishida virusdagi struktur E oqsili (hujayra Goldji kompleksida ion kanallar ochib ion disbalansiga sabab bo'lishi orqali) va nostruktur Orf8b, Orf3a oqsillar (mos ravishda, xujayra EPRida erimaydigan agregatlar xosil qilish bilan hujayra stressini chaqiradi, lizosoma va endosoma membranalarini oligomerizatsiyalashi natijasida ulardan moddaralarni o'tishini buzish orqali) rol o'ynaydi [2].

Endotelotsitlar yuqorida sanalgan faktorlar natijasida – giperaktiv formaga o'tadi, natijada tizimli endothelial disfunktsiya yuzaga keladi. Bu holatda endotelotsitlar o'zidan pro-yallig'lanish sitokinlari (IL-1, IL-6, TNF) - bir tomondan to'qima faktorini (III qon ivish faktori) ajralishini indutsirlash orqali koagulyatsiya kaskadini ishga tushirsa, ikkinchi tomondan anti-koagulyatsion va fibrinolitik omillar ajralishi kamaytiradi; pro-koagulyatsion faktorlar (fon Villebran omili, VIII omili) patologik ko'p ishlab chiqarilib [14, 15] giperkoagulyatsiya – trombozga, bu holat esa ishemik insult, infarkt, multiorganlar yetishmovchiligiga sabab bo'ladi.

**MTHFR, MTRR, MTR va VEGFa genlari polimorfizmi va buni bemorlarda COVID-19 og'ir formada o'tishiga bog'liqligi.**

Gen polimorfizmi termini bir lokusda joylashgan gen, populyatsiyada darajasida bittadan ortiq allelga ega bo'lsa ishlatiladi. Gen polimorfizmi evolyutsiya jihatidan gen mutatsiya natijasida kelib

chiqgan bo'lib, bu mutatsiya organizmga letal ta'sir ko'rsatmagani sababli bu allellar populyatsiya doirasida tarqalgan. Ammo polimorf genlar bir-biridan umuman yoki ma'lum holatlarda funksional jihatidan farqlanadi. Masalan: ma'lum ferment sinteziga javobgar gen allellari bir-biridan, shu ferment aktivligi (ma'lum vaqt davomida hosil bo'luvchi reaksiya produkti miqdorida) va/yoki uni ligand (substrat) bilan affinitligida va/yoki genni transkripsion ommilarga sezuvchanligida farq qilishi mumkin. Buning natijasida umuman yoki ma'lum holatlarda ba'zi polimorf genlar ferment gipofunksiyasiga yoki oqsil sifatini o'zgarishi sabab bo'lishi mumkin.

**Folat sikli.** Folat sikli folat kislotaga alimantar yo'l orqali tushishi bilan boshlanadi. Folat kislotaga organizm orqali so'rila oladigan moddaga – 5-metiltetragidrofolatga MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) fermenti yordamida aylanadi. 5-metiltetragidrofolat o'z metil guruhini (-CH3) gomosisitein berib undan metionin hosil bo'lishini ta'minlaydi. Natijada 5-metiltetragidrofolatning o'zi tetragidrofolatga aylanadi. Bu jarayon - MTR (methionine synthase) fermenti orqali boshqariladi va B12 bu holatda kofaktor sifatida rol o'ynaydi. Ammo ma'lum vaqtdan so'ng B12 oksidlanishi natijasida MTR inaktivatsiyalanib qoladi. Bu holatda MTRR (methionine synthase reductase) fermenti B12 ni yana aktiv holatga qaytaradi. Gomosisiteindan hosil bo'lgan metionin metioninadenoziltransferaza fermenti orqali S-adenozilmetionin (SAM)ga aylanadi. SAM organizmida universal metil guruhi donori sifatida ahamiyatga ega [18, 22].

MTR, MTRR va MTHFR transmetillanish va metionin sintezida muhim rol o'ynaydi. Bu fermentlarni sintez qiluvchi genlar mutatsiyasi organizmida metillanish jarayoni buzilishiga, xususan DNK metillanishi defitsiti natijasida – genlarni epigenetik boshqaruv buziladi, ya'ni genlar ekspressiya va pressorlanishi balansi izdan chiqadi. Natijada hujayralar ko'payishi va differensirovkasi buziladi. Bundan tashqari DNK tarkibiy qismi hisoblangan timin va oqsil tarkibiy qismi

hisoblangan metionin defitsiti kelib chiqadi. Bu yetishmovchiliklar natijasida, embrion rivojlanishi buziladi. Natijada tabiiy abort yuzaga keladi yoki turli xil anomalialar (yuz skeleti deformatsiyasi; anecefaliya; jinsiy, yurak-qon tomir, ayirish tizimlari anomalialari) bilan tug'iladi. Kattalarda bu fermentlar defitsiti (nisbatan gipofunksional fermentlar sintez qiluvchi genlar polimorfi, folat kislotasi va/yoki B12; B6 vitaminlar defitsiti, buyrak va qalqonsimon bez disfunktsiyasi, dori moddalari ta'siri – masalan, metotreksat, karbamazepin, teofillin), qon-tomir kasalliklari, xususan koagulopatiya natijasida infarkt va insultlar kelib chiqishiga, reproduksion salohiyatni buzilishiga, onkologik kasalliklar va osteoporoz paydo bo'lishiga sabab bo'lishi mumkin [1, 18, 19, 20, 21, 22].

Gomosistein (GS) – o'zida oltingugurt saqlovchi, oqsil hosil qilmaydigan aminokislota hisoblanib, metionin aminokislotasini oraliq mahsuloti hisoblanadi. Hozirgi kunda klinik amaliyotda GS tekshiruv tromboz prediktori sifatida tan olinib, qo'llanilmoqda [1]. Gipergomosisteinemiya asosiy sabablardan biri MTHFR, MTRR, MTR fermentlarini gipofunksional xilini ekspresiyalovchi gen polimorfllari mavjud bemorlar hisoblanadi (gipergomosisteinemiya umumiy populyatsiyani o'rtacha 5%ida uchraydi) [22]. GS yuqori miqdori endogen intoksikatsiya faktori hisoblanib, endotelial disfunktsiyaga sabab bo'ladi (aterogen va trombofilik faktor) [1, 22]. Buning asosiy sababi gomosistein yuqori miqdorda tomirlardagi miotsitlar uchun proliferatsiyalovchi ta'sir ko'rsatish, hamda PZLP bilan birikib ularni makrofaglar tomonidan fagotsitlanishini indutsirlash orqali atherogen ta'sir ko'rsatish, endoteliotsitlarga to'g'ridan-to'g'ri toksik ta'sir ko'rsatish, XII, V va to'qima faktorlari ajralishini oshirish, hamda anti-koagulyatsion va anti-agregant faktorlar (xususan, protein C, antitrombin III, trombomodulin va h.z.) ajralishi buzilishiga sabab bo'lish orqali trombofilik ta'sir ko'rsatadi [22].

MTHFR, MTRR, MTR fermentlarini gipofunksional xilini ekspresiyalovchi gen polimorfllari tutgan bemorlar (yoki boshqa sabablar tufayli yuzaga kelgan gipergomosisteinemiya) COVID-19 bilan kasallansa, bu kasallik og'ir formada o'tishi ehtimolli yuqori bo'lishi mumkin. Buning sababi bu bemorlarda gipergomosisteinemiya hisobiga kelib chiqqan surunkali endotelial disfunktsiya COVID-19 kasalligida yanada kuchayadi (yuqorida endoteliotsitlarni alteratsiyalovchi 3 faktorga qo'shimcha ravishda gipergomosisteinemiya) va boshqa bemorlardan farqli ravishda ular da sitokinli bo'ron onson va kasallikni dastlabki davrlarida yuz berishi, yallig'lanish jarayonini nisbatan yanada og'ir kechishi, hamda pro-koagulyatsion va anti-koagulyatsion balansini tromboz hosil bo'lish tomoniga gipergomosisteinemiya sababli buzilgani, SARS-CoV-2 virusi natijasida yanada chuqurlashadi. Bu esa ishemik insultlar paydo bo'lishi riskini boshqa bemorlarga nisbatan sezilarli oshiradi. Bundan tashqari gipergomosisteinemiya va sitokinli bo'ron natijasida endoteliotsitlarni tizimli alteratsiyalanishi asorati sifatida, COVID-19 bo'lib o'tgan bemorlarda ham tromboz paydo bo'lish ehtimoli uzoq vaqtgacha yuqoriligicha saqlanib qolaveradi (post-COVID sindrom).

**VEGFA va ishemik insult.** VEGF (Vascular endothelial growth factor) omillari qatoriga VEGF-A, VEGF-B va PlGF (placental growth factor) lar kiradi. Bu omillar vaskulogenez jarayonida, qon tomirlarni

qaytadan mazenximal hujayra o'tmishdoshlaridan hosil bo'lishida, gipoksiyaga uchragan organ va to'qimalarda yangi kapillyarlar hosil bo'lishini indutsirlaydi. Bundan tashqari VEGFni neyronlarga nisbatan to'g'ridan-to'g'ri trofik va himoyaviy funksiyasi ham mavjud, xususan MNSdagi ishemik o'choqlarda neyronlarni yashovchanligini oshiradi. VEGF-A ayniqsa MNS postishemik zararlanishi natijasida ko'p ishlab chiqariladi [31].

Gipoksiya – trombotsitlarni aktivlashtiruvchi kuchli faktorlardan biri hisoblanadi [15]. Gipoksiya holatida ishga tushuvchi HIF-1 (hypoxia inducible factor-1) va HIF-2 omillari 70 ga yaqin genlar ekspresiyasini oshiradi, xususan angiogenez jarayonini ham indutsirlovchi VEGF faktorini ham. Buning natijasida gipoksiyadan aziyat chekayotgan ma'lum qismda vaskulogenez kuchayib, u yerda ishemik insult yoki infarkt paydo bo'lishini oldini oladi (bundan tashqari HIF omili (bu holatda VEGF-A faktori ham ahamiyatga ega) hujayrani gipoksiyaga resistentligini oshiradi (apoptotic omillarni ingibirlash (masalan, p53) va hujayra membranasida GLUT-1 va GLUT-3 larni ko'paytirish orqali) [17]. Bundan tashqari HIF omili koagulyatsiyaga ham aktivlashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi, xususan HIF-1a to'qima faktorini ajralishini kuchaytiradi, HIF-1 va HIF-2 plazminogen aktivatori ingibitori faktorini oshiradi va finbrinliz jarayonini ingibitorlaydi [15].

Bu holatda patofiziologik zanjir yuzaga keladi. Ya'ni populyatsiya bo'yicha tarqalgan VEGF-A genini ba'zi polimorfllari – angiogenez jarayonini yetarli darajada ta'minlay bera olmaydi (VEGF-A transkripsion omillarga nisbatan nosezgir, angiogenezni yetarli nisbatan stimullamaydigan polimorf genlari), bu esa gipoksiya holatini yanada cho'zilishiga sharoit yaratadi. Natijada HIF omillarini ajralishi yanada kuchayadi bu esa giperkoagulyatsiya indutsirlagan ishemiyani keltirib chiqaradi va gipoksiya yanada kuchayadi.

**Xulosa.** COVID-19 kasalligid natijasida yuzaga kelgan sitokinli bo'ron, giperergik yallig'lanish va SARS-CoV-2 to'g'ridan-to'g'ri ta'siri natijasida endotelial disfunktsiya yuzaga keladim, natijada giperkoagulyatsiya jarayoni yuzaga kelib tromboz va tromboemboliyalari hosil bo'lishi natijasida ishemik insult yuzaga kelishi mumkin. Va bu holat sodir bo'lishi ayniqsa surunkali endotelial disfunktsiyasi allaqachon mavjud bemorlarda (diabet, arterial gipertoniya, semizlik va gipergomosisteinemiya) yanada og'irroq ko'rinishda kechadi. Gipergomosisteinemiya sabab bo'luvchi har qanday sabablar (folat kislotasi, B6, B12 vitaminlarini alimentar yetishmovchiligi, MTHFR, MTRR, MTR fermentlarini dis- yoki gipofunksiyasiga sabab tutuvchi bemorlar) hamda MNS ishemiyasiga chidamliligini oshirishda hal qiluvchi ro'l o'ynaydigan (neyronlarni gipoksiyaga chidamliligini oshirish va vaskulogenezni kuchaytirish orqali) VEGF-A omili gipofunksiyasi sabab bo'luvchi gen tutgan bemorlar COVID-19 kasalligini og'ir formada o'tkazishga va ishemik insult bilan kasallanishga moyilligi yuqori guruh vakillari hisoblanadi. Bu guruh vakillarini populyatsiya bo'yicha molekulyar genetik tekshiruv orqali aniqlash, ularga effektivroq profilaktik-terapevtik preparatlarni oldindan qo'llash orqali, ularni hayoti davomiyligini va sifatini saqlab qolishimiz mumkin.

#### Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Kulyutcina E.R., Tatarchenko I.P., Levashova O.A., Denisova A.G., Drujinina T.A. The interrelationship of indices of homocysteine and genetic polymorphisms conditioning disorders of folates metabolism in healthy population. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2017; 62 (2): 82-87. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-2-82-87>.
2. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммуный ответ против эпидемических коронавирусов. *Иммунология*. 2020, 41 (1): 5–18. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18.
3. Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Дмитриев А. В., Калинина О. В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4087. doi:10.15829/1560-4071-2020-4087.
4. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. *Иммунология*. 2020; 41 (3): 197–205. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205
5. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология*. 2020; 41 (1): 83–91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91
6. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020. Т. 9, № 4. С. 13–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>

7. Adriana Fodor, Brandusa Tiperciuc, Cezar Login, Olga H. Orasan, Andrada L. Lazar, Cristina Buchman, Patricia Hanghichel, Adela Sitar-Taut, Ramona Suharoschi, Romana Vulturar, and Angela Cozma. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19—Mechanisms and Therapeutic Targets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2021, Article ID 8671713, 15 pages <https://doi.org/10.1155/2021/8671713>.
8. Wort SJ, Evans TW. The role of the endothelium in modulating vascular control in sepsis and related conditions. *Br Med Bull.* 1999;55(1):30-48. doi: 10.1258/0007142991902286. PMID: 10695078.
9. Kanduc, D. From Anti-SARS-CoV-2 Immune Response to the Cytokine Storm via Molecular Mimicry. *Antibodies* 2021, 10, 36. <https://doi.org/10.3390/antib10040036>.
10. Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Дмитриев А. В., Калинина О. В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):4087. doi:10.15829/1560-4071-2020-4087.
11. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. *Иммунология.* 2020; 41 (3): 197–205. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205.
12. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 9, № 4. С. 13–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
13. Sánchez-Zuno GA, Matuz-Flores MG, González-Estevez G, et al. A review: Antibody-dependent enhancement in COVID-19: The not so friendly side of antibodies. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* January 2021. doi:10.1177/20587384211050199
14. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med.* 2020 Sep 30;21(3):315-319. doi: 10.31083/j.rcm.2020.03.126. PMID: 33070537.
15. Zhang, S., Zhang, J., Wang, C., Chen, X., Zhao, X., Jing, H., Liu, H., Li, Z., Wang, L., & Shi, J. (2021). COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). *International journal of molecular medicine*, 47(3), 21. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4854>.
16. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Shyu D, Myers D, Raju M, Lobanova I, Suri MFK, Naqvi SH, French BR, Siddiq F, Gomez CR, Shyu CR. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. *Stroke.* 2021 Mar;52(3):905-912. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031786. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33535779; PMCID: PMC7903982.
17. A.M. Jurayev, R.J. Khalimov New methods for surgical Treatment of Perthes disease in children *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*, Vol 24, Issue 02, 2020 ISSN: 1475 -7192. 301-307.
18. Brandalize AP, Bandinelli E, Borba JB, Félix TM, Roisenberg I, Schüler-Faccini L. Polymorphisms in genes MTHFR, MTR and MTRR are not risk factors for cleft lip/palate in South Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007 Jun;40(6):787-91. doi: 10.1590/s0100-879x2006005000112. PMID: 17581676.
19. Kurzawski M, Wajda A, Malinowski D, Kazienko A, Kurzawa R, Drozdziak M. Association study of folate-related enzymes (MTHFR, MTR, MTRR) genetic variants with non-obstructive male infertility in a Polish population. *Genet Mol Biol.* 2015;38(1):42-47. doi:10.1590/S1415-475738120140179.
20. Баканова М.Л., Минина В.И., Савченко Я.А., Глушков А.Н. Полиморфные варианты генов фолатного цикла у больных раком легкого. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18 (2): 70–77. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-2-70-77.
21. Tretyakova T.B., Demchenko N.S. Association between polymorphic genes of folate metabolism and early pregnancy losses. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya].* 2018; 12 (1): 42-52 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.042-052.
22. А.С. Добролюбов, М.А. Липин, А.В.Поляков, И.Н. Фетисова. Полиморфизм Генов Фолатного Обмена И Болезни Человека. 2006; УДК: 616.1 + 618]: 575.191.
23. Voznjouk I.A., Ilyina O.M., Kolomentsev S.V. Ischemic Stroke as a Clinical Form and Pathogenetic Model in the Structure of Central Nervous System Lesions in COVID-19. *Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2020; 4 (98): 90–98. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98>.
24. Attademo L, Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology?. *Eur J Psychiatry.* 2021;35(1):62-63. doi:10.1016/j.ejpsy.2020.10.004.
25. Raony Í, de Figueiredo CS, Pandolfo P, Giestal-de-Araujo E, Oliveira-Silva Bomfim P, Savino W. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. *Front Immunol.* 2020;11:1170. Published 2020 May 27. doi:10.3389/fimmu.2020.01170.
26. Rege, Sanil. (2021). COVID-19 and the Brain -Pathogenesis and Neuropsychiatric Manifestations of SARS-CoV-2 CNS Involvement.
27. Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, Bhat A, Paneyala S, Patteswari D, Sakharkar MK, Hamdan H, Ojcius DM, Bolla SR, Essa MM, Chidambaram SB, Qoronfleh MW. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immun Inflamm Dis.* 2021 Mar;9(1):48-58. doi: 10.1002/iid3.387. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332737; PMCID: PMC7860611.
28. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(6):682–683. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0500.
29. Banerjee D, Viswanath B. Neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and possible pathogenic mechanisms: Insights from other coronaviruses. *Asian J Psychiatr.* 2020;54:102350. doi:10.1016/j.ajp.2020.102350.
30. Steardo L Jr, Steardo L, Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry.* 2020 Jul 30;10(1):261. doi: 10.1038/s41398-020-00949-5. PMID: 32732883; PMCID: PMC7391235.