



**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ЎЗБЕК БЕМОРЛАРИДА,  
КАСАЛЛИКНИНГ ОҒИРЛИК ДАРАЖАСИ ВА ГОМОЦИСТЕИН  
КОНЦЕНТРАЦИЯСИГА MTR ГЕНИ rs1805087, MTRR ГЕНИ rs1801394  
ПОЛИМОРФИЗМЛАРИНИНГ БОҒЛИҚЛИГИ**

**Иноятова Ф.Х  
Курбонова З.Ч  
Бабаджанова Ш.А**

*Тошкент тиббиёт академияси*

**Абстракт:** SARS-CoV-2 инфекцияси кўзғатган COVID-19 нинг энг оғир асоратларидан бири, гиперкоагулопатия индуцирлаган хаётий муҳим органларни ишемик бузилиши хисобланиб, у сабабли COVID-19 билан касалланган беморларда ногиронлик ва ўлим ҳолатлари кўплаб кузатиламоқда. Шу сабабли, гиперкоагулопатияга сабабчи бўлувчи факторларни чуқур ўрганиш орқали, бу паталогик жараёни ривожланишига мойиллиги бор беморларни саралаб олиб уларда махсус пролифактив ва терапевтик амалиётлар ўтказиш орқали юқорида келтирилган мажруҳлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш мумкин. Гиперкоагулопатияга сабаб бўлувчи факторлардан бири, бу тромбофил генлар хисобланган MTR ва MTRR генларини полиморфизмлари бўлиб, уларни COVID-19 билан касалланган ўзбек беморларида ўрганиш, бу генларнинг турли аллеларини шу ўрганилган беморларда гомоцистеин миқдорига ўзаро боғлиқлиги, ҳамда COVID-19 патогенезидаги қандай ахамиятга эга эканлигини тушунишга ёрдам бериши мумкин.

**Калит сўзлар:** MTR, MTRR, rs1805087, rs1801394, 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 [6]. Хитой касалликларни назорат қилиш ва профилактика маркази беморларнинг томоқ суртмасидан тайёрланган экмани ўрганиб чиқди ва ушбу ҳолатни янги турдаги бета-коронавируслар келтириб чиқарганлигини тасдиқлади [5]. Янги вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) оғир ўткир респиратор синдромкоронавируси деб аталди [7]. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, SARS-CoV-2 қон томир эндотелийсидаги ACE2 билан боғланиб, унинг цитопатик таъсири натижасида эндотелиал хужайраларини массив апоптози ва некрозига, шуниндек, COVID-19 патогенезида юзага келган цитокин бўрони индуцирлаган эндотелиал

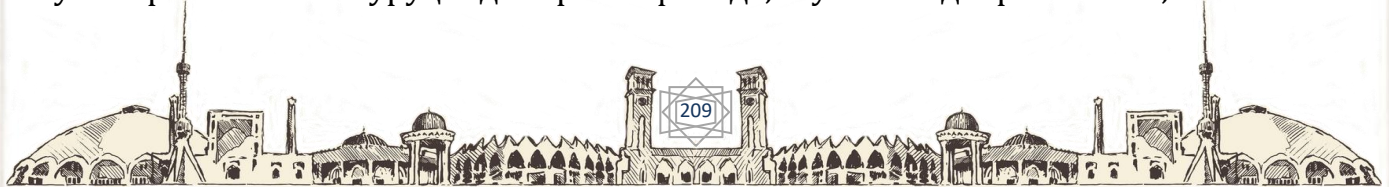




дисфункция – гиперкоагулопатияга, томирларда тромбофилия ва тромбоз ҳосил бўлишига, қон томир ўтказувчанлиги ошишига, микроциркуляция бузилишига олиб келади. Бу ўзгаришлар эндотелиал дисфункция ҳамда локал ёки тизимли васкулит ривожланишига сабаб бўлади [8, 9]. Хусусан, COVID-19 нинг энг хафвли асоратларидан бири веноз тромбоемболиядир (ВТЭ). COVID-19 билан касалланган беморларда узоқ вақт имобилизация, сувсизланиш, ўткир ялиғланиш жараёни, хамрох касалликлардан гипертония, диабет, семизлик ва юрак-қон томир касалликлари бўлиши ВТЭ хафвини оширади [19]. ВТЭ чуқур веналар тромбози (ЧВТ) ва ўпка артерияси тромбоемболияси (ЎАТЭ) кўринишида, АТЭ эса миокардинфаркти, ишемик инсульт, периферик артериялар тромбози ва эмболияси сифатида бўлади[20].

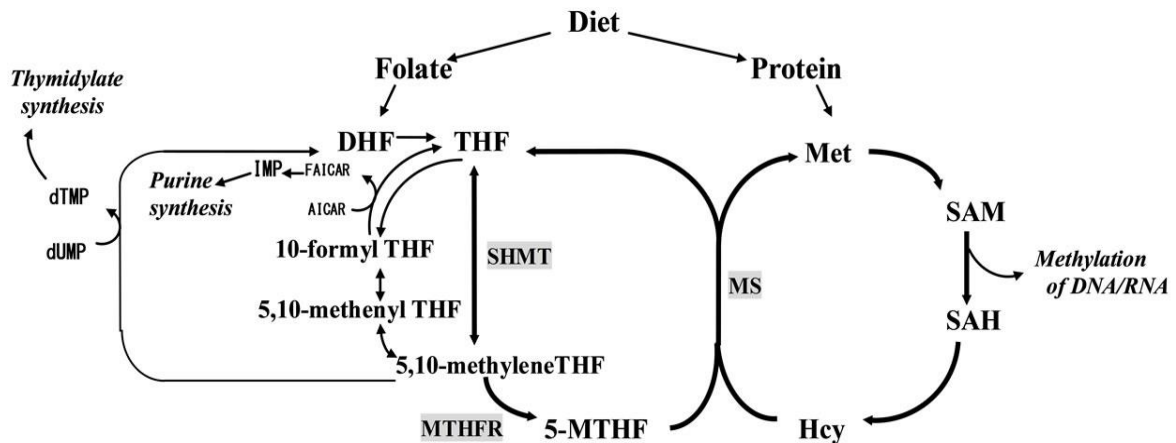
Шу сабабли, гиперкоагулопатияга алоқадар бузилишлар чуқур ўрганиш орқали, биз гипертромбоз кузатилиши мумкин бўлган беморларни аниқлашимиз ва шу орқали уларда специфик пролифактик ва даво чораларини амалга ошириб бу каби оғир асоратлар содир бўлиш эхтимолини камайтиришимиз мумкин. Гиперкоагулопатияга содир бўлиши эхтимолини ошириши мумкин бўлган ҳолатлардан бири бу фолат цикли бузилиши хисобланади.

Фолат кислота организмга алиментар йўл орқали полиглутамат кўринишида тушади ва энтероцитлардаги SLC19A1 ва PCFT транспортерлар орқали сўрилиши учун моноглутаматларга глутамат карбоксипептитаза II (GCPII) ферменти ёрдамида парчаланadi. 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 оқрали NADPH ёрдамида), тетрагидрофолат Серин-гидроксиметилтрансфераза ферменти ёрдамида 5,10-метилентетрагидрофолат (5, 10-methyleneTHF) трасформацияланади. Ва ниҳоят, 5, 10-methyleneTHF актив формага – 5-метилтетрагидрофолатга MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) ферменти ёрдамида айланади. Фолат ва гомоцистеин метаболизмини кейинги босқичлари, 5-метитетрагидрофолат ўз метил гуруҳини (-CH<sub>3</sub>) 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





хосил 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-methylene THF = 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].

Пархез ёки организмда хазм жараёни бузилиши туфайли ривожланган фолат кислота ва В гуруҳ витаминлари танқислиги, шу жумладан фолат алмашинуви генлари дефекти натижасида ферментлар фаоллигининг камайиши қонда гомоцистеин ошишига олиб келади ва хужайра эпигеноминива ДНК репликацияси бузилиши натижасида айниқса эпителиал регенерация ва гематопоезис бузилишига [15, 16] нейромедиаторлар синтезини камайишига [17], бош миёда токсик моддалар тўпланиши натижасида нейродегенератив, бош миёда нейромедиаторлар синтезини бузилиши сабабли нейропсихологик бузилишларга, ва юрак-қон томир касалликларга [18, 25] сабаб бўлишини мумкин. Шу билан бирга, фолат цикли бузилиши натижасида гомоцистеин реметилланиши бузилади, натижада гомоцистеин юқори концентрацияда қонда тўпланиши мумкин.

Маълумки, гомоцистеин юқори концентрацияда 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 нечта ҳимоя 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 хосил 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 хосил бўлади. Бу эса липидлар эндотелиал синтезаси фаоллиги камайишига олиб келади. Натижада гипергомоцистеинемия шароитида вазодилатация ва эндотелий ҳимоясининг муҳим омили бўлган азот оксидининг синтези камаяди [19, 20].

Гомоцистеин ошиши хисобига ривожланган оксидант стресси ва эндотелий дисфункцияси натижасида вазоактив модда ҳисобланган простациклин  $PGI_2$  миқдорини камайтиради ва тромбоксан  $A_2$  миқдорини оширади. Иккиси ҳам циклооксигеназа таъсирида арахидон кислотадан синтез бўлади. Тромбоксан тромбоцитлар агрегациясини ошириш орқали тромб ҳосил бўлишини кучайтиради, қон томирларнинг кучли торайишига олиб келади. Простациклин асосан қон томирлар эндотелийсида синтез бўлиб, тромбоксдан фарқ қилган холда 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 эндотелин-1 ишлаб чиқарилишини камайтиради. Эндотелин-1 қон томир эндотелийси томонидан синтезланувчи ва 21 та аминокислотадан иборат оқсилдир. У силлиқ мушак хужайралари махсус трансмембрана рецепторлари билан боғланиш орқали уларнинг пролиферациясини кучайтиради ва кучли вазоконстриктор таъсирга эга. Нормада эндотелиал хужайралар томир юзасига қон хужайраларининг адгезияси бўлишига қаршилик қилади, 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].

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

(<https://ssv.uz/uploads/documentation/823b672dcd7e9a5f0fde55dba1cc18ab.pdf>) номли қўлланманинг 8-таҳрирдан фойдаланлик. Гурухларни 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 гурух 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  $\chi^2$  мезони қўлланилди. Аллеллар ва генотипларнинг ассоциацияси орқали ўрганилган патологияга мойилликни мавжудлигини тасдиқлаш учун  $\chi^2$  мезони қўлланилган бўлса, аллеллар ва генотиплар ўрганилаётган касалликдаги патогенетик аҳамияти нисбий хафви даражаси (RR) ва эхтимоллар 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.** Узбек популяциясида олиб борилган тадқиқот натижасига кўра, MTR гени 2756 A>G (rs1805087) полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотасини қуйидаги жадвалда келтирилганидек бўлди (1-жадвал).





1-жадвал

**MTR 2756 A>G (rs1805087) гени полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси**

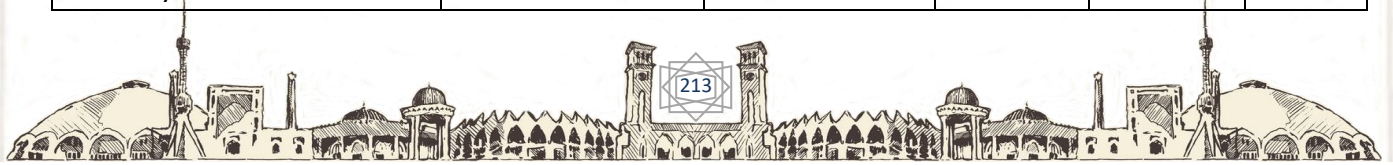
Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланиш частотаси					
	А		G		A / A		A / G		G / G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гуруҳ, (n = 80)	136	85	24	15	59	73,75	18	22,5	3	3,75
1-гуруҳ, (n = 20)	39	97,5	1	2,5	19	95	1	5	0	0
2-гуруҳ, (n = 26)	46	88,46	6	11,54	20	76,92	6	23,08	0	0
3-гуруҳ, (n = 34)	51	75	17	25	20	58,82	11	32,35	3	8,82
Назорат гуруҳи, (n = 20)	38	95	2	5	18	90	2	10	0	0

MTR гени rs1805087 полиморфизмининг генотиплар тақсимланиши бўйича олинган кўрсаткичлар, Харди-Вайнберг қонуни асосида текширди ва натижалар келтирилган қонун асосида чиқарилган натижаларга нисбатан сезиларли оғиш кузатилмади ( $\chi^2 < 3,84$ ;  $P > 0,05$ ) (2-жадвал).

2-жадвал

**MTR гени rs1805087 полиморфизмининг эмпирик - кузатилган натижалар Харди-Вайнберг қонуни орқали ҳисобланган назарий - кутилган натижаларга ўзаро солиштирмаси.**

Асосий гуруҳ					
Аллеллар	Аллеллар тақсимланиши				
A	0,85				
G	0,15				
Генотиплар	Генотиплар тақсимланиши		$\chi^2$	p	df
	Кузатила ётган	Кутила ётган			
A/A	0,7375	0,7225			





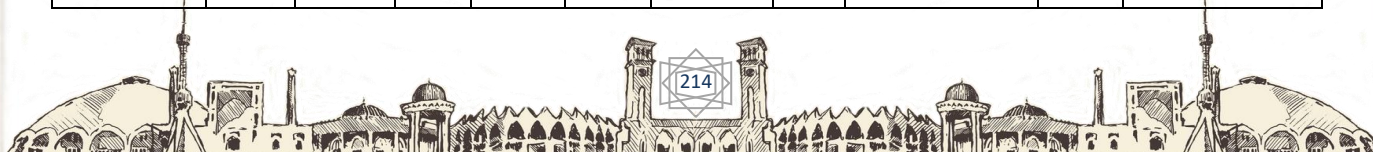
A/G	0,225	0,255			
G/G	0,0375	0,0225			
Умумий	1	1	1,1	7	0,5
Назорат гуруҳи					
Аллеллар	Аллеллар тақсимланиши				
A	0,95				
G	0,05				
Генотиплар	Генотиплар тақсимланиши		χ <sup>2</sup>	p	df
	Кузатила ётган	Кутила ётган			
A/A	0,90	0,905			
A/G	0,1	0,095			
G/G	0,0	0,0			
Умумий	1	1	0,05	0,97	1

Бошқа томондан, турли гуруҳдаги MTR гени 2756 A>G (rs1805087) полиморфизмини ахамияти текширилганиде,Энгил даражали КИривожланиш патогенезидаминор аллели ва гетерозигот генотиби орасида мусбат боғлиқликмавжудлиги тасдиқланмади. А, Галлеллар ва A/A, A/G, G/G генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 97,5% , 2,5% ва 95%, 5%, 0%. Аллел ва генотипларининг тарқалиш частотаси фарқлари таҳлил қилинганда, КИ энгил кечиши ва турли генотиплар орасида, хусусан гетерозигот A/G ва гомозигот A/A генотипларси учраши орасида ишончли боғлиқлик аниқланмади -χ<sup>2</sup>=0,4; P=0,6. (3-жадвал).

3-жадвал

**Энгил даражали COVID-19 ривожанишида MTR гени 2756 A>G (rs1805087) полиморфизмининг турли аллелари ва генотипларини ахамияти.**

Ал лел ва геноти п-лар	Аллеллар ва генотиплар сони				χ <sup>2</sup>	p	R R	95%CI	OR	95%CI
	1- гуруҳ		Наз орат гуруҳи							
	n	%	N	%						
A	39	97,5	38	95,0	0,3	p = 1, 0,6	0,04 - 24,33	2,1	0,19 - 22,52	
G	1	2,5	2	5,0	0,3	p = 1, 0,6	0,19 - 4,97	,5	0,04 - 5,34	
A /A	19	95,0	18	90,0	0,4	p = 1, 0,6	0,04 - 24,33	2,1	0,18 - 22,52	







						0,6	1	25,79		24,21
A / G	1	5,0	2	10,0	0,4	p = 0,6	0,5	0,02 - 12,22		0,04 - 5,43

Ўрта оғир даражали КИда А, Галлеллар ва А/А, А/Г, Г/Г генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 88,46%,11,54% ва 76,92%, 23,08%, 0%. MTR гени 2756 А>G (rs1805087) полиморфизмининг ўрта оғир даражадаги COVID-19 хасталигида ахамияти таҳлил қилинганида, гарчи ёввойи гомозигот А/А генотипининг протектив (OR=0,4; 95% CI: 0,07-1,98), гетерозигот генотипини эса индуцирлови таъсири мавжудлиги (OR=2,7; 95% CI: 0,5-14,6) аниқланган бўлсада, бу натижалар статистик ахамиятсиз деб топилди ( $\chi^2=1,3$ ; P=0,3) (4-жадвал).

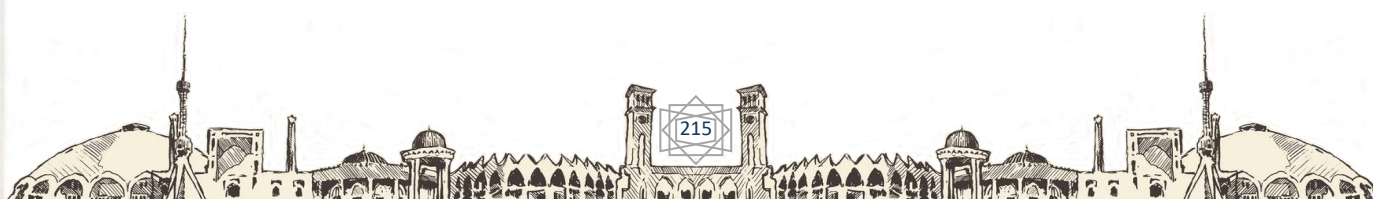
4-жадвал

**Ўрта оғир даражали COVID-19 ривожланишида MTR гени 2756 А>G (rs1805087) полиморфизмининг турли аллелари ва генотипларини ахамияти.**

Ал лел ва генотип лар	Аллеллар ва генотиплар сони				$\chi^2$	P	R R	95%CI	OR	95%CI
	2-гурух		Назорат гурухи							
	N	%	n	%						
A	46	8,5	8	95,0	1,2	p = 0,3	,9	0,39 - 2,23	0,4	0,08 - 2,02
G	6	1,5		5,0	1,2	p = 0,3	,1	0,1 - 11,8	2,5	0,49 - 12,43
A / A	20	6,9	8	90,0	1,3	p = 0,3	,9	0,32 - 2,28	0,4	0,07 - 1,98
A / G	6	23,1	2	10,0	1,3	p = 0,3	,3	0,86 - 6,16	2,7	0,5 - 14,46

Бошқа томондан, оғир формадаги COVID-19 ривожланишида А, Галлеллар ва А/А, А/Г, Г/Г генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 75% , 25% ва 58,82%, 32,35%, 8,82%. Бу гуруҳ беморларида, мазкур ген полиморфизми аллел ва генотипларининг оғир формали COVID-19 ривожланишида ахамияти таҳлил қилинганида, COVID-19 оғир кечиши ва гетерозигот А/Г генотипи учраши орасида статистик ишончли боғлиқлик аниқланмаган бўлса:  $\chi^2=3,4$ ; P=0,1; OR=4,3, 95% CI 0,92-20,12, А/А гомозигот генотипли – ёввойи формаси оғир даражали COVID-19 ривожланишида химоявий ахамияти (OR=0,2; 95%CI: 0,04-0,7) мавжудлиги аниқланди ва бу натижа статистик ишончилиги тасдиқланди ( $\chi^2=5,9$ ; P=0,025) (5-жадвал).

5-жадвал







**Оғир формадаги COVID-19 ривожланишида MTR гени 2756 A>G (rs1805087) полиморфизмининг турли аллелари ва генотипларини ахамияти.**

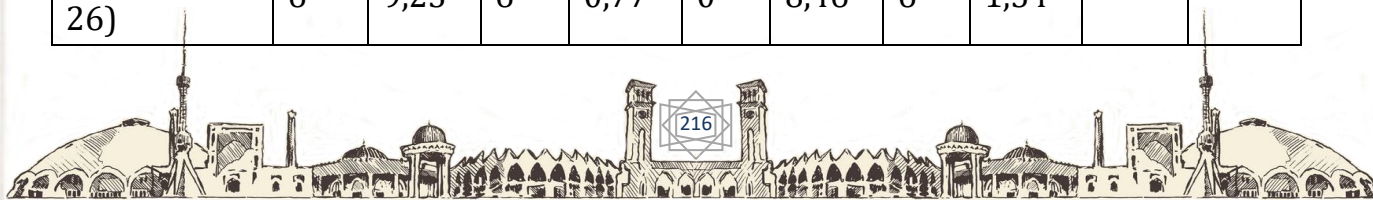
Аллел ва генотиплар	Аллеллар ва генотиплар сони				χ <sup>2</sup>	P	R R	95% CI	OR	95%CI
	3-гурух		Назорат гуруҳи							
	N	%	n	%						
A	1	5,0	8	95,0	6,9	p=0,01	0,8	0,5 - 1,26	0,2	0,04 - 0,62
G	7	5,0	2	5,0	6,9	p=0,01	,3	0,09 - 17,26	6,3	1,61 - 24,98
A / A	0	8,8	18	0,0	,9	p=0,025	0,7	0,33 - 1,31	0,2	0,04 - 0,7
A / G	11	32,4	2	10,0	3,4	p=0,12	3,2	1,61 - 6,51	4,3	0,92 - 20,12

Шуниндек, бизнинг тадқиқот орқали текширилган иккинчи тромбфил гени – MTRR 66 A>G (rs1801394) полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тарқалиш частотасини ўрганиш шуни кўрсатдики, 1-гурухда 2 та (10%) беморда гетерозигот A/G генотиби, 2-гурухда 16 та (61,54%) беморда гетерозигот A/G мутация, 3-гурухда 9 та (26,47%) беморда гетерозигот A/G мутация ва 23 та (67,65%) беморда G/G гомозигот ноёввойи генотип аниқланди (6-жадвалга қarang).

6-жадвал

**MTRR гени 66 A>G (rs1801394) полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг тақсимланиш частотаси**

Гуруҳлар	Аллеллар частотаси				Генотиплар тақсимланиш частотаси					
	A		G		A / A		A / G		G / G	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Асосий гуруҳ, (n = 80)	7	4,38	3	5,63	0	7,5	7	3,75	3	8,75
1- гуруҳ, (n = 20)	8	5,9	5	5,8	0	0	9	0	1	0
2- гуруҳ, (n = 26)	6	9,23	6	0,77	0	8,46	6	1,54	6	0





3- гурух, (n = 34)	3	1 9,12	5	8 0,88	5 ,88	2 6,47	2 3	6 7,65
Назора т гуруҳи, (n = 20)	6	9 0	1 0	8 7	5	1 0	1	5

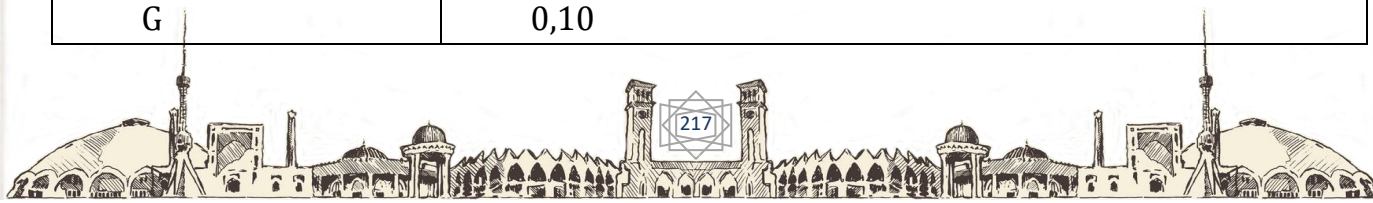
MTRR A66G (rs1801394) полиморфизмининг генотиплар тақсимланиши бўйича олинган кўрсаткичлар, Харди-Вайнберг қонуни асосида текширди. Асосий гуруҳда, олинган натижалар кўрсаткичлари Харди-Вайнберг қонуни асосида ҳисобланган натижаларга нисбатан оғиш кузатилди ( $\chi^2=8,1$ ;  $P<0,05$ ) (7-жадвал). Кузатилган оғишни сабаби, КИ билан қассаланган ва COVID-19 турли оғирликдаги даражасини ўтказган беморлар гуруҳи, турли хил натижалар кўрсатиши билан боғлиқ бўлиб, кичик гуруҳларда олинган натижалар алоҳида Хардий-Вайнберг тенгламаси орқали текширилганда уларда статистик аҳамиятли оғиш кузатилмади ( $\chi^2<3,84$ ;  $P>0,05$ ). Бошқа томондан назорат гуруҳида аниқланган кўрсаткичларда оғиш кузатилган бўлсада, у статистик аҳамиятсиз топилди ( $P>0,05$ ).

7-жадвал

**MTRR A66G (rs1801394) полиморфизмининг эмпирик - кузатилган натижалар Харди-Вайнберг қонуни орқали ҳисобланган назарий - кутилган натижаларга ўзаро солиштирмаси.**

Асосий гуруҳ					
Алеллар	Алеллар тақсимланиши				
A	0,544				
G	0,456				
Генотиплар	Генотиплар тақсимланиши		$\chi^2$	p	d
	Кузатила ётган	Кутила ётган			
A/A	0,375	0,30			
A/G	0,3375	0,496			
G/G	0,2875	0,204			
Умумий	1	1	8	16	0,0

Назорат гуруҳи	
Алеллар	Алеллар тақсимланиши
A	0,90
G	0,10







Генотиплар	Генотиплар тақсимланиши		$\chi^2$	p	f	d
	Кузатила ётган	Кутила ётган				
A/A	0,85	0,81				
A/G	0,10	0,18				
G/G	0,05	0,01				
Умумий	1	1	3,9	4	0,1	1

Энгил формадаги COVID-19 ривожланишида келтирилган MTRR гени 66 A>G (rs1801394) полиморфизмининг аҳамияти тасдиқланмади. А, Галлеллар ва А/А, А/Г, G/G генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 95% , 5% ва 90%, 10%, 0%. Олинган натижалар назорат гуруҳидаги мазкур кўрсаткичлардан деярли фарқ қилмаслигини кўрсатди: 90%, 10 ва 85%, 10%, 5%. Аллел ва генотипларининг тарқалиш частотаси фарқлари таҳлил қилинганда, КИ энгил кечиши ва гетерозигот А/Г генотипи учраши орасида мусбат боғлиқлик аниқланмади:  $\chi^2=0,6$ ;  $P=0,99$ ;  $OR=1,0$ , 95% CI 0 (8-жадвал).

8-жадвал

**Энгил формадаги COVID-19 ривожланишида MTRR гени 66 A>G (rs1801394) полиморфизмининг турли аллелари ва генотипларини аҳамияти.**

Аллел ва генотиплар	Аллел ва генотиплар сони				2	P	R	CI 95%	R	CI 95% C
	1- гуруҳ		Наз орат гуруҳи							
A	8	5,0	6	0,0	,7	$p = 0,4$	,1	-10,11	,1	0,11 - 11,85
G		,0		0,0	,7	$p = 0,4$	,9	- 3,15	,5	0,29 - 2,66
A /A	8	0,0	7	5,0	,2	$p = 0,7$	,1	- 9,52	,6	0,12 - 10,58
A /G		0,0		0,0	,0	$p = 0,99$	,0	- 7,57	,0	0,13 - 0 - 0

Ўрта оғир формадаги COVID-19 да А, Галлеллар ва А/А, А/Г, G/G генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 69,23% , 30,77% ва 38,46%, 61,54%, 0%. Шу билан бирга, энгил ва ўрта оғир даражали COVID-19 да мутант гомозигот G/G генотип аниқланмади. MTRR гени 5p15.31 66 A>G (rs1801394)





полиморфизмини аллел ва генотипларининг тарқалиш частотаси фарқлари таҳлил қилинганда, КИ ўрта оғир кечиши ва гетерозигот А/Г генотиби учраши орасида кучли мусбат боғлиқлик мавжуд деб топилди ва гетерозигот генотиби КИ ўрта оғир ўтиш хавфиини оширишда мусбат таъсири мавжудлиги аниқланди (OR=14,4, 95% CI 3,3-62,78,  $\chi^2=12,6$ ; P=0,01). Бошқа томондан, гомозигот нормал А/А генотиби КИни ўрта оғир формаси ривожланишида статистик ишонarli, химоявий роли мавжудлиги татбиқ этилди (OR=0,1, 95% CI 0,03-0,43,  $\chi^2=10,1$ ; P=0,01)(9-жадвал).

9-жадвал

**Ўрта оғир даражали COVID-19 ривожланишида MTRR гени 66 A>G (rs1801394) полиморфизмининг турли аллелари ва генотипларини ахамияти.**

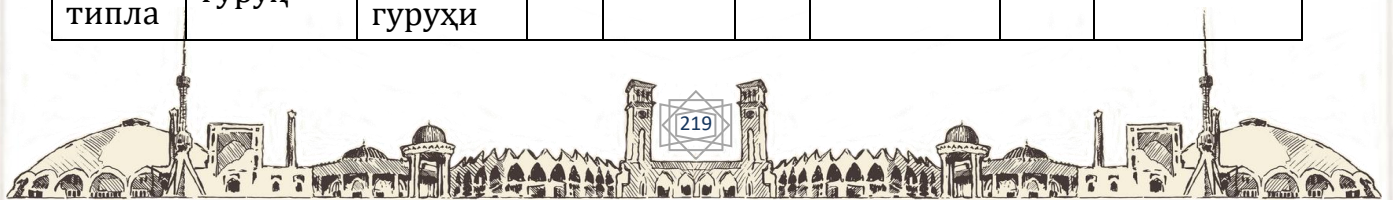
Алел ва генотиплар	Алел ва генотиплар сони		n	P	OR	95% CI	R	95% CI
	2-гуруҳ	Наз орат гуруҳи						
	n	n						
A	6	9,2	6	0,0	1,7	0,41	0,3	0,08 - 0,78
G	6	0,8	3	0,0	1,7	0,22	0,4	1,29 - 12,44
A/A	10	8,5	7	5,0	0,1	0,16	0,1	0,03 - 0,43
A/G	6	1,5	6	0,0	2,6	2,21	1,4	3,3 - 62,78

Оғир даражали КИда А, Аллеллар ва А/А, А/Г, G/G генотиплар частотаси мос равишда қўйидагича бўлди: 19,12% , 80,88% ва 5,88%, 26,47%, 67,65%. Қизик томони, барча беморлар орасида гомозигот G/G мутант генотиби фақат COVID-19 оғир формаси билан касалланган беморлар гуруҳида аниқланди(10-жадвал).

10-жадвал

**Оғир даражали COVID-19 ривожланишида MTRR гени 66 A>G (rs1801394) полиморфизмининг турли аллелари ва генотипларини ахамияти.**

Алел ва генотиплар	Алел ва генотиплар сони		n	P	OR	95% CI	R	95% CI
	3-гуруҳ	Наз орат гуруҳи						
	n	n						



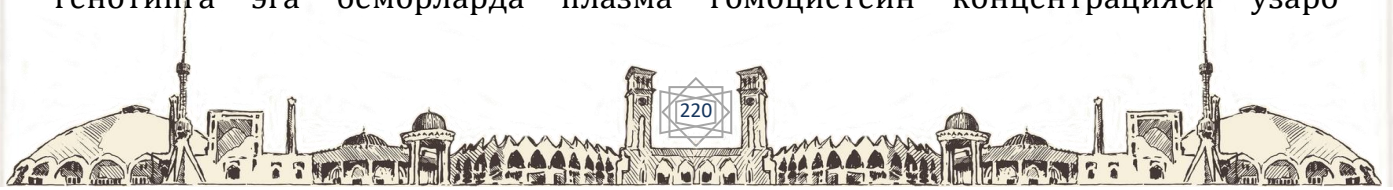




p										
A	3	9,1	6	0,0	1,1	=0,01	,2	0,08	-0,53	0,01-0,07
G	5	0,9		0,0	1,1	=0,01	,7	0,72-	30,96	14,03-103,34
A								0,01		0 -
/A		,9	7	5,0	4,6	=0,01	,1	-0,91	,01	0,05
A								1,27		0,66 -
/G		6,5		0,0	,1	=0,2	,6	-5,54	,2	15,85
G								5,31		7,92 -
/G	3	7,6		,0	0,0	=0,01	3,5	-34,5	9,7	199,36

10-жадвалда келтирилганидек, MTRR гени 66 A>G (rs1801394) полиморфизмининг аллел ва генотипларининг тарқалиш частотаси фарқлари таҳлил қилинганда, COVID-19 нинг оғир формаси ва мутант гомозигот G/G генотиби орасида кучли боғлиқлик аниқланди ( $\chi^2=20,0$ ;  $P=0,01$ ) ва бу генотипнинг оғир формадаги COVID-19 ривожланишида индуцирловчи ахамияти мавжудлиги тасдиқланди (OR=39,7, 95% CI 7,92-199,36). Бошқа томондан, гомозигот ёввойи генотиби - A/A эса КИ ривожланишида кучли протектив ахамияти мавжудлиги аниқланди (OR=0,01, 95% CI 0,001-0,05,  $\chi^2=34,6$ ;  $P=0,01$ ). Шуниндек, гетерозигот генотиби A/G индуцирловчи ахамияти (OR=3,2, 95% CI 0,66-15,85) статистик ахамиятли бўлмади ( $\chi^2=2,1$ ;  $P=0,2$ ) (10-жадвал).

Шуниндек, биз татқиқот давомида, MTR ва MTRR генлари бўйича текширилган полиморфизмларда кузатилган турли хил генотипдаги беморларнинг гомоцистеин кўрсаткичларини аниқладик (11-жадвал). Унга кўра, биринчи гуруҳда олинган натижалар назорат гуруҳида кузатилган натижалардан статистик ишонarli фарқ қилмади ( $p>0,05$ ). Шунга ўхшаш тарзда, иккинчи (COVID-19 ўртача оғирликдаги формаси билан касалланганлар) гуруҳдаги ёввойи - гомозигот генотипли беморлар натижалари ва назорат гуруҳи кўрсаткичлари орасида ҳам статистик ишонarli фарқ кузатилмаган бўлса ( $p>0,05$ ), учинчи гуруҳ беморлари натижалари назорат гуруҳи кўрсаткган натижадан статистик ишончли равишда 1,7 марта устунлик қилди ( $p<0,05$ ). Бошқа томондан, иккинчи гуруҳдаги беморларда MTR гени 2756 A>G полиморфизми гетерозигот - A/G генотиби ва MTRR гени 66 A>G полиморфизми гетерозигот - A/G генотипли беморларида кузатилган гомоцистеин натижалари шу полиморфизмда текширилган назорат гуруҳи текширилувчиларида олинган натижалардан мос равишда, тахминан 3,2 марта ҳамда 2,7 марта юқори бўлган бўлса ( $p<0,05$ ), учинчи гуруҳ кўрсаткичлари назорат гуруҳниқидан мос равишда, тахминан 3,43 ва 2,2 марта кўп бўлди ( $p<0,05$ ). Бошқа томондан, турли хил генотипга эга беморларда плазма гомоцистеин концентрацияси ўзаро





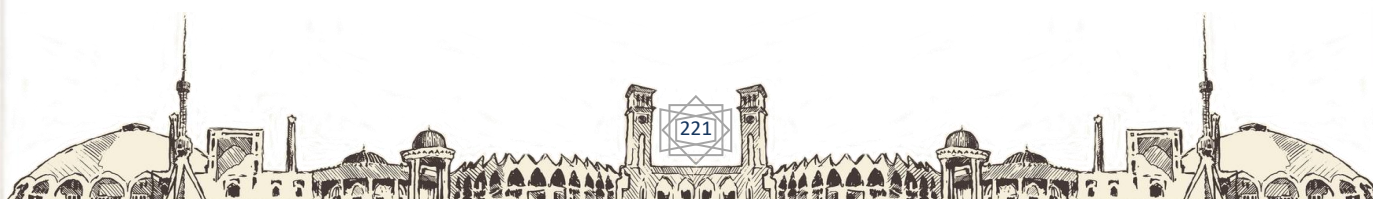
солиштириб кўрилганида, иккинчи ва учинчи гуруҳлардаги MTR гени A2756G полиморфизми бўйича гетерозигот A/G генотипли беморлар натижаси, шу гуруҳлардаги ёввойи гомозигот A/A генотипли беморлар кўрсатган натижасидан, мос равишда 2 ва 2,01 марта кўплиги аниқланди. Шуниндек, иккинчи гуруҳда MTRR гени A66G полиморфизмида эса гетерозигот A/G генотипли беморлар натижаси, ёввойи гомозигот A/A генотипли беморлар кўрсатган натижасидан тахминан 2,2 марта кўплиги аниқланган бўлса, учинчи гуруҳда бу кўраткич 1,9 марта устунлиги тасдиқланди. Ва нихоят, учинчи гуруҳдаги MTR ва MTRR генлари бўйича гомозигот ноёввойи генотипли беморлардаги гомоцистеин концентрацияси, шу гуруҳдаги гомозигот ёввойи генотипли беморлар гомоцистеин миқдоридан, мос равишда 2,6 ва 2,7 марта ортиқлиги аниқланди (11-жадвалга қаралсин). Барча келтирилган солиштиришлар статистик ишончли деб топилди ( $p < 0,05$ ).

11-жадвал

**MTR гени 2756 A>G ва MTRR 66 A>G полиморфизмларидаги турли генотипларда гомоцистеин (мкмоль/л) бўйича олинган натижалар**

Гуруҳлар	MTR 2756 A>G			MTRR 66 A>G		
	A/A	A/G	G/G	A/A	A/G	G/G
Биринчи Гуруҳ	5,2±0,4	-	-	5,1±0,7	-	-
Иккинчи Гуруҳ	7,9±1,9 <sup>ab</sup>	15,9±1,2 <sup>ab</sup>	-	5,8±1,3	12,8±1,4 <sup>ab</sup>	-
Учинчи Гуруҳ	8,7±1,14 <sup>a</sup>	17,5±1,1 <sup>ab</sup>	22,5±3,2 <sup>ab</sup>	5,5±0,7	10,7±1,2 <sup>ab</sup>	14,7±1,31 <sup>abc</sup>
Назорат Гуруҳи	5,1±0,7	-	-	4,79±1,1	5,76±0,9	-

*Кўрсатма: a - назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончлилик –  $p < 0,05$ ; b - шу полиморфизмдаги ҳамда шу гуруҳдаги, ёввойи гомозигот генотипли беморлар кўрсатган кўрсаткичга нисбатан статистик ишончлилик –  $p < 0,05$ , c - шу полиморфизмдаги ҳамда шу гуруҳдаги, гетерозигот генотип беморлари кўрсатган кўрсаткичга нисбатан статистик ишончлилик –  $p < 0,05$ . “ - “ белгиси мавжудлиги шу гуруҳда кўрсатилган генотипли беморлар учрамаганлиги ёки*







*статистик ишончлилик ҳақида хулоса чиқариш учун етарли сонда учрамаганлигини билдиради.*

**Мухокамаси.** MTR – метионин синтаза юқорида айтилганидек, фолат цикли, метионин синтези ва плазмадаги гомоцистеин миқдорини адекват миқдорда сақланашида муҳим аҳамиятга эга. MTR гени 1q43 локусида жойлашган бўлиб, rs1805087 полиморфизми натижасида 2756 локусидаги А нуклеотидаи G га алмашиши натижасида, фермент кетма-кетлигидаги аспартат глицинга ўтади, шу орқали оксил структураси ўзгаради ва бу эса фермент фаолиятини камайишига сабаб бўлади [12, 13, 14]. Натижада, 5-метилтетрагидрофолатдан метил гурухини гомоцистеинга ўтказиб метионин синтезлаш функцияси камаяди. Бу эса, фолат циклини бузилишига ва гипергомоцистеинемияга сабаб бўлиши мумкин.

11-жадвалда келтирилганидек, MTR гени A2756G полиморфизми бўйича, мутант аллел тутган беморларда ёввойи гомозигот генотипли беморларга нисбатан гомоцистеин миқдори ишонарли равишда юқори бўлиб гипергомоцистеинемия ( $>15$  мкмоль/л) даражасига етди. Бу эса MTR гени фолат циклида ва гомоцистеин реметилланишида муҳим аҳамият касб этишини биз кузатган натижалар ҳам тасдиқлади.

Шунга ўхшаш натижани, яъни MTR гени A2756G полиморфизми ва гипергомоцистеин орасида мусбат боғланиш мавжудлиги Абделила Лараки ва унинг ҳамкасблари [11] ва Биселли Ж. Ва унинг ҳамкасблари амалга оширган тадқиқот орқали ҳам аниқланди.

Шуниндек, MTRR гени экспрессияловчи метионин синтаза редуктаза ферменти, метионин синтаза (MTR) ферментини кофактори бўлган коболаминни актив ҳолатини сақлашда муҳим аҳамиятга эга. Маълумки, коболамин метионин синтаза томонидан гомоцистеинни реметиллаштириш жараёнидан 5-метилтетрагидрофолатдан метил гурухини олиб гомоцистеин узатувчи ўта муҳим оралиқ модда ҳисобланади. Шу сабабли, коболамин реакциядаги ҳолатига қараб эркин коб(I)аламин ва метиллашган коб(III)аламин кўринишида бўлади. Аммо, коб(I)аламин оксидланишга кучли мойилликга эга бўлган сабабли, оксидловчилар таъсирида инактив ҳолатга - коб(II)аламинайланиши мумкин. Бу ҳолатда, MTR ферментининг фаолияти ҳам инактивацияланади. Бу ҳолатда, метионин синтаза редуктаза ферменти эса, S-аденозилметиониндан, метил гурухини олиб интактив ҳолатдаги коб(II)аламинни актив метиллашган коб(III)аламин айлантира олади ва шу орқали плазмадаги гомоцистеин концентрациясини сақланашида муҳим аҳамиятга эга [10, 11].

11-жадвалда келтирилганидек, гарчи, MTRR гени 66 A>G полиморфизмида G аллелини тутган беморлар, хусусан, гетерозигот A/G ва гомозигот G/G генотиплари беморларда гомоцистеин миқдори нормал ёввойи гомозигот





генотипди беморлар ва назорат гурухи текширувчиларида кузатилган натижадан сезиларли устунлик қилган бўлсада, унинг миқдори гипергомоцистеинемия ( $>15$  мкмоль/л) даражасига етмади. Шуниндек, қизик томони, назорат гурухида минор аллел тутган текширилувчиларда, гомотистеин миқдори ёввойи гомозигот гурухли беморларга нисбатан ишончли фарқ қилмади, аммо бундай фарқ COVID-19 билан касалланганларда кузатилди (11-жадвал). Бизнинг фикримизча, бунинг сабаби MTRR гени rs1801394 полиморфизмида минор аллел тутувчи индивидларда юзага келган фолат цикли дефицитига бўлган мойиллик, нормал шароитда компенсацияланиб туриши натижасида ўзгариш юзага келмайди. Бошқа томондан, COVID-19 хасталиги мавжуд ва MTRR гени rs1801394 полиморфизмининг минор аллели тутувчи беморлар, фолат кислотасин дефицитига айниқса сезгир бўлиб, унинг ўзлаштирилишини нисбатан камайиши, бундай беморларда фолат цикли дефицити (масалан, гомотистеин миқдорини ошиши) белгиларини сезиларлироқ ва/ёки тезроқ намоён бўлишига сабаб бўлиши мумкин. COVID-19 патогенезида қандай сабабларга кўра, фолат кислота дефицити юзага келиши мумкин? Биз амалга оширган мета-анализ натижасига кўра, COVID-19 патогенезида витамин Д синтезини камайиши, у бошқарилишда иштирок этувчи PCFT транскрипциясини бузилишига сабаб бўлади ва шу орқали фолат кислотаси сўрилишининисбатанкамайиши юзага келади[26, 27]. Ёки бошқа бир тушунтириш – беморларга нотўғри диета қўлланилиши фолат кислотаси ўзлаштирилишини нисбатан камайишига сабаб бўлиши мумкин [28, 29].

Шуниндек, текширилган генлар полиморфизмлари натижасига кўра, COVID-19 хасталигининг ўрта оғир ва оғир формали билан касалланган беморларда иккала геннинг хам мутант аллел учраш частотаси назорат гурухи ва энгил формадаги COVID-19 билан касалланганларникидан жиддий фарқ қилди. Бу эса, MTR гени rs1805087 полиморфизмини ва MTRR гени rs1801394 полиморфизмини минор аллелини тутувчи беморларда COVID-19 ўрта оғир ва оғир формалари юзага келишига мойиллик мавжудлигини билдиради.

Бунинг сабаби, бизнинг фикримизча, гомотистеин миқдорини ошиши натижасида унинг эндотелиал тизимида токсик таъсири сабабли, шуниндек, COVID-19 патогенезида цитокинли гиперпродукцияси бу жараёнда кобормид тарзда таъсир кўрсатиб, беморларда тизмили яллиғланиш жараёни оғирроқ кечишига сабаб бўлиши мумкин. Мутант аллел тутувчи беморларда метилтетрагидрофолат редуктаза ферментини фаоллиги паст бўлиши натижасида, COVID-19 билан касалланган беморларда бу касалликнинг ўртача ёки оғир формада ўтишига мойилликни яратиши мумкин.

Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, COVID-19 патогенезини энгил даражаси ривожланишида тромбофилия хафвини туғдирувчи генлар полиморфизмлари, хусусан MTRR A66G (rs1801394) ва MTR A2756G (rs 1805087)







ларнинг аллелари ва генотилари химоявий-протектив ёки индуцирловчи аҳамияти мавжудлиги тасдиқланмади.

Ўрта оғир даражали COVID-19 да MTRR гени A66G (rs1801394) полиморфизми гетерозигот A/G генотипи учраши ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди ва бу генотипларнинг ўрта оғир даражадаги КИда индуцирловчи таъсири мавжудлиги аниқланди ва MTRR гени A66G полиморфизми A/A генотиплари ўрта оғир даражали COVID-19 ривожланишида протектив аҳамияти мавжудлиги аниқланди. Бошқа томондан, MTR 2756 A>G (rs1805087) гени полиморфизми гетерозигот генотипи учраши орасида эса статистик аҳамиятли боғлиқлик аниқланмади, аммо A/A генотипи касаллик ривожланишида химоявий функция бажаражи статистик ишончли деб топилди.

Оғир даражали COVID-19 да MTRR гени A66G (rs1801394) полиморфизми гетерозигот A/G генотипи учраши ишончли даражада юқори эканлиги аниқланди ва бу генотипларнинг ўрта оғир даражадаги COVID-19 да индуцирловчи таъсири мавжудлиги аниқланди ва MTRR гени A66G полиморфизми A/A генотиплари ўрта оғир даражали COVID-19 ривожланишида протектив аҳамияти мавжудлиги аниқланди. Бошқа томондан, MTR 2756 гени A>G (rs1805087) полиморфизми гетерозигот генотипи учраши орасида эса статистик аҳамиятли боғлиқлик аниқланмади, аммо A/A генотипи касаллик ривожланишида химоявий функция бажаражи статистик ишончли деб топилди. Шуниндек, MTRR гени rs1801394 полиморфизмининг G/G генотипи КИ оғир формаси ривожланишида статистик ишонарли хавф омили эканлиги тасдиқланди.

### 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. 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).-В.401–402







6. Zhu N.*etal.*, 'ANovelCoronavirusfromPatientswithPneumoniainChina, 2019', *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 8, pp. 727–733, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017
7. 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
8. 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
9. 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.
10. Ludwig ML, Matthews RG. Structure-based perspectives on B12-dependent enzymes. *Annu Rev Biochem* 1997; 66: 269-313.
11. Laraqui A, Allami A, Carrié A, Coiffard AS, Benkouka F, Benjouad A, Bendriss A, Kadiri N, Bennouar N, Benomar A, Guedira A, Raisonnier A, Fellati S, Srairi JE, Benomar M. Influence of methionine synthase (A2756G) and methionine synthase reductase (A66G) polymorphisms on plasma homocysteine levels and relation to risk of coronary artery disease. *Acta Cardiol.* 2006 Feb;61(1):51-61. doi: 10.2143/AC.61.1.2005140. PMID: 16485733.
12. Chen J., Stampfer M.J., Ma J., Selhub J., Malinow M.R., HennekensC.H.. et al. (2001) Influence of a methionine synthase (D919G) polymorphism on plasma homocysteine and folate levels and relation to risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 154, 667–672 10.1016/S0021-9150(00)00469-X
13. Ma LM, Yang HP, Yang XW, Ruan LH. Methionine synthase A2756G polymorphism influences pediatric acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019 Jan 15;39(1):BSR20181770. doi: 10.1042/BSR20181770. PMID: 30559146; PMCID: PMC6331679.
14. Al Farra HY. Methionine synthase polymorphisms (MTR 2756 A>G and MTR 2758 C>G) frequencies and distribution in the Jordanian population and their correlation with neural tube defects in the population of the northern part of Jordan. *Indian J HumGenet.* 2010 Sep;16(3):138-43. doi: 10.4103/0971-6866.73405. PMID: 21206701; PMCID: PMC3009424.
15. Hobbs C.A., Sherman S.L., Yi P., Hopkins S.E.,Torfs C.P., Hine R.J., Pogribna M., Rozen R., James S.J.Polymorphisms in Genes Involved in Folate Metabolismas Maternal Risk Factors for Down syndrome // *Am. J.Hum.Genet.*2000.Vol.67,Nº3.P.623–630.doi:10.1086/303055OhrvikVE.
16. Susan J. Duthie, Sabrina Narayanan, Gillian M. Brand, Lynn Pirie, George Grant, Impact of Folate Deficiency on DNA Stability, *The Journal of Nutrition*, Volume 132, Issue 8, August 2002, Pages 2444S–2449S, <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2444S>





17. Miller AL. The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression. *Altern Med Rev.* 2008 Sep;13(3):216-26. PMID: 18950248.

18. Kronenberg G, Harms C, Sobol RW, Cardozo-Pelaez F, Linhart H, Winter B, Balkaya M, Gertz K, Gay SB, Cox D, Eckart S, Ahmadi M, Juckel G, Kempermann G, Hellweg R, Sohr R, Hörtnagl H, Wilson SH, Jaenisch R, Endres M. Folate deficiency induces neurodegeneration and brain dysfunction in mice lacking uracil DNA glycosylase. *J Neurosci.* 2008 Jul 9;28(28):7219-30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0940-08.2008. PMID: 18614692; PMCID: PMC3844834.

19. Diane M. Ward, Opal S. et al. Altered sterol metabolism in budding yeast affects mitochondrial iron-sulfur (Fe-S) cluster synthesis Received for publication, January 5, 2018, and in revised form, May 11, 2018. DOI 10.1074/jbc.RA118.001781 Cox 2018 Ward et al. Published under exclusive license by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

20. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *JAMACardiol.* 2020;e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.

21. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека // Вестник Ивановской медицинской академии. 2006. Т.11, №1-2. С.77-82

22. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Аминтаева Л.А., Алиева А.Н., Артизанова А.П., Болкунова Н.В. Эндотелиальная дисфункция: гомоцистеин и оксид азота у беременных групп высокого риска. Современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты // Проблемы репродукции. 2010. Т.16, №6. С.98-103

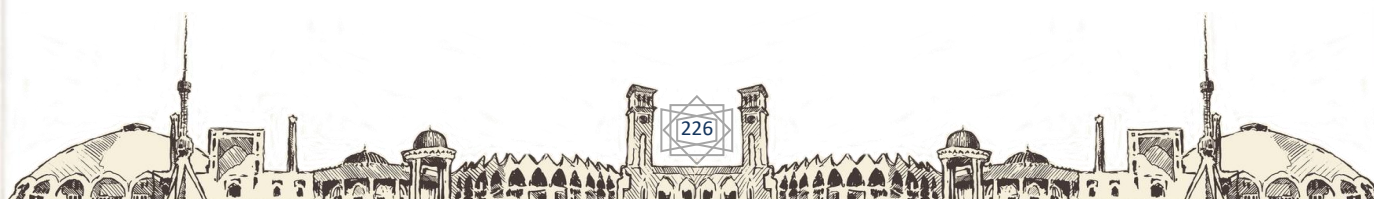
23. Yakub M, Moti N, Parveen S, Chaudhry B, Azam I, Iqbal MP. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population. *PLoS One.* 2012;7(3):e33222. doi: 10.1371/journal.pone.0033222. Epub 2012 Mar 21. PMID: 22470444; PMCID: PMC3310006.

24. 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.

25. Lucock M. Folic Acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease Processes. *Mol. Genet. Metab.* 2000;71:121-138. doi: 10.1006/mgme.2000.3027.

26. Eloranta J.J., Zaïr Z.M., Hiller C., Häusler S., Stieger B., Kullak-Ublick G.A. Vitamin D3 and its nuclear receptor increase the expression and activity of the human proton-coupled folate transporter. *Mol. Pharmacol.* 2009;76:1062-1071. doi: 10.1124/mol.109.055392.

27. Gropper S.S., Smith J.L. *Advanced Nutrition and Human Metabolism.* 7th ed. Cengage Learning; Belmont, CA, USA: 2017.





28. Ikizler T.A. A Patient with CKD and Poor Nutritional Status. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8:2174–2182. doi: 10.2215/CJN.04630513.

29. Meisel E, Efros O, Bleier J, Beit Halevi T, Segal G, Rahav G, Leibowitz A, Grossman E. Folate Levels in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019. *Nutrients.* 2021 Mar 2;13(3):812. doi: 10.3390/nu13030812. PMID: 33801194; PMCID: PMC8001221.

