

Koronavirus Infeksiyasida Trombofiliya Genlari O'Zgarishlarining Gemostaz Tizimiga Ta'siri

Kurbonova Z. Ch., Babadjanova Sh. A. | Toshkent tibbiyot akademiyasi

Annotatsiya: Klinik tadqiqotlarda koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan, yoshligidan sog'lom o'sib ulg'aygan va xamrox kasalliklari bo'lmagan 60 ta bemor tekshirildi. Engil darajali koronavirus infeksiyasida trombofiliya genlarining polimorfizmi kuzatilmadi, o'rta og'ir darajada 5 ta bemorlarda, og'ir va o'ta og'ir darajada esa 11 ta bemorda trombofiliya genlarining geterozigot polimorfizmi aniqlandi. Trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlangan bemorlarda gomotsistein miqdori yuqori ekanligi va kuchli giperkoagulyasion o'zgarishlar borligi aniqlandi.

Kalit so'zar: koronavirus infeksiyasi, trombofiliya genlari, gomotsistein, trombosit, adgeziya, agregatsiya, fibrinogen, AQTIV, D-dimer.

Xozirgi vaqtda virusli infeksiyon kasalliklar tibbiyotdagi eng dolzarb muammoga aylanib ulgurdi. Jumladan, 2002 yilda og'ir o'tkir respirator sindrom (SARS-nCoV), 2014 yilda Afrikadagi Ebola kasalligi, 2015 yil yaqin sharq koronavirus sindromi (MERS-CoV), 2016 yilda Zika isitmasi bunga misol bo'lishi mumkin [3]. SARS-CoV-2 keltirib chiqargan koronavirus infeksiyasi esa oldingi kasalliklardan farq qilgan xolda pandemiyaga sababchi bo'ldi va bu kasalliklarni chuqur o'rganish zarurligini yana bir bor isbotladi.

Trombofiliya qon patologik xolati bo'lib, vaqtincha yoki doimiy trombogen xavf bo'lishi, trombozlar rivojlanishi bilan xarakterlanadi [24, 25]. Trombogen xavf omillari genetik va tranzitor bo'lib, o'z vaqtida chora ko'rilmasa trombozlar bilan asoratlanadi. Xozirda 100 dan ortiq ikkilamchi trombogen xavf omillari aniqlangan [32]. Trombofiliya genlariga metilentetragidrofolatreduktaza (MTHFR), metionin sintaza (MTR) va metioninsintaza reduktaza (MTRR) genlari kiradi. Mazkur genlar foliy kislotasi metabolizmida ishtirok etib, gomotsisteinni metionin aminokislotasiga aylanishini ta'minlaydi [5, 12, 41].

MTHFR, MTR va MTRR genlarida aniqlangan polimorfizm esa qonda gomotsistein oshishi va giperkoagulyasiyaga sabab bo'ladi [6, 29]. Gomotsistein qon tomirlar endotelial qavatini zararlaydi va koagulyasiya jarayonini faollashtiradi [30]. Gomotsistein oshishi xisobiga rivojlangan oksidant stressi va endotelial disfunktsiyasi natijasida tromboksan A_2 miqdori oshadi va trombositlar agregatsiyasi kuchayadi [22].

Oxirgi ma'lumotlarda keltirilishicha, gomotsistein plazminogen to'qima aktivatori faoliyatini buzadi, lipoprotein va fibrin birikishiga sababchi bo'ladi, natijada fibrinoliz susayadi. SHu bilan birga gomotsistein yuqori konsentratsiyada tabiiy antikoagulyantlar bo'lgan antitrombin III va protein faoliyatini buzadi, endotelial normal antitrombotik xususiyatlarini o'zgartiradi, bu esa V, X va XII qon ivish omillarini faollashtiradi [7, 18, 19].

Genetik o'zgarishlar natijasida yurak qon tomir kasalliklari xavfi bir necha marta oshadi [4, 11], bu bemorlarda infarkt va insultlar genetik moyilligi yo'q odamlarga nisbatan ko'p uchraydi [26, 27, 36]. Shu bilan birga, trombofiliya genlarining polimorfizmi bolalarda ishemik insult asosiy sababchisi

hisoblanadi [23, 34, 35, 40]. Qandli diabetda sitozinni timinga almashishiga olib keluvchi MTHFR gendagi S677T polimorfizmi qisqa vaqtda ko'plab asoratlarga, shu jumladan diabetik nefropatiya progressivlanishiga sabab bo'ladi [31].

Trombofiliya genlari assotsiatsiyasini o'rganish shuni ko'rsatdiki, surunkali o'pka obstruktiv kasalligi bilan kasallangan bemorlar genotipida F2 20210 G/A geni, F5 Arg506Glu geni, MTHFR 1298 A>C geni geterozigot polimorfizmlari ko'p uchraganda trombofiliya xolati ko'p kuzatiladi [1].

Og'ir koronavirus infeksiyasi asosan yoshi katta bemorlarda kuzatilib, bu bemorlarda tromboembolik asoratlar rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi. Tromboembolik asoratlar orasida asosan yurak, bosh miya qon tomirlarida kuzatiladi [2, 8].

COVID-19 bilan xastalangan bemorlarda xayotiy muxim organlarda trombozlar yuzaga kelishi natijasida invalidlik va letal xolatlar kuzatilmoqda [13, 14, 15]. Bu SARS-CoV-2 indutsirlagan endoteliotsitlar alteratsiyasi va sitokinli bo'ron natijasida, kasallik davomida giperkoagulopatiya xolatini yuzaga keltirish natijasidir. Afsuski, buning natijasida esa, trombofil genlarini biri sanalgan MTHFR geni A1298C (rs 1801131), C677T (rs 1801133) polimorfizmlarini o'zbek populyasiyasida o'rganish va bu genni C (rs 1801131) va T (rs 1801133) minor allellarini COVID-19 patogenezidagi ahamiyati aniqlash va gipergomotsisteinemiya kuzatiluvchi bemorlarda COVID-19 kasalligi darajasini baholash muxim ahamiyat kasb etadi [9, 16, 21]. Buni aniqlash orqali esa maxsus profilaktiv va terapevtik amaliyotlarni o'tkazish orqali COVID-19 keltirib chiqarishi mumkin bo'lgan turli xil og'ir asoratlarni oldini olish mumkin [10, 33, 38, 39].

Klinik tibbiyot turli xil soxalariga trombofiliya genetik xavf omillarining zamonaviy molekulyar diagnostikasini tadbiiq etish trombozlar natijasida vujudga kelgan ko'pgina asoratlarning profilaktikasi uchun juda muxim. [28, 37].

Koronavirus infeksiyasida o'limga olib keluvchi asosiy sabablardan biri – bu giperkoagulyasiyaning rivojlanishi bo'lib, trombofiliya xolati rivojlanishi va trombozlar kelib chiqish xavfi oshishi kuzatiladi [17, 20]. Shu bilan birga tibbiyotda trombofiliyaga moyillik va yuqori tromboz rivojlanish xavfini keltirib chiqaruvchi genlar polimorfizmi aniqlangan bo'lib, bu genetik polimorfizm mavjud bo'lgan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda gemostaz xolati o'rganilmagan.

Tadqiqotning maqsadi: koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda trombofiliya genlari polimorfizmini aniqlash va ularning gemostaz tizimidagi o'zgarishlar bilan o'zaro bog'liqligini aniqlash.

Material va metodlar. Klinik tadqiqotlarda 2 - Zangiota yuqumli kasalliklar shifoxonasida 2021 yilda yotib davolangan, koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan, yoshligidan sog'lom o'sib ulg'aygan va xamrox kasalliklari bo'lmagan 60 ta bemor tekshirildi. Tashxisni qo'yishda O'zR. SSV "Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarni davolash bo'yicha vaqtinchalik tavsiyalar" 10-versiyasidan foydalanildi.

Tadqiqotdagi bemorlarning yoshi 18 yoshdan 40 yoshgacha bo'lib, o'rtacha yoshi $28,9 \pm 7,6$ yoshni tashkil etdi. Bemorlarning 28 tasini (56%) ayollar, 22 tasini (44%) erkaklar tashkil etdi.

1 guruhni engil darajali koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan 15 (25%) ta bemor, 2 guruhni o'rta og'ir darajali koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan 20 (33%) ta bemor, 3 guruhni og'ir va o'ta og'ir darajali koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan 25 (42%) ta bemor tashkil etdi. Nazorat guruhini 15 ta sog'lom, koronavirus infeksiyasiga manfiy polimeraz zanjir reaksiya testi bo'lgan odamlar tashkil etdi.

Bemorlar venoz qonida MTHFR 1298, MTHFR 677, MTRR 66 va MTR 2756 genlari polimorfizmi polimeraz zanjirli reaksiya yordamida o'rganildi. Polimeraz zanjir reaksiya DT-Lite 48 amplifikatorida DNK-texnologiya (Rossiya) reagentlarini qo'llagan holda amalga oshirildi.

Gomotsistein va D dimer bemorlar venoz qonini immunoferment usulida, Human (Germaniya) reagentlari yordamida, MR-96A Mindray (Xitoy) immunoferment analizatorida aniqlandi.

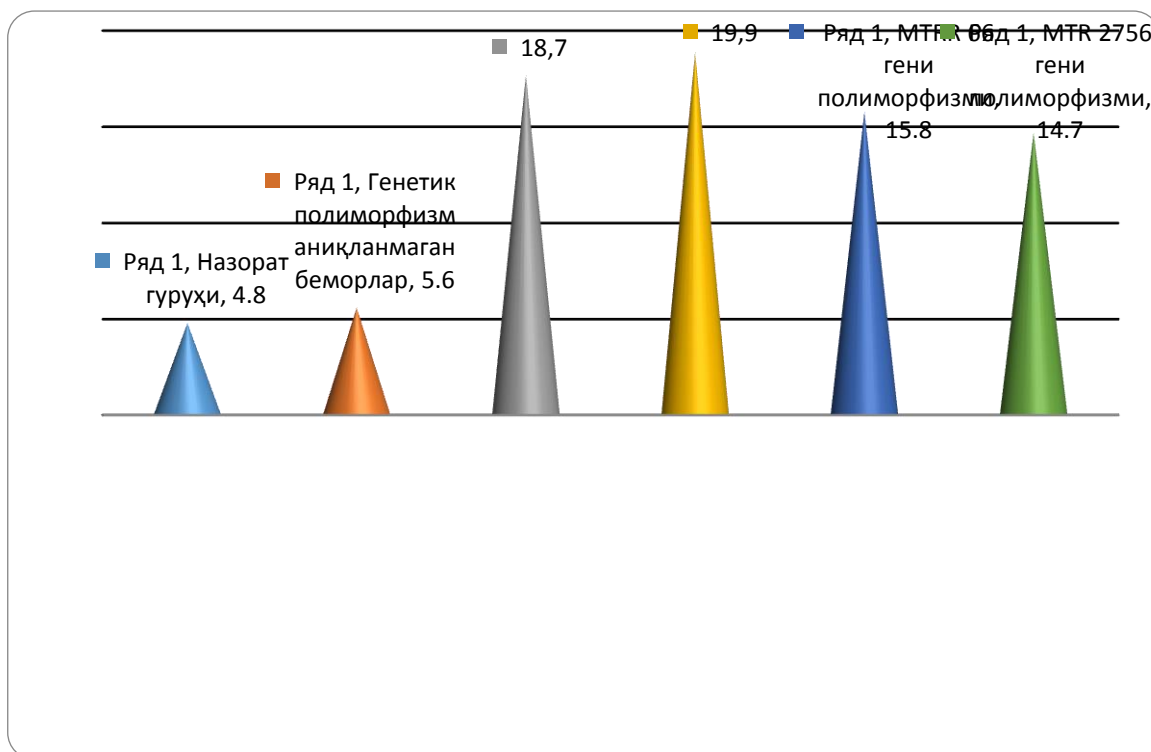
Trombotsitlar adgeziyasi 9:1 nisbatda natriy sitrat bilan aralashtirilgan qonni 350 mkg shisha tola orqali o'tkazish orqali o'rganildi. Trombotsitlar agregatsiyasi 9:1 nisbatda natriy sitrat bilan aralashtirilgan qonni 10-2 va 10-6 nisbatlardagi gemolizat agregatsion test orqali aniqlandi.

AQTV va fibrinogen 4 kanalli BioSystems (Ispaniya) COAX poluavtomat koagulometrida, Human (Germaniya) reagentlari yordamida aniqlandi.

Tadqiqot natijalari. Klinik tadqiqotda 60 ta koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlar qonida trombofiliya genlari tekshirildi. 1-guruhdagi 15 ta (25%) bemorda o'tkazilgan genetik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, engil darajali barcha bemorlarda MTHFR 1298, MTHFR 677, MTRR 66 va MTR 2756 genlarining polimorfizmi kuzatilmadi. Bu bemorlarda gomotsistein miqdori $5,2 \pm 0,4$ mkmol/l ni tashkil etdi. Nazorat guruhida esa gomotsistein miqdori $4,8 \pm 0,7$ mkmol/l bo'ldi.

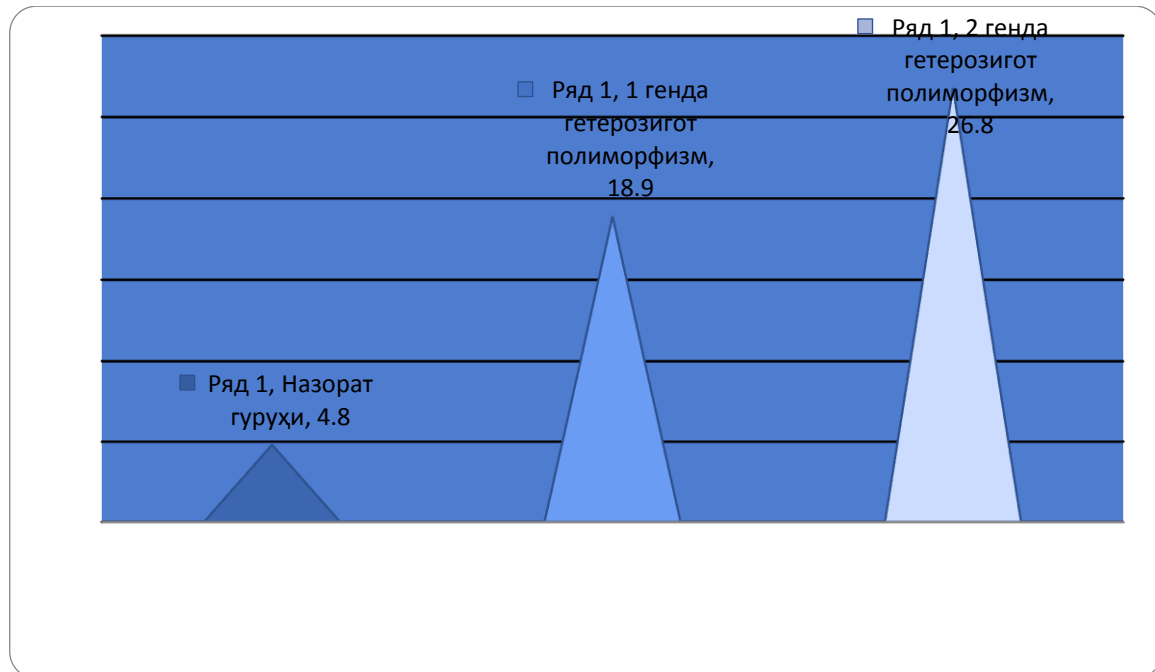
2-guruhdagi o'rta og'ir darajali 20 ta (33%) bemor natijalarini taxlil qilish shuni ko'rsatdiki, MTHFR 1298 genida 2 ta bemorda geterozigot polimorfizm, MTHFR 677 genida 1 ta bemorda geterozigot polimorfizm, MTRR 66 va MTR 2756 genlarida 2 ta bemorda geterozigot polimorfizm aniqlandi. Bu bemorlarda gomotsistein miqdorini tekshirish shuni ko'rsatdiki, trombofiliya genlari mutatsiyasi aniqlanmagan bemorlarda ko'rsatkich me'yoriy darajadan oshmagan bo'lsa, genlar polimorfizmi kuzatilgan bemorlarda gomotsistein miqdori ishonchli darajada yuqori bo'ldi. Genetik polimorfizm bo'lmagan bemorlarda gomotsistein miqdori $5,6 \pm 0,5$ mkmol/l, MTHFR 1298 geni polimorfizmi aniqlangan bemorlarda $18,7 \pm 1,9$ mkmol/l***, MTHFR 677 geni polimorfizmi kuzatilganda $19,9 \pm 2,1$ mkmol/l***, MTRR 66 va MTR 2756 genlari polimorfizmida mos ravishda $15,8 \pm 1,4$ *** va $14,7 \pm 1,2$ *** mkmol/l ni tashkil etdi (1-rasm).

3-guruh 11 ta bemorlarida geterozigot polimorfizm kuzatildi. Jumladan, 1 ta gen bo'yicha 7 ta bemorda geterozigot polimorfizm aniqlandi: MTHFR 1298 geni polimorfizmi 2 ta bemorda, MTHFR 677 geni polimorfizmi 3 ta bemorda, MTRR 66 geni polimorfizmi 1 ta bemorda, MTR 2756 geni polimorfizmi 1 ta bemorda aniqlandi. 4 bemorda 2 ta gen bo'yicha polimorfizm aniqlandi: MTHFR 1298 va MTRR 66 genlari polimorfizmi 2 ta bemorda, MTHFR 677 va MTR 2756 genlari polimorfizmi 1 ta bemorda, MTHFR 677 va MTRR 66 genlari polimorfizmi 1 ta bemorda kuzatildi.



1-rasm. 2 guruh bemorlarida gomotsistein miqdori, mkmol/l.

Mazkur guruh bemorlarida gomotsisteinni aniqlash shuni ko'rsatdiki, gomotsistein miqdori, genlardagi polimorfizm soni va turi orasida to'g'ri korrelyasion bog'liqlik mavjud: 1 ta gen polimorfizmiga nisbatan 2 ta genda polimorfizmi kuzatilgan bemorlarda gomotsistein miqdori yuqori bo'lganligi aniqlandi (2-rasm).



2-rasm. 3 guruh bemorlarida gomotsistein miqdori, mkmol/l.

Jadvaldan ko'rinib turibdiki, 1 genda polimorfizm kuzatilgan bemorlarda gomotsistein miqdori $18,9 \pm 1,4$ mkmol/l ***, 2 genda polimorfizm bo'lgan bemorlarda gomotsistein miqdori $26,8 \pm 1,9$ mkmol/l *** ni tashkil etdi.

Klinik tadqiqotda tanlab olingan bemorlarda gemostaz barcha bosqichlarining holatini o'rganish uchun trombositlar miqdori, trombositlarning adgeziya va agregatsiya faoliyati, aktiv qisman tromboplastin vaqti (AQTV), fibrinogen va D-dimer miqdori o'rganildi.

Trombosit miqdorini o'rganish shuni ko'rsatdiki, trombofiliya genlarining polimorfizmi trombosit miqdorining ishonchli o'zgarishiga olib kelmadi. 1 guruhda trombositlar miqdori $248 \pm 30 \times 10^9/l$, 2 guruh polimorfizm aniqlanmagan bemorlarda trombositlar miqdori $286 \pm 35 \times 10^9/l$, geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda $305 \pm 40 \times 10^9/l$, 3 guruhda polimorfizm aniqlangan bemorlarda $274 \pm 33 \times 10^9/l$ bo'lganligi aniqlandi. Nazorat guruhida trombositlar soni $256 \pm 39 \times 10^9/l$ bo'ldi.

Trombositlar adgeziyasini o'rganish shuni ko'rsatdiki, barcha guruhlarda trombositlar adgeziya faoliyati oshgan bo'lib, trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlangan guruhlarda esa bu ko'rsatkich keskin baland bo'ldi. 1-guruhda trombositlar adgeziyasi $37 \pm 4,9\%$, 2 guruhda trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanmagan bemorlarda trombositlar adgeziyasi $50 \pm 4,7\%***$, geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda trombositlar adgeziyasi $61,3 \pm 5,2\%***$, 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda trombositlar adgeziyasi $62,2 \pm 5,6\%***$, 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda $69,8 \pm 6,1\%***$ bo'lishi kuzatildi. Nazorat guruxida bu ko'rsatkich $30 \pm 2,9\%$ ni tashkil etdi.

Trombositlar adgeziya faoliyatini taxlil qilish shuni ko'rsatdiki, koronavirus infeksiyasida 1-guruh bemorlarida adgeziya xususiyati 18,9% ga oshdi, 2 guruhda trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanmagan bemorlarda trombositlar adgeziyasi 33,3% ga, geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda esa 71% ga oshdi; 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda trombositlar adgeziyasi 85%, 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda 99,3% ga oshdi.

Xulosa qilib aytish mumkinki, koronavirus infeksiyasida trombositlar adgeziya xususiyati oshgan bo'lib, trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanganda bu ko'rsatkich keskin ko'tariladi.

Trombositlarning ADF bilan indutsirlangan agregatsiya faoliyatini o'rganish ham analogik o'zgarishlarni ko'rsatdi. 1-guruhda trombositlar agregatsiyasi GAT 10^{-2} suyultirishda $14,5 \pm 1,1$ sek, GAT 10^{-6} suyultirishda $29,5 \pm 1,8$ sek, 2 guruhda trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanmagan bemorlarda trombositlar agregatsiyasi GAT 10^{-2} da $12,6 \pm 1,3$ sek*, GAT 10^{-6} da $25,5 \pm 2,0$ sek**, geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda trombositlar agregatsiyasi GAT 10^{-2} da $10,1 \pm 0,9$ sek***, GAT 10^{-6} da $20,4 \pm 2,2$ sek***, 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda GAT 10^{-2} da $9,9 \pm 0,8$ sek***, GAT 10^{-6} da $19,1 \pm 1,6$ sek***, 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda GAT 10^{-2} da $8,3 \pm 0,7$ sek***, GAT 10^{-6} da $17,2 \pm 1,5$ sek*** bo'lishi kuzatildi. Nazorat guruxida esa trombositlar agregatsiyasi GAT 10^{-2} da $16 \pm 0,9$ sek, GAT 10^{-6} da $33 \pm 1,1$ sekundni tashkil etdi.

Trombositlarning agregatsiya faoliyatini taxlil qilish natijarida aniqlanishicha, 1-guruhda trombositlar agregatsiyasi 11-15%, 2 guruhda trombofiliya genlarida o'zgarish aniqlanmagan bemorlarda trombositlar agregatsiyasi 20-22%, trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanganda 33-39%, 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda trombositlar agregatsiyasi 45-46%, 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda 52- 53% ga oshishi kuzatildi.

Koagulyasion gemostaz 1-bosqichini ifodalovchi AQTV o'rganish natijasida ushbu ko'rsatkich barcha guruhlarda qisqarganligi aniqlandi. 1-guruhda AQTV $27,5 \pm 1,3$ sek, 2 guruhda trombofiliya genlari mutatsiyasi aniqlanmagan bemorlarda $22,4 \pm 1,5$ sek*, geterozigot polimorfizm aniqlanganda $20,1 \pm 1,6$ sek**, 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda $19,6 \pm 1,5$ sek**, 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda $17,8 \pm 1,4$ sek*** bo'lishi kuzatildi. Nazorat guruxida bu ko'rsatkich $30 \pm 2,8$ sekundni tashkil etdi.

AQTVni taxlil qilishda ma'lum bo'ldiki, 1-guruhda AQTV 6% ga, 2 guruhda trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanmagan bemorlarda trombositlar agregatsiyasi 10,4% ga, polimorfizm aniqlanganda 19,3% ga, 3 guruh 1 ta genda polimorfizm aniqlangan bemorlarda 21,6% ga, 2 ta genda polimorfizm aniqlanganda 43,2% ga qisqarishi kuzatildi. Bu esa giperkoagulyasion o'zgarishlardan dalolat beradi.

Qon ivish 1-omili bo'lgan fibrinogen miqdori koronavirus infeksiyasida yuqori bo'ladi, trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanganda esa bo' ko'rsatkich keskin oshib ketadi. 1-guruhda fibrinogen miqdori $4,55 \pm 0,32$ g/l*, 2 guruhda trombofiliya genlari patologiyasi aniqlanmagan bemorlarda $4,88 \pm 0,38$ g/l**, trombofiliya genlari geterozigot polimorfizm aniqlanganda $5,33 \pm 0,4$ g/l***, 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda $5,98 \pm 0,5$ g/l***, 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda $6,42 \pm 0,5$ g/l*** bo'lishi kuzatildi. Nazorat guruxida bu ko'rsatkich $3,53 \pm 0,2$ g/l ni tashkil etdi.

Fibrinogen o'zgarishlarini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, 1-guruhda fibrinogen 13,7%, 2 guruhda trombofiliya genlari polimorfizmi bo'lmagan bemorlarda 22,0%, geterozigot polimorfizm aniqlanganda 33,3%, 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda 49,5%, 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda 60,5% ga oshganligi kuzatildi.

D-dimer tromb parchalanish maxsuloti bo'lib, koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan va trombofiliya genlari polimorfizmi mavjud bo'lgan bemorlarda keskin oshib ketganligi kuzatildi. 1-guruhda D dimer miqdori 180 ± 22 ng/ml, 2 guruhda trombofiliya genlari polimorfizmi bo'lmagan bemorlarda 260 ± 28 ng/ml**, geterozigot polimorfizm aniqlanganda 320 ± 31 ng/ml***, 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlangan bemorlarda 350 ± 33 ng/ml***, 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda 480 ± 38 ng/ml*** bo'lishi kuzatildi. Nazorat guruxida bu ko'rsatkich 154 ± 12 ng/ml ni tashkil etdi.

D dimer miqdorini o'rganish shuni ko'rsatdiki, 1-guruhda D dimer miqdori normada bo'lsa, 2 guruh trombofiliya genlari polimorfizmi bo'lmagan bemorlarda 2,3% ga, trombofiliya genlari geterozigot

polimorfizmi aniqlanganda 31,7% ga, 3 guruh 1 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda 44,0% ga oshgan. 3 guruh 2 ta genda geterozigot polimorfizm aniqlanganda D dimer deyarli 2 barobar oshganligi kuzatildi.

Xulosa.

- 1-guruhda trombofiliya genlarining polimorfizmi kuzatilmadi, 2-guruhda 5 ta bemorlarda, 3-guruhda esa 11 ta bemorda trombofiliya genlarining geterozigot polimorfizmi aniqlandi. Trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlangan bemorlarda gomotsistein miqdori yuqori ekanligi aniqlandi.
2. Trombofiliya genlarining polimorfizmi trombosit miqdorining ishonchli o'zgarishiga olib kelmadi, biroq koronavirus infeksiyasida trombositlar adgeziya faoliyatini trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanmagan bemorlarda 18,9-33,3% ga oshishi, geterozigot polimorfizm aniqlanganda 85-99% gacha oshishi kuzatildi.
3. Trombositlar agregatsiyasi trombofiliya genlarida o'zgarish aniqlanmagan bemorlarda 20-22% gacha, geterozigot polimorfizm aniqlanganda esa 45-53% ga oshishi kuzatildi.
4. Koagulyasion gemostazni ifodalovchi AQTIV trombofiliya genlari polimorfizmi aniqlanmagan bemorlarda $22,4 \pm 1,5$ sek* gacha, geterozigot polimorfizm aniqlanganda $20,1 - 17,8 \pm 1,2$ sek gacha qisqarishi kuzatildi.
5. Fibrinogen miqdori trombofiliya genlari patologiyasi aniqlanmagan bemorlarda 22,0% gacha, geterozigot polimorfizm aniqlanganda 33,3 – 60,5% gacha oshishi kuzatildi. D-dimer trombofiliya genlari polimorfizmi bo'lmagan bemorlarda 2,3% gacha, geterozigot polimorfizm aniqlanganda 2 barobargacha oshishi kuzatildi.
6. Xulosa qilib aytganda, gemostaz tizimini o'rganish shuni ko'rsatdiki, trombofiliya genlarining polimorfizmi aniqlangan guruhlarda kuchli giperkoagulyasiya xolati aniqlandi.

Adabiyotlar.

1. Абдуганиева Е.А., Ливерко И.В. Полиморфизмы ARG506GLN гена F5, G20210A гена F2, GLU429ALA гена MTHFR, ASP919GLY гена MTR генов тромбофилий - как предикторы тромботических осложнений при хронической обструктивной болезни легких //Журнал кардиореспираторных исследований/Journal of cardiorespiratory research. – 2021. - №3. – С. 35-39.
2. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Муминов О.А. Частота тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией //Назарий ва клиник тиббиёт. - 2021, - №5 – Б. 146-149.
3. Бухтияров И.В., Горблянский Ю.Ю. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации.– М. : АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2021. – 132 с.
4. Голдобин В.В. Атеротромботический инсульт: клинические показатели и параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов в остром периоде // Саратовский научно-медицинский журнал.—2012.—Т.8.—№4.—С.954–957.
5. Гречанина Е.Я., Лесовой В.Н., Мясоедов В.В., Гречанина Ю.Б., Гусар В.А. Закономерная связь между развитием некоторых эпигенетических болезней и нарушением метилирования ДНК вследствие дефицита ферментов фолатного цикла // Ультразвуковая перинатальна диагностика. - 2010. - №29. - С.27–59.
6. Деревянчук Е.Г., Александрова А.А., Рымашевский А.Н. Роль гомоцистеина и фолиевой кислоты в развитии гестоза на поздних этапах //Валеология. - 2011. - №3. - С.63–66.
7. Доброхотова Ю.Э., Ли А.Д., Джобава Э.М. Вопросы патогенеза и терапии тромбофилических состояний у беременных с тромботическими осложнениями невынашиванием беременности //Гинекология. - 2006.- Т.8, №3. - С.16–23.

8. Иноятowa Ф.Х., Бабаджанова Ш.А., Курбонова Н.Н., Курбонова З.Ч. Гемостаз: основные принципы функционирования, методы оценки, патофизиологические аспекты: методическое пособие. – 2014. – Ташкент, 2014. – 43 с.
9. Иноятowa Ф.Х., Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. COVID-19 билан касалланган ўзбек беморларида гемостазни бузилиш даражаси ва MTHFR гени rs1801133 ва rs1801131 полиморфизмлари ўртасида боғлиқлик // Pedagog. -2021. - №3. –Б. 564-579.
10. Иноятowa Ф.Х., Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. COVID-19 билан касалланган ўзбек беморларида касалликнинг оғирлик даражаси ва гомоцистеин концентрациясига MTR гени rs1805087, MTRR гени rs1801394 полиморфизмларининг боғлиқлиги // O'zbekistonda fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali. – 2022. - №13. –Б. 208-227.
11. Зотова И.В.и др. Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы //Атеротромбоз.—2013.—№1.—С.21–32.
12. КохановаД.А., ДубоваЕ.А., КуваковаА.Р. Применение препаратов фолиевой кислоты для предотвращения дефектов развития нервной трубки плода //Новая наука: Опыт, традиции, инновации. - 2017. - №1-3(123).- С.57–60.
13. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Муминов О.А. Лабораторный мониторинг патологии коагуляционного гемостаза у больных COVID-19 //Назарий ва клиник тиббиёт. – 2021. - №5. – Б. 149-151.
14. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Миразимов Д.Б., Муминов О.А. Характеристика функции тромбоцитов при COVID-19 // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2021. -№1. – Б. 34-36.
15. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида гемостаз патологиясини лаборатор ташхислаш ва даволаш: услубий тавсиянома. Тошкент, 2022. Б. 14-16.
16. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Гиперкоагуляцион синдромда тромбофилия генлари полиморфизмининг аҳамияти // Тиббиётда янги кун. – 2022. - №1 (39). – Б. 96-100.
17. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Оценка эффективности антиагрегантной терапии при коронавирусной инфекции // Pedagogical sciences and teaching methods. - №17. – С. 120-122.
18. Курбонова З.Ч., Муминов О.А. Коронавирус инфекцияси клиник хусусиятлари // Назарий ва клиник тиббиёт. – 2022. - №5. – С. 87-89 7.
19. Курбонова З.Ч., Муминов О.А. COVID-19 этиологияси ва патогенези тўғрисидаги замонавий талқин (адабиётлар шарҳи) // Назарий ва клиник тиббиёт. – 2021. - №5. – Б. 84-86.
20. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Диагностика и лечение приобретенной тромбоцитопатии: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – 21 с.
21. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида тромбофилия генлари полиморфизмини лаборатор ташхислаш: услубий тавсиянома. Тошкент, 2022. 20 б.
22. Львова О.А. и др. Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста //Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. — 2013. — №25. — С.50–55.
23. Момот А.П. Состояние тромботической готовности—возможности современной диагностики и перспективы //Медицинский алфавит. Современная лаборатория.—2013.— №1.—С.20–23.
24. Момот А.П. Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии //Сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием. — 2014.
25. Мяндина Г.И. Полиморфизмы генов ITGB3 и протромбина среди пациентов с дислипидемиями, страдающих гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца //Здоровье и образование в XXI веке. — 2014. — Т.16. — №4. — С.56–59.

26. Овсянникова А.Н. и др. Клинико-генетическая характеристика больных ишемическим инсультом молодого и среднего возраста //Ульяновский медико-биологический журнал. — 2016. — №3. — С.48–58.
27. Селиванов Е.А., Бессмельцев С.С., Капустин С.И. Молекулярная диагностика наследственных тромбофилий как основа персонализированной терапии тромбоэмболических заболеваний //Современные медицинские технологии.—2011.—№6.—С.25-27.
28. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура галлотипов локуса MTHFR в якутской популяции //Якутский медицинский журнал. - 2009. - №2(26). - С.40–42.
29. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатного цикла и болезни человека //Вестник Ивановской медицинской академии. - 2006. - Т.11, №1-2. - С.77–82.
30. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К., Курбонова З.Ч. Полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов сахарным диабетом с диабетической нефропатией // Scientific collection «Interconf». – 2021. - № 90. – P. 400-405.
31. Ding .R, Lin S., Chen D. The association of cystathionine β synthase (CBS) T833 C polymorphism and the risk of stroke: a meta-analysis //JNeuroSci. – 2012. – V.312(1-2). – P.26-30.
32. Douketis J.D. et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therap. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines //Chest.—2012.—Vol.141(2Suppl).—P.326–350.
33. Inoyatova Feruza Khidoyatovna, Zumrad Chutbayevna Kurbonova, Shaira Agzamovna Babadjanova Relationship between MTHFR gene rs1801133 and rs1801131 polymorphisms with disease severity of covid-19 and homocystein levels in uzbek patients. *J. Pharm. Negat. Results* 2022, 13, 1879–1888.
34. Harteman J.C. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy //Pediatr.Res.—2013.—№73.—P.80–86.
35. Järemo P., Eriksson-Franzen M., Milovanovic M. Platelets, gender and acute cerebral infarction. //JTranslMed.—2015.—№13.—P.267.
36. Kopyta I. et al. Neonatal arterial ischemic stroke and limb ischemia—clinical course and risk factors analysis //Ginek Pol.—2016.—Vol.87.—№6.—P.473–475.
37. Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A. Pathology Of Vascular-Platelet And Coagulation Hemostasis In Coronavirus Infection (Literature Review) //Eurasian Medical Research Periodical. – 2022. – T. 14. – C. 149-156.
38. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Violations of coagulative hemostasis in patients with liver cirrhosis of the viral etiology //European science review. – 2018. – №. 7-8. – C. 128-130.
39. Kurbonova Z.Ch. Babadjanova Sh.A. Characteristics of Coagulation Hemostasis in Corona Virus Infection // Jundishapur journal of Microbiology. – 2022. - №2 (15). –C. 453-460.
40. Mallick A.A. Childhood arterial ischemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study //Lancet Neurol.—2014.—Vol.13.—№1.—P.35–43.
41. Van Meurs J.B., Pare G., Schwartz S.M. et al. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease //AmJ Clin Nutr.- 2013. - Vol.98(3). – P.668-676.