

# РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАРКЕРА В НАРУШЕНИИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА (ITGB3) В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

У.Х. Мусашайхов

Андижанский государственный медицинский институт

## **Аннотация.**

В ходе исследования, у 35 больных с ишемическим инсультом, было проанализировано ассоциативный связь Leu33Pro в гене интегрин бета-3 (ITGB3) в формировании ИИ. В исследованных группах фактическое распределение генотипов полиморфизма C807T соответствовало ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (РХВ) ( $p < 0.05$ ).

*Ключевые слова: ишемический инсульт, генетический полиморфизм Leu33Pro ITGB3.*

# GEMOSTAZNING TROMBOTSITAR XALKA BUZILISHI (ITGB3) GENETIK MARKERINING ISHEMIK INSULT PATOGENEZIDAGI ROLI

U.X. Musashayxov

Andijon Davlat tibbiyot instituti

## **Annotatsiya**

Tadqiqot davomida ishemik insult bilan og'riqan 35 ta bemorda II ning shakllanishida integrin beta-3 (ITGB3) genidagi Leu33Pro ning assotsiativ munosabati tahlil qilindi. O'rganilgan guruhlarda C807T polimorfizm genotiplarining haqiqiy taqsimoti Xardi-Vaynberg muvozanati (RHB) ( $p < 0,05$ ) da kutilganlarga mos keldi.

*Kalit so'zlar: ishemik insult, Leu33Pro (ITGB3) genetik polimorfizmi.*

# THE ROLE OF THE GENETIC MARKER OF PLATELET HEMOSTASIS DISORDER (ITGB3) IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC STROKE

U.H. Musashaykhov

Andijan State medical institute

## **Abstract.**

In the course of the study, in 35 patients with ischemic stroke, the associative relationship of Leu33Pro in the integrin beta-3 (ITGB3) gene in the formation of AI was analyzed. In the studied

groups, the actual distribution of the genotypes of the C807T polymorphism corresponded to those expected at the Hardy-Weinberg equilibrium (RHB) ( $p < 0.05$ ).

*Keywords: ischemic stroke, genetic polymorphism Leu33Pro ITGB3.*

**Актуальность.** В последние годы обнаруживается повышение доли ишемических инсультов (ИИ) среди молодых – около 20% от всех инсультов [4]. Заболеваемость, по разным данным, варьирует от 3 до 23 на 100000 человек [2]. В качестве провокатора в данных ситуациях чаще всего можно рассматривать наследственную тромбофилию, так как у части пациентов при обследовании выявляется окклюзия церебральных артерий вследствие внутрисосудистого тромбоза [1, 6]. Тромбофилия определяется как нарушение гемостаза и гемореологии, характеризующееся повышенной склонностью к развитию тромбозов или внутрисосудистого свертывания, в основе которого лежат приобретенные и генетически обусловленные нарушения в различных звеньях гемостаза и гемореологии [3]. Среди факторов, повышающих риск развития тромбоза, очень важны гены тромбоцитарных рецепторов. В данном случае проводится анализ генетического маркера гена тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2 807C>T) и фибриногену (ITGB31565T>C). При дефекте гена рецептора к коллагену усиливается прилипание тромбоцитов к эндотелию сосудов и к друг к другу, что ведет к повышенному тромбообразованию. При анализе генетического маркера ITGB31565T>C можно выявить эффективность или неэффективность антиагрегантной терапии аспирином. При нарушениях, обусловленных мутациями в этих генах, повышается риск тромбозов, инфаркта миокарда, ишемического инсульта [5].

**Материал и методы исследования.** В ходе генетического исследования нами было обследовано 35 больных с ИИ находившихся в неврологическом отделении клиники Андиганского государственного медицинского института. Диагностика ИИ осуществлялась в соответствии с принятыми в настоящее время клиническими рекомендациями. Выделение молекулы ДНК из периферической крови проводили при помощи набора «Ампли Прайм РИБО\_преп». Генотипирование полиморфизма Leu33Pro ITGB3 осуществляли на основе метода Tag Man-зондов на амплификаторе Rotor-Gene Q (Quagen, Германия), с использованием коммерческого тест-набора ООО «Литех» (Россия).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью стандартного пакета прикладных программ OpenEpi V.9.2. Анализ отклонения эмперических частот генотипов от теоретически ожидаемого распределения Харди–Вайнберга осуществляли с помощью пакет программы Statistica 6.0.

Целью исследование является, изучение частоты распределения и оценка взаимосвязи полиморфизма Leu33Pro в гене интегрин бета-3 (ITGB3) у больных с ИИ.

Полученные результаты и их обсуждение. В ходе исследовании у больных в подгруппе с ИИ и в контрольной группе доля дикого аллеля Leu и неблагоприятного аллеля Pro составила 88.6% и 11.4% против 95.6% и 4.4% соответственно. При статистической обработке выявлена достоверное уменьшение частоты благоприятного аллеля Leu в исследуемой группе пациентов (88.6% против 95.6% в контрольной группе при  $\chi^2=4.5$ ;  $P=0.03$ ;  $OR=0.3$ ;  $95\%CI:0.13 - 0.96$ ). При наличии данного аллеля риск развития ИИ отсутствует, соответственно наличия дикого аллеля Leu свидетельствует о возможном защитном эффекте в отношении формирования ИИ. Выявлено значимое увеличению доминирующего, мутантного аллеля Pro у больных с ИИ по сравнению условно-здоровыми донорами (11.4% против 4.4%). Рассчитанный коэффициент отношения шансов показал, что шанс обнаружения функционального неблагоприятного аллеля Pro у респондентов с ИИ повышался в 2.8 раза по сравнению у представителей контрольной группы ( $\chi^2=4.5$ ;  $P=0.03$ ;  $OR=2.8$ ;  $95\%CI:1.05-7.63$ ).

#### Ассоциативная связь между полиморфизмом Leu33Pro в гене интегрин бета-3 (ITGB3) в группах пациентов и контроля

Исследуемые группы	Аллели и генотипы	Статистическое различие в отношении контрольной группы					
		Relative risk		Odds ratio		$\chi^2$	p-value
		RR	95% CI:	OR	95% CI:		
Ишемический инсульт (n=35)	Leu	0.51	0.29 – 0.88	0.3	0.13 – 0.96	4.5	0.03*
	Pro	1.97	1.14 – 3.40	2.8	1.05 – 7.63		
	Leu/Leu	0.52	0.28 – 1.0	0.4	0.13 – 1.12	3.2	0.07*
	Leu/Pro	1.74	0.87 – 3.51	2.2	0.73 – 6.83	2.1	0.1
	Pro/Pro	4.36	3.15 – 6.03	****	****	3.3	0.07*

Частоты Leu/Leu, Leu/Pro, Pro/Pro генотипов Leu33Pro в гене интегрин бета-3 (ITGB3) в исследованных группах пациентов с ИИ и контроля составили: 80.0%, 17.1% и 2.9% против 91.3%, 8.7% и 0.0%, соответственно. Как видно, частота дикого генотипа Leu/Leu и мутантного маркера Pro/Pro среди пациентов с ИИ оказались незначимых количествах, чем в группе контроля ( $\chi^2=3.2$ ;  $P=0.07$ ;  $OR=0.4$ ;  $95\%CI: 0.13-1.12$  и  $\chi^2=3.3$ ;  $P=0.07$ ). Выявлена тенденция к увеличению количества гетерозиготного генотипа Leu /Pro у пациентов с ИИ (17.1 против 8.7 при  $\chi^2=2.1$ ;  $P=0.1$ ;  $OR=2.2$ ;  $95\% CI: 0.73 - 6.83$ ). (табл.1). Рассчитанный относительный риск развития ИИ при наличии неблагоприятного маркера Leu /Pro повышается в 2.2 раза.

**Заключение.** Таким образом проанализированные данные исследование показали что наличие дикого аллеля Leu свидетельствует о возможном защитном эффекте в отношении формирования ИИ. При выявление неблагоприятного аллеля Pro у респондентов с ИИ, риск развитие данной патологии резко возрастает на 2.8 раза. А также при обнаружении гетерозиготного генотипа Leu /Pro в основной группе риск развития ИИ был низким.

Таким образом, можно заключить, что неблагоприятные генотипические варианты полиморфизма Leu33Pro в гене интегрин бета-3 (ITGB3) могут играть роль в развитии тромбоэмболических осложнений как ИИ, но целесообразно будет проводить анализы в месте с другими генами тромбоцитарного звена гемостаза.

#### Использованная литература:

1. Капустин С.И., Шмелева В.М., Сидорова Ж.Ю. и др. Молекулярные детерминанты наследственной тромбофилии: современное состояние и перспективы генодиагностики (обзор литературы). Вестник гематологии. 2011;VII(4):84–90.
2. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, Chai-Adisaksopha C, Messé SR, Cuker A. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2019 Oct;8(19):e012877. doi: 10.1161/JAHA.119.012877.
3. Dautaj A, Krasi G, Bushati V, Precone V, Gheza M, Fioretti F, Sartori M, Costantini A, Benedetti S, Bertelli M. Hereditary thrombophilia. Acta Biomed. 2019 Sep 30;90(10-S):44-46. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8758.

4. 4. Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Nov 25;19(11):91. doi: 10.1007/s11910-019-1004-1..
5. 5. Liu H, Wang Y, Zheng J, Li G, Chen T, Lei J, Mao Y, Wang J, Liu W, Zhao G, Tacey M, Yan B. Platelet glycoprotein gene Ia C807T, HPA-3, and Iba VNTR polymorphisms are associated with increased ischemic stroke risk: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *Int J Stroke.* 2017 Jan;12(1):46-70. doi: 10.1177/1747493016672085.
6. Salehi Omran S, Hartman A, Zakai NA, Navi BB. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What? *Stroke.* 2021 May;52(5):1874-1884. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032360. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33874743.