

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ607419>

УДК 616.1



# Полиморфизм гена *SERPINE-1* у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А.Ф. Усманова<sup>1</sup>, С.Д. Маянская<sup>1</sup>, О.А. Кравцова<sup>2</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;<sup>2</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия

## АННОТАЦИЯ

В настоящее время вопросам рецидивирующего течения сердечно-сосудистых заболеваний придается большое значение. На сегодняшний день идет поиск всё более новых факторов и причин, в том числе генетических, способствующих росту частоты болезней системы кровообращения. Исследование полиморфных вариантов генов системы гемостаза позволило изучить молекулярные механизмы, лежащие в основе причин сердечно-сосудистых осложнений. Полиморфизм гена *SERPINE-1*, кодирующего ингибитор активатора плазминогена-1, ассоциирован с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. В данном литературном обзоре рассмотрено влияние полиморфизма гена *SERPINE-1* и концентрации кодируемого им ингибитора активатора плазминогена-1 на развитие и тяжесть течения болезней системы кровообращения; а также роль ингибитора активатора плазминогена-1 как одного из показателей, отражающих антифибринолитический потенциал крови. Принимая во внимание мнение большинства авторов, можно сделать вывод о том, что полиморфизм гена *SERPINE-1* и его гомозиготный вариант 4G/4G, за счёт которого увеличен синтез ингибитора активатора плазминогена-1, — неблагоприятный предиктор многих патологических процессов. Однако больше всего данных получено по ассоциации полиморфизма гена *SERPINE-1* с сердечно-сосудистыми заболеваниями, где, по мнению большинства авторов, генотип 4G/4G представляет собой прогностически негативный вариант. Тем не менее, ряд исследователей считают, что гетерозиготный вариант 5G/4G, вероятно, связан с возникновением церебральной ишемии. Противоречивость полученных данных, безусловно, требует дальнейшего изучения особенностей полиморфизма гена *SERPINE-1* при различных патологических состояниях, что является важной предпосылкой к пониманию механизмов течения ряда заболеваний. При подготовке обзора был использован метод поиска литературы по базам данных PubMed за период 2013–2023 гг.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; *SERPINE-1*; ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1); сердечно-сосудистые заболевания.

## Как цитировать

Усманова А.Ф., Маянская С.Д., Кравцова О.А. Полиморфизм гена *SERPINE-1* у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Казанский медицинский журнал*. 2024;105(2):272–283. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ607419>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ607419>

# ***SERPINE-1* gene polymorphism in patients with cardiovascular diseases**

Aigul F. Usmanova<sup>1</sup>, Svetlana D. Mayanskaya<sup>1</sup>, Olga A. Kravtsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

## **ABSTRACT**

Currently, the issues of recurrent course of cardiovascular diseases are given great importance. Today, there is a search for more and more new factors and causes, including genetic ones, that contribute to the increase in the incidence of circulatory system diseases. The study of polymorphic variants of hemostasis system genes made it possible to study the molecular mechanisms underlying the causes of cardiovascular complications. Polymorphism of the *SERPINE-1* gene, encoding plasminogen activator inhibitor-1, is associated with the occurrence of cardiovascular diseases. This literature review examines the influence of *SERPINE-1* gene polymorphism and the concentration of the plasminogen activator inhibitor-1 it encodes on the development and severity of circulatory system diseases; as well as the role of plasminogen activator inhibitor-1 as one of the indicators reflecting the antifibrinolytic potential of the blood. Taking into account the opinion of most authors, we can conclude that the polymorphism of the *SERPINE-1* gene and its homozygous variant 4G/4G, due to which the synthesis of plasminogen activator inhibitor-1 is increased, is an unfavorable predictor of many pathological processes. However, most of the data have been obtained on the association of the *SERPINE-1* gene polymorphism with cardiovascular diseases, where, according to most authors, the 4G/4G genotype is a prognostically negative variant. However, a number of researchers believe that the heterozygous 5G/4G variant is likely associated with the occurrence of cerebral ischemia. The inconsistency of the data obtained, of course, requires further study of the characteristics of the *SERPINE-1* gene polymorphism in various pathological conditions, which is an important prerequisite for understanding the mechanisms of a number of diseases. To prepare the review, a literature search method in PubMed databases for the period 2013–2023 was used.

**Keywords:** gene polymorphism; *SERPINE-1*; plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1); cardiovascular diseases.

## **To cite this article**

Usmanova AF, Mayanskaya SD, Kravtsova OA. *SERPINE-1* gene polymorphism in patients with cardiovascular diseases. *Kazan Medical Journal*. 2024;105(2):272–283. DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ607419>

Received: 12.10.2023

Accepted: 26.10.2023

Published: 19.02.2024

Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия и усовершенствование системы оказания неотложной и экстренной помощи, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как и прежде, сохраняют за собой лидирующие позиции в структуре смертности взрослого населения Российской Федерации [1]. В связи с этим вопросу прогнозирования развития и тяжести ССЗ отводят важную роль [2].

В настоящее время идёт поиск новых факторов, в том числе генетических, ассоциированных с прогрессированием ССЗ [3]. Особенно, большое внимание уделяют изучению роли влияния полиморфизмов генов-кандидатов, кодирующих белки-активаторы системы гемостаза при данных патологических состояниях. Так, в современной литературе встречаются свидетельства довольно тесной ассоциации гена *SERPINE-1* (serpin peptidase inhibitor, clade E), кодирующего ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1 — от англ. plasminogen activator inhibitor-1), с тяжестью течения и развитием болезней системы кровообращения; а также его значения как одного из показателей, отражающих антифибринолитический потенциал крови [4, 5].

Однако противоречивость данных о влиянии разных генотипов на ту или иную патологию, вероятно, связанная с разнообразием мутаций в системе гена *SERPINE-1*, не позволяет делать окончательные выводы, особенно в плане дальнейшего прогнозирования течения и исходов заболеваний.

Известно, что нормальная регуляция кровотока осуществляется, в том числе, с помощью системы фибринолиза, основная задача которого — расщепление фибрина до пептидов и аминокислот, имеющих небольшие размеры. Данный процесс проходит под влиянием протеолитического фермента — плазмина. В свою очередь, плазмин образуется в печени из циркулирующего профермента плазминогена, при участии урокиназного и тканевого активатора плазминогена (tPA — от англ. tissue plasminogen activator) [6]. В крови активаторы плазминогена находятся в связанном с белками состоянии, среди которых ведущее значение имеет PAI-1.

PAI-1 относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз, имеет молекулярную массу 45 кДа. Он образуется в эндотелиальных, гладкомышечных клетках, а также в мегакариocyтах [7]. При этом в тромбоцитах депонируется в неактивной (латентной) форме. При повреждении сосуда под воздействием веществ он преобразуется в свою активную форму и выделяется в большом количестве, предотвращая раннее разрушение фибрина. Значение PAI-1 может возрастать при многих патологических процессах.

Его повышенный синтез напрямую связан с полиморфизмом кодирующего его гена *SERPINE-1*, который расположен на хромосоме 7q21,3–q22 [8]. Полиморфизм данного гена связан с изменением количества повторов гуанина (G) в регуляторной области гена. Генотип 5G/4G состоит из пяти (5G) и четырёх (4G) азотистых оснований гуанина. Его считают самым неблагоприятным вариантом мутации,

приводящим к ослаблению работы системы фибринолиза за счёт увеличения концентрации в крови PAI-1. Данный процесс связан с тем, что при наличии в регуляторной области гена пяти повторов оснований гуанина (G) с ним могут связываться, как активаторы, так и супрессоры транскрипции, поэтому регуляция данного гена считается правильной. Если же в регуляторной области гена находится четыре повтора оснований гуанина (G), то связывание с супрессором нарушено, поэтому синтез PAI-1 повышен.

Существует три варианта генотипа по данному гену: 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G. Последний связан с повышенной концентрацией PAI-1, который увеличивает риск тромбообразования, а при менингококковой инфекции тормозит фибринолиз, что играет важную роль в развитии менингококкового сепсиса [9]. Следует отметить, что пациенты, гомозиготные по аллелю 5G, более подвержены риску развития аневризмы брюшной аорты [10]. Данный процесс связан с меньшим торможением работы системы фибринолиза, а значит, с повышением активации тканевых протеаз, которые запускают процессы хронического воспаления в стенке сосудов, прежде всего аорты, приводя к нарушению её структурной целостности [11, 12].

Уровень PAI-1 служит одним из важнейших показателей работы системы гемостаза, что определяет необходимость его исследования в плазме крови при различных состояниях [13–16].

С целью оценки количественного показателя PAI-1 в лабораториях применяют иммуноферментный анализ, при использовании которого нужно учитывать, что с анти-PAI-1-антителами могут взаимодействовать различные формы ингибитора, как активные, так и неактивные, в свете этого обстоятельства более перспективно определение PAI-1 с использованием специфических тест-систем [17]. Определение PAI-1 с помощью таких тест-систем состоит из определённых этапов. На первом этапе PAI-1, содержащийся в плазме крови, взаимодействует с экзогенным tPA. На втором этапе плазминоген активируется за счёт остаточного количества tPA с образованием плазмина; при этом он стимулирует реакцию активации расщепления бромцианового фрагмента фибриногена человека. На третьем этапе плазмин гидролизует хромогенный субстрат S-2403, при этом происходит высвобождение окрашенного вещества, которое фиксируют с помощью спектрофотометра. Значение оптической плотности будет прямо пропорционально активности остаточной тканевой протеазы и обратно пропорционально активности PAI-1 в данной пробе [18].

Таким образом, PAI-1 существует в плазме в трёх формах:

- 1) в активной форме в комплексе с белком витронектином;
- 2) в неактивной форме, в комплексе с tPA и витронектином;
- 3) в неактивной (латентной) конформации вне комплекса.

Витронектин — гликопротеин, который синтезируется в печени. Он служит стабилизатором PAI-1. В отсутствие этого белка PAI-1 остаётся в неактивной форме и не включает работу активатора плазминогена [19]. В латентной форме период полувыведения PAI-1 составляет 1–2 ч. Данное время увеличивается за счёт связи с витронектином. Эта модуляция, по-видимому, может играть существенную роль в двух важных процессах: индукции опухолевого процесса за счёт ангиогенного и антиапоптоического эффектов и поддержании баланса между скоростью активации плазминогена и деградацией фибрина [20].

Кроме PAI-1, в плазме крови в очень низких концентрациях содержится PAI-2, кодируемый геном *SERPINE-2*. Он также ингибирует активацию плазминогена, но в основном за счёт воздействия на урокиназный активатор плазминогена. Имеет две формы — свободную и связанную с урокинасным активатором плазминогена [21]. Первую выявляют в плацентарной ткани, вторую — в крови и асцитической жидкости в период беременности. Уровень PAI-2 повышается в III триместре беременности [22] и, как правило, значительно возрастает при злокачественных новообразованиях [23]. Обе формы также выявляют с помощью тест-систем для иммуноферментного анализа.

Возвращаясь к онкогенной роли PAI-1, следует упомянуть, что она, в первую очередь, связана с возможностью усиления инвазии и неоангиогенеза, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [24]. Так, по данным исследования R. Divella, прогностическим маркёром неблагоприятного исхода у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, перенёсших транскатетерную химиоэмболизацию, был генотип 4G/4G гена *SERPINE-1*. Данный вариант гена у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой ассоциировался со снижением общей выживаемости [25]. Причём уровень PAI-1 у больных с генотипом 4G/4G оставался неизменным и после выполнения транскатетерной химиоэмболизации, тогда как у пациентов с генотипом 5G/4G уменьшался после данной процедуры [25].

Проблема тромбоза, как наиболее значимого фактора риска высокой смертности у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, представлена в исследовании X. Zhang и соавт. Согласно полученным результатам, риск тромботических осложнений был наиболее значимым в группе пациентов с генотипом 4G/4G. При этом данный фактор был независимым предиктором смертности у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями [26].

Влияние полиморфизма гена *SERPINE-1* на течение патологических процессов широко изучено в акушерстве и гинекологии [27, 28]. При нормальной беременности система кровообращения матери находится в состоянии гиперкоагуляции из-за секреции гормонов. Даже незначительные изменения в фибринолитической системе могут привести к гипер- или гипифибринолизу, влияя на формирование плаценты и вызывая неблагоприятные исходы беременности.

Ингибитор PAI-1 сдерживает каскад фибринолиза, что часто приводит к противоречивым взаимоотношениям PAI-1 при целом ряде гинекологических и акушерских заболеваний, таких как привычное невынашивание беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода, повторная неудача имплантации, синдром поликистозных яичников и эндометриоз [27].

Так, в работе Н.В. Александрова и соавт. описано влияние PAI-1 на процесс инвазии трофобласта. Известно, что полиморфизм 5G/4G гена *SERPINE-1* связан с количеством экспрессируемого PAI-1, тогда как при генотипе 4G/4G повышенный синтез PAI-1 снижает глубину инвазии трофобласта и нарушает процесс имплантации с последующей плацентацией. Согласно данному исследованию, отмечена прямая ассоциация аллеля 4G гена *SERPINE-1* с риском гематом и/или кровянистых выделений из половых путей в I триместре беременности [29].

В другом исследовании гомозиготный генотип 4G/4G гена *SERPINE-1* статистически достоверно увеличивает риск развития тяжёлой преэклампсии за счёт повышения в плазме крови количества PAI-1 [30]. Однако в литературе встречаются и другие мнения, где предиктором раннего развития тяжёлой преэклампсии всё же считают гомозиготный генотип 5G/5G гена *SERPINE-1* [31–33].

Необходимо упомянуть и о двух эффективных пероральных ингибиторах *SERPINE-1* — типлакстине и алектанине, разработанных американской фармацевтической компанией Wyeth [34]. Их широко использовали в клинических испытаниях у пациентов с болезнью Альцгеймера<sup>1</sup>. Активность обоих этих препаратов зависит от того, связан ли *SERPINE-1* с витронектином, что предполагает наличие перекрывающихся сайтов связывания. Данные препараты избирательно инактивируют PAI-1, предотвращая ингибирование tPA.

Роль PAI-1 как регулятора фибринолиза пациентов с вирусными пневмониями была изучена в исследовании Tahsin F. Kellici и соавт. Согласно полученным данным, уровень PAI-1 в плазме крови был выше у пациентов с заболеванием, вызванным вирусом SARS-CoV-2<sup>2</sup>, чем с инфекционными пневмониями другого генеза. Уровень витронектина также был более высоким в группе пациентов, поражённых SARS-CoV-2, и, как следствие, PAI-1 у них длительно находился в активном состоянии. Всё это способствовало снижению фибринолиза у пациентов с SARS-CoV-2, тем самым усиливая процесс воспаления и тромбообразования [35]. Кроме того, PAI-1 — маркёр повреждения эндотелия, что позволяет его использовать в качестве прогностического маркёра госпитализации и клинических

<sup>1</sup> Примечание редакции. Альцхаймер А. (Aloise Alzheimer, 1864–1915), немецкий врач. В русскоязычной литературе устоялось не совсем верное написание Альцгеймер.

<sup>2</sup> SARS-CoV-2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2) — второй коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома.

исходов, связанных с COVID-19 (от англ. COronaVirus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 г.) [36].

Согласно данным большинства исследований, полиморфизм гена *SERPINE-1* — один из наиболее важных предикторов возникновения и прогрессирования ССЗ, так как ассоциированное с ним повышение уровня PAI-1 подавляет активность tPA и создаёт протромботическое или гипофибринолитическое состояние [13, 37, 38].

Многие исследования показали, что полиморфизм гена PAI-1, который, возможно, приводит к более высоким уровням PAI-1, — независимый фактор риска серьёзных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая ишемическую болезнь сердца [39], инфаркт миокарда [4, 40] и ишемический инсульт [41], а также венозный тромбоз [42, 43] и атеросклероз [44].

Так, в исследовании N. Abboud и соавт. (2010) была проведена оценка связи между полиморфизмом гена *SERPINE-1*, кодирующего PAI-1, и инфарктом миокарда у жителей Туниса. В исследовании участвовали 305 пациентов, перенёвших острый инфаркт миокарда (ОИМ), и 328 неродственных им здоровых людей в качестве контрольной группы. Согласно полученным данным, у большей части пациентов с ОИМ был гомозиготный вариант гена *SERPINE-1* — 4G/4G, который способствовал повышению уровня PAI-1 и был ассоциирован с низким значением tPA [4].

Эти результаты сопоставимы с данными, полученными в исследовании Tarek A. Abd. El-Aziz и соавт., в котором аллель 4G был ассоциирован с достоверным увеличением количества PAI-1, высокий уровень которого также выявляли у большинства пациентов с ОИМ, что напрямую было связано с риском возникновения осложнений, вплоть до летального исхода [5].

Продолжая тему частоты аллеля 4G гена *SERPINE* среди Юга и Востока Средиземноморья, обратимся к исследованию оценки возможного риска сердечно-сосудистых катастроф, связанных с тромбозом, в котором приняли участие 160 здоровых неродственных жителей Ливана. В ходе данного исследования отмечено, что наиболее распространённым в обследуемой когорте был генотип 5G/4G. При этом наличие аллеля 4G в исследуемой выборке ассоциировалось с развитием ССЗ [45].

Подобное исследование проведено и среди одной из народностей Китая — хань [46], где была изучена ассоциация полиморфизма гена *SERPINE-1* с неблагоприятным прогнозом ишемической болезни сердца. Так же, как и в предыдущих исследованиях, пациенты были разделены на две группы: 155 пациентов с ишемической болезнью сердца и 190 неродственных здоровых людей из контрольной группы. При этом в группе пациентов с ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением частота генотипа 4G/4G была выше, чем при поражении одного сосуда. Сделан вывод о том, что полиморфизм 5G/4G гена *SERPINE-1*, а также наличие гомозиготных генотипов данного гена можно рассматривать как важный маркёр тяжести сосудистого поражения [46].

В другом исследовании была предложена идея о проведении расширенной коагулограммы и генетического анализа, преимущественно для определения доминантного гомозиготного варианта 4G/4G и повышенных значений PAI-1 у пациентов с генетической предрасположенностью и высоким риском тромбозомболических осложнений [47].

В исследовании M. Jastrzebskal и соавт. были изучены эффекты периндоприла и его связи с tPA. Результаты исследования выявили, что гипертоническая болезнь сопряжена с гиперфибриногенемией и гипофибринолизом. При этом периндоприл ускорял процесс фибринолиза за счёт повышения уровня tPA независимо от полиморфизма генотипа *SERPINE-1* и наличия аллеля 4G [48].

Согласно данным, полученным в ходе исследования группы авторов из Южной Африки, генотип 4G/4G изучаемого гена увеличивал шансы развития и прогрессирования гипертонической болезни. Исследование подтвердило гипотезу о том, что PAI-1 способствует развитию гипертонической болезни, а не является её следствием [49].

Коллеги из университетского больничного центра Загреба (Хорватия) провели сочетанное исследование, где оценили ассоциацию полиморфизмов в генах, кодирующих протромботические и сердечно-сосудистые факторы риска, с тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19. В качестве маркёров в исследовании рассматривали ряд полиморфизмов, в том числе полиморфизм гена *SERPINE-1*. В ходе исследования выявлено, что комбинированный эффект полиморфизмов в генах, кодирующих протромботические и сердечно-сосудистые риски, ухудшают течение заболевания [50].

С каждой последующей работой выявлялись новые факты, доказывающие важную роль ассоциации полиморфизмов гена *SERPINE-1* в нарушении гемостатического равновесия и развития тяжёлых осложнений при ССЗ [47–51]. Так, в одном из исследований было выявлено, что аллель 4G полиморфизма 5G/4G гена *SERPINE-1* ассоциирован с повышенным риском церебральной ишемии после аневризматического субарахноидального кровоизлияния, что связано с изменением уровня PAI-1 [51]. Однако M. Stegnar и соавт. связывали ассоциацию генотипа 4G/4G гена *SERPINE-1*, наоборот, со снижением риска инсульта у пожилых людей. Авторы предположили, что локальное увеличение количества PAI-1, ассоциированное с аллелем 4G, может стабилизировать бляшки и тем самым снижать риск цереброваскулярных заболеваний [52].

Положительный эффект генотипа 4G/4G гена *SERPINE-1* также продемонстрировало и другое исследование. Согласно полученным данным, пациенты с генотипом 4G/4G гена *SERPINE-1* имели более низкую активность PAI-1, тогда как у пациентов с генотипом 5G/4G активность ингибитора PAI-1 была гораздо выше [53], что противоречит вышеописанным мнениям и выступает в качестве контраргумента в пользу положительного эффекта гомозиготного генотипа 4G/4G гена *SERPINE-1* [51–53].



Согласно данным, полученным группой учёных медицинского факультета Падуанского университета, было выявлено, что генотип 4G/4G, наоборот, ассоциирован с высоким тромботическим риском у пациентов с наследственной тромбофилией [54]. С целью подтверждения этих данных они провели анализ среди 149 пациентов с наследственной тромбофилией, оценивая возможный протромботический вклад полиморфизма гена *SERPINE-1* и уровня PAI-1 [54].

В одной из недавних работ группы учёных Краковского центра медицинских исследований и технологий была найдена прямая связь влияния холестерина липопротеинов низкой плотности на экспрессию PAI-1, способствующего гипотифринолизу, что, в свою очередь, по мнению авторов, усиливает степень стеноза аортального клапана. Причём стеноз аортального клапана рассматривается как наиболее частый приобретённый порок сердца у пожилых [55].

Подобные данные были получены в исследованиях Ci Song и соавт., где также высокая концентрация PAI-1, связанная с полиморфизмом гена *SERPINE-1*, повышала сердечно-сосудистые риски, включая субклинический риск атеросклероза [56]. Однако, по мнению данных авторов, высокая концентрация PAI-1 оказывает влияние на повышение содержания глюкозы и холестерина липопротеинов низкой плотности, тогда как у предыдущей группы авторов, наоборот, высокий уровень холестерина усиливал экспрессию PAI-1 [56].

Турецкие коллеги из медицинского университета г. Мерсин, провели своё исследование на пациентах с ОИМ с подъёмом сегмента ST, которые исходно были подразделены на две группы: первая группа — с гомозиготным генотипом полиморфизма (4G/4G); вторая группа — пациенты, имеющие более благоприятный гетерозиготный генотип полиморфизма гена *SERPINE-1* [57]. Пациентам обеих групп была проведена тромболитическая терапия с последующим, в течение первых 24 ч, чрескожным коронарным вмешательством. Эффективность тромболитической терапии оценивали по данным электрокардиографии и во время проведения коронароангиографии в соответствии со шкалой TIMI (от англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction — тромболитизис при инфаркте миокарда).

В ходе исследования были получены следующие результаты. Пациенты первой группы в подавляющем большинстве имели наибольшую степень неэффективной тромболитической терапии и, по результатам коронароангиографии, отсутствие антероградного кровотока по инфаркт-связанной артерии, независимо от проведённой тромболитической терапии. Авторы пришли к заключению, что гомозиготный генотип 4G/4G гена *SERPINE-1* в большей степени связан с отсутствием эффективности тромболитической терапии у пациентов с ОИМ с подъёмом сегмента ST [57].

Аналогичные результаты были получены в другой работе, в которой аллель 4G гена *SERPINE-1* также ассоциировался с увеличением риска ССЗ [58]. Через 3 мес

в следующем исследовании была выявлена ассоциация другого гомозиготного генотипа 5G/5G с ранней спонтанной реканализацией коронарных артерий у пациентов с ОИМ с подъёмом сегмента ST [59].

Однако исследование L.S. Rallidis и соавт., связанное с оценкой влияния полиморфизма гена *SERPINE-1* на патогенез и процессы раннего развития инфаркта миокарда у пациентов в возрасте до 35 лет, продемонстрировало противоречивые результаты, так как, согласно полученным данным, носительство 4G встречалось чаще в здоровой популяции и, наоборот, ассоциировалось с низким риском развития ОИМ [60].

Исследователи из университета Нотр-Дам оценили вклад PAI-1 в вероятное развитие сердечного фиброза [61]. В ходе исследования было выявлено, что гомозиготный генетический дефицит данного фермента способствует развитию миокардиального фиброза. Эти данные служат доказательством того, что дефицит PAI-1 можно рассматривать как неблагоприятный предиктор, который лежит в основе ремоделирования сердца [61].

Вклад полиморфизма гена *SERPINE-1* и уровня PAI-1 в развитие венозных тромбоэмболий был изучен в работе группы исследователей из Китая, где гомозиготный вариант 4G/4G и гетерозиготный вариант 4G/5G были связаны с высоким риском тромбоэмболических состояний по сравнению с генотипом 5G/5G данного гена среди азиатских популяций, что подтверждает идею большинства учёных. Однако, по мнению авторов, для получения более достоверных результатов ассоциации полиморфизма гена *SERPINE-1* с венозными тромбоэмболиями необходимо проведение исследования среди многоэтнических групп [62].

Аналогичные результаты были получены другой группой исследователей из Китая, согласно которым пациенты с генотипом 5G/5G гена *SERPINE-1* с большей вероятностью достигают полной реканализации и имеют безрецидивный статус по сравнению с вариантами 4G/4G или 4G/5G гена *SERPINE-1* [63].

Вышеописанные данные подтверждены подобным исследованием авторов из Индии, где вновь генотип 4G/4G гена *SERPINE-1* рассматривают как мощный фактор риска венозного тромбоза и тромбоэмболических состояний, в результате чего он должен быть включён, по мнению авторов, в панель лабораторного тестирования на тромбофилию [64].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время чётко определено влияние полиморфизма гена *SERPINE-1* на течение гетерогенной группы заболеваний — злокачественных новообразований, пневмоний, вызванных вирусом SARS-CoV-2, невынашивания беременности, в том числе и на ряд ССЗ, что наиболее актуально на сегодняшний день, так как причины повторных кардиоваскулярных катастроф остаются недостаточно изученными. Причём таких исследований

становится всё больше и больше, что демонстрирует явно растущий интерес учёных к вопросам влияния полиморфизма гена *SERPINE-1* на развитие и тяжесть течения именно ССЗ.

Принимая во внимание мнение большинства авторов, можно сделать вывод о том, что полиморфизм гена *SERPINE-1* и его гомозиготный вариант 4G/4G, за счёт которого увеличен синтез PAI-1, — неблагоприятный предиктор многих патологических процессов. Однако необходимо учитывать и то небольшое количество исследований, согласно которым аллель 4G рассматривали как протективный фактор в отношении ССЗ и цереброваскулярных заболеваний.

Противоречивость полученных данных, безусловно, требует дальнейшего изучения особенностей полиморфизма гена *SERPINE-1*, кодирующего PAI-1, при различных патологических состояниях. Это является важной предпосылкой к пониманию механизмов течения ряда

заболеваний и их исходов, а также подходов к оптимизации прогноза развития тяжёлых осложнений.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** С.Д.М. — руководство работой; О.А.К. — соуправление работой; А.Ф.У. — обзор литературы, анализ результатов.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions.** S.D.M. — work management; O.A.K. — co-management of work; A.F.U. — literature review, analysis of results.

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest in the presented article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данные Росстата на 22.06.2019. <https://www.gsk.ru> (дата обращения: 05.10.2023).
2. Piepoli MF, Corrà U, Benzer C, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AO, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: From knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(1):1–17. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283313592.
3. Плехова Н.Г., Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И., Елисеева В.С. Варианты однонуклеотидных замен в гене матриксной металлопротеиназы 9 при артериальной гипертензии у лиц европейской и южно-азиатской этнической принадлежности Дальневосточного округа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(1):2874. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2874.
4. Abboud N, Ghazouani L, Saidi S, Khelifa SB. Association of PAI-1 4G/5G and –844G/A gene polymorphisms and changes in PAI-1/TPA levels in myocardial infarction. A casecontrol study. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2010;14(1):23–27. DOI: 10.1016/S1875-2136(09)72149-7.
5. El-Aziz TAA, Rezk NA. Relation of PAI-1 and TPA genes polymorphisms to acute myocardial infarction and its outcomes in Egyptian patients. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(1):227–334. DOI: 10.1007/s12013-014-0188-x.
6. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах. *Общая реаниматология.* 2018;6:61–79. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм.* 2006;3(1):6–13. EDN: KZWGBZ.
8. Буркова Т.В., Гончарова И.А. Генетические факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительной антикоагулянтной терапии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013;12(3):89–94. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-89-94.
9. Лопухов С.В., Филиппов Е.В. Ассоциации комбинаций однонуклеотидных полиморфизмов с неинфекционными заболеваниями
- ми и неблагоприятными исходами у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью. *Русский медицинский журнал.* 2022;(8):55–60. EDN: RDUFKA.
10. Чарная М.А., Дементьева И.И. Система гемостаза при аневризме брюшной аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2017;10(4):4–7. DOI: 10.17116/kardio20171044-7.
11. Parry DJ, Al-Barjas HS, Chappell L, Ariens RA, Scott DJ. Haemostatic and fibrinolytic factors in men with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg.* 2009;96(8):870–877. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.02.279.
12. Folsom AR, Alonso A, Lutsey PL, Missov E. Circulating biomarkers and abdominal aortic aneurysm incidence: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* 2015;132(7):578–585. DOI: 10.1161.115.016537.
13. Kremers BMM, Posma JN, Heitmeier S, Glunz J, Cate HT, Pallares Robles A, Daemen JHC, Cate-Hoek AJT, Mees BME, Spronk HMH. Discovery of four plasmatic biomarkers potentially predicting cardiovascular outcome in peripheral artery disease. *Sci Rep.* 2022;12:7–11. DOI: 10.1038/s41598-022-23260-3.
14. Chang ML, Lin YS, Pao LH, Huang HC, Chiu CT. Link between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular risk in chronic hepatitis C after viral clearance. *Sci Rep.* 2017;50–69. DOI: 10.1038/srep42503.
15. Altahli R, Pechlivani N, Aijjan RA. PAI-1 in diabetes: Pathophysiology and role as a therapeutic target. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):1–15. DOI: 10.3390/ijms22063170.
16. Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(2):209–220. DOI: 10.1152/ajprenal.00032.2002.
17. Рока-Моя Я.М., Билоус В.Л., Жерносеков Д.Д., Рыбачук В.Н., Гриненко Т.В. Разработка и валидация метода определения активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа в плазме крови. Материалы V международной научно-практической конференции. Совет молодых учёных и специалистов при главе республики Северная Осетия-Алания. 2014. с. 176–179.
18. Wejkum L, Chmielewska J. A new adaptation of Coatest® PAI for measurements of low inhibitor concentrations in plasma. *Fibrinolysis.* 1990;4:130–131. DOI: 10.1016/0268-9499(90)90387-Y.

19. Wayne L, Chandler MD. Laboratory techniques in fibrinolysis testing. In: *Transfusion medicine and hemostasis*. Third Edition. Elsevier; 2019. p. 865–868. DOI: 10.1016/B978-0-12-813726-0.00146-X.
20. Deng G, Scott A, Hu G, Czekay RP, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates cell adhesion by binding to the somatomedin B domain of vitronectin. *J Cell Physiol*. 2001;189(1):23–33. DOI: 10.1002/jcp.1133.
21. Madach K, Aladzsyi I, Szilagyi A, Fust F, Gal J, Penzes I, Prohaszka Z. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: Prospective, observational, genetic study. *Crit Care*. 2010;14(2):79–82. DOI: 10.1186/cc8992.
22. Kruithof EK, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood*. 1995;86(11):4007–4024. DOI: 10.1182/blood.V86.11.4007.bloodjournal86114007.
23. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза*. Национальное руководство. Под ред. В.В. Долгова, П.В. Свирина. Тверь: Триада; 2005. 227 с.
24. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: Rationale and insight for future therapeutic testing. *Cancer Res*. 2015;75(15):2969–2974. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876.
25. Divella R, Daniele A, Abbate I, Savino E, Casamassima P, Sciortino G, Simone G, Gadaleta-Caldarola G, Fazio V, Gadaleta CD, Sabbà C, Mazzocca A. Circulating levels of PAI-1 and *SERPINE1* 4G/4G polymorphism are predictive of poor prognosis in HCC patients undergoing TACE. *Transl Oncol*. 2015;8:273–278. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.05.002.
26. Zhang X, Cai X, Pan J. Correlation between PAI-1 Gene 4G/5G polymorphism and the risk of thrombosis in Ph chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1–7. DOI: 10.1177/1076029620935207.
27. Zhai J, Li Z, Zhou Y, Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: An update review. *J Reprod Immunol*. 2022;150:10–18. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103490.
28. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):36–51. DOI: 10.3390/ijms18081651.
29. Александрова Н.В., Донников А.Е. Акушерские осложнения при беременности высокого риска. Возможности прогнозирования. *Вестник РУДН. Серия Медицина*. 2012;(5):104–108. EDN: VBNIUB.
30. Николаева М.Г., Сердюк Г.В., Горбачева Т.И., Яворская С.Д., Момот А.П. Связь преэклампсии с носительством полиморфного гена *SERPINE1* (PAI-1-675 G4/G5). Систематический обзор. Метаанализ. *Проблемы репродукции*. 2016;22(4):115–122. DOI: 10.17116/repro2016224115-122.
31. Godtfredsen AC, Sidelmann JJ, Dolleris BB, Jørgensen JS, Johansen EKJ, Pedersen MFB, Palarasah Y, Gram JB. Fibrinolytic changes in women with preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28(9):1–11. DOI: 10.1177/10760296221126172.
32. Tosun O, Erdemoğlu M, Çöğenz E. Investigation of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gen polymorphism in Turkish preeclamptic patients. *Zeynep Kamil Med J*. 2021;52(2):61–66. DOI: 10.14744/zkmj.2021.87609.
33. Gerhardt A, Goecke TW, Beckmann MW, Wagner KJ, Tutschek B, Willers R, Bender HG, Scharf RE, Zotz RB. The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):686–691. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01226.x.
34. Hennen JK, Elokda H, Leal M, Ji A, Friedrichs GS, Morgan GA, Swillo RE, Antrilli TM, Hreha A, Crandall DL. Evaluation of PAI-039 [[1-Benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl](oxo)acetic Acid], a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, in a canine model of coronary artery thrombosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(2):710–716. DOI: 10.1124/jpet.105.084129.
35. Kellici TF, Pilka ES, Bodkin MJ. Therapeutic potential of targeting plasminogen activator inhibitor-1 in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(6):431–433. DOI: 10.1016/j.tips.2021.03.006.
36. Kwaan HC, Lindholm PF. The central role of fibrinolytic response in COVID-19 — A hematologist's perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–16. DOI: 10.3390/ijms22031283.
37. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: Structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(22):1–24. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473.
38. Ploplis VA. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease. *Curr Drug Targets*. 2011;12(12):1782–1789. DOI: 10.2174/138945011797635803.
39. Liang Z, Jiang W, Ouyang M, Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2097–2107. PMID: 25932140.
40. Осмак Г.Дж., Сидко А.Р., Киселев И.С., Фаворова О.О. Возрастной подход к поиску генетических вариантов, связанных с инфарктом миокарда. *Молекулярная биология (Москва)*. 2020;54(4):699–704. DOI: 10.31857/S0026898420040138.
41. Wiklund PG, Nilsson L, Ardnor SN, Eriksson P, Johansson L, Stegmayr B, Hamsten A, Holmberg D, Asplund K. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: Replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke*. 2005;36(8):1661–1665. DOI: 10.1161/01.STR.0000174485.1027724.
42. Tang J, Zhu W, Mei X, Zhang Z. Plasminogen activator inhibitor-1: A risk factor for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):1–8. DOI: 10.1186/s13018-018-0716-2.
43. Huang G, Wang P, Li T, Deng X. Genetic association between plasminogen activator inhibitor-1 rs1799889 polymorphism and venous thromboembolism: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019;42(12):1232–1238. DOI: 10.1002/clc.23282.
44. Liu Y, Cheng J, Guo X, Mo J, Gao B, Zhou H, Wu Y, Li Z. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene*. 2018;673:167–173. DOI: 10.1016/j.gene.2018.06.040.
45. Shamma DMR, Sabbagh AS, Taher AT, Zaatari GS, Mahfouz RAR. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G alleles frequency distribution in the Lebanese population. *Mol Biol Rep*. 2008;35(3):453–457. DOI: 10.1007/s11033-007-9106-2.
46. Zhang ZA, Ji XW, Guan LX. Association of PAI-1 gene polymorphism with prognosis of coronary artery disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2008;25(2):233–235. PMID: 18393255.
47. Wiley K, Sanina C. Systemic thromboembolism in a patient with pfo and *SERPINE-1* gene homozygous 4G/4G variant. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(18):64–69. DOI: 10.1016/S0735-1097(21)03335-0.
48. Jastrzebska M, Widecka K, Naruszewicz M, Ciechanowicz A, Janczak-Bazan A, Foltynska A, Goracy I, Chetkowski K, Wesotowska T. Effects of perindopril treatment on hemostatic function in patients with essential hypertension in relation to angiotensin conver-



ting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14(5):259–269. DOI: 10.1016/s0939-4753(04)80053-x.

49. Jacobs A, Schutte AE, Ricci C, Pieters M. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and the 4G/5G polymorphism are prospectively associated with blood pressure and hypertension status. *J Hypertens.* 2019;37(12):2361–2370. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002204.

50. Lapić I, Antolic MR, Horvat I, Premužić V, Palić J, Rogić D, Zadro R. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study. *J Med Virol.* 2022;94(8):3669–3675. DOI: 10.1002/jmv.27774.

51. Hendrix P, Foreman PM, Harrigan MR, Fisher WR 3rd, Vyas AV, Lipsky RH, Lin M, Walters BC, Tubbs RS, Shoja MM, Pittet JF, Mathru M, Griessenauer CJ. Association of plasminogen activator inhibitor 1 (SERPINE1 gene) polymorphisms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017;105:672–677. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.05.175.

52. Stegnar M, Uhrin P, Peternel P, Mavri A, Salobir-Pajnic B, Stare J, Binder BR. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: Relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1998;79(5):975–979.

53. Kucukarabaci B, Gunes HV, Ozdemir G, Cosan D, Ozbabalik D, Dikmen M, Degirmenci I. Investigation of association between plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene 4G/5G polymorphism frequency and plasma PAI-1 enzyme activity in patients with acute stroke. *Genet Test.* 2008;12(3):443–451. DOI: 10.1089/gte.2008.0025.

54. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, Patrassi GM, Girolami A. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Thromb Hemost.* 2003;9(4):299–307. DOI: 10.1177/107602960300900405.

55. Kopytek M, Ząbczyk M, Mazur P, Undas A, Natorka J. PAI-1 overexpression in valvular interstitial cells contributes to hypofibrinolysis in aortic stenosis. *Cells.* 2023;12(10):1402–1405. DOI: 10.3390/cells12101402.

56. Song C, Burgess S, Eicher J, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(6):1–24. DOI: 10.1161/JAHA.116.004918.

57. Ozkan B, Cagliyan CE, Elbasan Z, Uysal OK, Kalkan GY, Bozkurt M, Tekin K, Bozdogan ST, Ozalp O, Duran M, Sahin DY, Cayli M. PAI-1 4G/5G gene polymorphism is associated with angiographic patency in ST-elevation myocardial infarction patients treated with thrombolytic therapy. *Coron Artery Dis.* 2012;23(6):400–403. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283576a77.

58. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, Tsiara CG, Kopterides P, Vaiopoulos A, Kapsimali V, Bonovas S, Tsantes AE. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: A Mendelian randomization meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(7):937–950. DOI: 10.1515/cclm-2013-1124.

59. Cagliyan CE, Yuregir OO, Balli M, Tekin K, Akilli RE, Bozdogan ST, Turkmen S, Deniz A, Baykan OA, Aslan H, Cayli M. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization of the infarct-related artery in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2013;24(3):196–200. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835d7633.

60. Rallidis LS, Gialeraki A, Merkouri E, Liakos G, Dages N, Sionis D, Travlou A, Lekakis J, Kremastinos DT. Reduced carriership of 4G allele of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in very young survivors of myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis.* 2010;29(4):497–502. DOI: 10.1007/s11239-009-0398-z.

61. Flevaris P, Khan SS, Eren M, Schultdt AJT, Shah SJ, Lee DC, Gupta S, Shapiro AD, Burrige PW, Ghosh AK, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor type I controls cardiomyocyte transforming growth factor- $\beta$  and cardiac fibrosis. *Circulation.* 2017;136(7):664–679. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028145.

62. Zhang Q, Jin Y, Li X, Peng XQ, Peng N, Song JF, Xu M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism — a meta-analysis and systematic review. *Vasa.* 2020;49(2):141–146. DOI: 10.1024/0301-1526/a000839.

63. Wang Z, Kong L, Luo G, Zhang H, Sun F, Liang W, Wu W, Guo Z, Zhang H, Dou Y. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism. *Thromb J.* 2022;20(1):68–72. DOI: 10.1186/s12959-022-00430-x.

64. Prabhudesai A, Shetty S, Ghosh K, Kulkarni B. Investigation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism in Indian venous thrombosis patients: A case-control study. *Eur J Haematol.* 2017;99(3):249–256. DOI: 10.1111/ejh.12912.

## REFERENCES

1. Rosstat data as of June 22, 2019. <https://www.gsk.ru> (access date: 05.10.2023). (In Russ.)
2. Piepoli MF, Corrà U, Benzer C, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, McGee H, Mendes M, Niebauer J, Zwisler AO, Schmid JP. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: From knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(1):1–17. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3283313592.
3. Plekhova NG, Brodskaya TA, Nevzorova VA, Repina NI, Eliseeva VS. Single nucleotide substitution in the matrix metalloproteinase 9 gene hypertensive individuals of European and South Asian ethnicity in the Far Eastern Federal District. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2022;21(1):2874. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2022-2874.

4. Abboud N, Ghazouani L, Saidi S, Khelifa SB. Association of PAI-1 4G/5G and -844G/A gene polymorphisms and changes in PAI-1/TPA levels in myocardial infarction. A casecontrol study. *Archives of Cardiovascular Diseases.* 2010;14(1):23–27. DOI: 10.1016/S1875-2136(09)72149-7.
5. El-Aziz TAA, Rezk NA. Relation of PAI-1 and TPA genes polymorphisms to acute myocardial infarction and its outcomes in Egyptian patients. *Cell Biochem Biophys.* 2015;71(1):227–334. DOI: 10.1007/s12013-014-0188-x.
6. Kugaevskaya EV, Gureeva TA, Timoshenko OS, Solovyeva NI. Urokinase-type plasminogen activator system in norm and in life-threatening processes. *General reanimatology.* 2018;6:61–79. (In Russ.) DOI: 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79.
7. Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA. Adipose tissue as an endocrine organ. *Ozhirenie i metabolism.* 2006;3(1):6–13. (In Russ.) EDN: KZWGBZ.

8. Burkova TV, Goncharova IA. Genetic factors influencing the effectiveness and safety of long-term anticoagulant therapy. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):89–94. (In Russ.) DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-89-94.
9. Lopukhov SV, Filippov EV. Association of combinations of single-nucleotide polymorphisms in noncommunicable diseases and adverse outcomes in women with premature ovarian insufficiency. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2022;(8):55–60. (In Russ.) EDN: RDUFKA.
10. Charnaia MA, Dementeva II. Hemostasis system in the abdominal aorta aneurysms. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2017;10(4):4–7. (In Russ.) DOI: 10.17116/kardio20171044-7.
11. Parry DJ, Al-Barjas HS, Chappell L, Ariens RA, Scott DJ. Haemostatic and fibrinolytic factors in men with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2009;96(8):870–877. DOI: 10.1016/j.bjvs.2010.02.279.
12. Folsom AR, Alonso A, Lutsey PL, Missov E. Circulating biomarkers and abdominal aortic aneurysm incidence: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2015;132(7):578–585. DOI: 10.1161/115.016537.
13. Kremers BMM, Posma JN, Heitmeier S, Glunz J, Cate HT, Pallares Robles A, Daemen JHC, Cate-Hoek AJT, Mees BME, Spronk HMH. Discovery of four plasmatic biomarkers potentially predicting cardiovascular outcome in peripheral artery disease. *Sci Rep*. 2022;12:7–11. DOI: 10.1038/s41598-022-23260-3.
14. Chang ML, Lin YS, Pao LH, Huang HC, Chiu CT. Link between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular risk in chronic hepatitis C after viral clearance. *Sci Rep*. 2017;50–69. DOI: 10.1038/srep42503.
15. Altahli R, Pechlivani N, Ajjan RA. PAI-1 in diabetes: Pathophysiology and role as a therapeutic target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1–15. DOI: 10.3390/ijms22063170.
16. Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283(2):209–220. DOI: 10.1152/ajprenal.00032.2002.
17. Roka-Moya YM, Bilous VL, Zhernossekov DD, Rybachuk VN, Grinenko TV. *Development and validation of the method for measuring plasminogen activator inhibitor-1 activity in blood plasmas*. Materials of the V International Scientific and Practical Conference. Council of Young Scientists and Specialists under the Head of the Republic of North Ossetia-Alania. 2014. p. 176–179. (In Russ.)
18. Wejkum L, Chmielewska J. A new adaptation of Coatest® PAI for measurements of low inhibitor concentrations in plasma. *Fibrinolysis*. 1990;4:130–131. DOI: 10.1016/0268-9499(90)90387-Y.
19. Wayne L, Chandler MD. Laboratory techniques in fibrinolysis testing. In: *Transfusion medicine and hemostasis*. Third Edition. Elsevier; 2019. p. 865–868. DOI: 10.1016/B978-0-12-813726-0.00146-X.
20. Deng G, Scott A, Hu G, Czekay RP, Loskutov DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates cell adhesion by binding to the somatomedin B domain of vitronectin. *J Cell Physiol*. 2001;189(1):23–33. DOI: 10.1002/jcp.1133.
21. Madach K, Aladzsiy I, Szilagyi A, Fust F, Gal J, Penzes I, Prohaszka Z. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: Prospective, observational, genetic study. *Crit Care*. 2010;14(2):79–82. DOI: 10.1186/cc8992.
22. Kruithof EK, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood*. 1995;86(11):4007–4024. DOI: 10.1182/blood.V86.11.4007/bloodjournal86114007.
23. *Labaratornaya diagnostika narusheniy gemostaza*. (Laboratory diagnostics of hemostasis disorders.) VV Dolgov, PV Svirin eds. National guidelines. Tver: Triada; 2005. 227 p. (In Russ.)
24. Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: Rationale and insight for future therapeutic testing. *Cancer Res*. 2015;75(15):2969–2974. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876.
25. Divella R, Daniele A, Abbate I, Savino E, Casamassima P, Sciorino G, Simone G, Gadaleta-Caldarola G, Fazio V, Gadaleta CD, Sabbà C, Mazzocca A. Circulating levels of PAI-1 and *SERPINE1* 4G/4G polymorphism are predictive of poor prognosis in HCC patients undergoing TACE. *Transl Oncol*. 2015;8:273–278. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.05.002.
26. Zhang X, Cai X, Pan J. Correlation between PAI-1 Gene 4G/5G polymorphism and the risk of thrombosis in Ph chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1–7. DOI: 10.1177/1076029620935207.
27. Zhai J, Li Z, Zhou Y, Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: An update review. *J Reprod Immunol*. 2022;150:10–18. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103490.
28. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, Jeschke U, von Schönfeldt V. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):36–51. DOI: 10.3390/ijms18081651.
29. Alexandrova NV, Donnikov AE. Obstetric complications in high-risk pregnancy. Forecasting capabilities. *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medical*. 2012;(5):104–108. (In Russ.) EDN: VBNIUB.
30. Nikolaeva MG, Serdjuk GV, Gorbacheva TI, Yavorskaya SD, Mommot AP. Relationship between preeclampsia and *SERPINE1* (PAI-1-675 G4/G5) gene polymorphism. Systematic review. A meta-analysis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(4):115–122. (In Russ.) DOI: 10.17116/repro2016224115-122.
31. Godtfredsen AC, Sidelmann JJ, Dølleris BB, Jørgensen JS, Johansen EKJ, Pedersen MFB, Palarasah Y, Gram JB. Fibrinolytic changes in women with preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28(9):1–11. DOI: 10.1177/10760296221126172.
32. Tosun O, Erdemoğlu M, Çöğendez E. Investigation of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G gen polymorphism in Turkish preeclamptic patients. *Zeynep Kamil Med J*. 2021;52(2):61–66. DOI: 10.14744/zkmj.2021.87609.
33. Gerhardt A, Goecke TW, Beckmann MW, Wagner KJ, Tutschek B, Willers R, Bender HG, Scharf RE, Zotz RB. The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):686–691. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01226.x.
34. Hennen JK, Elokda H, Leal M, Ji A, Friedrichs GS, Morgan GA, Swillo RE, Antrilli TM, Hreha A, Crandall DL. Evaluation of PAI-039 [{1-Benzyl-5-[4-(trifluoromethoxy)phenyl]-1H-indol-3-yl}(oxo)acetic Acid], a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, in a canine model of coronary artery thrombosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;314(2):710–716. DOI: 10.1124/jpet.105.084129.
35. Kellici TF, Pilka ES, Bodkin MJ. Therapeutic potential of targeting plasminogen activator inhibitor-1 in COVID-19. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(6):431–433. DOI: 10.1016/j.tips.2021.03.006.
36. Kwaan HC, Lindholm PF. The central role of fibrinolytic response in COVID-19 — A hematologist's perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1–16. DOI: 10.3390/ijms22031283.

37. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: Structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(22):1–24. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473.
38. Ploplis VA. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease. *Curr Drug Targets*. 2011;12(12):1782–1789. DOI: 10.2174/138945011797635803.
39. Liang Z, Jiang W, Ouyang M, Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2097–2107. PMID: 25932140.
40. Osmak GJ, Sidko AR, Kiselev IS, Favorova OO. Age-dependent approach to searching for genetic variants associated with myocardial infarction. *Mol Biol (Mosk)*. 2020;54(4):699–704. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0026898420040138.
41. Wiklund PG, Nilsson L, Ardnor SN, Eriksson P, Johansson L, Stegmayr B, Hamsten A, Holmberg D, Asplund K. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: Replicated findings in two nested case-control studies based on independent cohorts. *Stroke*. 2005;36(8):1661–1665. DOI: 10.1161/01.STR.0000174485.10277.24.
42. Tang J, Zhu W, Mei X, Zhang Z. Plasminogen activator inhibitor-1: A risk factor for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):1–8. DOI: 10.1186/s13018-018-0716-2.
43. Huang G, Wang P, Li T, Deng X. Genetic association between plasminogen activator inhibitor-1 rs1799889 polymorphism and venous thromboembolism: Evidence from a comprehensive meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019;42(12):1232–1238. DOI: 10.1002/clc.23282.
44. Liu Y, Cheng J, Guo X, Mo J, Gao B, Zhou H, Wu Y, Li Z. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: A systematic review and meta-analysis involving 149,908 subjects. *Gene*. 2018;673:167–173. DOI: 10.1016/j.gene.2018.06.040.
45. Shamma DMR, Sabbagh AS, Taher AT, Zaatari GS, Mahfouz RAR. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G alleles frequency distribution in the Lebanese population. *Mol Biol Rep*. 2008;35(3):453–457. DOI: 10.1007/s11033-007-9106-2.
46. Zhang ZA, Ji XW, Guan LX. Association of PAI-1 gene polymorphism with prognosis of coronary artery disease. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2008;25(2):233–235. PMID: 18393255.
47. Wiley K, Sanina C. Systemic thromboembolism in a patient with pfo and *SERPINE-1* gene homozygous 4G/4G variant. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(18):64–69. DOI: 10.1016/S0735-1097(21)03335-0.
48. Jastrzebska M, Widecka K, Naruszewicz M, Ciechanowicz A, Janczak-Bazan A, Foltynska A, Goracy I, Chetstowski K, Wesotowska T. Effects of perindopril treatment on hemostatic function in patients with essential hypertension in relation to angiotensin converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphisms. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2004;14(5):259–269. DOI: 10.1016/S0939-4753(04)80053-x.
49. Jacobs A, Schutte AE, Ricci C, Pieters M. Plasminogen activator inhibitor-1 activity and the 4G/5G polymorphism are prospectively associated with blood pressure and hypertension status. *J Hypertens*. 2019;37(12):2361–2370. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002204.
50. Lapić I, Antolic MR, Horvat I, Premužić V, Palić J, Rogić D, Zadro R. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study. *J Med Virol*. 2022;94(8):3669–3675. DOI: 10.1002/jmv.27774.
51. Hendrix P, Foreman PM, Harrigan MR, Fisher WR 3rd, Vyas AV, Lipsky RH, Lin M, Walters BC, Tubbs RS, Shoja MM, Pittet JF, Mathru M, Griessenauer CJ. Association of plasminogen activator inhibitor 1 (*SERPINE1* gene) polymorphisms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2017;105:672–677. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.05.175.
52. Stegnar M, Uhrin P, Peternel P, Mavri A, Salobir-Pajnic B, Stare J, Binder BR. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: Relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1998;79(5):975–979.
53. Kucukarabaci B, Gunes HV, Ozdemir G, Cosan D, Ozbabalik D, Dikmen M, Degirmenci I. Investigation of association between plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene 4G/5G polymorphism frequency and plasma PAI-1 enzyme activity in patients with acute stroke. *Genet Test*. 2008;12(3):443–451. DOI: 10.1089/gte.2008.0025.
54. Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, Tormene D, Simioni P, Spiezia L, Patrassi GM, Girolami A. The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Thromb Hemost*. 2003;9(4):299–307. DOI: 10.1177/107602960300900405.
55. Kopytek M, Ząbczyk M, Mazur P, Undas A, Natarska J. PAI-1 overexpression in valvular interstitial cells contributes to hypofibrinolysis in aortic stenosis. *Cells*. 2023;12(10):1402–1405. DOI: 10.3390/cells12101402.
56. Song C, Burgess S, Eicher J, O'Donnell CJ, Johnson AD. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):1–24. DOI: 10.1161/JAHA.116.004918.
57. Ozkan B, Cagliyan CE, Elbasan Z, Uysal OK, Kalkan GY, Bozkurt M, Tekin K, Bozdogan ST, Ozalp O, Duran M, Sahin DY, Cayli M. PAI-1 4G/5G gene polymorphism is associated with angiographic patency in ST-elevation myocardial infarction patients treated with thrombolytic therapy. *Coron Artery Dis*. 2012;23(6):400–403. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283576a77.
58. Nikolopoulos GK, Bagos PG, Tsangaris I, Tsiara CG, Kopterides P, Vaiopoulos A, Kapsimali V, Bonovas S, Tsantes AE. The association between plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) levels, PAI-1 4G/5G polymorphism, and myocardial infarction: A Mendelian randomization meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52(7):937–950. DOI: 10.1515/cclm-2013-1124.
59. Cagliyan CE, Yuregir OO, Balli M, Tekin K, Akilli RE, Bozdogan ST, Turkmen S, Deniz A, Baykan OA, Aslan H, Cayli M. Plasminogen activator inhibitor-1 5G/5G genotype is associated with early spontaneous recanalization of the infarct-related artery in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2013;24(3):196–200. DOI: 10.1097/MCA.0b013e32835d7633.
60. Rallidis LS, Gialeraki A, Merkouri E, Liakos G, Dages N, Sionis D, Travlou A, Lekakis J, Kremastinos DT. Reduced carriership of 4G allele of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in very young survivors of myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;29(4):497–502. DOI: 10.1007/s11239-009-0398-z.
61. Flevaris P, Khan SS, Eren M, Schuldt AJT, Shah SJ, Lee DC, Gupta S, Shapiro AD, Burridge PW, Ghosh AK, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor type I controls cardiomyocyte transforming growth factor- $\beta$  and cardiac fibrosis. *Circulation*. 2017;136(7):664–679. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028145.
62. Zhang Q, Jin Y, Li X, Peng XQ, Peng N, Song JF, Xu M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism — a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020;49(2):141–146. DOI: 10.1024/0301-1526/a000839.

**63.** Wang Z, Kong L, Luo G, Zhang H, Sun F, Liang W, Wu W, Guo Z, Zhang H, Dou Y. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism. *Thromb J.* 2022;20(1):68–72. DOI: 10.1186/s12959-022-00430-x.

**64.** Prabhudesai A, Shetty S, Ghosh K, Kulkarni B. Investigation of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism in Indian venous thrombosis patients: A case-control study. *Eur J Haematol.* 2017;99(3):249–256. DOI: 10.1111/ejh.12912.

## ОБ АВТОРАХ

**\*Усманова Айгуль Фаритовна**, асп., каф. госпитальной терапии, Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;  
e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru;  
ORCID: 0000-0001-8850-1843

**Маянская Светлана Дмитриевна**, докт. мед. наук, проф., каф. госпитальной терапии, Казанский ГМУ Минздрава России, г. Казань, Россия;  
e-mail: Smayanskaya@mail.ru;  
ORCID: 0000-0001-6701-5395

**Кравцова Ольга Александровна**, канд. биол. наук, доц., каф. биохимии, биотехнологии и фармакологии, Казанский федеральный университет, г. Казань, Россия;  
e-mail: okravz@yandex.ru;  
ORCID: 0000-0002-4227-008X

## AUTHORS INFO

**\*Aigul F. Usmanova**, Postgrad. Stud., Hospital Therapy Department, Kazan State Medical University, Kazan, Russia;  
e-mail: Y.Aigul5543823@yandex.ru;  
ORCID: 0000-0001-8850-1843

**Svetlana D. Mayanskaya**, M.D., D. Sci. (Med.), Prof., Hospital Therapy Depart., Kazan State Medical University, Kazan, Russia;  
e-mail: Smayanskaya@mail.ru;  
ORCID: 0000-0001-6701-5395

**Olga A. Kravtsova**, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Depart. of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Kazan Federal University, Kazan, Russia;  
e-mail: okravz@yandex.ru;  
ORCID: 0000-0002-4227-008X

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author