Оригинальное исследование | Original study article
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM690347

Роль уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме и генетического полиморфизма гена *PAI-1* у пациентов с ишемической болезнью сердца узбекской популяции

Н.А. Кадирова[1], Н.М. Нуриллаева[1], В.Б. Петрова[2], Е.С. Лаптева[2], В.А. Шумков[2]

[1]Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Республика Узбекистан)
[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучение распределения частот аллелей полиморфного маркера 4G(-675)5G гена *PAI-1* среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и лиц с факторами риска развития ИБС.

Материал и методы. В исследование было включено 63 пациента с диагнозом «ишемическая болезнь сердца» (ИБС), а именно со стабильной стенокардией (48 мужчин и 15 женщин), госпитализированных в первое кардиологическое отделение многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Средний возраст пациентов составил 56,8±6,40 года (от 42 до 66 лет). Состояние гиперкоагуляции устанавливалось по анализу полиморфизма гена *PAI-1* и уровню PAI-1 в плазме крови.

Результаты. Оценка встречаемости различных вариантов полиморфного маркера 4G(-675)5G гена *PAI-1* показала, что различия в распределении генотипов 5G/5G, 4G/5G, 4G/4G в зависимости от функционального класса ИБС не являются статистически значимыми, поскольку значение критерия хи-квадрат составило χ^2=1,85 (p>0,05). На основании полученных результатов можно предположить, что наличие гетеро- и гомозиготных вариантов аллеля 4G гена *PAI-1* не влияет на тяжесть заболевания, в частности на функциональный класс стабильной стенокардии.

Выводы. Полиморфизм 4G/5G гена *PAI-1* был достоверно ассоциирован с риском ишемической болезни сердца в узбекской популяции. При стратификации по функциональному классу стенокардии результаты показали, что полиморфизм 4G/5G связан с повышенным риском ИБС и более высокими уровнями PAI-1 в плазме.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ингибитор активатора плазминогена, генетический полиморфизм, гиперкоагуляция, факторы риска.

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования:
Кадирова Н.А., Нуриллаева Н.М., Петрова В.Б., Лаптева Е.С., Шумков В.А. **Роль уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме и генетического полиморфизма гена *PAI-1* у пациентов с ишемической болезнью сердца узбекской популяции.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(4):283-289. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM690347

Сведения об авторах
Кадирова Н.А. – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней в семейной медицине №1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0156-1304
E-mail: xasanova_nargiza@bk.ru
***Нуриллаева Наргиза Мухтархановна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней в семейной медицине №1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5520-675X
E-mail: nargizanur@yandex.ru
Петрова В.Б. – канд. мед. наук, ассистент кафедры гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-0467-9567
E-mail: nikki007@mail.ru
Лаптева Е.С. – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0857-1786
E-mail: ekaterina.lapteva@szgmu.ru
Шумков В.А. – ассистент кафедры гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9055-432X
E-mail: shumkovVA@mail.ru
Автор для переписки

Список сокращений
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФК – функциональный класс; СС – стабильная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда; ТДР – тревожно-депрессивное расстройство; ГХС – гиперхолестеринемия.

Получено: 14.09.2025
Одобрено: 23.10.2025
Опубликовано: 25.10.2025

Role of the plasma level of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and genetic polymorphism of *PAI-1* gene in patients with ischemic heart disease in Uzbek population

Nargiza A. Kadirova[1], Nargiza M. Nurillaeva[1], Victoriya B. Petrova[2], Ekaterina S. Lapteva[2], Vladimir A. Shumkov[2]

[1]Tashkent State Medical University (Tashkent, Republic Uzbekistan)
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the distribution of allele frequencies of the polymorphic marker 4G(-675)5G of the *PAI-1* gene among patients with coronary heart disease and individuals with risk factors for the development of coronary heart disease.

Material and methods. The study included 63 patients with diagnosed coronary heart disease, especially with stable angina (48 men and 15 women) hospitalized in the 1st Cardiology Department of the Multidisciplinary Clinic of the Tashkent Medical Academy. The average age of patients was 56.8±6.40 years (42-66 years old). The state of hypercoagulability was assessed by measures of polymorphism gene of *PAI-1* and plasma level of PAI-1.

Results. The assessment of the frequency of various variants of the 4G(-675)5G polymorphic marker of the *PAI-1* gene showed that differences in the distribution of the 5G/5G, 4G/5G, 4G/4G genotypes depending on the functional class of coronary artery disease are not statistically significant, since the chi-square test value was χ^2=1.85 ($p>0.05$). Based on the obtained results, it can be assumed that the presence of hetero- and homozygous variants of the 4G allele of the *PAI-1* gene does not affect the severity of the disease, in particular, the functional class of stable angina.

Conclusion. The 4G/5G polymorphism of the *PAI-1* gene was significantly associated with the risk of coronary heart disease in the Uzbek population. When stratified by angina functional class, the results showed that the 4G/5G polymorphism is associated with an increased risk of coronary heart disease and higher plasma PAI-1 levels.

Keywords: ischemic heart disease, plasminogen activator inhibitor, genetic polymorphism, hypercoagulation, risk factors.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kadirova NA, Nurillaeva NM, Petrova VB, Lapteva ES, Shumkov VA.
Role of the plasma level of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) and genetic polymorphism of *PAI-1* gene in patients with ischemic heart disease in Uzbek population. *Science and Innovations in Medicine.* 2025;10(4):283-289. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM690347

Information about authors

Nargiza A. Kadirova – MD, Cand. Sci. (Medicine), assistant of Department of Internal Diseases in Family Medicine №1 and Fundamentals of Preventive Medicine.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0156-1304
E-mail: xasanova_nargiza@bk.ru

***Nargiza M. Nurillaeva** – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Diseases in Family Medicine №1 and Fundamentals of Preventive Medicine.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5520-675X
E-mail: nargizanur@yandex.ru

Victoriya B. Petrova – MD, Cand. Sci. (Medicine); assistant of the Department of Geriatrics, Propaedeutics and Management of Nursing Activities.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-0467-9567
E-mail: nikki007@mail.ru

Ekaterina S. Lapteva – MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate professor, Head of the Department of Geriatrics, Propaedeutics and Management of Nursing Activities.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0857-1786
E-mail: ekaterina.lapteva@szgmu.ru

Vladimir A. Shumkov – MD, assistant of the Department of Geriatrics, Propaedeutics and Management of Nursing Activities.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9055-432X
E-mail: shumkovVA@mail.ru

****Corresponding Author***

Received: 14.09.2025
Accepted: 23.10.2025
Published: 25.10.2025

ВВЕДЕНИЕ

В 2022 году Национальный комитет Республики Узбекистан по статистике опубликовал отчет по демографической ситуации, согласно которому в период с января по декабрь 2022 года умерло 172 100 человек. Из числа зарегистрированных смертей в период с января по декабрь 2022 года 55,5% были обусловлены заболеваниями сердечно-сосудистой системы. У пациентов молодого возраста, перенесших артериальный тромбоз, показатели смертности и заболеваемости превышают таковые в общей популяции, что в первую очередь связано с высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий [1, 2]. Это подчеркивает необходимость разработки новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проблема особенно важна для лиц молодого возраста, так как из-за предполагаемой большой продолжительности жизни негативные последствия для ее качества и сопутствующее социально-экономическое бремя проявляются в наибольшей степени.

Известно, что гиперкоагуляция является значимым фактором риска развития ишемии миокарда. Повышенная свертываемость крови увеличивает риск артериального тромбоза, однако степень этого влияния может различаться в зависимости от конкретной формы артериальной патологии [3]. Тромбоциты играют ключевую роль в образовании и росте тромба, в связи с чем они служат основной мишенью антитромботической терапии при заболеваниях артерий [4]. Формирование артериальных тромбов также зависит от активации каскада свертывания крови [5].

Фибринолиз является результатом сложного взаимодействия различных активаторов и ингибиторов плазминогена, образующих ферментный каскад, в конечном итоге приводящий к разложению фибрина. Система активаторов плазминогена играет ключевую роль во многих физиологических и патологических процессах. Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1), относящийся к суперсемейству ингибиторов серин-протеазы (серпинов), является основным ингибитором активаторов тканевого плазминогена и плазминогена урокиназного типа, которые обеспечивают преобразование плазминогена в плазмин [6]. Плазминоген находится в основном в плазме и синтезируется преимущественно в печени. Его превращение в плазмин обеспечивается двумя основными активаторами: активатором плазминогена урокиназного типа (uPA) и тканевым активатором плазминогена (tPA). Действие данных активаторов жестко регулируется специфическими ингибиторами активаторов плазминогенов (PAI), основным из которых является ингибитор активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), первоначально определяемый как эндотелиальный клеточный ингибитор [7]. Повышенная экспрессия PAI-1 *in vivo* ингибирует фибринолиз, что в свою очередь способствует аномальному отложению фибрина и повреждению тканей [8]. На уровень PAI-1 влияют такие факторы, как возраст пациента, почечная недостаточность, систолическое артериальное давление, инсулинорезистентность, ожирение, уровни триглицеридов, однако он не связан с уровнем холестерина и курением [8]. Уровни антигенов PAI-1 и tPA являются предикторами ССЗ после учета установленных факторов риска. Нарастание концентрации PAI-1 связано с дальнейшим повышением риска. Эти результаты подчеркивают значимость фибринолитического потенциала в патогенезе ССЗ [9].

Также имеется подтверждение тому, что уровень концентрации PAI-1 в плазме обусловлен генетической вариативностью. В локусе гена *PAI-1* в седьмой хромосоме описано множество полиморфизмов [10, 11]. Так, во многих исследованиях сообщается о связи полиморфизма инсерции/делеции гуанина, -675 4G/5G, расположенного внутри промоторного региона, с концентрацией PAI-1 в плазме [12]. Среди многих участков полиморфизма внутри

Наименование препаратов	Пациенты, n=63
Ацетилсалициловая кислота 75 мг 100 мг	 8 (12,6%) 17 (26,9%)
Клопидогрел 75 мг	38 (60,3%)
Ингибиторы АПФ	19 (45,2%)
Блокатор рецепторов ангиотензина-II	12 (28,5%)
Бета-блокаторы	35 (55,5%)
Блокаторы кальциевых каналов	38 (60,3%)
Статины	28 (44,4%)
Диуретики	17 (26,9%)
Нитраты	14 (22,2%)

Таблица 1. *Фармакологическая терапия включенных в исследование пациентов*

Table 1. *Drug therapy of patients included in the study*

региона гена *PAI-1* обсуждается только функциональная значимость полиморфизма инсерции/делеции 4G/5G на позиции -675 [13, 14]. Данный полиморфизм рассматривается в качестве независимого фактора риска ишемической болезни сердца (ИБС) и/или острого инфаркта миокарда (ИМ). Крупное когортное исследование (n=1179) показало, что генотип 4G/4G чаще наблюдается у родственников первой степени пациентов с ИБС, чем у лиц без случаев сердечных заболеваний в семье [15].

Сила данной ассоциации может существенно различаться в различных популяциях, причем в некоторых этнических группах связь может быть слабой или вовсе отсутствовать. Подобная вариабельность, вероятно, обусловлена сложным взаимодействием генетических и средовых факторов, характерным для каждой конкретной популяции.

Связь между полиморфизмом PAI-1 4G/5G и традиционными рисками у пациентов со стабильными формами ИБС является предметом текущих исследований. Так, H. Al-Wakeel и соавт. (2018) не обнаружили значимой связи между полиморфизмом PAI-1 4G/5G и риском ИБС в египетской популяции [16].

ЦЕЛЬ

В исследовании предпринята попытка проанализировать связь между полиморфизмом гена *PAI-1* и уровнями PAI-1 в плазме с традиционными факторами риска ИБС у пациентов со стабильным течением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 63 пациента с диагнозом ИБС, а именно со стабильной стенокардией (48 мужчин и 15 женщин), госпитализированных в первое кардиологическое отделение многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии. Средний возраст пациентов составил 56,8±6,40 года (от 42 до 66 лет). Средний возраст мужчин: 56,4±6,60 года, средний возраст женщин: 58,0±5,52 года. Контрольная группа состояла из 65 практически здоровых пациентов.

Диагноз стабильная стенокардия был установлен в соответствии с классификацией ИБС, принятой на IV Конгрессе кардиологов (2000). Функциональный класс (ФК) стабильной стенокардии (СС) был установлен в соответствии с классификацией Канадского кардиологического общества и по результатам нагрузочного тестирования (велоэргометрии).

Критерии невключения: нестабильная стенокардия, острая или хроническая сердечная, почечная или печеночная недостаточность, аритмия, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда на фоне сахарного диабета, злокачественные новообразования.

В целях исследования было выделено две группы пациентов на основании ФК СС. В первую группу вошли 24 пациента (38,1%) с II ФК СС; во вторую – 39 пациентов (61,9%) с III ФК СС.

Повышенная свертываемость крови оценивалась путем анализа полиморфизма гена *PAI-1* и уровнем PAI-1 в плазме. Определение полиморфизма осуществлялось на материале 3 мл венозной крови из срединной локтевой вены. Анализ полиморфизма 4G/5G в гене *PAI-1* проводили методом мультиплексной ПЦР на амплификаторах CG-1-96 (Corbett Research, Австралия) и 2720 (Applied Biosystems, США), с применением наборов реагентов Geno Technology в соответствии с инструкциями производителя. Уровень PAI-1 в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ELISA) с использованием коммерческих наборов.

В данном исследовании мы также оценили основные факторы риска ИБС: ожирение, курение и тревожно-депрессивное расстройство (ТДР). Ожирение рассчитывали по индексу Кетле. Фактор курения рассчитывали по тесту Фагерстрома. ТДР рассчитывали по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Включенные в исследование пациенты получали фармакологическую терапию (**таблица 1**).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Впервые проведено исследование частоты встречаемости различных генотипов гена *PAI-1* и уточнение его роли в ассоциации с основными факторами риска ИБС. Критерием отбора для определения дополнительного прогностического признака служило наличие стабильной стенокардии у пациентов узбекской национальности. С целью оценки патогенетической роли полиморфизма гена *PAI-1* пациентам исследуемой группы со стабильной стенокардией различных функциональных классов проводили ПЦР-анализ данного гена.

На этапе генотипирования 63 пациентов с ИБС (СС) два (3,3%) пациента были исключены из исследования ввиду недостаточного количества отобранной для анализа крови. Данные по частоте встречаемости аллелей и

Группа	N	Частотность аллелей				Частотность распределения генотипов					
		5G		4G		5G/5G		G5/G4		4G/4G	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Основная группа (n=61)	61	67	54,9	55	45,1	19	31,1	29	47,5	13	21,3

Таблица 2. *Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G5/G4 гена PAI в группе пациентов с ИБС и здоровых пациентов*

Table 2. *Frequency of distribution of alleles and genotypes of G5/G4 polymorphism of PAI gene in group of patients with IHD and healthy individuals*

Группа	Распределение частот генотипов			Всего	χ^2	P
	5G/5G	G5/G4	4G/4G			
Основная группа (n=61)	19	29	13	n=61	7,00	0,03
Ожидаемая частотность (n=61)	25,66	26,14	9,2			
Контрольная группа (n=65)	34	25	6	n=65		
Ожидаемая частотность (n=65)	27,34	27,86	9,8			
Итого	53	54	19	n=126		

Примечания: χ^2 = AMOUNT (набл. – ожид.)2 / ожид. = ((19-25,66)2/25,66)+((29-26,14)2/26,14)+((13-9,2)2/9,2)+((34-27,34)2/27,34)+((25-27,86)2/27,86)+((6-9,8)2/9,8)=7,00.
*Степень свободы (df) = (кол-во столбцов - 1) * (Кол-во строк - 1) = (3-1)*(2-1)=2*
Показатель находится в зоне p<0,05, рассчитан с помощью Microsoft Excel, p=0.03.

Таблица 3. *Распределение частот генотипов в соответствии с законом Харди – Вайнберга. Наблюдаемые и ожидаемые частоты генотипов в основной и контрольной группах*

Notes: χ^2 = AMOUNT (observed - expected)2/ expected = ((19-25,66)2/25,66)+((29-26,14)2/26,14)+((13-9,2)2/9,2)+((34-27,34)2/27,34)+((25-27,86)2/27,86)+((6-9,8)2/9,8)=7,00.
Degree of freedom (df)=(number of columns-1)(Number of lines-1)=(3-1)*(2-1)=2*
Our indicator is in the area p<0.05, calculated with the help of Microsoft Excel p=0.03.

Table 3. *Distribution of frequencies of genotypes under Hardy-Weinberg's law. Expected and observed frequencies of distribution of genotypes in the main and control groups*

генотипов полиморфизма гена *PAI* в группах СС приводятся **в таблицах 2–3**.

Распределение аллелей гена *PAI-1* изучено в выборке из 61 пациента с ИБС (проанализировано 122 хромосомы). Частота аллеля 4G в данной группе составила 45,1% (n=55). Выявлено 13 гомозиготных и 29 гетерозиготных носителей данного аллеля. Частота аллеля 5G среди пациентов основной группы составила 54,9% (n=67). В гомозиготном состоянии данный аллель выявлен у 19 человек. Варианты распределения генотипов гена *PAI-1* среди пациентов с ИБС визуализированы при помощи электрофореграммы продуктов ПЦР и представлены **на рисунке 1**.

Для данного полиморфизма распределение генотипов у пациентов с СС и условно здоровых доноров соответствовало теоретически ожидаемому согласно равновесию Харди – Вайнберга (p<0,05) и характеризовалось достаточно высокими уровнями наблюдаемой (Hobs) и ожидаемой (Hexp) гетерозиготности. На основании критерия хи-квадрат (χ^2=7,00) установлены статистически значимые различия в распределении генотипов 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G между пациентами основной группы и лицами контрольной группы (p<0,05).

Анализ генотипирования лиц узбекской национальности показал, что у пациентов с ИБС аллель 4G гена *PAI-1* в гомо- и гетерозиготном состоянии встречается достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц. Частота гомозигот (4G/4G) составила 21,3% против 9,2%, а гетерозигот (4G/5G) – 47,5% против 38,5% в группе пациентов и контрольной группе соответственно. Эти данные указывают на вероятное влияние наличия аллеля 4G гена *PAI-1* на развитие ИБС, особенно в гетерозиготном состоянии.

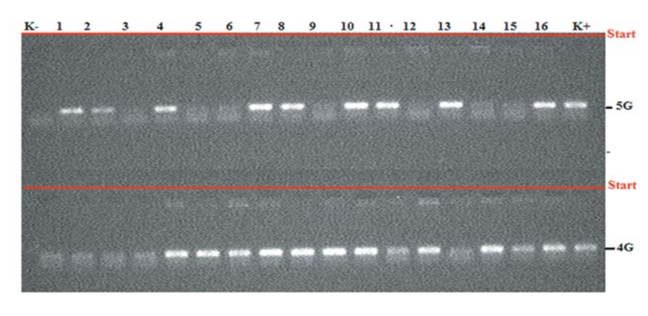

Рисунок 1. *Электрофореграмма продуктов ПЦР полиморфизма G5/G4 гена PAI.*

Figure 1. *Electrophoregram of PCR products of G5/G4 polymorphism of PAI gene.*

Генотип 5G/5G, считающийся благоприятным, достоверно чаще встречался в группе условно здоровых лиц: у 34 человек (52,3%) по сравнению с 19 пациентами (31,1%) в группе ИБС. Таким образом, выявленные различия являются статистически значимыми и носят неслучайный характер (p<0,05).

Распределение частот генотипов полиморфного маркера 4G(-675)5G гена *PAI-1* в группах пациентов с ИБС в зависимости от ФК СС представлено **в таблице 4**.

При сравнении подгрупп пациентов с ИБС, сгруппированных по ФК стенокардии по полиморфному маркеру 4G(-675)5G гена *PAI-1* (rs1799768), были выявлены различия в частоте распределения аллелей и генотипов. В группе пациентов со стабильной стенокардией II ФК (n=24) распределение генотипов было следующим: 4G/4G – 4 человека (16,7%), 4G/5G – 14 человек (58,3%), 5G/5G – 6 человек (25,0%). В группе со стабильной стенокардией III ФК (n=37) распределение генотипов было следующим: 4G/4G – 9 человек (24,3%), 4G/5G –15 человек (40,5%), 5G/5G – 13 человек (35,1%).

Оценка встречаемости различных вариантов полиморфного маркера 4G(-675)5G гена *PAI-1* показала, что различия в распределении генотипов 5G/5G, 4G/5G, 4G/4G в зависимости от функционального класса ИБС не являются статистически значимыми, так как значение критерия хи-квадрат составило χ^2=1,85 (p>0,05). На основании полученных результатов можно предположить, что наличие гетеро- и гомозиготных вариантов аллеля 4G гена *PAI-1* не влияет на тяжесть заболевания, в частности на ФК стабильной стенокардии.

При генотипировании исследованных групп была выявлена разница в частоте благоприятного гомозиготного генотипа 5G/5G гена *PAI-1*. В группе пациентов с ССЗ частота данного генотипа была достоверно ниже и составила 31,1% по сравнению с 52,3% в группе здоровых лиц. Частота гетерозиготного генотипа 4G/5G гена *PAI-1* у пациентов с ИБС составила 47,5%, что достоверно выше (p<0,05), чем в контрольной группе (38,5%). Полученные данные могут свидетельствовать о высокой распространенности данного генотипа среди лиц узбекской национальности.

Группа	Ген *PAI-1*, выявленные генотипы, n (%)			Итого
	5G/5G	4G/5G	4G/4G	
Пациенты с II ФК СС	6 (25%)	14 (58,3%)	4 (16,7%)	24 (39,4%)
Пациенты с III ФК СС	13 (35,1%)	15 (40,5%)	9 (24,3%)	37 (60,6%)

Таблица 4. *Распределение частот генотипов полиморфного маркера 4G(-675)5G гена PAI-1 в основной группе*

Table 4. *Distribution of frequencies of genotypes of a polymorphic marker 4G(-675)5G of PAI-1 gene in the main group*

Группа	Ген *PAI-1*, выявленные генотипы, N			Итого	χ^2	P
	5G/5G	4G/5G	4G/4G			
Пациенты с II ФК СС	6	14	4	n=24	1,85	0,39
Ожидаемая частотность	7,48	11,41	5,11			
Пациенты с III ФК СС	13	15	9	n=37		
Ожидаемая частотность	11,52	17,59	7,89			
Итого	19	29	13	n=61		

Примечания: χ^2 =AMOUNT (набл. – ожид.)2/ожид. = 1,85. Степень свободы (df)=(кол-во стоблцов-1)(кол-во строк - 1)=(3-1)*(2-1)=2. При уровне значимости p<0,05 со II степенью свободы табличное значение должно быть равным 5,99. В нашем случае данная величина равна 1,85. Показатель находится в зоне p>0,05, рассчитан с помощью Microsoft Excel, p=0,39.*

Таблица 5. *Частота распределения генотипов полиморфного маркера 4G(-675)5G гена PAI-1 в подгруппах пациентов с ИБС*

Notes: χ^2 =AMOUNT (observed - expected)2/observed = 1,85. Degree of freedom (df)=(Number of columns-1)(Number of lines-1)=(3-1)*(2-1)=2. On the p<0.05 significance level, with 2nd degree of freedom, the number in the table must be equal to 5,99. But we have 1,85. Our indicatorpis in the areap>0.05, calculated in calculations with the help of Microsoft Excel p=0.39.*

Table 5. *Distribution of frequencies of genotypes of a polymorphic marker 4G(-675)5G of PAI-1 gene in subgroups of IHD patients*

Взаимосвязь факторов риска ИБС и полиморфизма гена *PAI-1*

Впервые нами была изучена частотность встречаемости различных вариантов полиморфного маркера гена *PAI-1* и уточнена его роль в связи с основными факторами риска ИБС в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Не было выявлено четких признаков синергетического взаимодействия полиморфизма 4G/5G гена *PAI-1* и рассматриваемых факторов окружающей среды (курение, физическая неактивность, избыточный вес, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертония, высокий уровень С-реактивного белка и гипертриглицеридемия) [17].

Патогенез ИБС зависит от ряда факторов риска, приводящих к прогрессированию заболевания. В выделенных группах был проведен анализ наличия связей полиморфного маркера 4G(-675)5G гена *PAI-1* с клинико-анамнестическими данными (курение, сопутствующая артериальная гипертензия, ожирение, гиперхолестеринемия (ГХС) и гиподинамия). Анализ распределения генотипов 5G/5G, 4G/5G и 4G/4G гена *PAI-1* в зависимости от наличия тех или иных факторов риска ИБС представлен **в таблице 6**.

Анализ взаимосвязи немодифицируемых и модифицируемых факторов риска с генотипами 5G/5G, 4G/5G и 4G/4G гена *PAI-1* показал, что распределение генотипов между группами существенно не различалось в зависимости от возраста. В то же время отягощенная по ИБС наследственность достоверно чаще встречалась у носителей гетерозиготного генотипа 4G/5G (61,5%), а также гомозиготного

Показатель	Пациенты с ИБС (n=61)		
	Генотип 4G/4G n=13 (21,3)	Генотип 4G/5G n=29 (47,5)	Генотип 5G/5G n=19 (31,1)
Возраст, лет	59,4	56,7	57,6
Наследственность	8 (61,5)	19 (65,5)	9 (47,4)
Степень ожирения (кг/м²): Нормальный ИМТ Излишний вес 1 степень 2 степень 3 степень	 1 (7,6) 6 (46,2) 4 (31) 1 (7,6) 1 (7,6)	 3 (10,3) 15 (51,7) 5 (17,2) 6 (20,7) 0	 5 (26,3) 9 (47,4) 3 (15,8) 2 (10,5) 0
Курение, n (%)	8 (61,5)*	9 (31,0)	5 (26,3)
АГ, n (%) Субклинические признаки АГ, n (%) Клинические признаки	3 (23,1) 9 (69,3)	7 (24,1) 21 (72,4)	2 (10,5) 12 (63,1)
ГХС	11 (84,6)*	18 (62,1)	9 (47,4)

Примечания: P<0.001.

Таблица 6. *Характеристика факторов риска у пациентов с различными генотипами полиморфного маркера 4G(-675)5G гена PAI-1*

Notes: P<0.001.

Table 6. *The characteristic of RF at patients with different genotypes of a polymorphic marker 4G(-675)5G of gene PAI-1*

генотипа 4G/4G (65,5%). Среди пациентов основной группы ожирение различной степени было выявлено у носителей генотипа 4G/4G в 46,2% случаев, генотипа 4G/5G – в 37,9% случаев и генотипа 5G/5G – в 26,3%; у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением (включая III степень) чаще выявлялся генотип 4G/4G гена *PAI-1*.

Наиболее значимая связь была выявлена между курением и указанными генотипами. Среди носителей гетерозиготного генотипа 4G/5G доля курящих составила 61,5%, что достоверно выше, чем среди носителей гомозиготного генотипа по аллелю дикого типа 5G/5G (26,3%) и гомозиготного генотипа 4G/4G (31%). Наличие и степень экспрессии сопутствующей артериальной гипертензии у пациентов основной группы преобладали у носителей генотипа 4G/4G в 92,4% случаев и у носителей генотипа 4G/5G в 96,5% случаев, в то время как у носителей генотипа 5G/5G они были менее выражены (73,6% случаев). Мы также проанализировали уровень PAI-1 в плазме крови и получили следующие результаты (**таблица 7**).

Средний уровень PAI-1 у носителей генотипа 5G/5G составил 33,3±2,07 нг/мл, у носителей генотипа 4G/4G – 72,0±7,6 нг/мл, что было статистически значимо (p<0,001). Уровень PAI-1 в плазме у пациентов III ФК СС был выше, чем у пациентов II ФК, что также было статистически значимо. Обследованные пациенты были сопоставимы по возрасту, показателям липидного профиля и коагулограммы. У пациентов – носителей генотипа 4G/4G III ФК СС наблюдается больший риск наличия высокого уровня PAI-1 в плазме.

Группа	Ген *PAI-1*, выявленные генотипы		
	5G/5G	4G/5G	4G/4G
Уровень PAI-1 у пациентов со стабильной стенокардией (нг/мл)	33,3±2,07*	54,8±3,47	72,0±7,6*

*Примечания: *P<0,001.*

Таблица 7. *Уровень PAI-1 в плазме в зависимости от полиморфизма гена PAI-1 у пациентов с ИБС*

*Notes: *P<0.001.*

Table 7. *Plasma level of PAI-1 depending of genotypes of PAI-1 gene in patients with ischemic heart disease*

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания с нарушениями в системе гемостаза могут привести к тромботическим осложнениям с клиническими проявлениями в виде острого инфаркта миокарда и инсульта [18]. У некоторых людей может быть аномальная склонность к развитию венозного или артериального тромбоза, и они либо испытывают тромбоэмболические осложнения в относительно раннем возрасте, либо страдают от повторяющихся осложнений [19]. На основе приведенных данных мы поставили цель изучить нарушения в системе гемостаза на генном уровне у пациентов со стабильной формой ИБС. В то время как для гиперкоагуляционных состояний и тромбозов в венозной системе причинно-следственные связи были четко определены и описаны, установление причинной или способствующей роли этих же тромбофильных состояний в возникновении артериальных тромбозов оказалось значительно более сложной задачей [20].

Результаты нашего исследования позволяют предположить, что повышенная склонность к коагуляции, связанная с высоким уровнем PAI-1 в плазме и полиморфными генотипами гена *PAI-1* (в частности, 4G/4G), ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС. Проведенная оценка состояния свертывающей системы крови включала фибринолитические маркеры гиперкоагуляции, значимость которых оценивалась с учетом риска развития острой ишемии миокарда. Данные маркеры были выбраны в качестве основных, поскольку именно гиперкоагуляция играет ключевую роль в патогенезе стабильной ИБС. В некоторых исследованиях PAI-1 рассматривался как информативный маркер для анализа степени гиперкоагуляции у пациентов с острым коронарным синдромом. В исследовании 1995 года, включавшем 100 молодых людей (35–45 лет) из шведской популяции, впервые рассматривалась связь аллеля 4G гена *PAI-1* с высоким риском ИМ [21]. У лиц, гомозиготных по аллелю 4G, уровень PAI-1 в плазме выше, а у гомозиготных по аллелю 5G – ниже. Молекулярный механизм, лежащий в основе этих аллельных различий в уровне синтеза PAI-1, был установлен при изучении способности аллелей связываться с активатором транскрипции гена: в то время как оба аллеля обладают такой способностью, аллель 5G также имеет сайт связывания для репрессора транскрипции [21]. Согласно данным, полученным от разных исследователей, уровень PAI-1 в среднем на 25% выше у носителей аллеля 4G/4G по сравнению с носителями аллеля 5G/5G. Показано, что у носителей аллеля 4G по сравнению с носителями аллеля 5G концентрация PAI-1 и риск тромбообразования выше. У носителей аллеля 4G как в гетеро-, так и в гомозиготном состоянии также регистрируется повышенный уровень PAI-1 в плазме [22] и отмечается больший риск развития острого коронарного синдрома [23].

В нескольких исследованиях была показана связь между уровнями ингибитора активатора плазминогена-1 и стабильной или нестабильной ИБС [23, 24]. Однако у пациентов с инфарктом миокарда наблюдается четкая связь между уровнями PAI-1 и реакцией пациента на лечение фибринолитическими препаратами [25]. При этом имеются лишь ограниченные данные о связи между стабильной ИБС, уровнем PAI-1 и полиморфизмом гена *PAI-1*. В нашем исследовании не было выявлено различий между группами по возрасту и полу. Уровни PAI-1 в плазме у носителей аллеля 4G/4G были значительно выше, в частности у пациентов III ФК СС по сравнению с пациентами II ФК. У носителей аллеля 4G/4G уровни PAI-1 в плазме были существенно выше, чем у носителей аллеля 5G/5G [26]. Результаты метаанализа 2022 года показали, что однонуклеотидный полиморфизм (SNP) 4G > 5G в гене *PAI-1* ассоциирован со сниженным риском развития ИБС как в общей популяции, так и среди лиц азиатского, европейского и арабского происхождения. В то же время полиморфизм -844 G > A в гене *PAI-1* не показал значимой связи с предрасположенностью к ИБС [27].

Проведенное нами генетическое исследование показало, что носители генотипа 4G/4G демонстрируют более высокую концентрацию PAI-1 в плазме. Этот результат соответствует данным исследований *in vitro*, продемонстрировавшим, что аллель 4G ассоциируется с более высокой транскрипционной активностью промотора *PAI-1* по сравнению с аллелем 5G и связан с созданием дополнительного участка связи репрессора у носителей аллеля 5G [28].

Данное заключение имеет важное клиническое значение, поскольку фибринолиз играет ключевую роль как в развитии острого инфаркта миокарда, так и стабильной ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфизм 4G/5G гена *PAI-1* был достоверно ассоциирован с риском ишемической болезни сердца в узбекской популяции. При стратификации по ФК СС результаты показали, что полиморфизм 4G/5G связан с повышенным риском ИБС и более высокими уровнями PAI-1 в плазме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено ЛЭК Ташкентской медицинской академии (протокол №85 от 27 мая 2020 г.).	***Ethics approval:*** The study was approved by the LEC of TMA (protocol No.85 dated 27.05.2020).
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Кадирова Н.А. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных; проведение статистического анализа; написание текста. Нуриллаева Н.М. – руководство, разработка концепции и дизайна исследования. Петрова В.Б., Лаптева Е.С., Шумков В.А. – рецензирование и редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Kadirova N.A.: study design and concept, data collection; statistical analysis; wring of the manuscript; Nurillaeva N.M.: study concept, design and supervision. Petrova V.B., Lapteva E.S., Shumkov V.A.: review and editing. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).	***Statement of originality.*** No previously published material (text, images, or data) was used in this work.
Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.	***Data availability statement.*** The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.
Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.	***Generative AI.*** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.
Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали 2 внешних рецензента.	***Provenance and peer review.*** This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved 2 external reviewers.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Hankey GJ. Stroke in young adults: implications of the long-term prognosis. *JAMA*. 2013;309(11):1171-2. DOI: 10.1001/jama.2013.2319

2. Rutten-Jacobs LC, Maaijwee NA, Arntz RM, et al. Long-term risk of recurrent vascular events after young stroke: the FUTURE study. *Ann Neurol*. 2013;74(4):592-601. DOI: 10.1002/ana.23953

3. Maino A, Rosendaal FR, Algra A, et al. Hypercoagulability Is a Stronger Risk Factor for Ischaemic Stroke than for Myocardial Infarction: A Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(8):e0133523.

DOI: 10.1371/journal.pone.0133523

4. Liu M, Zhao X. Platelet Glycoprotein VI: A Novel Target for Antithrombotic Therapy in Cardiovascular Disease. *Cardiology Discovery*. 2024;4(4):309-318. DOI: 10.1097/CD9.0000000000000137

5. Yamashita A, Asada Y. Underlying mechanisms of thrombus formation/growth in atherothrombosis and deep vein thrombosis. *Pathol Int*. 2023;73(2):65-80. DOI: 10.1111/pin.13305

6. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, et al. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets*. 2019;20(16):1695-1701. DOI: 10.2174/1389450120666190715102510

7. Griemert EV, Schwarzmaier SM, Hummel R, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 augments damage by impairing fibrinolysis after traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 2019;85(5):667-680. DOI: 10.1002/ana.25458

8. Tofler GH, Massaro J, O'Donnell CJ, et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thromb Res*. 2016;140:30-35. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.002

9. Nordt TK, Lohrmann J, Bode C. Regulation of PAI-1 expression by genetic polymorphisms. Impact on atherogenesis. *Thromb Res*. 2001;103(1):1-5. DOI: 10.1016/s0049-3848(01)00292-4

10. Li XN, Grenett HE, Benza RL, et al. Genotype-specific transcriptional regulation of PAI-1 expression by hypertriglyceridemic VLDL and Lp(a) in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3215-23 DOI: 10.1161/01.atv.17.11.3215

11. Humphries SE, Panahloo A, Montgomery HE, et al. Gene-environment interaction in the determination of levels of haemostatic variables involved in thrombosis and fibrinolysis. *Thromb Haemost*.1997;78(1):457-461. PMID: 9198196

12. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Environmental and genetic factors in relation to elevated circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 in Caucasian patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost*. 1995;74(3):842-847. PMID: 8571308

13. Dawson S, Hamsten A, Wiman B, et al. Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity. *Arterioscler Thromb*. 1991;11(1):183-190. DOI: 10.1161/01.atv.11.1.183

14. Margaglione M, Cappucci G, Colaizzo D, et al. The PAI-1 gene locus 4G/5G polymorphism is associated with a family history of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):152-156. DOI: 10.1161/01.atv.18.2.152

15. Zhang H, Dong P, Yang X, Liu Z. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3777-88. PMID: 25419432

16. Al-Wakeel H, Sewelam N, Khaled M, Akram A. Impact of PAI-1 4G/5G and C > G Polymorphisms in Acute ST Elevation Myocardial Infarction and Stable Angina Patients: A Single Center Egyptian Study. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2018;19(4):325-331. DOI: 10.1016/j.ejmhg.2018.05.003

17. Boncoraglio GB, Bodini A, Brambilla C, et al. An effect of the PAI-1 4G/5G polymorphism on cholesterol levels may explain conflicting associations with myocardial infarction and stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(2-3):191-5. DOI: 10.1159/000093604

18. Bratseth V, Pettersen AÅ, Opstad TB, et al. Markers of hypercoagulability in CAD patients. Effects of single aspirin and clopidogrel treatment. *Thrombosis J*. 2012;10:12. DOI: 10.1186/1477-9560-10-12

19. World Health Organization: Inherited Thrombophilia: Report of a Joint WHO. International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Meeting. Geneva: World Health Organization. 1995. URL: https://www.semanticscholar.org/paper/Inherited-thrombophilia%3A-memorandum-from-a-joint-on-Memorandums/7945c86643880598ad84d8ab85c14bdae7b4bb5d

20. Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future of genetic research in thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5(1):264-269.

DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02502.x

21. Erriksson P, Kallin B, van't Hooft FM, et al. Allele-specific increase in basal transcription of plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associate with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(6):1851-5. DOI: 10.1073/pnas.92.6.1851

22. Iwai N, Shimoike H, Nakamura Y, et al. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor gene is associated with the time course of progression to acute coronary syndromes. *Atherosclerosis*. 1998;136(1):109-114. DOI: 10.1016/s0021-9150(97)00191-3

23. Iacoviello L, Burzotta F, Di Castelnuovo A, et al The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene as a risk factor for myocardial infarction: a meta-analysis. *Tromb Haemost*. 1998;80(6):1029-1030. PMID: 9869181

24. Hamsten A, Wiman B, de FU, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1985;313(25):1557-63. DOI: 10.1056/NEJM198512193132501

25. Hamsten A, Blombuck M, Wiman B, et al. Haemostatic function in myocardial infarction. *Br Heart J*. 1986;55(1):58-66.

DOI: 10.1136/hrt.55.1.58

26. Roger Lijnen H, Collen DS. Impaired fibrinolysis and the risk for coronary heart disease. *Circulation*. 1996;94(9):2052-4. DOI: 10.1161/01.cir.94.9.2052

27. Lima LM, Carvalho Md, Fonseca Neto CP, et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(6):462-389.

DOI: 10.1590/s0066-782x2011005000110

28. Tabaei S, Omraninava M, Mehranfar S, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Polymorphisms and Risk of Coronary Artery Disease: Evidence From Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Biochem Genet*. 2022;60(5):1409-1445. DOI: 10.1007/s10528-021-10143-x