

*Orifxonov Musaxon Xodixonovich
Samarqand Davlat Tibbiyot
Universiteti Patologik fiziologiya
kafedrası stajyor-assistenti*

*Isroilov Usmonxon Baxtimurod o'g'li
Samarqand Davlat Tibbiyot
Universiteti 1-son Davolash ishi
fakulteti 330-guruh talabasi*

TROMBOFILIFA GENLARINING COVID-19 BILAN KASALLANGAN ISHEMIK INSULT BEMORLARDAGI XUSUSIYATLARI

Annotatsiya. COVID-19 infeksiyasining jiddiy asoratlaridan biri ishemik insult hisoblanadi, uning chastotasi nafaqat kasallikning o'tkir bosqichida, balki infeksiyadan tuzalgan shaxslarda ham sezilarli darajada ortib borayotgani kuzatilmoqda. Post-COVID sindromiga chalingan bemorlarda prokoagulyant va antikoagulyant tizimlar o'rtasidagi muvozanatning buzilishi sababli tromboz rivojlanishi xavfi yuqori darajada saqlanib qolmoqda. Ushbu holatning asosiy sabablaridan biri folat kislotasi metabolizmi genlari (MTHFR, MTRR, MTR) va angiogenez faktori – VEGFA bilan bog'liq bo'lishi taxmin qilinadi. Folat sikli genlarining yetarli darajada ifodalanmasligi (ekspressiya qilinmasligi) yoki ulardagi kamchiliklar surunkali endotelial disfunktsiyaga olib keladi, bu holat COVID-19 infeksiyasi fonida yanada og'irlashadi. Shu bilan birga, VEGFA omilining past ekspressiyasi ishemik hududlarda yangi qon tomirlari hosil bo'lishi (angiogenez) jarayonini buzishi orqali ishemik insult xavfini oshiradi. O'zbekiston populyatsiyasida ushbu muammolarga olib keluvchi polimorf genlarni tadqiq qilish, aholi orasida ushbu asoratga moyil shaxslarni aniqlashga yordam beradi. Bu esa, o'z navbatida, ushbu shaxslarda maxsus profilaktika va davolash chora-tadbirlarini qo'llash orqali ishemik insult va COVID-19 ning boshqa jiddiy asoratlaridan himoya qilish uchun muhim ma'lumot manbai bo'lib xizmat qiladi.

Kalit so'zlar: Ishemik insult, MTHFR, MTRR, MTR, VEGFA, gipergomositseiniemiya, endotelial disfunktsiya, HIF-1.

Peculiarities of Thrombophilia Genes in Patients with COVID-19-Associated Ischemic Stroke

Abstract: Ischemic stroke represents a significant and severe complication of COVID-19, demonstrating a notably increased incidence not only during the acute phase of the illness but also among individuals who have recovered from the infection. Patients presenting with post-COVID syndrome continue to face a substantial risk of thrombotic events, primarily attributed to a disrupted

balance within their procoagulant and anticoagulant systems. It is hypothesized that a key underlying cause for this phenomenon involves genetic variations within folate cycle genes (MTHFR, MTRR, MTR) and the angiogenesis factor, VEGFA. Insufficient expression or functional deficiencies in folate cycle genes can lead to chronic endothelial dysfunction, a condition that is further exacerbated in the context of COVID-19 infection. Concurrently, diminished VEGFA expression impairs the process of new blood vessel formation (angiogenesis) in ischemic areas, thereby elevating the susceptibility to ischemic stroke. Research into these predisposing polymorphic genes within the Uzbek population holds the potential to facilitate the identification of individuals at higher risk for this complication. This, in turn, could provide crucial information for developing and implementing targeted prophylactic and therapeutic interventions, aiming to protect these individuals from ischemic stroke and other serious COVID-19-related sequelae.

Keywords: Ischemic stroke, MTHFR, MTRR, MTR, VEGFA, Hyperhomocysteinemia, Endothelial dysfunction, HIF-1.

Особенности Генов Тромбофилии у Пациентов с Ишемическим Инсультом, Ассоциированным с COVID-19

Аннотация: Ишемический инсульт является одним из наиболее тяжелых осложнений, ассоциированных с инфекцией COVID-19, частота возникновения которого заметно возрастает не только в острой фазе заболевания, но и у лиц, перенесших данное инфекционное поражение. У пациентов, страдающих постковидным синдромом, сохраняется существенно повышенный риск тромбообразования, что обусловлено дисбалансом между прокоагулянтными и антикоагулянтными системами. Предполагается, что одной из ключевых причин развития этого патологического состояния является его взаимосвязь с генетическими полиморфизмами генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR, MTR) и фактора ангиогенеза – VEGFA. Недостаточная экспрессия или функциональные нарушения генов фолатного цикла могут приводить к формированию хронической эндотелиальной дисфункции, состояние которой усугубляется на фоне COVID-19. Параллельно, снижение экспрессии фактора VEGFA нарушает процесс формирования новых кровеносных сосудов (ангиогенеза) в ишемических зонах, тем самым повышая предрасположенность к ишемическому инсульту. Исследование данных полиморфных генов, способствующих возникновению упомянутых проблем в узбекской популяции, окажет содействие в идентификации лиц, предрасположенных к развитию данного осложнения. Полученные результаты, в свою очередь, станут ценным источником информации

для разработки персонализированных стратегий профилактики и лечения, направленных на защиту этих лиц от ишемического инсульта и иных тяжелых последствий COVID-19.

Ключевые слова: Ишемический инсульт, MTHFR, MTRR, MTR, VEGFA, Гипергомоцистеинемия, Эндотелиальная дисфункция, HIF-1.

Ma'lumki, hozirgi kunda global miqyosda deyarli barcha hududlarga yoyilib ulgurgan va yuz millionlabdan ortiq insonlarda tashxislangan COVID-19 (CoronaVirusDisease-19) kasalligi insoniyat salomatligiga keng qamrovli tahdid solayotir. COVID-19 infeksiyasining qo'zg'atuvchisi SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) koronaviruslar oilasiga tegishli bo'lib, bu asrda ushbu oila vakillari keltirib chiqargan uchinchi yirik epidemiya sifatida tan olinadi. SARS-CoV-2 virusi boshqa koronaviruslardan favqulodda tez yoyilishi, yuqori adaptatsiya qobiliyatiga egaligi, yangi shtammlarning tez shakllanishi, shuningdek, bir qancha retseptorlar (xususan, II tip alveolyar hujayralar, enterotsitlar, neyronlar, kardiomiotsitlar, jigar xolangiotsitlari, buyrak proksimal kanalchalari, urogenital tizim hujayralarini angiotenzin o'zgartiruvchi ferment (ACE2) retseptori orqali; Uning og'ir shakllari atipik pnevmoniya, o'tkir respirator distress sindromi, o'pka fibrozlanishi, "sitokin bo'roni" keltirib chiqaradigan tizimli yallig'lanish kasalliklari, vaskulitga o'xshash autoimmun holatlar, tromboz va tromboemboliyalar (jumladan, insult va infarktlar), yurak-qon tomir kasalliklari, ruhiy va nevrologik disfunktsiyalar kabi asoratlarga sabab bo'lishi belgilangan [2, 3, 4, 5, 6].

Maqolaning asosiy qismi.

SARS-CoV-2, bosh miya va ishemik insult. COVID-19 infeksiyasini boshidan kechirgan bemorlarda turli nevrologik va ruhiy disfunktsiyalar, jumladan, ishemik insult, periferik neyropatiya, miopatiya, Bikerstaff ensefaliti, Giyen-Barre sindromi, nevrалgiya, miasteniya, depressiya (COVID-19 dan so'ng bemorlarning 28,47-39%ida), bezovtalik (COVID-19 dan so'ng bemorlarning 34,72%ida), agevziya (88,8%), anosmiya (79,6%), psixozlar, suitsidal harakatlar, xotira buzilishi, posttravmatik stress (COVID-19 dan so'ng bemorlarning 54,5-96,2%ida), deliriya va uyqu buzilishi kabi holatlar kuzatiladi [24, 25, 26]. COVID-19 kasalligi davrida asab tizimining shikastlanishining bir necha mexanizmi bo'lishi mumkin: 1) Nafas olish tizimining og'ir shikastlanishi natijasida yuzaga keladigan gipoksiya, shuningdek, o'pkalarning fibrinolitik faolligi pasayishi va endotelial disfunktsiya ta'sirida faollashgan prokoagulyatsion omillar tufayli yuzaga keluvchi trombozlar va tromboemboliyalar natijasida Markaziy Nerv Tizimining ishemik shikastlanishi kuzatiladi [26, 29, 30]. Ya'ni, qonda fibrinogen va D-dimer (fibrin degradatsiyasi markeri) konsentratsiyalarining yuqoriligi hamda trombositlar

sonining pastligi (trombotsitlarning ko'p miqdorda iste'mol qilinishi tufayli) [14, 15] bu bemorlarda ishemik insult rivojlanishi xavfi yuqoriligidan dalolat beradi. 2) SARS-CoV-2 virusi hid bilish nervi tolalari (shuningdek, kamroq darajada nafas olish va hazm qilish a'zolarini innervatsiya qiluvchi adashgan nerv tolalari) orqali teskari yo'nalishda bosh miyaga kirishi mumkin. Tadqiqotlar COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning orqa miya suyuqligida SARS-CoV-2 virusi borligini aniqlagan [25, 26]. Bundan tashqari, SARS-CoV-2 tomonidan hazm qilish traktining shikastlanishi uning to'siq funksiyasini buzib, endotoksemiyaga olib keladi. Endotoksinlar bevosita hamda sitokinlarning giperproduksiyasi orqali bilvosita markaziy asab tizimi (MAT) faoliyatini buzishi ham depressiyaning rivojlanishida muhim rol o'ynashi mumkin [26]. 3) Viremiya davrida SARS-CoV-2 gipotalamusga ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bu hududda gematoentsefal to'siq (GET) nisbatan kuchsiz rivojlanganligi va ACE2 retseptorlarining mavjudligi bilan izohlanadi. ACE2 retseptorlari faqatgina neyronlarda emas, balki gliyal hujayralarda ham joylashgan. 4) SARS-CoV-2 virusi TLR-retseptorlari orqali sitokinlarning haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishini (giperproduksiyasini) rag'batlantiradi.

COVID-19 patogenezida tizimli yallig'lanish va giperkoagulyatsiya rivojlanishida endoteliotsitlarning roli.

Tadqiqotlar shuni ko'rsatmoqdiki, COVID-19 kasalligi aslida endotelial disfunktsiya bilan xarakterlanadi. Buning sababi COVID-19 patogenezida endoteliotsitlarning tizimli yallig'lanishi sitokinlarning haddan tashqari ko'p ishlab chiqarilishini va giperkoagulopatiyani yuzaga keltirib, multiorgan yetishmovchiligi, jumladan infarktlar va insultlarning kelib chiqishiga zamin yaratmoqda. Normal holatda endoteliotsitlar 6 ta asosiy funksiyasi orqali organizm gomeostazini ta'minlashda ishtirok etadi (1-rasm): 1) qon tomirlar o'tkazuvchanligini nazorat qilish (prostakiklin, tromboksan, prostaglandinlar, azot oksidi, endotelin, E-selektin, ICAM-1 va -2, VCAM yordamida); 2) qon tomir tonusini tartibga solish (yuqorida sanab o'tilgan moddalar yordamida); 3) gemostazni boshqarish (trombomodulin, tromboksan, to'qima plazminogen aktivatori, geparan sulfat, fon Villebrand omili, to'qima faktori ishtirokida); 4) yallig'lanish jarayoni va immun javobni boshqarishda qatnashish (IL-6, IL-8, xemoatraktant moddalar); 5) hujayralar o'sishini regulatsiya qilishda; 6) past zichlikli lipoproteinlarni (ZPLP) oksidlash orqali xolesterin darajasini nazorat qilish [7, 8]. (1-jadval).

VEGFA va ishemik insult. Qon tomir endotelial o'sish faktori (VEGF) guruhiga VEGF-A, VEGF-B va P1GF (platsetar o'sish faktori) kabi omillar kiradi. Ushbu omillar vaskulogenez jarayonida, ya'ni mezeximal hujayra prekursorlaridan qon tomirlarining qayta shakllanishida hamda gipoksiyaga uchragan organ va to'qimalarda yangi kapillyarlar shakllanishini rag'batlantiradi. Shuningdek, HIF

omili koagulyatsiyaga ham faollashtiruvchi ta'sir ko'rsatadi, xususan, HIF-1a to'qima faktorining ajralib chiqishini kuchaytiradi, HIF-1 va HIF-2 plazminogen aktivatori ingibitori faktorining miqdorini oshiradi va fibrinoliz jarayonini ingibitsiya qiladi [15]. Bu holatda o'ziga xos patofiziologik zanjir shakllanadi. Ya'ni, populyatsiyada keng tarqalgan VEGF-A genining ba'zi polimorf variantlari angiogenez jarayonini to'liq ta'minlay olmaydi (VEGF-A transkripsion omillarga nisbatan sezuvchan emas, angiogenezni yetarli darajada stimullamaydigan polimorf genlar), bu esa gipoksiya holatini yanada cho'zilishiga imkoniyat yaratadi. Natijada HIF omillarining ajralib chiqishi yanada kuchayadi, bu esa giperkoagulyatsiya tufayli yuzaga kelgan ishemiyani provokatsiya qiladi va gipoksiyani chuqurlashtiradi.

Xulosa. COVID-19 kasalligida yuzaga kelgan sitokin bo'roni, giperergik yallig'lanish va SARS-CoV-2 ning bevosita ta'siri natijasida endotelial disfunktsiya shakllanadi. Buning oqibatida giperkoagulyatsiya jarayoni yuzaga kelib, trombozlar va tromboemboliyalar yuzaga kelib, ishemik insultga sabab bo'lishi ehtimoli mavjud. Ushbu holatning rivojlanishi, ayniqsa, surunkali endotelial disfunktsiyasi allaqachon mavjud bo'lgan bemorlarda (qandli diabet, arterial gipertenziya, semizlik va gipergomosteiniemiya) yanada jiddiyoq kechadi. Gipergomosteiniemiyaga olib keluvchi har qanday omillar (folat kislotasi, B6, B12 vitaminlarining alimentar yetishmovchiligi, MTHFR, MTRR, MTR fermentlarining disfunktsiyasi yoki gipofunktsiyasiga ega bo'lgan fermentlarni tutuvchi bemorlar) hamda MAT ishemiyasiga chidamliligini oshirishda asosiy rol o'ynaydigan (neyronlarning gipoksiyaga chidamliligini oshirish va vaskulogenezni kuchaytirish orqali) VEGF-A omili gipofunktsiyasiga sabab bo'luvchi genlarni tutgan bemorlar COVID-19 kasalligini og'ir formada o'tkazishga va ishemik insult bilan kasallanishga yuqori moyillikka ega guruhni tashkil etadi. Bu guruh vakillarini populyatsiyaviy molekulyar-genetik skrining orqali aniqlash, ularga samaraliroq profilaktik va terapevtik chora-tadbirlarni o'z vaqtida qo'llash orqali, ularning umr davomiyligi va hayot sifatini yaxshilashimiz mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati.

1. Fodor, A., Tiperciuc, B., Login, C., Orasan, O.H., Lazar, A.L., Buchman, C., Hanghice, P., Sitar Taut, A., Suharoschi, R., Vultur, R. va Cozma, A. (2021). COVID-19 da Endotelial disfunktsiya, yallig'lanish va oksidlanish stressi — Mexanizmlari va Terapevtik Nishonlar. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021-yilgi jild, Maqola ID: 8671713, 15 bet. DOI: 10.1155/2021/8671713.

2. Wort, S.J. va Evans, T.W. (1999). Sepsis va unga bog'liq holatlarda qon tomir nazoratini modulyatsiya qilishda endoteliyning roli. **Br Med Bull**, 55(1), 30-48-betlar. DOI: 10.1258/0007142991902286. PMID: 10695078.
3. Kanduc, D. (2021). Anti-SARS-CoV-2 Immun javobidan Molekulyar Mimikriya orqali Sitokin Bo'ronigacha. **Antibodies**, 10-jild, 36-maqola. DOI: 10.3390/antib10040036.
4. Golovkin, A.S., Kudryavtsev, I.V., Dmitriyev, A.V., va Kalinina, O.V. (2020). COVID-19 ni o'tkazgandan so'ng yurak-qon tomir va nafas olish tizimlaridagi fibroz o'zgarishlar: immun tizimi omillari va genetik moyillikning hissasi. **Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal**, 25(10), 4087-maqola. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4087.
5. Boldireva, M.N. (2020). SARS-CoV-2 virusi va boshqa epidemik koronaviruslar: infeksiyalar rivojlanishining patogenetik va genetik omillari. **Immunologiya**, 41(3), 197–205-betlar. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205.
6. Yokota, Sh., Kuroyva, E., va Nishioka, K. (2020). Yangi koronavirus kasalligi (COVID-19) va «sitokin bo'roni». Yallig'lanish jarayonining patofiziologiyasi nuqtai nazaridan samarali davolash istiqbollari. **Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye**, 9(4), 13–25-betlar. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.
7. Sánchez-Zuno, G.A., Matuz-Flores, M.G., González-Estevez, G. va boshq. (2021, Yanvar). Ko'rib chiqish: COVID-19 da antikorga bog'liq kuchayish: antikorlarning unchalik ham do'stona bo'lmagan tomoni. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**. DOI: 10.1177/20587384211050199.
8. Zhang, J., Tecson, K.M., va McCullough, P.A. (2020). Endotelial disfunksiya COVID-19 bilan bog'liq vaskulyar yallig'lanish va koagulopatiyaga hissa qo'shadi. **Rev Cardiovasc Med**, 21(3), 315-319-betlar. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.03.126. PMID: 33070537.

Muallif bilan bog'lanish uchun e-mail	Author's contact email	Email для связи с автором
doctormuso95@gmail.com		