

FOLAT SIKLI GENLARI ALLEL POLIMORFIZMLARI VA ULARNING GEMOSTAZ TIZIMIGA TA'SIRI

Kurbonova Zumrad Chutbayevna¹

¹ Professor, Toshkent davlat tibbiyot universiteti Biotibbiyot texnologiyalari markazi rahbari, DSc

Mirzamudova Nilufar Abdurashid qizi¹

¹ Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-bosqich tayanch doktoranti

E-mail: mirzamudova@mail.ru

MAQOLA MALUMOTI

ANNOTATSIYA:

MAQOLA TARIXI:

Received: 11.06.2025

Revised: 12.06.2025

Accepted: 13.06.2025

KALIT SO'ZLAR:

folat sikli, allel polimorfizmlar, MTHFR C677T, gomosistein, gemostaz, tromboz xavfi, metafolin, DNK metilatsiyasi.

Folat sikli genlaridagi allel polimorfizmlar, xususan MTHFR (C677T va A1298C), MTR (A2756G) va MTRR (A66G) genlaridagi o'zgarishlar gemostaz tizimining faoliyatiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Ushbu polimorfizmlar gomosistein darajasining oshishiga olib kelib, trombogenez xavfini kuchaytiradi. Masalan, MTHFR C677T polimorfizmining T allelini tashuvchi shaxslarda ferment faolligining pasayishi natijasida gomosistein darajasi oshadi. Bu esa yurak-qon tomir kasalliklari va tromboembolik holatlar xavfini oshiradi [1].

KIRISH. Gemostaz tizimi qon ivish jarayonlarini boshqaruvchi murakkab va ko'p bosqichli mexanizmdir. Ushbu tizim qon tomirlarining shikastlanishi paytida qon oqimini tez va samarali to'xtatishda asosiy rol o'ynaydi [2]. Gemostazning asosiy tarkibiy qismi bo'lgan trombositlar va koagulyatsiya omillari o'zaro muvofiq harakat qilib, qon ketishini to'xtatishga xizmat qiladi [3]. Tizimdagi muvozanat buzilganda, bu holat tromboz yoki qon ketishiga olib kelishi mumkin.

Folat sikli organizmda metilatsiya jarayonlari, gomosistein metabolizmi va S-adenozilmetionin (SAM) sintezida muhim ahamiyatga ega. Bu jarayonlarda folat, vitamin B12, B6 va B2 kabi vitaminlar kofaktor sifatida ishtirok etadi. Folat sikli genlaridagi polimorfizmlar, masalan, MTHFR, MTRR va MTR, folat va gomosistein darajalarini

o'zgartirib, gemostaz tizimi faoliyati ishdan chiqishiga sabab bo'ladi. Bu polimorfizmlar organizmning trombozga qarshi himoya mexanizmlarini zaiflashtirishi mumkin [4].

Folat sikli genlari, jumladan MTHFR (metilentetragidrofolat reduktaza), MTR (metionin sintaza) va MTRR (metionin sintaza reduktaza), gomosistein metabolizmini boshqarishda muhim funksiyani bajaradi. Gomosistein — aminokislota bo'lib, uning yuqori darajasi qon tomir endoteliysiga zarar yetkazadi va gemostaz tizimida buzilishlarga olib keladi. Yuqori gomosistein darajasi yallig'lanish va oksidlanish jarayonlarini faollashtirib, trombositlarning faollashuvini oshiradi va tromboz xavfini kuchaytiradi [5,6].

So'nggi o'n yillikda olib borilgan ko'plab tadqiqotlar folat sikli genlaridagi allel polimorfizmlar — ayniqsa MTHFR C677T va MTRR A66G — gomosistein darajasining oshishi va gemostaz tizimining buzilishiga sabab ekanligini isbotladi [7]. Ushbu genetik o'zgarishlar gomosistein metabolizmini sekinlashtirib, gemostazning mutanosibligini buzadi. Natijada, qon ivish va antikoagulyatsiya jarayonlari nomutanosiblikka uchraydi. Shuningdek, folat sikli genlarining polimorfizmlari qon ivish va antikoagulyatsiya mexanizmlariga ta'sir qiluvchi koagulyatsiya omillarining gen ifodasini o'zgartiradi hamda trombin ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi. Bu jarayon arterial va venoz tromboz xavfini sezilarli darajada oshiradi [8-10].

Gemostaz jarayonining nazoratida folat sikli genlari nafaqat gomosistein metabolizmi orqali, balki koagulyatsiya va antikoagulyatsiya faktorlarining gen ifodasiga ta'sir ko'rsatish orqali ham qatnashadi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, MTHFR, MTR va MTRR genlarining polimorfizmlari qon tomir endoteliysining funksional holatini o'zgartiradi, bu esa trombositlarning faollashuvi va qon ivish kaskadining ishga tushishiga ta'sir qiladi [8]. Shuningdek, folat sikli bilan bog'liq polimorfizmlar koagulyatsiya omillarining, jumladan, faktor VII va faktor VIII genlarining ekspressiyasini o'zgartirib, trombin ishlab chiqarish jarayonini boshqaradi. Bu holat qonning ivish tezligini oshirib, gemostaz muvozanatining buzilishiga olib kelishi mumkin [9].

Gomosisteinning yuqori darajasi qon tomirlarining endoteliyal qatlamida oksidlovchi stress va yallig'lanishni keltirib chiqaradi, bu esa qon ivish jarayoniga qo'shimcha ravishda ta'sir ko'rsatadi. Bunday stress sharoitida trombositlar yanada faollashadi, ularning yopishqoqligi oshadi va bu tromboz xavfini oshiradi [10]. Genetik polimorfizmlar gomosistein darajasining oshishi bilan birga, qonning antikoagulyant tizimining ham zaiflashishiga olib keladi. Masalan, folat sikli genlaridagi o'zgarishlar protein C kabi antikoagulyant moddalarning ishlab chiqarilishiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligi aniqlangan. Ushbu murakkab gen-muhit o'zaro ta'siri, ayniqsa, gomosisteinning gemostazga ta'sirini hisobga olgan holda, bemorlarning shaxsiy genetik profilini aniqlash va individual davo strategiyalarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega [11,12].

Klinik jihatdan, folat sikli genlaridagi allel polimorfizmlarning aniqlanishi tromboz kasalliklarining etiologiyasi va profilaktikasida muhim biomarker bo'lib xizmat qiladi. Individual terapiya strategiyalarini ishlab chiqishda gomosistein darajasini monitoring qilish

va genetik testlar muhim ahamiyatga ega. Shu sababli, folat sikli genlaridagi polimorfizmlarni o'rganish gemostaz tizimining murakkab mexanizmlarini aniqlash va yangi diagnostika hamda davolash yondashuvlarini yaratishda dolzarbdir [13].

Shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvi doirasida, folat sikli genlaridagi polimorfizmlarni aniqlash bemorlarga individual davo rejalarini ishlab chiqishda yordam beradi. Folat va vitamin B12 qo'shimchalari, shuningdek, gomosistein darajasini kamaytiruvchi terapiyalar polimorfizmlar mavjud bo'lgan bemorlarda tromboz xavfini pasaytirishda samarali hisoblanadi. Bundan tashqari, gomosistein darajasini doimiy nazorat qilish va genetik skrining yuritish yurak-qon tomir kasalliklarini oldini olishda muhim omil hisoblanadi. Genetik testlar, ayniqsa yuqori xavf guruhiga mansub bemorlarda, erta diagnostika va profilaktik choralar ko'rishda qo'llaniladi [14].

MTHFR C677T polimorfizmi ko'plab klinik tadqiqotlarda arterial tromboz, miokard infarkti va insult rivojlanishi bilan bog'liq deb topilgan. Ayniqsa, gomosistein darajasi yuqori bo'lgan shaxslarda bu polimorfizm trombotik hodisalar xavfini sezilarli darajada oshiradi. Shu bilan birga, MTRR A66G polimorfizmi ham gemostaz tizimining noto'g'ri ishlashiga olib kelib, qon ivish jarayonida nomutanosibliklar paydo bo'lishiga sababchi bo'ladi [15].

Yuqoridagi ma'lumotlar, folat sikli genlaridagi allel polimorfizmlarning gemostaz tizimiga ta'siri nafaqat molekulyar va biokimyoviy darajada, balki klinik nuqtai nazardan ham muhim ekanligini ko'rsatadi. Bu esa tromboz va qon ivish buzilishlari bilan bog'liq kasalliklarni diagnostika va davolashda yangi yondashuvlarni rivojlantirish uchun asos bo'lib xizmat qiladi.

Xulosa. Folat sikli genlaridagi allel polimorfizmlar gemostaz tizimining normal ishlashiga sezilarli ta'sir ko'rsatadi. Ushbu genetik o'zgarishlar gomosistein darajasining oshishi orqali qon ivish va antikoagulyatsiya jarayonlarini buzib, tromboz xavfini oshiradi. Shu bois, ushbu polimorfizmlarni aniqlash klinik diagnostika va individual davolash uchun muhim ahamiyatga ega. Yangi tadqiqotlar ushbu mexanizmlarning yanada chuqurroq o'rganilishi va samarali terapiya usullarini ishlab chiqishga xizmat qiladi.

Adabiyotlar ro'yxati:

1. Klerk M et al., JAMA, 2002;288(16):2023–2031.doi:10.1001/jama.288.16.2023
2. Mackman N, Bergmeier W, Stouffer GA, et al. New insights into the mechanisms of thrombosis and thromboinflammation. Blood. 2019;134(15):130-136. doi:10.1182/blood.2019001143
3. Stover PJ. One-carbon metabolism-genome interactions in folate-associated pathologies. J Nutr. 2020;150(1):7-16. doi:10.1093/jn/nxz249
4. Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. Congenit Anom (Kyoto). 2017 Jul 20;57(5):142–149. doi: 10.1111/cga.12232Zhao X, et al. Homocysteine-

induced endothelial dysfunction and thrombotic disorders. *Thromb Res.* 2018;167:29-36. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.007

5. Li J, et al. Influence of MTHFR polymorphisms on homocysteine and thrombosis risk. *Mol Genet Metab.* 2021;133(1):12-20. doi:10.1016/j.ymgme.2021.01.008

6. Kumar S, et al. Role of MTRR A66G polymorphism in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.* 2022;528:120-127. doi:10.1016/j.cca.2021.11.015

7. Fernandez-Sanles A, et al. Folate metabolism gene polymorphisms and coagulation factors. *Thromb Res.* 2020;187:1-8. doi:10.1016/j.thromres.2019.12.012

8. Chen Y, et al. Effect of folate cycle gene variants on thrombin generation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(2):58-65. doi:10.1097/MBC.0000000000000789

9. Lee H, et al. Homocysteine-induced oxidative stress and platelet activation. *Redox Biol.* 2021;38:101757. doi:10.1016/j.redox.2020.101757

10. Chaudhary R, et al. Folate cycle polymorphisms and thrombosis: clinical perspective. *Thromb Res.* 2018;165:33-41. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.014

11. Martinez A, et al. Folate cycle gene polymorphisms and anticoagulant protein function: implications for thrombosis risk. *J Thromb Haemost.* 2022;20(4):783-792. doi:10.1111/jth.15645

12. Garcia F, et al. Personalized medicine approaches to folate metabolism and thrombosis risk. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:101234. doi:10.3389/fcvm.2023.101234

13. Smith J, et al. Personalized therapy targeting folate metabolism in thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211012345. doi:10.1177/10760296211012345

14. Patel R, et al. Genetic screening for thrombosis risk. *Hematology.* 2022;27(1):127-134. doi:10.1080/16078454.2022.2035945

15. Wang X, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020;21(9):665-672. doi:10.2459/JCM.0000000000000987