



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

12 (74) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

12 (74)

2024

ноябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

✓ Резюме

COVID-19 пандемияси касалликнинг ўткир кечиши ва постковид асоратлари бўлган беморларни бошқариш учун глобал муаммо ҳисобланади. COVID-19 фонида кўпинча “цитокин бўрони”, гемостаз бузилиши ва оғир васкулит билан кечадиган тизимли яллиғланишнинг ривожланиши кузатилади. Янги далиллар шуни кўрсатадики, липид метаболизмининг бузилиши ушбу асоратларнинг ривожланишига ёрдам беради. Ушбу шарҳда COVID-19 фонида дислипидемия билан боғлиқ потенциал механизмлар ҳақидаги сўнгги маълумотлар умумлаштирилди. Хусусан, COVID-19 да юқори зичликдаги липопротеинлар (ЮЗЛ) миқдори ва таркибини ўзгартириш ЮЗЛнинг яллиғланишига қарши ва антиоксидант таъсирини сезиларли даражада сусайтириши ва ўпкада яллиғланишни кучайтириши мумкинлиги тахмин қилинган. Бундан ташқари, оксидланган фосфолипидлар ва ёғ кислоталари бўлган липопротеинлар тузма иммунитетнинг скавенджер-рецепторлари (“тозаловчи рецепторлар”) юқори фаоллиги туфайли органларнинг вирусли шикастланишига олиб келиши мумкинлиги тахмин қилинган.

Калит сўзлар: COVID-19, дислипидемия, цитокин бўрони, васкулит.

COVID-19 И ДИСЛИПИДЕМИЯ

✓ Резюме

Пандемия COVID-19 представляет собой глобальную проблему как ведения пациентов с острым течением заболевания, так и постковидными осложнениями. На фоне COVID-19 нередко наблюдается развитие системного воспаления, сопровождающегося «цитокиновым штормом», нарушениями гемостаза и тяжелым васкулитом. Новые данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции липидного обмена может способствовать развитию этих осложнений. В данном обзоре были обобщены новейшие сведения о потенциальных механизмах, связанных с дислипидемией на фоне COVID-19. В частности, было выдвинуто предположение, что изменение количества и состава липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при COVID-19, может значительно ослабить противовоспалительные и антиоксидантные эффекты ЛПВП и способствовать воспалению в легких. Кроме того, была высказана гипотеза, что липопротеины с окисленными фосфолипидами и жирными кислотами могут приводить к вирусному повреждению органов за счет гиперактивации скавенджер-рецепторов («рецепторов-мусорщиков») врожденного иммунитета.

Ключевые слова: COVID-19, дислипидемия, цитокиновый шторм, васкулит.

COVID-19 AND DYSLIPIDEMIA

✓ **Resume**

The COVID-19 pandemic is a global problem for both the management of patients with acute disease and post-cystic complications. Against the background of COVID-19, the development of systemic inflammation is often observed, accompanied by a "cytokine storm", hemostasis disorders and severe vasculitis. New evidence suggests that impaired regulation of lipid metabolism may contribute to the development of these complications. This review summarizes the latest information on the potential mechanisms associated with dyslipidemia against the background of COVID-19. In particular, it has been suggested that changes in the amount and composition of high-density lipoproteins (HDL) in COVID-19 may significantly weaken the anti-inflammatory and antioxidant effects of HDL and contribute to inflammation in the lungs. In addition, it has been hypothesized that lipoproteins with oxidized phospholipids and fatty acids can lead to viral organ damage due to hyperactivation of scavenger receptors ("scavenger receptors") of innate immunity.

Keywords: COVID-19, dyslipidemia, cytokine storm, vasculitis.

Долзарблиги

COVID-19 нинг клиник кўринишлари симптомсиз кечишдан оғир пневмонияга қадар ўзгариб туради, бу ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) ва кардиоген шокка олиб келади, айниқса сурункали касалликларга чалинган кекса беморларда [1, 2]. Қариш ёки сурункали тизимли метаболик касалликлар фонида орттирилган иммунитетни тартибга солишнинг бузилиши вирусли инфекцияларга чидамлилигининг пасайишига олиб келиши мумкин [3]. Гиперлипидемия ва гипергликемия иммунитет реакциясини камайтириши ва юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) хавфини оширадиган доимий сурункали яллиғланишга олиб келиши мумкинлиги маълум [4, 5]. Бундан ташқари, вирусли инфекциядан келиб чиққан ўткир яллиғланишда метаболик эҳтиёжларнинг ошиши миокарднинг кислород билан тўйинишининг пасайишига, ишемик шикастланишга ва тромботик асоратлар билан қон томир дисфункциясига олиб келади [4]. Шундай қилиб, анъанавий ЮҚТК хавф омиллари COVID-19 инфекциясидан касалланиш ва ўлимга сезиларли ҳисса қўшиши аниқ.

COVID-19 да липопротеинларнинг ўзгариши

Плазма липидлари ва липопротеинларини назорат қилиш юрак-қон томир касалликлари хавфини бошқаришда замонавий ёндашувнинг муҳим қисмидир. ЮЗЛнинг паст даражаси ЮҚТКнинг пайдо бўлиши ва ривожланишини башорат қилади [6, 7] ва барча сабабларга кўра ўлим хавфининг ортиши, шунингдек, ҳатто статинли беморларда ҳам ўлимга олиб келмайдиган миокард инфаркти пайдо бўлиши учун биомаркер бўлиб хизмат қилади [8]. ЮЗЛ нинг энг кўп ўрганилган вазифаси холестеринни (ХС) тўқималардан жигарга қайтаришдир [9]. ЮЗЛ зарралари ХСдаги функциясидан ташқари, иммунитет тизимини модуляция қилиш ва юқумли касалликларга қарши курашда иштирок этадиган бир қатор бошқа хусусиятларга эга. Хусусан, ЮЗЛП зарралари сепсисда иммунитет тизимининг ҳаддан ташқари фаоллашувига воситачилик қилувчи патогенлар билан боғлиқ липидларни (масалан, липополисахарид, липотейхоевая кислота) боғлаш ва зарарсизлантириш хусусиятига эга. ЮЗЛ зарралари иммуномодуляцион, антиромботик ва антиоксидант таъсирга ҳам эга [10]. Масалан, ЮЗЛ даражаси баъзи аутоиммун касалликларнинг частотасига тесқари пропорционал эканлиги кўрсатилган [11].

ЮЗЛ турли ўлчамдаги ва аполипопротеин таркибидаги бир хил заррачалар тўпламидир. АроА-I - ЮЗЛ таркибидаги асосий оксил бўлиб, у ЮЗЛ заррачасига кўпроқ тайинланади, АроЕ каби бошқа аполипопротеинлар эса ўзига хос ЮЗЛ кенжа турлари билан боғлиқ. ЮЗЛ ва уяли ташувчилар (масалан, ABCA1, ABCG1 ва SR- BI) баъзи дискоид (олдиндан бета) шаклларида АроА-I-чорасиз липидлар ўртасидаги ўзаро асосан сабаб уяли холестерин транспортидир.

COVID-19 вируси S оксиллари орқали ангиотензинга айлантирувчи фермент 2 (ААФ2) билан боғланади, бу унинг ҳужайрага киришини оsonлаштиради, сўнгра алвеолар макрофаглар томонидан шикастланади. Тўқималар микро муҳити макрофаглар, нейтрофиллар ва Т ҳужайраларини жалб қилишга ёрдам берадиган яллиғланиш чақирувчи цитокинлар ва хемокинларни (ИЛ-6, MCP1 ва MIP) чиқаради. Ҳужайраларнинг бу фаоллашиши PGE2, TXB2, LTB4 ва LXA4 каби эйкозаноидларнинг кейинги тўпланиши билан назоратсиз яллиғланиш ва иммун реакцияларининг регуляциясига олиб келади. Доимий яллиғланиш ЮЗЛ билан боғлиқ аполипопротеинларни модуляция қилиш билан яқунланади, масалан, аполипопротеин а-I (АпоА-I) даражасини пасайтириш, АпоЕ ва зардобдаги амилоид оксили А даражасини ошириш,

бу ЮЗЛнинг яллиғланишга қарши, антиоксидант ва иммуномодуляцион функцияларига салбий таъсир қилади. Антиоксидант тизимдаги номуносивлик, шунингдек, хужайра ичидаги лептинга ўхшаш ХС паст зичликдаги липопротеидлар (ПЗЛ) рецепторлари (LOX-1) орқали ХС ПЗЛ модификациясини келтириб чиқаради. LOX-1 нинг қон зардобда эрийдиган хужайрадан ташқари қисми (sLOX-1) оксидланган липидлар ва айланма макрофаглар ўртасидаги ўзаро таъсирни янада рағбатлантиради, натижада ИЛ-6, ИЛ-10 ва ўсма некрози омили α (ЎНО- α) каби яллиғланиш чақирувчи цитокинлар ажралиб чиқади. ЮЗЛда параоксоназа 1 (PON1) функциясининг бузилиши ва ҳаддан ташқари яллиғланиш реакцияси липидларнинг кейинги оксидланишига олиб келади. ХС ПЗЛ ва ХС ЮЗЛ нинг ҳаддан ташқари шаклланиши липопротеин транспортининг ўзгаришига ва макрофагларда АпоА-I нинг аденозин трифосфат билан боғловчи А1 (ABCA1) ташувчиси билан етарли даражада ўзаро таъсири ва лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ) холестериннинг эстерификациясининг пасайиши билан тавсифланган холестеринни тескари ташиш йўлининг (RCT) бузилишига олиб келади (чапда кўрсатилган). Бу холестерин эстерларининг жигарга қайтишини тўғридан-тўғри жигар скавенгер рецепторлари-Б1 (SR-B1) билан ўзаро таъсирдан кейин ёки холестерин эфир ташувчиси оқсил (СЕТР) томонидан ЮЗЛ га ўтказилгандан ва жигар рецепторлари ПЗЛ (ПЗЛ-Р) томонидан сўриланидан кейин пасайишига олиб келади. ЮЗЛ да АроЕ ва АроС-III нинг паст даражалари липопротеин липаза (LPL) фаоллигининг пасайишига олиб келади, бу эса ўз навбатида ПЗЛ ва ТГ тўпланишига олиб келади.

Аполипопротеин А-I (АпоА-I) ва аполипопротеин М (АпоМ) каби ЮЗЛ билан боғлиқ аполипопротеинлар макрофаглардаги Toll-га ўхшаш рецепторлар (TLR) каби иммун хужайра рецепторларига бой хужайра мембраналарида липид рафтлари («рафтлар») билан ўзаро таъсир қилади [12] ва т-хужайра рецепторлар [13] ва иммунитет реакциясини модуляция қилади. Шуниси эътиборга лойиқки, эрта ва кейинги адабиётларда ЮЗЛ ва юқумли касаллик учун касалхонага ётқириш хавфи ўртасида тескари алоқа мавжуд [14]. Шунингдек, грипп [15] ва ОИВ инфекцияси [16] даврида ҳдлнинг яллиғланишга қарши ва антиоксидант хусусиятлари сезиларли даражада камайиши маълум. Дарҳақиқат, ОИВ билан касалланган беморларда ЮЗЛ ва ПЗЛ даражасининг пастлиги аниқланган, улар даволанишдан кейин кўтарилган [12]. COVID-19 контекстида яқинда умумий холестерин (ХС), ЮЗЛ-С ва ПЗЛ-С нинг паст даражалари касалликнинг оғирлиги ва ўлим даражаси билан боғлиқлиги ҳақида хабар берилган [17, 18]. Инфекция ва яллиғланиш пайтида қон плазмасидаги триглицеридларнинг кўпайиши ҳам таниқли ҳодисадир [14, 19].

Яллиғланишнинг кучайиши ЮЗЛ функциясини камайтирадиган механизмлар аниқ аниқланмаган. Илгари яллиғланиш ЮЗЛ аполипопротеинларининг таркибини ўзгартириши кузатилган. Яллиғланиш жигарда аполипопротеин генларининг ифодасини ўзгартириши [20] ва яллиғланишга қарши зардобдаги амилоид оқсил А (ЗАО А) билан боғланишига ёрдам беради, бу эса ўз навбатида ЮЗЛ да АпоА-I даражасини алмаштиради ва камайтиради [21]. Бундан ташқари, ўткир яллиғланиш шароитида плазмадаги лецитин холестерин ацилтрансфераза (ПЛХА) даражасининг пасайиши ЮЗЛ функциясини ўзгартириши ва яллиғланиш реакциясини янада бузиши мумкин [22]. Қизиғи шундаки, яқинда ўтказилган тадқиқотда ПЛХА ex vivo таъсирида ЮЗЛ билан боғлиқ ЗАО А миқдорини камайтириши, шу билан бирга ЮЗЛ билан боғлиқ АпоА-I миқдорини ва ЗАО А функциясини ошириши кўрсатилган [23]. Яқинда плазмадаги ЗАО А даражаси COVID-19 кечишининг оғирлигига қараб динамик равишда кўтарилиши кўрсатилди ва ЗАО А COVID-19 кечишининг оғирлиги ва прогнозини баҳолаш учун биомаркер ролини ўйнади [24]. Ушбу натижалар биргаликда COVID-19 беморларида ЮЗЛ таркиби ва функциялари ўзгариб бораётганини ва уларни тиклашга қаратилган аралашувлар ЮЗЛ функциясини яхшилаши ва касаллик юқини камайтириши мумкинлигини кўрсатади.

ЮЗЛ дисфункциясига олиб келадиган бошқа механизмлар АпоА-I нинг яллиғланиш фонида оксидловчи модификациясини ўз ичига олади, бу эса холестеринни қайта транспортини камайтиради [25]. ЭЗЛда мавжуд бўлган антиоксидант фермент бўлган параоксоназа 1 (PON1) яллиғланиш натижасида келиб чиққан оксидловчи стрессда ҳам фаолсизланади [26], бу ЮЗЛ функциясини янада ёмонлаштиради. Амалда, PON1 нинг паст фаоллиги юрак-қон томир касалликлари прогнозларининг ёмонлашиши билан боғлиқ бўлиб, у турли яллиғланиш [27] ва юқумли [28] касалликларда камайиши аниқланди. ИЛ-10, маълум шароитларда яллиғланишга

қарши цитокин вазифасини бажариши мумкин, шунингдек, микропиноцитозни кўпайтириш орқали плазмадаги ЮЗЛ даражасини [44] камайитириши мумкин [29].

ЮЗЛ антиоксидант фаоллигининг бузилиши липидларнинг оксидланишига, хусусан оксидланган ЮЗЛ ҳосил бўлишига олиб келади. Қуйида муҳокама қилинганидек, оксидланган ЮЗЛ ва ПЗЛ оксидланган ПЗЛни олиб ташлаш учун кучли “тозалаш” рецепторлари фаоллаштирувчиси бўлиб, яллиғланишнинг кучайишига ва тўқималарнинг шикастланишининг кучайишига олиб келади.

АроЕ ва COVID - 19

АроА-I дан ташқари, АроЕ ЮЗЛ ва АроВ ўз ичига олган липопротеинлар орасида ҳам учрайди. АроЕ ЮЗЛ рецепторлари оиласидан мембрана липопротеинлари рецепторлари билан боғланиш орқали триглицеридларга бой АроВ ўз ичига олган липопротеинларнинг липопротеинларини тозалаш учун лиганд бўлиб хизмат қилади [30-33]. Энг кенг тарқалган изоформ АроЕ3 бўлиб, кодон 112 да Cys ва кодон 158 да Arg мавжуд. АроЕ2 изоформаси (Arg158Cys) ПЗЛ даражасининг пасайиши билан боғлиқ бўлса, АроЕ4 изоформаси (Cys112Arg) плазма ПЗЛ даражасининг ошиши ва Альцгеймер касаллиги билан боғлиқ [30]. Одамларда АроЕ этишмовчилиги АроВ ўз ичига олган липопротеинларда плазмадаги триглицеридлар ва холестерин миқдорининг ошишига, ЮЗЛ даражасининг пасайишига, кафт-сил ксантомасига ва эрта юрак-қон томир касалликларига олиб келади [34, 35]. Маълумки, нокаутли сичқонларда АроЕ йўқлиги ЮЗЛ даражасининг пастлиги ва ТГ га бой липопротеинларнинг юқори миқдори фонида атерогенезга олиб келади [36]. АроЕ ва фосфолипид ташувчи оксил фаоллигининг ошиши энергия субстратлари ва фосфолипидларнинг тўқималарга этказиб берилишини яхшилайти, бу эса интенсив терапия беморларида хужайра мембранаси гомеостазини сақлашга ёрдам беради [37].

АроВ-липопротеинни хужайраларга этказиб беришдан ташқари, АроЕ қўшимча функцияларга эга. Шундай қилиб, у рецепторларни боғлайдиган домен орқали ПЗЛни оксидланишдан ҳимоя қилиши [56] ва ХҚТ [38] да ҳам иштирок этиши мумкинлиги кўрсатилган. АроЕ ўз ичига олган ЮЗЛ холестериннинг жигардан ташқари хужайралардан чиқишига ёрдам беради [39] ABCA1- и ABCG1 га боғлиқ жараёнлар орқали ва бу механизмга АроС - III мавжудлиги қарши туради [40]. АроЕ, шунингдек, моноцитлар ва макрофаглар томонидан анти-атеросклеротик таъсир билан ифодаланади ва ажралиб чиқади, у ёғ тўқималари, мия, буйраклар ва буйрак усти безлари каби бошқа тўқималарда ҳам мавжуд [30, 41]. Қон томир эндотелий АроЕ ишлаб чиқармаса ҳам, макрофаглар томонидан ушбу оксилнинг маҳаллий ифодаси эндотелийга паракрин таъсир кўрсатади, натижада VCAM-1 ингибирланиши, NO ишлаб чиқаришни рағбатлантириш, эндотелиал фаоллашувни ингибирлаш ва моноцитларнинг эндотелийга ёпишишини камайитириш, АроЕ4 эса бу яллиғланишга қарши таъсирга қарши [30].

Баъзи далиллар шуни кўрсатадики, SARS-CoV-2 дислипидемиясида АроЕ функциясининг этишмаслиги касалликнинг ривожланишига ва асоратларнинг ривожланишига ёрдам беради. Шуниси эътиборга лойиқки, АроЕ ўпка макрофаглари ва алвеоляр эпителия хужайраларида (I ва II тип) ифодаланади [42]. АроЕ-нокаут сичқонлари оксидланган ЮЗЛ учун эндотелиал хужайра ўтказувчанлигини оширадиган ил-6 га боғлиқ механизм туфайли ўпканинг ўткир шикастланишига жуда мойил [43]; ИЛ-6 COVID-19 да «цитокин бўрони» пайтида ажралиб чиқадиган асосий цитокин эканлиги маълум [44]. Одамларда АроЕ астмада алвеоляр макрофагларда NLRPS инфламмасомасининг шаклланишини кўзғатувчи эндоген сигнал сифатида ҳаракат қилиши мумкин [45]. Бундан ташқари, АроЕ гени инсон ўпкасининг ўзгарган физиологияси билан боғлиқ [46]. Шунингдек, АроЕ4 изоформаси COVID-19 оқимининг оғирлигини башорат қилиши мумкинлиги ҳақида хабар берилган. Буюк Британиянинг Биобанкидаги АроЕ4 / Е4 гомозиготлари COVID-19 (OR (нисбий имконият (НИ)) 2.31, CI (ишонч интервали (ИИ)) 1.65–3.24, P=1.19 × 106) га ижобий таъсир кўрсатиши мумкин эди. АроЕ4 / Е4 генотиби ва COVID-19 ўртасидаги боғлиқлик деманс, юрак-қон томир касалликлари ёки 2-тип қандли диабетга боғлиқ эмас эди.

COVID-19да оксидланган липопротеинлар ва скавенджер-рецепторлари

Паст зичликдаги липопротеинлар холестерин ва фосфолипидларни қон оқимида ўтказиш учун асосий транспорт ҳисобланади. Ўткир яллиғланиш пайтида ЮЗЛ ва унинг асосий аполипопротеин - аполипопротеин В (АроВ) оксидланади (ХС ПЗЛ). Липоксигеназа йўлидан

олинган липид гидропероксидлари [47] ва арахидон кислотаси ва линолеин кислотадан олинган кислоталар тўпланиб, баъзилари холестерин эфирлари, триацилглицерин ва ХС ПЗЛ даги фосфолипидларга эстерланади [48]. ХС ПЗЛ таркибидаги оксидланган фосфолипидлар (ОФ) скавенжер рецепторлари томонидан шикастланиш билан боғлиқ молекуляр нақшлар (DAMP) сифатида тан олинади ва атеросклерознинг бошланиши ва ривожланишига ҳисса қўшадиган яллиғланишнинг фаоллашиши ва эндотелиал хужайра дисфункцияси билан якунланадиган хужайра ичидаги сигнализация ҳодисалари каскадини бошлайди [49]. Бундан ташқари, вирус билан касалланган одамлар ва ҳайвонларнинг ўпкасида оқфл ишлаб чиқариш кўпаяди ва ОФ сичқонларда макрофаглар ва ўткир ўпка яллиғланиши билан цитокин ишлаб чиқаришни кўзгатади [50].

Скавенджер рецепторлари, эндотелиал хужайралар, макрофаглар ва силлиқ мушак хужайраларида ифодаланган лектинга ўхшаш ХС ПЗЛ рецепторлари бир нечта лигандлар, жумладан ХС ПЗЛ, ХС ЮЗЛ, С-реактив оқсил ва гликатланган охириги маҳсулотлар билан боғланиш қобилиятига эга [51, 52]. ХС ЮЗЛ нинг лектинга ўхшаш ХС ПЗЛ рецепторлари билан боғланиши ХС ЮЗЛ нинг интернализацияга ва уларнинг хужайраларда тўпланишига олиб келади, бу атеросклеротик зарарланишларнинг эрта ривожланишига ёрдам беради. Бундан ташқари, лиганднинг лектинга ўхшаш ХС ЮЗЛ рецепторлари билан боғланиши хужайра ичидаги сигнализация жараёнларини кўзгатади, бу эса проапоптотик, прооксидант ва яллиғланишга қарши йўлларни кўзгатади, атеросклероз билан боғлиқ хужайра дисфункциясини келтириб чиқаради ва юрак-қон томир касалликлари хавфини оширади [51, 53]. Лектинга ўхшаш ХС ЮЗЛ рецепторлари ХС ПЗЛ каби шикастланган липидлар билан боғланганлиги сабабли, бу рецепторлар юрак-қон томир касалликларининг асосий воситачиси бўлиши мумкин, бу атероманинг яллиғланишли ўсишига олиб келади ва охир-оқибат эрозия ва бляшка ажралишига олиб келади [54].

Лектинга ўхшаш ХС ПЗЛ рецепторлари фаоллашувининг ўткир яллиғланиш шароитлари билан боғланиши LOX-1 нинг фаоллашиши ва COVID-19 асоратларига ҳисса қўшиши эҳтимолини оширади. Яқинда олинган клиник далиллар шуни кўрсатадики, MERS-CoV-2 болаларда Кавасаки касаллигига (КК) ўхшаш кўп тизимли яллиғланиш синдромини келтириб чиқариши мумкин [55, 56]. Ушбу топилмалар MERS-CoV-2 инфекцияси кўплаб органларда эндотелиал шикастланишга олиб келиши мумкинлигини кўрсатади [56].

Хулоса

COVID-19 пандемияси касалликнинг ўткир кечиши ва постковид асоратлари бўлган беморларни бошқариш учун глобал муаммо ҳисобланади. COVID-19 фонида кўпинча “цитокин бўрони”, гемостаз бузилиши ва оғир васкулит билан кечадиган тизимли яллиғланишнинг ривожланиши кузатилади. Янги далиллар шуни кўрсатадики, липид метаболизмнинг бузилиши ушбу асоратларнинг ривожланишига ёрдам беради. Ушбу шарҳда COVID-19 фонида дислипидемия билан боғлиқ потенциал механизмлар ҳақидаги сўнгги маълумотлар умумлаштирилди. Хусусан, COVID-19 да юқори зичликдаги липопротеинлар (ЮЗЛ) миқдори ва таркибини ўзгартириш ЮЗЛнинг яллиғланишга қарши ва антиоксидант таъсирини сезиларли даражада сусайтириши ва ўпкада яллиғланишни кучайтириши мумкинлиги тахмин қилинган. Бундан ташқари, оксидланган фосфолипидлар ва ёғ кислоталари бўлган липопротеинлар туғма иммунитетнинг скавенжер-рецепторлари (“тозаловчи рецепторлар”) юқори фаоллиги туфайли органларнинг вирусли шикастланишига олиб келиши мумкинлиги тахмин қилиниб ушбу тадқиқотларни чуқур таҳлилий изланишлар ўтказиш кераклигини кўрсатмоқда.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ:

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. //JAMA Intern Med. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>. [Epub ahead of print].
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. //Lancet. 2020;395(10223):497-506.

3. Soares MP, Teixeira L, Moita LF. Disease tolerance and immunity in host protection against infection. //Nat Rev Immunol. 2017;17(2):83-96.
4. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. //J Am Coll Cardiol. 2018;72(17):2071-2081.
5. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review. //Vaccine. 2017;35(38):5095- 5101.
6. Desforges JF, Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein—the clinical implications of recent studies. //N Engl J Med. 1989;321(19):1311-1316.
7. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. //Circulation. 2009;119(24):3078- 3084.
8. Acharjee S, Boden WE, Hartigan PM, et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased risk of cardiovascular events in stable ischemic heart disease patients: a post-hoc analysis from the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation). //J Am Coll Cardiol. 2013;62(20):1826-1833.
9. Rader DJ, Alexander ET, Weibel GL, Billheimer J, Rothblat GH. The role of reverse cholesterol transport in animals and humans and relationship to atherosclerosis. //J Lipid Res. 2009;50(suppl):S189-S194.
10. Karathanasis SK, Freeman LA, Gordon SM, Remaley AT. The changing face of ЛПВП and the best way to measure it. //Clin Chem. 2017; /63(1):196-210.
11. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Low ЛПВП cholesterol and high risk of autoimmune disease: two population-based cohort studies including 117341 individuals. //Clin Chem. 2019;65(5):644-652.
12. Suzuki M, Pritchard DK, Becker L, et al. High-density lipoprotein suppresses the type I interferon response, a family of potent antiviral immunoregulators, in macrophages challenged with lipopolysaccharide. //Circulation. 2010;122(19):1919-1927.
13. Kabouridis PS, Jury EC. Lipid rafts and T-lymphocyte function: implications for autoimmunity. //FEBS Lett. 2008;582(27):3711-3718.
14. Trinder M, Walley KR, Boyd JH, Brunham LR. Causal inference for genetically determined levels of high-density lipoprotein cholesterol and risk of infectious disease. //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(1):267-278.
15. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza a infection. //Circulation. 2001;103(18):2283-2288.
16. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated with an increased prevalence of low density lipoprotein subclass pattern B. //J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(6):1423- 1427.
17. Xingzhong H, Dong C, Lianpeng W, Guiqing H, Wei Y. Low serum cholesterol level among patients with COVID-19 infection in Wenzhou, China. Lancet. 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3544826>. [Epub ahead of print].
18. Fan J, Wang H, Ye G, et al. Letter to the Editor: Low-density lipoprotein is a potential predictor of poor prognosis in patients with coronavirus disease 2019. //Metabolism. 2020;107:154243.
19. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. //J Lipid Res. 2004;45(7):1169-1196.
20. Han CY, Chiba T, Campbell JS, et al. Reciprocal and coordinate regulation of serum amyloid A versus apolipoprotein A-I and paraoxonase-1 by inflammation in murine hepatocytes. //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(8):1806-1813.

21. Han CY, Tang C, Guevara ME, et al. Serum amyloid A impairs the antiinflammatory properties of ЛПВП. //J Clin Invest. 2016;126(1):266-281.
22. Khovidhunkit W, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Cholesterol efflux by acute-phase high density lipoprotein: role of lecithin: cholesterol acyltransferase. //J Lipid Res. 2001;42(6):967-975.
23. Ossoli A, Simonelli S, Varrenti M, et al. Recombinant LCAT (lecithin: cholesterol acyltransferase) rescues defective ЛПВП (high-density lipoprotein)-mediated endothelial protection in acute coronary syndrome. //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39(5):915-924.
24. Li H, Xiang X, Ren H, et al. Serum amyloid A is a biomarker of severe coronavirus disease and poor prognosis. //J Infect. 2020;80(6):646-655.
25. Bergt C, Oram JF, Heinecke JW. Oxidized ЛПВП: the paradox-oxidation of lipoproteins. //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(9):1488-1490.
26. Levy BD, Kohli P, Gotlinger K, et al. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. //J Immunol. 2007;178(1):496-502.
27. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, Simonetti O, Liberati G, Offidani AM. Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor- α inhibitor treatment. //Br J Dermatol. 2013;168(5):984-989.
28. Farid AS, Horii Y. Modulation of paraoxonases during infectious diseases and its potential impact on atherosclerosis. //Lipids Health Dis. 2012;11:92.
29. Lucero D, Islam P, Freeman LA, et al. Interleukin 10 promotes macrophage uptake of ЛПВП and ЛПНП by stimulating fluid-phase endocytosis. //Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. 2020;1865(2):158537.
30. Martínez-Martínez AB, Torres-Perez E, Devanney N, Del Moral R, Johnson LA, Arbones-Mainar JM. Beyond the CNS: the many peripheral roles of APOE. //Neurobiol Dis. 2020;138:104809.
31. Pamir N, Hutchins P, Ronsein G, et al. Proteomic analysis of ЛПВП from inbred mouse strains implicates APOE associated with ЛПВП in reduced cholesterol efflux capacity via the ABCA1 pathway. //J Lipid Res. 2016;57(2):246-257.
32. Raffai RL, Hasty AH, Wang Y, et al. Hepatocyte-derived ApoE is more effective than non-hepatocyte-derived ApoE in remnant lipoprotein clearance. //J Biol Chem. 2003;278(13):11670-11675.
33. Babin PJ, Thisse C, Durliat M, Andre M, Akimenko MA, Thisse B. Both apolipoprotein E and A-I genes are present in a nonmammalian vertebrate and are highly expressed during embryonic development. //Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(16):8622-8627.
34. Brewer HB Jr, Zech LA, Gregg RE, Schwartz D, Schaefer EJ. NIH conference. Type III hyperlipoproteinemia: diagnosis, molecular defects, pathology, and treatment. //Ann Intern Med. 1983;98(5 Pt 1):623-640.
35. Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. //Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(2):133-139.
36. Meyrelles SS, Peotta VA, Pereira TMC, Vasquez EC. Endothelial dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse: insights into the influence of diet, gender and aging. //Lipids Health Dis. 2011;10(1):211.
37. Barlage S, Fröhlich D, Böttcher A, et al. ApoE-containing high-density lipoproteins and phospholipid transfer protein activity increase in patients with a systemic inflammatory response. //J Lipid Res. 2001;42(2):281-290.
38. Getz GS, Reardon CA. Apoprotein E and reverse cholesterol transport. //Int J Mol Sci. 2018;19(11):3479.
39. Kypreos KE, Zannis VI. Pathway of biogenesis of apolipoprotein E-containing ЛПВП in vivo with the participation of ABCA1 and LCAT. //Biochem J. 2007;403(2):359-367.

40. Morton AM, Koch M, Mendivil CO, et al. Apolipoproteins E and CIII interact to regulate LIPID metabolism and coronary heart disease risk. //JCI Insight. 2018;3(4):98045.
41. Kockx M, Traini M, Kritharides L. Cell-specific production, secretion, and function of apolipoprotein E. //J Mol Med (Berl). 2018;96(5):361-371.
42. Yamashita CM, Fessler MB, Vasanthamohan L, et al. Apolipoprotein E-deficient mice are susceptible to the development of acute lung injury. //Respiration. 2014;87(5):416-427.
43. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. //Science. 2020;368(6490):473-474.
44. Gordon EM, Yao X, Xu H, et al. Apolipoprotein E is a concentration-dependent pulmonary danger signal that activates the NLRP3 inflammasome and IL-1 β secretion by bronchoalveolar fluid macrophages from asthmatic subjects. //J Allergy Clin Immunol. 2019;144(2):426-441.e423.
45. Kulminski AM, Barochia AV, Loika Y, et al. The APOE ϵ 4 allele is associated with a reduction in FEV1/FVC in women: a cross-sectional analysis of the Long Life Family study. //PLoS One. 2018;13(11):e0206873.
46. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of minimally oxidized low density lipoprotein: step 1. //J Lipid Res. 2000;41(9):1481-1494.
47. Jira W, Spiteller G, Carson W, Schramm A. Strong increase in hydroxy fatty acids derived from linoleic acid in human low density lipoproteins of atherosclerotic patients. //Chem Phys Lipids. 1998;91(1):1-11.
48. Jin Y, Fu J. Novel insights into the NLRP 3 inflammasome in atherosclerosis. //J Am Heart Assoc. 2019;8(12):e012219.
49. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. //Cell. 2008;133(2):235-249.
50. Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, Arulandu A, Varughese KI, Mehta JL. LOX-1 in atherosclerosis and myocardial ischemia: biology, genetics, and modulation. //J Am Coll Cardiol. 2017;69(22):2759-2768.
51. Ryoo S, Bhunia A, Chang F, Shoukas A, Berkowitz DE, Romer LH. Oxidation-dependent activation of arginase II is dependent on the LOX-1 receptor and downstream RhoA signaling. //Atherosclerosis. 2011;214(2):279-287.
52. Balzan S, Lubrano V. LOX-1 receptor: a potential link in atherosclerosis and cancer. //Life Sci. 2018;198:79-86.
53. Stancel N, Chen C-C, Ke L-Y, et al. Interplay between CRP, atherogenic LIPID, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis. //Clin Chem. 2016;62(2):320-327.
54. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. //Lancet. 2020;395(10237):1607-1608.
55. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. //Lancet. 2020;395(10239):1771-1778.
56. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. //Lancet. 2020;395(10234):1417-1418.

Қабул қилинган сана 20.11.2024