

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ЎЗБЕК БЕМОРЛАРИДА, ГЕМОСТАЗНИ
БУЗИЛИШ ДАРАЖАСИ ВА MTHFR ГЕНИ rs1801133 ВА rs1801131
ПОЛИМОРФИЗМЛАРИ ЎРТАСИДА БОҒЛИҚЛИК.**

Иноятова Ф.Х.

Курбонова З.Ч.

Бабаджанова Ш.А.

Тошкент тиббиёт академияси

Абстракт. COVID-19 кўзгатувчиси SARS-CoV-2 индуцирлаган эндотелиоцитлар алтерацияси ва цитокинли бўрон натижасида, касаллик давомида гиперкоагулопатия ҳолати юзага келмоқда. Афсуски, бунинг натижасида эса COVID-19 билан хасталанган беморларда ҳаётий муҳим органларда тромбозлар юзага келиши натижасида мажруҳлик ва летал ҳолатлар кузатишмоқда. Шу сабабли, тромбофил генларини бири саналган MTHFR гени A1298C (rs 1801131), C677T (rs 1801133) полиморфизмларини ўзбек популяциясида ўрганиши ва бу генни C (rs 1801131) ва T (rs 1801133) минор аллелларини COVID-19 патогенезидаги ахамияти аниқлаш ва гипергомоцистеинемия кузатиувчи беморларда COVID-19 касаллиги даражасини баҳолаш муҳим ахамият касб этади. Бунинг аниқлаш орқали эса, касалликни оғир формада ўтишига мойиллиги борларни саралаб уларда, махсус профилактик ва терапевтик амалияётларни ўтказиш орқали, COVID-19 келтириб чиқариши мумкин бўлган турли хил оғир асоратларни олдини олиш мумкин.

Калит сўзлар. MTHFR, полиморфизми, rs 1801131, rs 1801133, ёввойи аллел, минор аллел фолат цикли, гипергомоцистеинемия, эндотелиал дисфункция.

Кириш. Коронавирус инфекцияси (COVID-19) бутун дунё бўйлаб тез тарқалган, оғир асоратлар билан кечадиган янги инфекцион касалликдир. 2019 йил декабрида Уханда номаълум инфекция эпидемик ўчоғи кузатилиб, кўп сонли беморларда пневмония ривожланиши Хитой соғлиқни сақлаш тизимида фавқулодда вазиятни келтириб чиқарди [7]. Хитой касалликларни назорат қилиш ва профилактика маркази беморларнинг томоқ суртмасидан тайёрланган экмани ўрганиб чиқди ва ушбу ҳолатни янги турдаги бета-коронавируслар келтириб чиқарганлигини тасдиқлади [6]. Янги вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) оғир ўткир респиратор синдромкоронавируси деб аталди [8].

COVID-19 тизимли касаллик бўлиб, гипериммун ялиғланиш, ренин-ангиотензин-альдостерон тизими дисбаланси, эндотелиал дисфункция ва оғир васкулопатия (тромботик микроангиопатия ва томир ичи коагулопатияси) ривожланиши билан кечади [9].

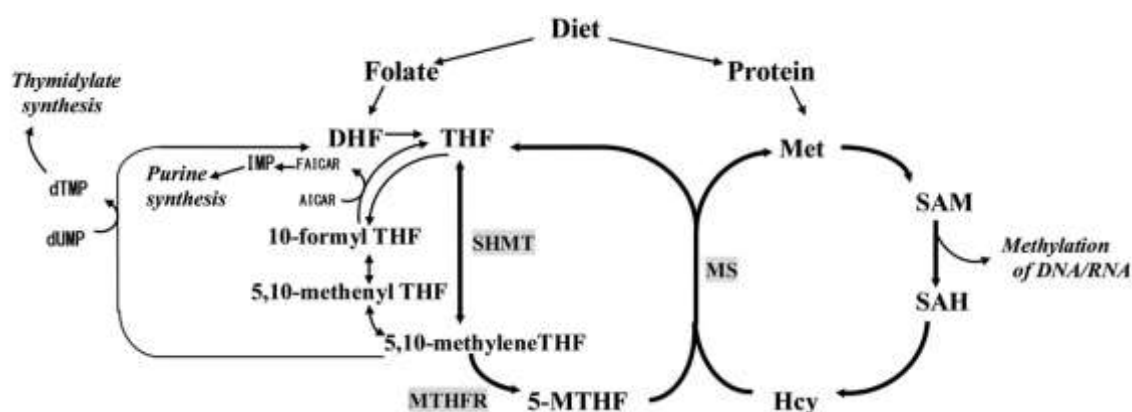
SARS-CoV-2 хаёт цикли 5 босқичдан иборат бўлади. Биринчи босқичда, юқорида айтилганидек, SARS-CoV-2 ўзининг S оксили ёрдамида хўжайин хужайрага ACE2 рецепторларига **бирикади** ва иккинчи босқичда бошқа хил хужайра ичи оксиллари ёрдамида, хусусан катепсинлар ва TMPRSS2 хужайра ичига эндоцитоз ёки мембраналар бирикиши орқали **киради (пенентрация)**. Бу рецепторлар кўп миқдорда ўпкада, ичакларда, жигарда, юракда қон томир эндотелийсида, уруғдонда, буйракларда ва мияда экпрессияланди. Шу сабабли COVID-19 касаллигида шу органлар турли хил бузилишлар келиб чиқади [10, 11]. Хўжайин хужайрага кирган вирус ўзининг S оксили ёрдамида хужайра ферментларини хусусан катепсин, фуриин бошқа хил ферментлар орқали протеолитик ўзгаришларга учрайди ва нуклеокапсидидан вирус РНКси ажралиб чиқади. Вирус (+)РНКси хўжайин хужайра ферментлари ёрдамида трансляцияга учрайди ва ноструктурк оксиллар ва репликация/транскрипция комплексини экпрессиялайди (учинчи босқич – **биосинтез**). Тўртинчи босқичда, улар орқали эса қайта репликацияланади ва охириги босқичда хўжайин хужайрадан чиқади [12, 13].

1. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, SARS-CoV-2 қон томир эндотелийсидаги ACE2 билан боғланиб, унинг цитопатик таъсири натижасида эндотелиал хужайраларини массив апоптозига некрозига, шуниндек, COVID-19 патогенезида юзага келган цитокин бўрони индуцирлаган эндотелиал дисфункция – гиперкоагулопатияга, томирларда тромбофилия ва тромбоз ҳосил бўлишига, қон томир ўтказувчанлиги ошишига, микроциркуляция бузилишига олиб келади. Бу ўзгаришлар эндотелиал дисфункция ҳамда локал ёки тизимли васкулит ривожланишига сабаб бўлади [14, 15].

Гемостаз тизими хақида гап кетар экан, фолат цикли хақида сўз юритиш мантиқга тўғри келади. Зеро, фолат циклини етишмовчилиги натижасидагипергомоцистеинемия - гиперкоагулопатия индуцирлаши кўп татқиқотлар орқали исботланган [16, 17].

Фолат кислота организмга алиментар йўл орқали полиглутамат кўринишида тушади ва энтероцитлардаги SLC19A1 ва PCFT транспортерлар орқали сўрилиши учун моноглутаматларга глутамат карбоксипептидаза II (GCP II) ферменти ёрдамида парчланади. Хужайра ичида эса, фолат кислота сақланиши учун қайта деконюгирланади. Хужайра ичида фолат полиглутамат кўриниша сақланаётган фолат кислоталари фолат циклига кириши учун қайтарилиб дигидрофолат (DHF) кўринишига ўтиши керак. Сўнг, дигидрофолат яна қайтарилиб тетрагидрофолатга (THF) ўтса (дегидрофолат редуктаза ферменти орқали NADPH ёрдамида), тетрагидрофолат Серин-гидроксиметилтрансфераза ферменти ёрдамида 5,10-метилтетрагидрофолат (5, 10-methyleneTHF) трансформацияланади. Ва ниҳоят, 5, 10-methyleneTHF актив формага – 5-метилтетрагидрофолатга MTHFR (methylene tetrahydrofolate reductase) ферменти ёрдамида айланади. Фолат ва гомоцистеин метаболизмини кейинги босқичлари, 5-метилтетрагидрофолат ўз метил

гурухини (-CH₃) гомосистеин бериб ундан метионин ҳосил бўлиши билан давом этади. Натижада 5-метитетрагидрофолатнинг ўзи тетрагидрофолатга айланади. Бу жараён - МТР (methionine synthase) ферменти орқали бошқарилади ва В12 бу ҳолатда кофактор сифатида рол ўйнайди. Аммо маълум вақтдан сўнг В12 оксидланиши натижасида МТР инактивацияланиб қолади. Бу ҳолатда МТРР (methionine synthase reductase) ферменти В12 ни яна актив ҳолатга қайтаради. Гомосистеиндан ҳосил бўлган метионин метионинаденозилтрансфераза ферменти орқали S-аденозилметионин (SAM)га айланади. SAM организмда универсал метил гуруҳи донори сифатида, нуклеотидлар синтези, эпигеном ҳосил бўлиши ва унинг сақланиши, нейротрансмиттерлар, фосфолипидлар, гормонлар синтезида аҳамиятга эга [1, 2, 3, 4] (1-расмга қаралсин).



1-расм. Фолат ва метионин цикли. DHF = dihydrofolate; THF = tetrahydrofolate; 5-MTHF = 5-methyltetrahydrofolate; 5,10-methyleneTHF = 5,10-methylenetetrahydrofolate; 5,10-methenyl THF = 5,10-methenyltetrahydrofolate; 10-formyl THF = 10-formyltetrahydrofolate; Hcy = homocysteine; Met = methionine; SAM = s-adenosyl methionine; SAH = s-adenosyl homocysteine; dUMP = deoxyuridine monophosphate; dTMP = deoxythymidine monophosphate; AICAR = 5-amino-4-imidazole carboxamide ribonucleotide; FAICAR = 5-formamidoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide; IMP = inosine monophosphate; SHMT = serine hydroxymethyltransferase; MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase; MS = methionine synthase [5].

Материал ва методлар. Илмий тадқиқотда 80 та бемор текширилди ва улар асосий гуруҳни ташкил этди. COVID-19 клиник белгилари ва касалликни оғирлик даражасидан келиб чиқиб, асосий гуруҳ беморлари: I гуруҳ – 20 та енгил даражали, II гуруҳ – 26 та ўрта оғир даражали ва III гуруҳ – 34 та оғир даражали гуруҳларига бўлинди. Беморларни бундай тартибда гуруҳларга бўлишда, биз Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш Вазирлигининг “КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОЛЛАРНИ ДАВОЛАШ БЎЙИЧА ВАКТИНЧАЛИК ТАВСИЯЛАР”

(<https://ssv.uz/uploads/documentation/823b672dcd7e9a5f0fde55dbalcc18ab.pdf>) номли қўлланманинг 8-таҳрирдан фойдаланлик. Гуруҳларни бу тартибда бўлишимиздан мақсад эса, текширилаётган ген полиморфизмлари ва касаллик оғирлиги орасида боғлиқлик борлигини аниқлаш бўлди.

Клиник тадқиқотда 80 та коронавирус инфекцияси билан касалланган беморлар қонида тромбофилия генлари текширилди. Беморлар веноз қонида MTHFR гени A1298C (rs 1801131), C677T (rs 1801133) полиморфизмлари детекция қилишда нуклеотидлар кетма-кетлиги полимераз занжирли реакция ёрдамида DT-Lite 48 амплификаторида, ДНК-технология (Россия) реагентларини қўллаган ҳолда амалга оширилди. Шуниндек, барча гуруҳ беморлари ва соғлом текширилувчилар плазмасида гомоцистеин миқдори текширилди (ИФА методи орқали “Human” (Германия) реагентида) ва уларнинг генотиплари билан гомоцистеин миқдори орасида боғлиқлик текширилди.

Тадқиқот натижаларни статистик қайта ишлаш. Харди – Вайнберг мувозанатини ҳисобга олган ҳолда генотиплар учрашини баҳолаш учун ҳамда генотип ва аллеллар тақсимланиш даражасини таққослаш учун χ^2 мезони қўлланилди. Аллеллар ва генотипларнинг ассоциацияси орқали ўрганилган патологияга мойилликни мавжудлигини тасдиқлаш учун χ^2 мезони қўлланилган бўлса, аллеллар ва генотиплар ўрганилаётган касалликдаги патогенетик аҳамияти нисбий ҳафви даражаси (RR) ва эҳтимоллар нисбати (OR) 95 % ли ишонч интервали (95 % CI:) орқали тасдиқланди. $p < 0,05$ даражаси статистик аҳамиятли деб қабул қилинди. Маълумотларга статистик ишлов бериш Statistica 6.1 (StatSoft, USA) дастурини қўллаган ҳолда амалга оширилди.

НАТИЖАЛАР. MTHFR генида rs1801133 полиморфизми аллеллари генотиплари тақсимланиши натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

MTHFR 677 C>T (rs1801133) гени полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси

| Гуруҳлар | Аллеллар частотаси | | | | Генотиплар тақсимланиш частотаси | | | | | |
|---------------------------|--------------------|-------|----|-------|----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | C | | T | | C / C | | C / T | | T / T | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Асосий гуруҳ, (n = 80) | 123 | 76,88 | 37 | 23,13 | 48 | 60 | 27 | 33,75 | 5 | 6,25 |
| 1-гуруҳ, (n = 20) | 38 | 95 | 2 | 5 | 18 | 90 | 2 | 10 | 0 | 0 |
| 2-гуруҳ, (n = 26) | 40 | 76,92 | 12 | 23,08 | 14 | 53,85 | 12 | 46,15 | 0 | 0 |
| 3-гуруҳ, (n = 34) | 45 | 66,18 | 23 | 33,82 | 16 | 47,06 | 13 | 38,24 | 5 | 14,71 |

| | | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----|----|---|---|----|----|---|----|---|---|
| Назорат гурухи, (n = 20) | 38 | 95 | 2 | 5 | 18 | 90 | 2 | 10 | 0 | 0 |
|-----------------------------|----|----|---|---|----|----|---|----|---|---|

Шу аснода, MTHFR гени 677 C>T (rs1801133) полиморфизмида генотиплар тақсимланиши бўйича олинган кўрсаткичлар, Харди-Вайнберг қонуни асосида текширилди. Натижада, асосий ва назорат гурухидан олинган эмпирик кўрсаткичлар Харди-Вайнберг қонуни орқали аниқланган теоретик кўрсаткичларга нисбатан статистик ишонарли силжиш аниқланмади ($\chi^2 < 3,84$; $P > 0,05$). (2-жадвалда қаралсин).

2-жадвал

MTHFR гени 677 C>T (rs1801133) полиморфизмида эмпирик - кузатиш натижалари Харди-Вайнберг қонуни орқали ҳисобланган назарий - кутилган натижалар ўзаро солиштирмаси.

| Асосий гурух | | | | | |
|--------------|-------------------------|-------------|----------|-----|---|
| Алеллар | Алеллар тақсимланиши | | | | |
| C | 0,779 | | | | |
| T | 0,231 | | | | |
| Генотиплар | Генотиплар тақсимланиши | | χ^2 | p | d |
| | Кузатилаётган | Кутилаётган | | | |
| C/C | 0,60 | 0,59 | | | |
| C/T | 0,3375 | 0,3555 | | | |
| T/T | 0,0625 | 0,0535 | | | |
| Умумий | 1 | 1 | 0 | 0,9 | 1 |

| Назорат гурухи | | | | | |
|----------------|-------------------------|-------------|----------|-----|---|
| Алеллар | Алеллар тақсимланиши | | | | |
| C | 0,95 | | | | |
| T | 0,05 | | | | |
| Генотиплар | Генотиплар тақсимланиши | | χ^2 | p | d |
| | Кузатилаётган | Кутилаётган | | | |
| C/C | 0,90 | 0,90 | | | |
| C/T | 0,1 | 0,095 | | | |
| T/T | 0,0 | 0,05 | | | |
| Умумий | 1 | 1 | 55 | 0,9 | 7 |

Қизиқ томони, MTHFR 677 C>T (rs1801133) генида полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, энгил даражали коронавирус инфекциясида атиги 2 та (10%) беморда C/T гетерозигот генотиби аниқланди (бу кўрсаткич назорат гурухи текширилувчилардан олинган натижага тенг). Шу сабабли, тромбофилияга генетик мойиллик χ^2 , RR ва OR 95 % ли

ишонч интервали (95% CI) орқали тасдиқланмади: $\chi^2=0,0$; $P=0,99$; $OR=1,0$, 95% CI 0 (3-жадвалга қаранг).

3-жадвал.

Энгил даражали COVID-19 да MTHFR 677 C>T (rs1801133) генида полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалиш частотаси фарқлари

| Ал- лел ва генотип- лар | Аллеллар ва генотиплар сони | | | | 2 | P | R | I | 95%CI | R | 95%CI |
|-------------------------------------|--------------------------------|------|--------------------|------|-----|------------|-----|-------------|-------|-------|-------|
| | 1-гуруҳ | | Назор ат гуруҳи | | | | | | | | |
| | | % | | | | | | | | | |
| С | 38 | 95,0 | 38 | 95,0 | 0,0 | $p = 0,99$ | 1,0 | 0,14 - 7,17 | 1,0 | 0 - 0 | |
| Т | 2 | 5,0 | 2 | 5,0 | 0,0 | $p = 0,99$ | 1,0 | 0,14 - 7,17 | 1,0 | 0 - 0 | |
| С/С | 18 | 90,0 | 18 | 90,0 | 0,0 | $p = 0,99$ | 1,0 | 0,13 - 7,57 | 1,0 | 0 - 0 | |
| С/Т | 2 | 10,0 | 2 | 10,0 | 0,0 | $p = 0,99$ | 1,0 | 0,13 - 7,57 | 1,0 | 0 - 0 | |

Ўрта оғир даражали COVID-19 да С, Т аллеллар ва С/С, С/Т, Т/Т генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 76,92%, 23,08% ва 53,85%, 46,15%, 0%. КИ ўрта оғир кечишида MTHFR 677 C>T (rs1801133) генида С/Т генотипи учраши ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди ва эхтимоллар нисбати кўрсаткичига кўра С/Т гетерозигот формали генотип КИ ўрта оғир формаси ривожланиш хавфини 7,7 марта ошириши (95% CI 1,69-35,12) аниқланди ва бу натижа статистик ахамиятлilги тасдиқланди ($\chi^2=7,0$; $P=0,01$). Бошқа томондан, С/С ёввойи генотипи COVID-19 ўрта оғир формаси ривожланишида протектив ахамияти мавжудлиги топилди ($OR=0,1$; 95% CI: 0,03-0,59; $\chi^2=7,0$; $P=0,01$) (4-жадвал).

4-жадвал.

Ўрта оғир даражали COVID-19 да MTHFR 677 C>T (rs1801133) гени полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалиш частотаси фарқлари

| Аллел ва генотип- лар | Аллеллар ва генотиплар сони | | | | 2 | P | R | I | 95%CI | R | 95%CI |
|-----------------------------|--------------------------------|------|--------------------|------|-----|-------------|-----|--------------|-------|--------------|-------|
| | II- гуруҳ | | Назо рат гуруҳи | | | | | | | | |
| | | % | | | | | | | | | |
| С | 40 | 76,9 | 38 | 95,0 | 5,7 | $p = 0,025$ | 0,8 | 0,45 - 1,47 | 0,2 | 0,04 - 0,73 | |
| Т | 12 | 23, | 2 | 5,0 | 5,7 | $p = 0,025$ | 1,2 | 0,1 - 15,88 | 5,7 | 1,37 - 23,71 | |
| С/С | 14 | 5,8 | 18 | 90,0 | ,0 | $p = 0,01$ | 0,6 | 0,25 - 1,44 | 0,1 | 0,03 - 0,9 | |
| С /Т | 12 | 46,2 | 2 | 10,0 | 7,0 | $p = 0,01$ | 4,6 | 1,92 - 11,09 | 7,7 | 1,69 - 35,12 | |

Оғир даражали COVID-19 да С, Т аллеллар ва С/С, С/Т, Т/Т генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 66,18% , 33,82% ва 47,06%, 38,24%, 14,71%. MTHFR 677 C>T (rs1801133) гени полиморфизмида аллел ва генотипларнинг тарқалиш частотаси фарқлари таҳлил қилинганда, COVID-19 оғир

кечиши ва гетерозигот С/Т генотиби учраши орасида тўғри боғлиқлик аниқланди: $\chi^2=5,0$; $P=0,05$; $OR=5,6$, 95% CI 1,24-25,09. Бу эса минор аллел ва гетерозигот генотиплар COVID-19 оғир кечишини индуцирловчи омил эканлигидан далолат беради. Бошқа томондан, нормал гомозигот генотиби С/С КИ оғир формаси ривожланишида химоявий таъсир эффекти мавжудлигини кўратди ($OR=0,1$; 95%CI: 0,02-0,42; $\chi^2=10,0$; $P=0,01$) (5-жадвал).

5-жадвал.

Оғир даражали КИда MTHFR 677 C>T (rs1801133) гени полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалиш частотаси фарқлари

| Аллел ва генотиплар | Аллеллар ва генотиплар сони | | | | n | P | R | I | 95%CI | R | 95%CI |
|---------------------|-----------------------------|------|-----------------|------|------|------------|-----|-------------|-------|--------------|-------|
| | III-гурух | | Наз ораг гурухи | | | | | | | | |
| | № | % | № | % | | | | | | | |
| С | 45 | 66,2 | 38 | 95,0 | 11,8 | $p = 0,01$ | 0,7 | 0,44 - 1,09 | 0,1 | 0,03 - 0,38 | |
| Т | 23 | 33,8 | 2 | 5,0 | 11,8 | $p = 0,01$ | 1,4 | 0,1 - 20,22 | 9,7 | 2,65 - 35,6 | |
| С/С | 16 | 47,1 | 18 | 90,0 | 10,0 | $p = 0,01$ | 0,5 | 0,25 - 1,11 | 0,1 | 0,02 - 0,42 | |
| С/Т | 13 | 38,2 | 2 | 10,0 | 5,0 | $p = 0,05$ | 3,8 | 1,92 - 7,62 | 5,6 | 1,24 - 25,09 | |

Шуниндек, MTHFR генида иккинчи полиморф варианты - rs1801133 ўрганиш натижасида аллеллари ва генотиплари тақсимланиши кўрсаткичлари 2-жадвалда келтирилгандек бўлди (6-жадвал).

6-жадвал

MTHFR 1298 A>C (rs1801131) гени полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси

| Гурухлар | Аллеллар частотаси | | | | Генотиплар тақсимланиш частотаси | | | | | |
|----------------------|--------------------|------|---|------|----------------------------------|------|-------|------|-------|-----|
| | А | | С | | А / А | | А / С | | С / С | |
| | № | % | № | % | № | % | № | % | № | % |
| Асосий гурух(n = 80) | 25 | 8,13 | 5 | 1,88 | 8 | 0 | 9 | 6,25 | | ,75 |
| 1-гурух, (n = 20) | 9 | 7,5 | | ,5 | 9 | 5 | | 5 | | |
| 2-гурух, (n = 26) | 9 | 5 | 3 | 5 | 3 | 0 | 3 | 0 | | |
| 3-гурух, (n = 34) | 7 | 9,12 | 1 | 0,88 | 6 | 7,06 | 5 | 4,12 | | ,82 |
| Назорат гурухи(n=20) | 9 | 7,5 | | ,5 | 9 | 5 | | 5 | | |

MTNFR гени rs1801131 полиморфизмида генотишлар тақсимланиши бўйича олинган кўрсаткичлар, Харди-Вайнберг қонуни асосида текширилганда шу маълум бўлдики, асосий ва назорат гуруҳидан олинган натижалар Харди-Вайнберг қонунига мос келиши аниқланди ($\chi^2 < 3,84$; $P > 0,05$) (5.1.10-жадвал).

7-жадвал

MTNFR гени rs1801131 полиморфизмининг эмпирик - кузатишган натижалар Харди-Вайнберг қонуни орқали ҳисобланган назарий - кутилган натижаларга ўзаро солиштирмаси.

| Асосий гуруҳ | | | | | |
|--------------|-------------------------|-------------|----------|-----|-----|
| Аллеллар | Аллеллар тақсимланиши | | | | |
| A | 0,781 | | | | |
| C | 0,219 | | | | |
| Генотишлар | Генотишлар тақсимланиши | | χ^2 | p | d |
| | Кузатилаётган | Кутилаётган | | | |
| A/A | 0,6 | 0,61 | | | |
| A/C | 0,3625 | 0,342 | | | |
| C/C | 0,0375 | 0,048 | | | |
| Умумий | 1 | 1 | 9 | 0,2 | 0,8 |

| Назорат гуруҳи | | | | | |
|----------------|-------------------------|-------------|----------|-----|-----|
| Аллеллар | Аллеллар тақсимланиши | | | | |
| A | 0,975 | | | | |
| C | 0,025 | | | | |
| Генотишлар | Генотишлар тақсимланиши | | χ^2 | p | d |
| | Кузатилаётган | Кутилаётган | | | |
| A/A | 0,95 | 0,95 | | | |
| A/C | 0,05 | 0,05 | | | |
| C/C | 0,00 | 0,00 | | | |
| Умумий | 1 | 1 | 1 | 0,0 | 0,9 |

Енгил даражали COVID-19 касаллигида келтирилган полиморфизмини аҳамияти текширилганида A, C аллеллар ва A/A, A/C, C/C генотишлар частотаси назорат гуруҳи кўрсаткичларига мос равишда қўйидагича бўлди: 97,5% , 2,5% ва 95%, 5%, 0%. Аллел ва генотишларининг тарқалиш частотаси фарқлари таҳлил қилинганда енгил даражадаги COVID-19 ва гетерозигот A/C генотиши учраши орасида боғлиқлик аниқланмади: $\chi^2 = 0,0$; $P = 0,99$; $OR = 1,0$, 95% CI 0 (8-жадвал).

8-жадвал

Енгил даражали COVID-19 да MTHFR 1298 A>C (rs1801131) генида полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалиш частотаси фарқлари

| Аллел ва генотиплар | Аллеллар ва генотиплар сони | | | | 2 | P | R | 95%CI | | 95%CI | |
|---------------------|-----------------------------|------|----------------|------|-----|----------|-----|--------------|----|-------|---|
| | I-гурух | | Назорат гурухи | | | | | I | R | | I |
| | N | % | n | % | | | | | | | |
| A | 39 | 97,5 | 9 | 97,5 | 0,0 | p = 0,99 | 1,0 | 0,06 - 15,65 | ,0 | 0 - 0 | |
| C | 1 | 2,5 | | 2,5 | 0,0 | p = 0,99 | ,0 | 0,06 - 15,65 | ,0 | 0 - 0 | |
| A /A | 19 | 95,0 | 9 | 95,0 | 0,0 | p = 0,99 | ,0 | 0,06 - 16,23 | ,0 | 0 - 0 | |
| A /C | 1 | 5,0 | 1 | 5,0 | 0,0 | p = 0,99 | ,0 | 0,06 - 16,23 | ,0 | 0 - 0 | |

Ўрта оғир даражали COVID-19 да A, C аллеллар ва A/A, A/C, C/C генотиплар частотаси мос равишда 75%, 25% ва 50%, 50%, 0% ни ташкил этган бўлса, назорат гурухида бу кўрсаткичлар 97,5% , 2,5% ва 95%, 5%, 0% ни кўрсатди. MTHFR гени 1298 A>C полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш частотаси фарқлари таҳлил қилинганда, COVID-19 ўрта оғир кечиши кузатилган беморларда минор аллел – C ва гетерозигот генотиби – A/C назорат гурухидан аниқланган натижаларга нисбатан сезиларли кўп тарқалганлиги аниқланди. Шундан қилиб, унинг патогенетик таъсири текширилганида гетерозигот A/C генотипини COVID-19 касаллигини ўрта оғир шаклини индуцирловчи ахамияти топилди – OR=19,0 (95% CI 3,28-109,9) ва бу натижа статистик ишонарлилиги тасдиқланди $\chi^2=10,8$; P=0,01. Шуниндек, ёввойи гомозигот A/A генотиби эса ўрта оғир даражали КИ патогенезида химоявий таъсирга эга эканлиги аниқланди (OR=0,1; 95% CI: 0,01-0,3; $\chi^2=10,8$; P=0,01) (9-жадвал).

9-жадвал

Ўрта оғир даражали COVID-19 да MTHFR 1298 A>C (rs1801131) гени полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалиш частотаси фарқлари

| Аллел ва генотиплар | Аллеллар ва генотиплар сони | | | | 2 | P | R | 95%CI | | 95%CI |
|---------------------|-----------------------------|-----|----------------|------|-----|----------|-----|--------------|-----|-------------|
| | 2-гурух | | Назорат гурухи | | | | | R | | |
| | N | % | n | % | | | | | | |
| A | 9 | 5,0 | 9 | 97,5 | 8,9 | p = 0,01 | 0,8 | 0,46 - 1,29 | 0,1 | 0,01 - 0,42 |
| C | 3 | 5,0 | | ,5 | ,9 | p = 0,01 | ,3 | 0,03 - 54,01 | 3,0 | 2,4 - 70,3 |
| A /A | 3 | 0,0 | 9 | 5,0 | 0,8 | p = 0,01 | ,5 | 0,22 - 1,25 | ,1 | 0,01 - 0,3 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|-----|----|-----|----------|-----|-------------|-----|-------|------|
| A | 3 | 0,0 | ,0 | 0,8 | p = 0,01 | 0,0 | 4,19- 23,84 | 9,0 | 109,9 | 3,28 |
|---|---|-----|----|-----|----------|-----|-------------|-----|-------|------|

Оғир даражали COVID-19 касаллиги кузатилган беморлар гуруҳида А, С аллеллар ва А/А, А/С, С/С генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 69,12% , 30,88% ва 47,06%, 44,12%, 8,82%. МТНFR генида 1298 А>С полиморфизми аллел ва генотипларининг патогенетик ахамияти таҳлил қилинганда, COVID-19 оғир кечиши ва нохуш А/С генотипи учраши орасида статистик ишончли боғлиқлик аниқланди: $\chi^2=9,2$; P=0,01; OR=15,0, 95% CI 2,62-85,97. МТНFR гени rs1801131 А/А генотипи эса касалликнинг оғир формаси ривожланишида кучли протектив ахамияти мавжудлиши тасдиқланди (OR=0,05; 95% CI: 0,01-0,25) (10-жадвал).

10-жадвал

Оғир даражали COVID-19 да МТНFR генида 1298 А>С (rs1801131) полиморфизми аллел ва генотиплари тарқалиш частотаси фарқлари

| Аллел ва генотиплар | Аллеллар ва генотиплар сони | | | | n | P | R | 95%CI | | |
|---------------------|-----------------------------|----------------|---|------|-----|----------|----|-------|------|-------|
| | III- гуруҳ | Назорат гуруҳи | | R | | | | I | | |
| A | 7 | 69,1 | 9 | 97,5 | 2,5 | p = 0,01 | ,7 | 1,08 | ,1 | 0,28 |
| C | 1 | 0,9 | | ,5 | 2,5 | p = 0,01 | ,4 | 61,82 | 7,4 | 84,93 |
| /A | 6 | 7,1 | 9 | 5,0 | 2,7 | p = 0,01 | ,5 | 1,04 | ,05 | 0,25 |
| /C | 5 | 4,1 | | ,0 | ,2 | p = 0,01 | ,8 | 17,25 | 4,51 | 5,0 |

Шуниндек, биз татқиқот давомида, МТНFR гени бўйича текширилган полиморфизмларда кузатилган турли хил генотипдаги беморларнинг гомоцистеин кўрсаткичларини аниқладик (11-жадвал). Унга кўра, биринчи гуруҳда олинган натижалар назорат гуруҳида кузатилган натижалардан статистик ишонарли фарқ қилмади (p>0,05) (биринчи гуруҳда гетерозигот генотипли беморлар етарлича аниқланмаганлиги сабабли, уларда статистик солиштириш амалга оширилмади). Шунга ўхшаш тарзда, иккинчи (COVID-19 ўртача оғирликдаги формаси билан касалланганлар) ва учинчи (COVID-19 оғир формаси билан касалланганлар) гуруҳдаги ёввойи – гомозигот генотипли беморлар натижалари ва назорат гуруҳи кўрсаткичлари орасида ҳам статистик ишонарли фарқ кузатилмади (p>0,05). Бошқа томондан, С/Т (МТНFR гени 677 С>Т полиморфизмида) ва А/С (МТНFR гени 1298 А>С полиморфизмида) иккинчи гуруҳдаги гетерозигот генотипли беморлар натижалари назорат гуруҳи текширилувчиларида олинган натижалардан мос

равишда, тахминан 3,3 марта хамда 3 марта юкори бўлган бўлса ($p < 0,05$), учинчи гурух кўрсаткичлари назорат гурухникидан мос равишда, тахминан 3,44 ва 3,3 марта кўп бўлди ($p < 0,05$). Қизик томони, иккинчи ва учинчи гурухларда С/Т гетерозигот генотипли беморлар, шу гурухдаги С/С генотипли беморлардан, тахминан 2,84 ва 2,9 марта юкорилиги аниқланди ($p < 0,05$). Шуниндек, иккинчи ва учинчи гурух А/С генотипли беморларда гомоцистеин концентрацияси бўйича олинган натижа, А/А – ёввойи генотипли беморларда кузатилган натижалардан, тахминан 2,2 ва 2,4 марта юкорилиги тасдиқланди ($p < 0,05$) (11-жадвал).

11-жадвал

МТНFR гени 677 С>Т ва 1298 А>С полиморфизмларидаги турли генотипларда гомоцистеин (мкмоль/л) бўйича олинган натижалар

| Гурухлар | МТНFR 677 С>Т | | МТНFR 1298 А>С | |
|----------------|---------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| | С/С | С/Т | А/А | А/С |
| Биринчи Гурух | 5,2 ± 0,4 | - | 5,2 ± 0,4 | - |
| Иккинчи Гурух | 5,6 ± 0,5 | 15,9 ± 2,1 ^{ab} | 6,8 ± 0,7 ^a | 14,7 ± 1,9 ^{ab} |
| Учинчи Гурух | 5,71 ± 0,5 | 16,6 ± 1,5 ^{ab} | 6,5 ± 0,7 | 15,8 ± 1,3 ^{ab} |
| Назорат гурухи | 4,8 ± 0,7 | - | 4,8 ± 0,7 | - |

Кўрсатма: a - назорат гурухига нисбатан статистик ишончлилик – $p < 0,05$; b - шу полиморфизмдаги хамда шу гурухдаги, ёввойи гомозигот гурухига нисбатан статистик ишончлилик – $p < 0,05$.

Муҳокамаси.

МТНFR гени 1(р36.3) хромосома калта елкасида жойлашган бўлиб, 11 экзонлардан иборат. Кодловчи ген узунлиги тахминан 1980 жуфт нуклеотидлардан иборат. МТНFR гени rs1801133 (С677Т) полиморфизмида эса 677 цитозин нуклеотидини тиминга алмашилиб қолиши натижасида, оқсил-фермент каталитик доменида аланин валинга алмашади (р.Аla222Val). Натижада мутант гомозигот вариантда фермент фаоллиги 70% га, гетерозигот генотипда 35% га камаяди. С677аллель бўйича гомозиготаликгенотипда фермент фаолиятини кескин камайганлиги натижасида, қондагигомоцистеин концентрацияси нормадан кескин даражада, гетерозигота генотипда эса нормадан сезиларли юкори бўлади. Бу ҳолат айниқса, қонда фолатлар миқдори кам бўлганда кучли намоён бўлади [18].

Бизнинг тадқиқот натижаларига кўра, 11-жадвалга келтирилганидек MTHFR гени 677 C>T ва 1298 A>C полиморфизмларини гипергомоцистеинмикдорлари текширилганида, гетерозигот генотибли (C/T ва A/C) беморларда гомозигот ёввойи (C/C ва A/A) типли беморларга нисбатан гомоцистеин статистик ишонarli баланд эканлиги аниқланди. Қизик томони, ёввойи гомозигот генотибли беморлар ва назорат гуруҳи текширувчиларида гомоцистеин концентрациясига нисбатан ишонarli фарқ аниқланмади.

Бизга ўхшаш натижа, яъни MTHFR гени 677 C>T ва 1298 A>C полиморфизмлари ва гипергомоцистеинемия орасида мусбат боғланиш, бир неча тадқиқотлар орқали тасдиқланган, хусусан, Юкуб М. ва унинг ҳамкасблари [21], Каккамо Д ва унинг ҳамкасблари [22] ва бошқа бир неча тадқиқотлар.

Маълумки, гомоцистеин қон томирлар эндотелиал қаватини зарарлайди ва коагуляция жараёнини фаоллаштиради. Эндотелий қон томир девори ва циркуляция қилувчи қон орасидаги барьер бўлиб, вазоактив моддалар, медиаторлар ва уларнинг ингибиторларини ишлаб чиқаради. Шу биологик фаол моддалар орқали эндотелий қон томир тонусини бошқаришда асосий аҳамиятга эга. Азот оксиди мазкур моддалардан биридир. У эндотелий томонидан доим ишлаб чиқарилиб туради ва бир неча химоя функцияларига эга, жумладан вазодилатация, силлиқ мушаклар пролиферациясини тормозлаш, тромбоцит ва бошқа қон хужайраларининг агрегациясини камайтириш. Шу билан бирга азот оксиди гомоцистеин билан реакцияга киришади ва уни «нейтраллайди». Бироқ гипергомоцистеинемияда нейтраллаш амалга ошмайди.

Шуниндек, гомоцистеин кислород радикаллари ҳосил бўлишини индуцирлайди. Бунинг механизми, гипергомоцистеин натижасида баъзи антиоксилантоар хусусан, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза ва гемоксигеназа-1 фаолиятини ингибирлайди. Бундан ташқари, гипергомоцистеин NADP-оксидазалар фаолтиятини оширади, натижада кўплаб эркин оксидатив радикаллар ҳосил бўлади. Бу эсалипидлар эндотелиал синтетазаси фаоллиги камайишига олиб келади. Натижада гипергомоцистеинемия шароитида вазодилатация ва эндотелий химоясининг муҳим омили бўлган азот оксидининг синтези камайди [19, 20].

Гомоцистеин ошиши ҳисобига ривожланган оксидант стресси ва эндотелий дисфункцияси натижасида вазоактив модда ҳисобланган простаглицин PGI_2 микдорини камайтиради ва тромбоксан A_2 микдорини оширади. Иккиси ҳам циклооксигеназа таъсирида арахидон кислотадан синтез бўлади. Тромбоксан тромбоцитлар агрегациясини ошириш орқали тромб ҳосил бўлишини кучайтиради, қон томирларнинг кучли торайишига олиб келади. Простаглицин асосан қон томирлар эндотелийсида синтез бўлиб, тромбоксдан фарқ қилган ҳолда қон томир мушакларини бўшаштиради, тромбоцитлар агрегациясини сусайтиради, фибринолизни стимуллади [20].

Тадқиқотларда келтирилишича, гомоцистеин эластасани фаоллаштиради ва эластин деградацияси натижасида эндотелий мўрт бўлиб қолади, бу эса қон томир деворини деформацияловчи кальций, холестерин ва липидлар деполанишига олиб келади. Шу билан бирга гомоцистеин эндотелина-1 ишлаб чиқарилишини камайтиради. Эндотелин-1 қон томир эндотелийси томонидан синтезланувчи ва 21 та аминокислотадан иборат оксилдир. У силлиқ мушак хужайралари махсус трансмембрана рецепторлари билан боғланиш орқали уларнинг пролиферациясини кучайтиради ва кучли вазоконстриктор таъсирга эга. Нормда эндотелиал хужайралар томир юзасига қон хужайраларининг адгезияси бўлишига қаршилик килади, антитромботик ва фибринолитик хусусиятларга эга. Гипергомоцистеинемия натижасида эндотелий жарохатланиши эса тромбоцитлар агрегациясини кучайтиради [21].

Адабиётларда келтирилишича, гомоцистеин плазминоген тўқима активатори фаолиятини бузади, липопротеин ва фибрин бирикишига сабабчи бўлади, натижада фибринолиз сусаяди. Шу билан бирга гомоцистеин юқори концентрацияда табиий антикоагулянтлар бўлган антитромбин III ва протеин фаолиятини бузади, эндотелий нормал антитромботик хусусиятларини ўзгартиради, бу эса V, X ва XII қон ивиш омилларини фаоллаштиради [21].

Бундан ташқари, гомоцистеин нафақат эндотелиал хужайраларга алтерацион таъсир кўрсатади, балки бу хужайраларда гипометилланиш келтириб чиқаргани сабабли уларни регенерациясини бузади. Шуниндек, фолат цикли дефицити натижасида гепатоцитлардан ЗЮЛП (зичлиги юқори липопротеин) продукцияси камаяди, бу эса атеросклероз эхтимолини оширади [22].

Гипергомоцистеин индуцирлаган эндотелиал дисфункция келиб чиқиши сабабли, шуниндек, COVID-19 патогенезида цитокинли бўрон бу жараёнига кобормид тарзда рол ўйнаши натижасида, беморларда тизмили яллиғланиш жараёни келиб чиқиши мумкин. Мутант аллел тутувчи беморларда эса, метилтетрагидрофолат редуктаза ферментини фаоллиги паст бўлиши натижасида, COVID-19 билан касалланган беморларда бу касалликнинг ўртача ёки оғир формада ўтишига мойилликни яратиши мумкин. Зеро, гипергомоцистеинемия эндотелиал дисфункцияни чақириб эндотелиоцитларда про-яллиғлантирувчи/анти-яллиғлантирувчи ва про-коагулант/анти-коагулант моддаларни нисбатини бузиш орқали яллиғланиш ва гиперкоагуляцияга мойиллик яратади. Бу ҳолатда, COVID-19 билан касалланганларда касаллик тезда оғир формага ўтиш эхтимолини ошириши мумкин. SARS-CoV-2 ва гипергомоцистеинларни, айниқса эндотелиал тизимга коморбид патологик таъсири тизимли яллиғланиш, ишемик ва тромбозлар ривожланиш эхтимолини сезиларли оширади.

Хулоса. Ўзбек популяциясида ўтказилган тажриба хулосасига кўра, MTHFR гени 677 C>T ва 1298 A>C полиморфизмларини ноёввойи аллеллини тутувчи беморларда, назорат гуруҳи, ҳамда ёввойи гомозигот генотибли беморларга

нисбатанқондаги гомоцисеин микдори сезиларли баланд бўлди. Шуниндек, беморларда келтирилган полиморфизмлардаги, мос равишда T ва C мутант аллелини туган беморларнинг деярли барчасида касаллик ўрта ва оғир даражада ўтганлиги аниқланди. Бу эса, COVID-19 индуцирлаган гиперэргик яллиғланиш ва гиперкоагулопатия холатларига қўшимча тарзда гипергомоцистеин кобормид таъсири натижасида гомозигот ёввойи генотибли беморларга нисбатан касаллик оғир формада ўтиш эҳтимоли сезиларли ошар экан.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. 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.
2. Armando D'Angelo, Jacob Selhub; Homocysteine and Thrombotic Disease. *Blood* 1997; 90 (1): 1–11. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.V90.1.1>.
3. Vidmar Golja M, Šmid A, Karas Kuželički N, Trontelj J, Geršak K, Mlinarič-Raščan I. Folate Insufficiency Due to MTHFR Deficiency Is Bypassed by 5-Methyltetrahydrofolate. *J Clin Med.* 2020 Sep 2;9(9):2836. doi: 10.3390/jcm9092836. PMID: 32887268; PMCID: PMC7564482.
4. Zheng Y, Cantley LC. Toward a better understanding of folate metabolism in health and disease. *J Exp Med.* 2019 Feb 4;216(2):253-266. doi: 10.1084/jem.20181965. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30587505; PMCID: PMC6363433.
5. R. Araki, K. Imada, M. Hikichi, Y. Arai, H. Kashima and C. Maruyama, "Effects of Riboflavin Interactions with 5-Methyltetrahydrofolate and Tetrahydrofolate on Changes in Homocysteine and Folate Derivative Levels, with and without Methionine Addition," *Food and Nutrition Sciences*, Vol. 4 No. 9, 2013, pp. 956-963. doi: 10.4236/fns.2013.49124.
6. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle // *J. Med. Virol.* -2020.-№92(4).-B.401–402
7. Zhu N.etal., ‘ANovelCoronavirusfromPatientswithPneumoniainChina, 2019’, *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017
8. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-574; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
9. CukerA., PeyvandiF. Coronavirusdisease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. Literature review, 2020).
10. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin. Microbiol Rev.* 2007;20:660–694. doi: 10.1128/CMR.00023-07.

11. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochem Res.* 2019;44(6):1323-1329. doi:10.1007/s11064-018-2679-4
12. V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S. *et al.* Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* **19**, 155–170 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
13. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427
14. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin.* 2020;35(3):266-271. doi:10.1007/s12250-020-00207-4
15. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(11):1397-1413. doi:10.1080/14787210.2021.1915129.
16. Ebbesen LS, Olesen SH, Kruhøffer M, Ingerslev J, Ørntoft TF. Folate deficiency induced hyperhomocysteinemia changes the expression of thrombosis-related genes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17(4):293-301. doi:10.1097/01.mbc.0000224849.19754.85.
17. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *ThrombHaemost* 1998; 80:874–877
18. Van Meurs JB, PareG, Schwartz SM, etal. Common genetic lociinfluencing plasmahomocysteineconcentrationsandtheireffectonriskofcoronaryarterydisese.AmJClinNutr.2013;98(3):668-676.
19. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатногоцикла и болезни человека // Вестник Ивановской медицинской академии.2006.Т.11,№1-2.С.77–82
20. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., АминтаеваЛ.А., Алиева А.Н., Артизанова А.П., Болкунова Н.В. Эндотелиальнаядисфункция:гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современныеподходыктерапии. Роль фолиевой кислоты//Проблемы репродукции. 2010.Т.16,№6.С.98–103
21. Yakub M, Moti N, Parveen S, Chaudhry B, Azam I, Iqbal MP. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population. *PLoS One.* 2012;7(3):e33222. doi: 10.1371/journal.pone.0033222. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22470444; PMCID: PMC3310006.
22. Caccamo D, Gorgone G, Currò M, Parisi G, Di Iorio W, Menichetti C, Belcastro V, Parnetti L, Rossi A, Pisani F, Ientile R, Calabresi P. Effect of MTHFR polymorphisms on hyperhomocysteinemia in levodopa-treated Parkinsonian patients. *Neuromolecular Med.* 2007;9(3):249-54. doi: 10.1007/s12017-007-8006-x. PMID: 17914182.

23. Cheng Z, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia and Endothelial Dysfunction. *CurrHypertensRev.* 2009 May 1;5(2):158-165. doi: 10.2174/157340209788166940. PMID: 20495681; PMCID: PMC2873778.