Ковидийн хүндрэлийн зэргийг *GSTT1* генийн полиморфизмтой холбон судалсан дүн

Б.Оюундарь[1], М.Наранхажид[1], Д.Ичинноров[2]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Биологийн тэнхим
[2]АШУҮИС, АУС, Уушги, харшил судлалын тэнхим
Цахим шуудан: Oyundari.ondra@yahoo.com, Утас: 99730076

Түлхүүр үг:

Полиморфизм
Делеци
ПГУ
бхПГУ

Товч утга:

Үндэслэл: КОВИД 19-ийг үүсгэгч коронавирус нь бета-коронавиридын бүлд багтдаг, амьсгалын замын цочмог хамшинжийн коронавирус (SARS-CoV)-тэй 80% орчим төстэй учраас “SARS-CoV-2” хэмээн нэрлэсэн. КОВИД 19-ийн халдварт өртөмтгий байдал нь хувь хүний удамшлын ялгаа, генүүдийн полиморфизмтой холбоотой байдгийг судлаачид нээн илрүүлсээр байна. *GSTT*1 генийн нулл (Null) генотипийн үед GSTT энзим идэвхээ бүрэн алдсанаар олон төрлийн өвчинтэй холбоотой (зүрх судас, амьсгалын өвчин, гэдэсний үрэвсэл г.м) исэлдэлтийн стресс ихэсдэг. Исэлдэлтийн стресс нь амьсгалын замын вируст халдварын чухал асуудлын нэг юм. Уушгины фиброз нь КОВИД 19 өвчний исэлдэлтийн стресстэй холбоотой хамгийн түгээмэл хүндрэлүүдийн нэг болдог. Иймд Монгол хүнд илэрсэн *GSTT1* генийн полиморфизмыг КОВИД 19 өвчний хүндрэлтэй холбон судлах шаардлагатай хэмээн уг судалгааг хийж гүйцэтгэлээ. **Зорилго:** *GSTT*1 генийн полиморфизмыг КОВИД 19 өвчний хүндрэлтэй холбон судлах. **Арга, аргачлал:** SARS-CoV-2 вирусын халдвар илрүүлэх шинжилгээг геном өвөрмөц праймер+өвөрмөц TaqMan probe бүхий (SARS-CoV-2 Detection, Fluorescence PCR, Zhejiang Orient Gene Biotech Co., LTD, China) цомог ашиглан бхПГУ-аар илрүүлсэн. ПГУ-аар *GSTT*1 генийн нулл (Null) генотипийг өвөрмөц праймер ашиглан ПГУ-аар тодорхойлов. **Үр дүн:** Ковидын халдварын хөнгөн болон хүндэвтэр бүлэгт *GSTT*1 генийн полиморфизмыг тодорхойлоход тохиолдлын бүлэгт *GSTT*1 генийн нулл (Null) генотип харьцангуй өндөр давтамжтай илэрсэн бол хяналтын бүлэгт *GSTT*1 генийн нон нулл (Non Null) генотип өндөр давтамжтай (p = 0.027; OR = 0.21; CI 0.04-0.96) байна. Ковидын халдвар хүндэвтэр 21 (52%) болон хөнгөн бүлэгт бүлэгт 19 (48%), нийт 40 үйлчлүүлэгчдэд *GSTT*1 генийн полиморфизм КОВИД 19-ийн хүндийн зэрэгт нөлөөлөх эрсдэлийг үнэлэхэд хүндэвтэр болон хөнгөн бүлгийг хооронд нас, боловсролын түвшингээр статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй боловч тамхи татдаг эсэх, хавсарсан эмгэг илэрсэн эсэх зэрэг үзүүлэлт нь 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна. **Дүгнэлт:** Ковидын халдварын хүндийн зэрэгт *GSTT*1 генийн полиморфизм, нас болон хавсарсан эмгэг илэрсэн зэрэг үзүүлэлтүүд статистик ач холбогдол бүхий хамааралтай байна. КОВИД 19-н хүндийн зэргийн эрсдэлт хүчин зүйлсийн үзүүлэлтүүдийн хооронд хамаарлын шинжилгээнд нас, хүйс, *GSTT1* генийн полиморфизм нь урвуу хамааралтай байна.

Үндэслэл: КОВИД 19 болон бусад өвчинд өртөмтгий хүмүүсийг тухайн хүнд удамшсан генүүдийн полиморфизмтой холбон тайлбарлаж болно гэж судлаачид тэмдэглэжээ.[1-5] ДНХ-ийн өөрчлөлт нэг үеэс нөгөөд дамжих чадвартай бөгөөд хүн амын дор хаяж 1%-д нь илрэх боломжтой юм.[4] Хүний бие махбод хортой бодисыг хоргүйжүүлэх тогтолцоотой байдаг.[3-6] Глютатион S-трансфераза (GST) нь олон төрлийн

химийн бодис, хавдар үүсгэгч янз бүрийн бодис, эмийн бэлдмэлийг хоргүйжүүлэхээс гадна эсийн исэлдэлтийн гэмтлийн эсрэг чухал үүрэг гүйцэтгэдэг.[4-9] Хүнд глютатион S-трансфераза бүлгийн *GSTT*1, *GSTM*1, *GSTP*1 энзимийн мэдээллийг нөхцөлдүүлдэг генийн полиморфизм түгээмэл тохиолддог байна.[10,11] *GSTT1* генийн нулл (Null) генотипийн үед энзим идэвхээ бүрэн алдаснаар олон төрлийн өвчинтэй (зүрх судас, амьсгалын өвчин, гэдэсний үрэвсэл г.м) холбоотой исэлдэлтийн стрессийг ихэсгэдэг.[7-9] *GSTT*1 генийн полиморфизм нь исэлдэлтийн стресстэй холбоотой өвчлөлийн эрсдлийг нэмэгдүүлдэг. Исэлдэлтийн стресс нь амьсгалын замын вирус халдварын чухал асуудлын нэг юм.

Уушгины фиброз нь КОВИД 19 өвчний үед тохиолддог исэлдэлтийн стресстэй холбоотой хүнд, түгээмэл хүндрэлүүдийн нэг юм.[9-12] Сүүлийн үеийн судалгаагаар *GSTT*1 генийн нулл (Null) генотип нь исэлдэлтийн стресс үүсгэх өндөр эрсдэлтэй бөгөөд КОВИД 19 халдварт өртөмтгий байдал болон түүний үр дүнд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг болохыг илрүүлжээ.[13,14] КОВИД 19-ээр өдөөгдсөн хүчилтөрөгчийн идэвхтэй хэлбэр (ROS) нь антиоксидант хамгаалалтын системийг алдагдуулснаар үрэвсэл, эд эсийн хүнд гэмтлийг өдөөж, КОВИД 19-ийн халдвартай өвчтөнийг үхэлд хүргэдэг байна.[18-21] Иймд Монгол хүний популяцид илэрсэн *GSTT*1 генийн полиморфизмыг КОВИД 19 өвчний хүндрэлтэй холбон судлах шаардлагатай хэмээн энэхүү судалгааг хийж гүйцэтгэлээ.

Зорилго: *GSTT*1 генийн полиморфизмыг КОВИД 19 өвчний хүндрэлийн хүндэвтэр болон хөнгөн зэрэгтэй холбон судлах

Зорилт:

1. Судалгаанд хамрагдсан бүлгүүдэд GSTT1 генийн полиморфизмыг илрүүлэх
2. Ковидын халдварын хөнгөн, хүндэвтэр бүлэгт илрүүлсэн GSTT1 генийн полиморфизмыг эмнэл зүйн зарим үзүүлэлттэй харьцуулан судлах
3. GSTT1 генийн полиморфизм КОВИД 19-ийн хүндийн зэрэгт нөлөөлөх эрсдлийг үнэлэх

Арга, аргачлал: Зорилтот түүвэрлэлтэй, аналитик судалгааны тохиолдол, хяналтын загвараар хийж гүйцэтгэв. Үйлчлүүлэгчдээс шинжлэгдэхүүн цуглуулахдаа хамар-залгиураас арчдас авч вирус тээвэрлэх орчин бүхий хуруу шилэнд хийсэн. Үйлчлүүлэгчдийн бугалганы хураагуур судаснаас зориулалтын нэг удаагийн вакум хуруу шилэнд 5 мл орчим цус авч геномын ДНХ ялгах хүртэл -20^{0}C хэмд хадгалав. SARS-CoV-2 вирусын халдвар илрүүлэх шинжилгээг геном өвөрмөц праймер+өвөрмөц TaqMan probe бүхий (SARS-CoV-2 Detection, Fluorescence PCR, Zhejiang Orient Gene Biotech Co., LTD, China) цомог ашиглан бхПГУ-аар илрүүлсэн.

Судалгаанд нийт 40 үйлчлүүлэгчдийг хамруулсан. Судалгаанд хамрагсдыг ковидын хүндийн зэргээр хөнгөн болон хүндэвтэр бүлэгт хуваасан (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. SARS-CoV-2 халдварын хүндийн зэргийн шалгуур үзүүлэлт

Ковидын хүндийн зэргээр хөнгөн бүлэгт хамруулах шалгуур	Ковидын хүндийн зэргээр хүндэвтэр бүлэгт хамруулах шалгуур
– Өвчтөн шинж тэмдэггүй Эсвэл – Өвчтөнд ханиах, цэр гарах, халуурах, амьсгаадах шинж тэмдэг илэрсэн – Үзлэгт SpO_2 ≥94%; АТ<22 удаа/мин (амьсгалын дутагдалгүй) – Дүрс оношилгоонд хатгаагүй эсвэл – хоёр уушгины захаар, доод хэсгээр бүдэгшил, нягтрал, дугуй голомтот сүүдэр илэрсэн – рентген зурагт хатгааны хамарсан талбай <50% – SARS-CoV-2 вирусын халдвар илрүүлэх бхПГУ-аар эерэг гарсан	– Амьсгаадах – Амьсгалын тоо насанд хүрэгчдэд 1 минутад 20 буюу түүнээс дээш болж амьсгал давчдах – Ханиалгалт эрс нэмэгдэх – Амны салст, хэл, уруул, хурууны үзүүр хөхрөх – Амт үнэрээ алдах – Цээж хөндүүрлэж өвдөх – Өвчтөн хүнд хатгаатай +амьсгалын дутагдалтай – SpO_2<94%, PaO_2 /FiO2<300 мм муб, АТ>30 удаа/мин – Нэвчдэс уушгины талбайн >50% хамарсан – 38 хэмээс дээш халуурах – SARS-CoV-2 вирусын халдвар илрүүлэх бхПГУ-аар эерэг гарсан

ПГУ-аар *GSTT*1 генийн нулл (Null) генотипийг илрүүлэхдээ Choubey (2012) нарын боловсруулсан өвөрмөц праймерыг ашиглав.

Үр дүн: Судалгаанд хамруулах болон хасах шалгууруур нийт 40 үйлчлүүлэгчдийг хамруулснаас ковидын халдварын хөнгөн бүлэгт 48% (19/40), хүндэвтэр бүлэгт 52% (21/40) тус тус эзэлж байна. Ковидын халдварын хөнгөн болон хүндэвтэр бүлэгт *GSTT*1 генийн полиморфизмыг тодорхойлоход тохиолдлын бүлэгт *GSTT*1 генийн нулл (Null) генотип харьцангуй өндөр давтамжтай илэрсэн бол хяналтын бүлэгт *GSTT*1 генийн нон нулл (Non Null) генотип өндөр давтамжтай (p=0.027; OR=0.21; CI 0.04-0.96) байна (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. *GSTT1* генийн судалгааны бүлгүүд дэх генотипийн давтамж

Генотип	Ковидын хүндийн зэрэг		OR[2]	95% CI[2,3]		p-value[2]
	Хөнгөн N=19 (48%)1	Хүндэвтэр N=21 (52%)[1]		Доод утга	Дээд утга	
GSTT1 (Non Null)	15/19 (79%)	9/21 (43%)	0.21	0.04	0.96	0.027
GSTT1 (Null)	4/19 (21%)	12/21 (57%)				

Тайлбар: *GSTT1 (Null) - GSTT1 генийн нулл генотип GSTT1 (Non Null), GSTT1 (Non Null)- GSTT1 генийн нон нулл генотип, Статистик үнэн магадлалыг Fisher's Exact Test for Count Data тест ашиглан тооцоолсон. P утга 0.05 –аас бага байх үед статистик үнэн магадлалтай гэж үзсэн. OR – Odd's ratio, [1] n / N (%) – судалгаанд хамрагсдын түүврийн хэмжээ [2] Fisher›s Exact Test for Count Data, [3] 95% CI = Confidence Interval - 95%-ийн итгэх интервал*

Ковидийн хүндийн зэргийн хүндэвтэр бүлгийн КОВИД 19-ын хүндрэлийг *GSTT*1 генийн полиморфизмын давтамжтай уялдуулан судлахад КОВИД 19 хүндрэл нь уушгины хатгаа 42.8% (9/21), амьсгалын цочмог дутмагшил 33.3% (7/21), пневмоторс 14.2% (3/21), бөөрний цочмог дутагдал 4.7% (1/21), венийн бүлэнт эмболизм 23.8% (5/21), титмийн цочмог хамшинж 28.5% (6/21) зэрэг эмгэгээр илэрч ковидын хүндийн зэргийн хөнгөн бүлгийн үйлчлүүлэгчидтэй харьцуулахад стастикийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаатай байна (p=0.003). Ковидын хүндийн зэргийн хөнгөн, хүндэвтэр бүлэгт хамрагдах үйлчлүүлэгчдэд хавсарсан эмгэг илэрсэн байдал нь бүлэг хооронд стастикийн хувьд ач холбогдол бүхий ялгаатай байна. (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Ковидийн хүндрэлийн үед илрэх зарим эмнэл зүйн үзүүлэлтүүд

Эмнэл зүйн зарим үзүүлэлтүүд	Ковидын хүндрэл		P - утга[2]
	Хөнгөн N=19 (48%)[1]	Хүндэвтэр N=21 (52%)[1]	
Ковидын хүндрэлийн шинжүүд			0.003
Уушгины хатгаа	6 (31.5%)	9 (42.8%)	
Амьсгалын цочмог дутмагшил	0	7 (33.3%)	
Пневмоторакс	0	3 (14.2%)	
Бөөрний цочмог дутагдал	0	1 (4.76%)	
Венийн бүлэнт эмболизм	0	5 (23.8%)	
Титмийн цочмог хамшинж	0	6 s(28.6%)	
Хавсарсан эмгэг			<0.001
Хавсарсан эмгэг илрээгүй	13 (68%)	2 (9.5%)	
3 хавсарсан эмгэг илэрсэн	5 (26%)	13 (62%)	
3-ээс дээш төрлийн хавсарсан эмгэг илэрсэн	1 (5.3%)	6 (28.6%)	

Тайлбар: *Хувьсагчууд бодит тоо (давтамж)-оор илэрхийлэгдсэн. Статистик үнэн магадлалыг Фишерийн тест ашиглан тооцоолсон. P утга 0.05 –аас бага байх үед статистик үнэн магадлалтай гэж үзсэн. [1] Mean±SD (Range); n (%), [2] Wilcoxon rank sum test; Fisher›s exact test; Pearson›s Chi-squared test*

Ковидийн халдвар хүндэвтэр болон хөнгөн бүлгийн нийт 40 үйлчлүүлэгчдэд *GSTT*1 генийн полиморфизм КОВИД 19-ийн хүндийн зэрэгт нөлөөлөх эрсдлийг үнэлэхэд хүндэвтэр болон хөнгөн бүлгийг хооронд нас, боловсролын түвшин нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй, харьцангуй эрсдэл болдоггүй харин тамхи татдаг эсэх, хавсарсан эмгэг илэрсэн эсэх зэрэг үзүүлэлт нь 2 бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай, харьцангуй эрсдэл болдог байна (Хүснэгт 4).

Хүснэгт 4. *GSTT1* генийн полиморфизм КОВИД 19-ийн хүндийн зэрэгт нөлөөлөх эрсдлийг үнэлсэн дүн

Үзүүлэлт	Ковидын хүндийн зэрэг		OR[2]	95% CI[2,3]		p value[2]	RR	95% CI[2,3]		p value[2]
	Хөнгөн N=19[1]	Хүндэвтэр N=21[1]		Доод утга	Дээд утга			Доод утга	Дээд утга	
Тамхи татдаг эсэх										
Тийм	7/19 (37%)	14/21 (67%)								
Үгүй	12/19 (63%)	7/21 (33%)	0.29	0.08	1.04	0.063	0.52	0.26	1.05	0.07
Хавсарсан эмгэг										
хавсарсан эмгэг илрээгүй	13/19 (68%)	2/21 (9.5%)								
хавсарсан эмгэг ≤ 3 - 1	5/19 (26%)	13/21 (62%)	16.9	3.25	137	0.002				
хавсарсан эмгэг 3-2	1/19 (5.3%)	6/21 (29%)	39	4.06	1,009	0.006	3.12	1.44	6.7	0.0001
Нас										
<64	18/19 (95%)	17/21 (81%)								
>65	1/19 (5.3%)	4/21 (19%)	4.24	0.56	87.4	0.2	3.61	0.44	29.6	0.2
Боловсролын түвшин										
Дунд ба түүнээс доош	15 (79%)	19 (91%)	3.17	0.34	67.8	0.3	2.85	0.15	0.49	0.7
Дээд	4 (21%)	2 (9.5%)	14.3	2.75	97.5	0.8	2.75	0.58	34.8	0.3
GSTT1 генийн полиморфизм										
нон нулл	15/19 (79%)	9/21 (43%)								
нулл	4/19 (21%)	12/21 (57%)	5	1.31	22.5	0.024	2.7	1.05	6.99	0.025

Тайлбар: *Статистик үнэн магадлалыг Fisher's Exact Test for Count Data тест ашиглан тооцоолсон. P утга 0.05 –аас бага байх үед статистик үнэн магадлалтай гэж үзсэн. OR – Odd's RR - Relative risk, [1] n / N (%) – судалгаанд хамрагсдын түүврийн хэмжээ, [2] Fisher›s Exact Test for Count Data, [3] 95% CI = Confidence Interval - 95%-ийн итгэх интервал*

КОВИД 19-ийн хүндийн зэргийн эрсдэлт хүчин зүйлсийн үзүүлэлтүүдийн хоорондын хамаарлын шинжилгээнд *GSTT1* генийн полиморфизм нь ковидын хүндрэлийн шинжүүдтэй (r=0.56) шууд, ковидын хүндийн зэрэгтэй хүчтэй (r=0.87), настай сул (r=0.10) хүйстэй огт хамааралгүй (r=0.10), боловсролтой сөрөг (r=-0.20) хамааралтай байна (Хүснэгт 5).

Хүснэгт 5. Судалгаанд хамрагдагсдын КОВИД 19-н хүндийн зэргийн эрсдэлт хүчин зүйлсийн үзүүлэлтүүдийн хоорондын хамаарлын шинжилгээ (n=40)

Үзүүлэлтүүд	Хүйс	Ковидын хүндрэлийн шинжүүд	Хавсарсан эмгэг	Тамхи татдаг эсэх	Нас	Боловсрол	*GSTT1* генийн полиморфизм	Ковидын хүндийн зэрэг
Хүйс	1.00							
Ковидын хүндрэлийн шинжүүд	-0.25	1.00						
Хавсарсан эмгэг	0.07	0.67	1.00					
Тамхи татдаг эсэх	-0.15	0.50	0.36	1.00				
Нас	0.08	0.21	0.00	-0.21	1.00			
Боловсрол	0.14	-0.16	-0.08	0.02	-0.16	1.00		
GSTT1 генийн полиморфизм	0.00	0.57	0.64	0.16	0.10	-0.20	1.00	
Ковидын хүндийн зэрэг	-0.23	0.66	0.42	0.28	0.25	0.23	0.86	1.00

Хэлцэмж: Дэлхийн хүмүүсийн Glutathione S-transferase theta 1-тэй холболт үүсгэх чадвартай (*GSTT1+*) чадваргүй (GSTT1) гэж хувааж болно.[8] GSTT1+ нь ойролцоогоор 60% харин хасах нь 40% байдаг.[9-12] Ойролцоогоор европчуудын 20%, азуудын 80% GSTT1-1 уургийн дутагдалтай байдаг ба энэ нь давсаг, ходоод-гэдэс, уушги гэх мэт хорт хавдар үүсэх эрсдэлийг нэмэгдүүлдэг байна.[9-10] COVID-19 халдварын үед үүсэж байгаа прооксидант микро-орчин нь үрэвсэл болон дархлааны системийг идэвхжүүлж цитокины шуургыг үүсгэснээр эд эрхтэн гэмтэж байна гэж эрдэмтэд үзэж байгаа нь ковидын хүндэвтэр бүлэгт нулл генотип нь хөнгөн бүлэгтэй харьцуулахад харьцангуй их байгаа нь дээрх судлаачдын үр дүнтэй дүйж байна. COVID-19-ийн халдварын үед исэлдэлтийн стрессийн, үрэвслийн болон митохондрийн дисфункцийн маркерийн түвшин нэмэгдэж байсан тухай мэдээлжээ.[7] Энэ нь *GSTT*1 null генотипийн давтамж багатай орнуудад COVID-19 халдварын улмаас нас баралт өндөр байгааг харуулж байна. Ерөнхийдөө *GSTT*1 полиморфизм нь Кавказ

болон Азийн популяцид тодорхой тархалттай байдаг.

Европ болон Зүүн-Азийн орнуудад нулл генотипийн давтамж бага байна. Сүүлийн үеийн судалгаагаар Зүүн Ази болон Европын орнуудын хооронд COVID-19 халдварын хүндрэлийн шалтгаануудын тодорхой хувийг GSTT1 полиморфизмээр тайлбарлах боломжтой гэдгийг тэмдэглэх нь зүйтэй гэсэн судлаачдын үр дүнтэй бидний судалгаа дүйж байна. GST ферментүүд глутатионы (GSH) электрофилтэй холбогдох үйл явцыг катализжуулж эсийг исэлдэн гэмтэхээс хамгаална.[6] Ийм маягаар уушгийг антиоксидант механизмаар хамгаална.

Abbas (2021) нар COVID-19-ийн халдвар батлагдсан 269 өвчтөнд *GSTM1, GSTT1* генийн полиморфизмын судалгааг хийсэн байна. Судалгаанд хамрагдсан 269 өвчтөний n=149 хөнгөн явцтай, n=120 хүнд явцтай байжээ. Судалгааны дүгнэлтээс харахад Cox hazard model-оор *GSTT1* -/-генотиптэй COVID-19-ийн халдвартай өвчтөнүүдийн хүндрэх эрсдэл 2.28 дахин их (p=0,047) байсан[3] бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна. Судлаачид *GSTT*1 нон нулл генотиптэй COVID-19 өвчтнүүд нас барах эрсдэл өндөр, эсэн мэнд амьдрах чадвар багатай болохыг тогтоожээ.[9-14] Эдгээр судалгаанууд нь GST-ийн идэвхжил бага эсвэл огт байхгүй өвчтөнүүдэд исэлдэлтийн стресс илүү их байдаг гэсэн онолыг баталж байна.[12-15]

Saadat (2020) нарын судалгаагаар GSTT1−/− өвчтэй хүмүүс GSTT1+/+ өвчтэй хүмүүстэй харьцуулахад COVID-19-ийн халдвар авах эрсдэл өндөр байсан ч GSTT1−/− генотипийн тархалт багатай хүн амд COVID-19-ийн халдвар илүү өндөр байгааг харуулжээ.[17] Өөр нэг судалгаагаар GSTT1−/− дангаараа эсвэл GSTM1−/− генотиптэй хавсарсан тохиолдолд тамхи татах байдлаас үл хамааран эрэгтэйчүүдэд эхний секундэд албадан амьсгалын хэмжээ (FEV1) хэт багассан байна.[15] GSTT1−/− ба/эсвэл GSTM1−/− өвчтэй хүн уушигны архаг бөглөрөлт өвчний үед уушигны фиброз үүсэх эрсдэл өндөр байдаг бөгөөд энэ нь COVID-19-ийн хамгийн чухал хүндрэлүүдийн нэг бөгөөд урт хугацааны шинж чанартай амьсгалын замын хүндрэлийг үүсгэдэг байна.[14]

Дүгнэлт:

1. Ковидын халдварын хөнгөн, хүндэвтэр бүлэгт GSTT1 генийн полиморфизмыг тодорхойлоход тохиолдлын бүлэгт GSTT1 генийн нулл (Null) генотип өндөр давтамжтай илэрч байна ($p = 0.027$).
2. Ковидын халдварын хүндийн зэрэгт GSTT1 генийн полиморфизм, нас болон хавсарсан эмгэг илэрсэн зэрэг үзүүлэлтүүд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байна.
3. GSTT1 генийн полиморфизм нь COVID 19-ийн халдвартай өвчтөнүүдэд хүндрэл үүсэх харьцангуй эрсдэлийн нэг болдог байна.

Ном зүй:

1. *Bolt H.M., R. Thier, Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology, Curr Drug Metab 7 (2006) 613–628.*
2. *Khomich O., S. Kochetkov, B. Bartosch, A.V. Ivanov, Redox biology of respiratory viral infections, Viruses 10 (2018) 392.*
3. *Henry B.M., J. Vikse, S. Benoit, E.J. Favaloro, G. Lippi, Hyper-inflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis, Clin Chim Acta 507 (2020) 167–173.*
4. *Shneider, A. Kudriavtsev, A. Vakhrusheva, Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? Int Rev Immunol 29 (2020) 1–10.*
5. *Zhang, X. Wang R., L. Ni, X. Di, B. Ma, S. Niu, C. Liu, R.J. Reiter, COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment, Life Sci 250 (2020) 117583.*
6. *Swiderska-Kołacz G., J. Klusek, A. Kołataj, The effect of melatonin on glutathione and glutathione transferase and glutathione peroxidase activities in the mouse liver and kidney in vivo, Neuro Endocrinol Lett 27 (2006) 365–368.*
7. *Siew-Keah L., A. Sundaram, K.N. Sirajudeen, R. Zakaria, H.J. Singh, Effect of melatonin upplementation and cross-fostering on renal glutathione system and development of hypertension in spontaneously hypertensive rats, J Physiol Biochem 70 (2014) 73–79.*
8. *Delanghe J.R., M.M. Speeckaert, M.L. De Buyzere, The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections, Clin Chim Acta 505 (2020) 192–193.*
9. *Anttila S., A. Hirvonen, H. Vainio, K. Husgafvel-Pursiainen, J.D. Hayes, B. Ketterer, Immunohistochemical localization of glutathione S-transferases in human lung, Cancer Res 53 (1993) 5643–5648.*
10. *Juronen, E. G. Tasa, M. M. Pooga, A.V. Mikelsaar, Purification, characterization and tissue distribution of human class theta glutathione S-transferase T1–1, Biochem Mol Biol Int 39 (1996) 21–29.*
11. *T.K. Lam, L. Gallicchio, K. Lindsley, M. Shiels, E. Hammond, X.G. Tao, L. Chen, K.A. Robinson, L.E. Caulfield, J.G. Herman, E. Guallar, A.J. Alberg, Cruciferous vegetable consumption and lung cancer risk: a systematic review, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 18 (2009) 184–195*
12. *Ntyonga-Pono MP. COVID-19 infection and oxidative stress: an under-explored approach for prevention and treatment. Pan Afr Med J. 2020;35(suppl 2):12.*
13. *Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. Arch Med Res. 2020;51(5):384-387.*
14. *ESGO . Cervical Cancer Guidelines. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO). 2018.*
15. *Mihalopoulos M, Dogra N, Mohamed N, Badani K, Kyprianou N. COVID-19 and kidney disease: molecular determinants and clinical implications in renal cancer. Eur Urol Focus. 2020;6(5):1086-1096.*
16. *Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. Lancet Oncol. 2020;21(10):1309-1316.*
17. *Saadat M. The morbidity and mortality of COVID-19 are correlated with the Ile105Val glutathione S-transferase P1 polymorphism. Egyptian Journal of Medical Human Genetics. 2020:21(1):1-5*

Result of association between the glutathione S-transferase T1 (*GSTT*1) polymorphism and severity of COVID-19

Oyundari B[1], Narankhajid M [1], Ichinnorov D[2]

[1]Department of Biology, School of Biomedicine, MNUMS
[2]Department of Pulmonology and Allergy, School of Medicine, MNUMS
E-Mail: Oyundari.ondra@yahoo.com, Tel: +976-99730076

Background: The coronavirus that causes COVID-19 is called "SARS-CoV-2" because it is about 80% similar to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV), a member of the beta-coronavirus family (Beta-coronaviridae). Researchers continue to find that susceptibility to COVID-19 infection is related to individual genetic differences and gene polymorphisms. With a null genotype of the *GSTT*1 gene, complete loss of GSTT enzyme activity leads to increased oxidative stress associated with various diseases (cardiovascular, respiratory, intestinal inflammation, etc.). Oxidative stress is one of the important problems in respiratory viral infections. Pulmonary fibrosis is one of the most common complications associated with oxidative stress in COVID-19. Therefore, it is necessary to investigate the GSTT1 gene polymorphism found in Mongolians in relation to COVID-19 disease severity.
Materials and Methods: SARS-CoV-2 virus infection was detected by RT-PCR using genome-specific primer + unique TaqMan probe (SARS-CoV-2 Detection, Fluorescence PCR, Zhejiang Orient Gene Biotech Co., LTD, China). The null genotype of *GSTT*1 gene was determined by PCR using specific primers.
Results: In this study we determinied the polymorphism of *GSTT*1 gene in mild and severe Covid infection groups, the null genotype of *GSTT*1 gene (Null) was found with relatively high frequency in the group of patients, while the non-null gene was frequently found in the severe group. When GSTT1 gene polymorphisms were determined in the mild and severe Covid infection groups, the null (Null) genotype of the GSTT1 gene occurred with relatively high frequency in the patient group, while the non-null (Non Null) genotype of the GSTT1 gene occurred frequently in the control group (p=0.027; OR = 0.21; CI 0.04-0.96) 21 (52%) from the more severe group and 19 (48%) from the milder group, totaling 40 individuals. When assessing the effect of GSTT1 gene polymorphism on COVID-19 severity, no statistically significant differences were found between the more severe and milder groups in terms of age and education level, but smokers showed a statistically significant difference between the two groups in the presence or absence of comorbidities.
Conclusion: *GSTT*1 gene polymorphism, age and presence of comorbidities were statistically significantly associated with the severity of Covid infection. Age, gender, and *GSTT*1 gene polymorphism were inversely related when correlations between risk factor scores and COVID-19 severity were analyzed.

Keywords: Polymorphism, Deletion, PCR, Real time PCR