

Ассоциация полиморфизмов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбоза легочной артерии

Крючкова Н. М.^{1,2}, Никулина С. Ю.¹, Чернова А. А.^{1,3}, Максимов В. Н.⁴

Цель. Исследование связи полиморфизмов генов (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) с развитием тромбоза легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. Мы обследовали 120 пациентов с ТЭЛА, которые составили основную группу (средний возраст — 63,22±3,16 лет). Количество мужчин — 66, средний возраст — 60,24±3,17 лет. Количество женщин — 54, средний возраст — 66,19±3,67 лет. Контрольную группу составили 200 человек, средний возраст — 64,92±3,50 лет. Банк ДНК НИИТМ — филиал ИЦИГ СО РАН сформирован в ходе проведения ряда популяционных скринингов. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в молекулярно-генетическом исследовании.

В работе осуществлялся расчет следующих выходных данных и параметров на основе собранных входящих статистических данных: стандартной девиации; вычисление среднего квадратичного значения; Хи-квадрата Пирсона; отношения правдоподобия; точного критерия Фишера и линейно-линейной связи.

Результаты. Было выявлено, что вероятность развития ТЭЛА среди женщин — носительниц генотипа ID полиморфизма rs35496957 гена *FGA* в группе с ТЭЛА в 2,08 раза превышает таковую в группе контроля (95% доверительный интервал (ДИ): 1,06-4,09; $p=0,32$); среди женщин носительниц генотипа TT полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в группе с ТЭЛА — в 3,08 раза по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 1,36-6,97; $p=0,006$).

Заключение. Изучение генетических факторов развития ТЭЛА (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) необходимо для создания персонализированного подхода к ведению пациента на всех этапах.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, полиморфизм, гены.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

¹ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; ²КГБУЗ Краевая клиническая больница,

Красноярск; ³ФГБУ Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России, Красноярск; ⁴НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия.

Крючкова Н. М.* — аспирант кафедры факультетской терапии, врач-кардиолог; ORCID: 0000-0003-3621-0870, Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Чернова А. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, руководитель отдела науки и инноваций, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nina_curious@mail.ru

БК — болезнь Кавасаки, ВТЭ — венозная тромбоз легочной артерии, ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ПКА — поражение коронарных артерий, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

Рукопись получена 03.07.2023

Рецензия получена 16.07.2023

Принята к публикации 17.07.2023



Для цитирования: Крючкова Н. М., Никулина С. Ю., Чернова А. А., Максимов В. Н. Ассоциация полиморфизмов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбоза легочной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(10):5507. doi:10.15829/1560-4071-2023-5507. EDN LTXUQK

Association of *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* gene polymorphisms with pulmonary embolism

Kryuchkova N. M.^{1,2}, Nikulina S. Yu.¹, Chernova A. A.^{1,3}, Maksimov V. N.⁴

Aim. To study of the relationship between gene polymorphisms (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) and pulmonary embolism (PE).

Material and methods. We examined 120 patients with pulmonary embolism, who made up the main group (mean age, 63,22±3,16 years). There were 66 men (mean age, 60,24±3,17 years) and 54 women (mean age, 66,19±3,67 years). The control group consisted of 200 people (mean age, 64,92±3,50 years). The DNA Bank of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine was formed during a series of population screenings. All patients signed written informed consent to participate in the molecular genetic study.

The work involved the calculation of the following output data: standard deviation; mean square; Pearson chi-squared test; likelihood ratio; Fisher's exact test and linear relationship.

Results. The probability of PE among women carriers of ID genotype of *FGA* gene rs35496957 polymorphism in the group with PE is 2,08 times higher than that in the control group (95% confidence interval (CI), 1,06-4,09; $p=0,32$); among women carriers of the TT genotype of *ITGA2* gene rs1126643 polymorphism in the group with PE — 3,08 times compared to the control group (95% CI, 1,36-6,97; $p=0,006$).

Conclusion. The study of genetic factors in the development of pulmonary embolism (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) is necessary to create a personalized approach to patient management at all stages.

Keywords: pulmonary embolism, polymorphism, genes.

Relationship and Activities. The molecular genetic stage of the study was carried out within the budget project № 122031700094-5.

¹V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; ³Federal Siberian Research Clinical Center, Krasnoyarsk; ⁴Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia.

Kryuchkova N. M.* ORCID: 0000-0003-3621-0870, Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-3157-7019.

*Corresponding author:

nina_curious@mail.ru

Received: 03.07.2023 **Revision Received:** 16.07.2023 **Accepted:** 17.07.2023

For citation: Kryuchkova N. M., Nikulina S. Yu., Chernova A. A., Maksimov V. N. Association of *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* gene polymorphisms with pulmonary embolism. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):5507. doi:10.15829/1560-4071-2023-5507. EDN LTXUQK

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Геномная медицина обеспечивает возможность идентифицировать молекулярные механизмы, лежащие в основе заболеваний, выделить латентные варианты болезней, которые не верифицируются клинически на определенном этапе жизни человека.

Что нового?

- В статье обсуждаются вопросы, касающиеся роли и выявления ассоциаций однонуклеотидных вариантов генов *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* с развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Выполнение вышеуказанного молекулярно-генетического исследования в семьях пробандов с ТЭЛА позволит осуществлять меры первичной профилактики у членов семьи при наличии высокого генетического риска болезни.

Возможный вклад в клиническую практику

- Молекулярно-генетический анализ *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* в ядерных семьях с развитием ТЭЛА позволит идентифицировать индивидов с генетическим риском развития данной патологии.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — одно из часто встречающихся неотложных состояний в клинической практике. Заболеваемость ТЭЛА составляет 39–115 случаев на 100 тыс. населения, а у лиц старше 80 лет вероятность заболевания в 8 раз выше, чем у людей в возрасте от 40 до 50 лет. Ежегодная частота рецидивов после окончания терапевтической коагуляции составляет 2,5–4,3%, в зависимости от профиля риска. Госпитальная смертность составила 57,4–71,4% после массивной ТЭЛА с остановкой сердца, 5,8–11,2% при субмассивной ТЭЛА с дисфункцией правого желудочка и 0,4–0,9% при ТЭЛА низкого риска [1, 2].

ТЭЛА — это мультифакторное заболевание, обусловленное как приобретенными, так и наследственными факторами риска. Понимание клинического и генетического риска ТЭЛА определяет выбор как профилактического, так и лечебного алгоритма ведения пациентов. Некоторые исследователи полагают, что наличие определенных полиморфизмов генов ассоциировано с более тяжелым течением заболевания [3].

Противоречивость данных опубликованных исследований, посвященных генетической природе ТЭЛА, показывает неоднозначность полученных сведений. Исследователями даже высказывается мнение,

Key messages

What is already known about the subject?

- Genomic medicine provides the opportunity to identify the molecular mechanisms underlying diseases, to identify silent variants of diseases that are not clinically verified.

What might this study add?

- The article discusses issues related to the role and identification of associations of single-nucleotide variants of the *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* genes with the development of pulmonary embolism (PE). Above molecular genetic studies in families of probands with PE will make it possible to implement prevention measures in family members with a high genetic risk of the disease.

How might this impact on clinical practice?

- Molecular genetic analysis of *FGA*, *ITGA2*, *PAI-1* in nuclear families with PE will allow the identification of individuals with its genetic risk.

что ни один генетический дефект не может предсказать риск рецидива венозной тромбоэмболии (ВТЭ) на текущем этапе накопления сведений [4]. Данная проблема остается, несмотря на внушительность количества проведенных исследований генетических детерминант и полиморфизмов, ассоциированных с риском развития ТЭЛА. Мнения различных авторов по поводу взаимосвязи полиморфизмов генов, в частности *FGA*, *PAI-1*, *ITGA2* различаются, поэтому необходим анализ полиморфизмов для создания персонализированного подхода на этапах лечебно-диагностического ведения пациентов.

Фибриноген является фактором F1 свертываемости крови и локализован на длинном плече IV хромосомы. Фибриноген отвечает за регуляцию финального этапа каскада коагуляции, он представляет собой гликопротеин с 340 кДа, который синтезируется в печени и активируется до фибрина тромбином. Полиморфизмы в гене фибриногена альфа (*FGA*) были связаны с ВТЭ [5]. Несколькими исследовательскими группами была доказана ассоциация полиморфизма гена *FGA* (rs35496957) с предрасположенностью к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, связанной с низкой стабильностью мРНК длинной изоформы α-фибриногена, при этом продемонстрирована роль микро-РНК miR-759, взаимодействующей с полиморфным участком. Предрасположенность к патологии может быть связана с большим количеством общей фракции α-фибриногена и меньшим количеством его длинной изоформы [6].

Интегрин $\alpha 2$ (1181 аминокислота) кодируется геном *ITGA2*, который расположен на хромосоме 5 и содержит 30 экзонов. Гены *GP1BA* и *ITGA2* кодируют, соответственно, гликопротеин Ib и интегрин $\alpha 2\beta 1$, которые отвечают за связывание тромбоцитов с коллагеном. Выявлено, что SNP гена *ITGA2*, идентифицированный как gPLA C807T (rs1126643), изменяет экспрессию гликопротеинов мембраны тромбоцитов Ia/IIa. Носители генотипа ТТ (гомозиготные носители минорного аллеля) экспрессируют самые высокие уровни, носители СТ (гетерозиготы) промежуточные уровни, а носители СС (гомозиготные носители основного аллеля) самые низкие уровни GPIa/IIa [7].

Полиморфизм C807T представляет собой нуклеотидную замену цитозина на тимин. Наличие Т-аллеля ассоциируется с увеличением скорости адгезии тромбоцитов, что может являться фактором риска тромбофилии. Выявлена достоверная ассоциация полиморфизма C807T гена *ITGA2*, встречающегося у 60% пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации и с венозным тромбозом и ТЭЛА в анамнезе, vs 19,8% случаев в контрольной группе онкологических больных (в гомозиготном состоянии в 22,5% и в 6,2% наблюдений, соответственно) [8]. Исследован полиморфизм гена *ITGA2* у пациентов с болезнью Кавасаки (БК) разного возраста и пола, которая является системным васкулитом, и вызывает формирование поражений коронарных артерий (ПКА) в качестве наиболее распространенного последствия. Обнаружен значительно повышенный риск БК с ПКА, связанный с генотипами *ITGA2* rs1126643 (СТ против СС, отношение шансов (ОШ) = 1,57, доверительный интервал (ДИ): 1,16-2,12, $p=0,0032$; СТ/ТТ vs СС: ОШ = 1,49, ДИ: 1,12-2,00, $p=0,0068$; Т vs С: ОШ = 1,66, ДИ: 1,16-2,51, $p=0,0165$). Выявлено также, что носители генотипа СТ/ТТ имели значительный риск БК с восприимчивостью к ПКА у детей в возрасте до 60 мес., а генотип СТ/ТТ был достоверно связан с повышенным риском образования чешуек и ПКА по сравнению с генотипом СС [9]. Мутация C807 в гене *ITGA2* связана с риском раннего инфаркта миокарда, ишемического инсульта, эмболии, тромбоза после ангиопластики и стентирования коронарных артерий. Установлено, что носительство аллеля Т *ITGA2* характерно для 72,1% пациентов с острым коронарным синдромом и сочетается со спонтанным ускорением агрегации тромбоцитов и повышает чувствительность тромбоцитов к аденозинофосфату и коллагену. Полученные результаты позволяют рассматривать носительство Т-аллеля как маркер предрасположенности к тромбофилии [10].

Ингибитор активатора плазминогена-1 — член суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз (serpin) с антипротеазной активностью, является ос-

новым физиологическим ингибитором активаторов плазминогена (PAs) тканевого типа (tPA) и урокиназного типа (uPA), а следовательно, ингибитором перичеселлюлярного протеолиза и внутрисосудистого фибринолиза, соответственно. Избыток ингибитора активатора плазминогена-1 приведет к гиперкоагуляционному состоянию за счет ингибирования tPA [11]. Ген, кодирующий данный белок, — *PAI-1* или *SERPINE1*. Сообщалось, что 4G/5G полиморфизм *PAI-1* связан с риском ВТЭ, ишемического инсульта, некроза бедренной кости, диабетической нефропатии, рака и системной красной волчанки. Однако связь полиморфизма *PAI-1* 4G/5G с восприимчивостью, эффективностью лечения и рецидивирующим статусом ВТЭ изучена недостаточно [12]. Возможность влияния полиморфизма *PAI-1* на индивидуальную восприимчивость к тромботическим нарушениям, в частности ВТЭ, не отрицается. В последние годы во многих исследованиях сообщалось о результатах, касающихся потенциальных ассоциаций между полиморфизмом A/G *PAI-1* rs1799889 и ВТЭ. Однако результаты были несколько противоречивыми. Существует мнение, что полиморфизм *PAI-1* rs1799889 был достоверно связан с ВТЭ у европеоидов и жителей Восточной Азии. Дальнейшие анализы выявили аналогичные значимые ассоциации у них с тромбозом глубоких вен и с мутацией фактора V Лейдена [13].

Цель работы: исследование связи полиморфизмов генов (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) с развитием ТЭЛА.

Материал и методы

В работе приняли участие 120 пациентов (основная группа), перенесшие ТЭЛА. Средний возраст составил $63,22 \pm 3,16$ лет (66 мужчин, средний возраст — $60,24 \pm 3,17$ лет; 54 женщины, средний возраст — $66,19 \pm 3,67$ лет). Контрольная группа (200 человек, средний возраст — $64,92 \pm 3,50$ лет) была сформирована из банка ДНК НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (100 мужчин, средний возраст — $63,64 \pm 3,03$ лет; 100 женщин, средний возраст — $70,05 \pm 3,89$ лет). Банк ДНК НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН сформирован на основе популяционной выборки 45-69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска (9400 человек), которая была собрана НИИ терапии СО РАМН в ходе работы по международному проекту НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Программа исследования включала: измерение артериального давления, антропометрия (рост, масса, объем талии, бедер), социально-демографические характеристики, опрос о личном и семейном анамнезе заболеваний, курении, употреблении алкоголя (частота и типичная доза), уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин; триглицериды, холестерин липопротеидов

Таблица 1
Анализ гендерных и возрастных параметров
пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Абсолютное число	Относительное число (%)	Средний возраст
Основная группа			
Мужчины	66	55,9	60,24±3,17
Женщины	54	44,1	66,19±3,67
Всего	120	100	63,22±3,16
Группа контроля			
Мужчины	100	50	63,64±3,03
Женщины	100	50	70,05±3,89
Всего	200	100	64,92±3,50

Таблица 2
Сравнительная характеристика частоты встречаемости
генотипов полиморфизма rs35496957 гена FGA
в исследуемых группах

Генотипы	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
II	8	6,7	15	7,5
ID	65	54,2	97	48,5
DD	47	39,2	88	44,0

Таблица 3
Сравнительная характеристика частоты встречаемости
генотипов и аллелей полиморфизма rs1126643 гена
ITGA2 в основной и контрольной группах

Генотипы	Основная группа		Контрольная группа	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
CC	44	36,7	69	34,5
CT	48	40,0	101	50,5
TT	28	23,3	30	15,0

высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), электрокардиограмма покоя в 12 отведениях. Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в молекулярно-генетическом исследовании.

В таблице 1 приведены параметры исследуемых пациентов основной и контрольной групп.

В работе использовались образцы цельной крови, плазмы и сыворотки, образцы ДНК. Проводился анализ историй болезни пациентов, перенесших ТЭЛА в анамнезе. Экстракцию ДНК из венозной крови проводили фенол-хлороформным методом. FGA (Del/Ins) rs35496957 генотипировали с помощью полимеразной цепной реакции с фланкирующими праймерами-8202 A/G. Полиморфизмы генов (ITGA2, PAI-1) тестировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени на тест-системах производства «ДНК-технология» на приборе ДТ-Прайм.

Работа осуществлялась на базе ноутбука DELL Latitude 5420 Intel(R) Core (TM) i5 под управлением операционной системы Windows 10. Для структурирования и обработки статистических данных



Рис. 1. Соотношение частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs35496957 гена FGA в контрольной и основной группах у мужчин (в процентном соотношении).



Рис. 2. Отношение частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs35496957 гена FGA в контрольной и основной группах у женщин (в процентном соотношении).

в работе использовался Microsoft Excel из комплекса программного обеспечения пакета Microsoft Office и программный пакет для статистического анализа STATISTICA. В работе осуществлялся расчет следующих выходных данных и параметров на основе собранных входящих статистических данных: вычисление среднего квадратичного значения, стандартной девиации, t-критерия Стьюдента.

Результаты

Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs35496957 гена FGA среди исследуемых пациентов приведен в таблице 2.

Рисунки 1 и 2 представляют информацию о частоте встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs35496957 гена FGA в основной и контрольной группах соответственно гендерной характеристике.

Соответственно представленным данным можно отметить факт того, что отношение шансов обнаружить женщин носительниц генотипа ID полиморфизма rs35496957 гена FGA в группе с ТЭЛА в 2,08 раза превышает таковой в группе контроля (95% ДИ: 1,06-4,09; p=0,32).

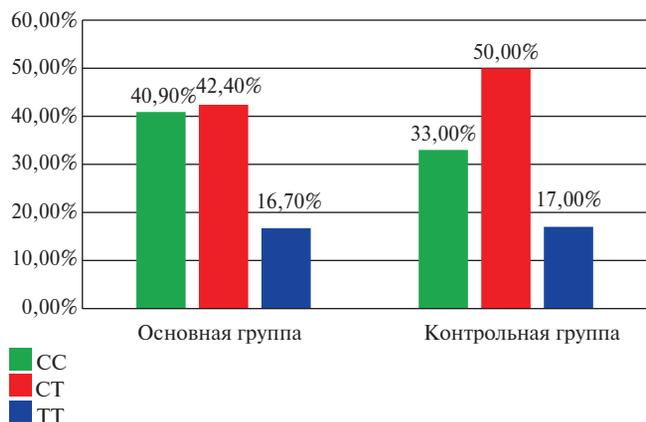


Рис. 3. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* среди мужчин исследуемых групп (в процентном соотношении).

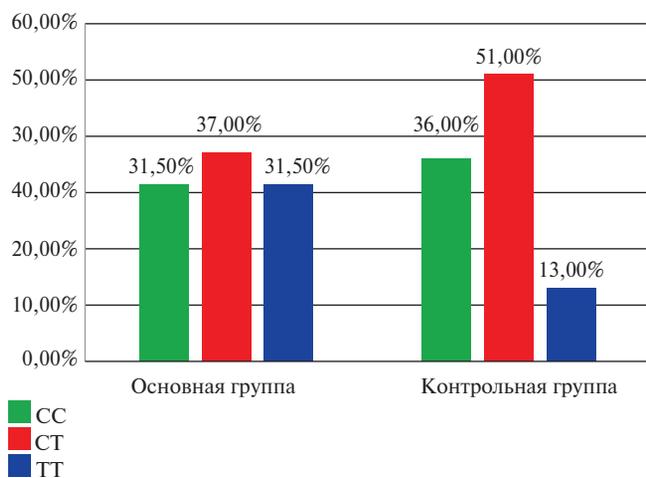


Рис. 4. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* среди исследуемых женщин двух групп (в процентном соотношении).

Анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в контрольной и основной группах приведен в таблице 3.

На рисунках 3 и 4 приведен сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в группах исследования с учетом половой принадлежности.

Результаты свидетельствуют о том, что вероятность выявления женщин носительниц генотипа TT полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в группе с ТЭЛА в 3,08 раза выше по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 1,36-6,97; $p=0,006$).

На рисунке 5 проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей гена *PAI-1* rs1799889 (-675 5G>4G) в изучаемых группах.

Полученные данные оказались сопоставимыми, статистически значимых различий выявлено не было. Отмечена тенденция более частой встречаемости генотипа GT полиморфизма гена *PAI-1* rs1799889 (-675 5G>4G) в группе с ТЭЛА.



Рис. 5. Сравнительная характеристика частоты встречаемости генотипов гена *PAI-1* rs1799889 (-675 5G>4G) среди исследуемых пациентов двух групп (в процентном соотношении).

Обсуждение

В настоящее время большое внимание в исследовательских работах уделяется вопросам полиморфизма генов у пациентов, перенесших в анамнезе ТЭЛА, и их роли в развитии данного патологического состояния [14].

Предрасполагающими к возникновению ТЭЛА при наличии различных ДНК-полиморфизмов являются такие факторы, как: тромбоз глубоких вен в анамнезе, онкопатология, хирургические вмешательства, избыточная масса тела, вредные привычки, прием оральных контрацептивов [15].

В нашей работе при исследовании связи полиморфизмов генов (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) с развитием ТЭЛА также было продемонстрировано, что среди женщин, носительниц генотипа ID полиморфизма rs35496957 гена *FGA* в основной группе, вероятность развития ТЭЛА в 2,08 раза превышает таковую в группе контроля (95% ДИ: 1,06-4,09; $p=0,32$). Зарегистрировано, что вероятность выявления женщин — носительниц генотипа TT полиморфизма rs1126643 гена *ITGA2* в группе с ТЭЛА в 3,08 раза выше по сравнению с контрольной группой (95% ДИ: 1,36-6,97; $p=0,006$).

Таким образом, дальнейшее выполнение работ, направленных на выявление связи между развитием ТЭЛА и полиморфизмом определенных генов, имеет важное прогностическое значение при оценке алгоритмов ведения пациентов в клинической практике.

Заключение

Изучение генетических факторов развития ТЭЛА (*FGA*, *ITGA2*, *PAI-1*) необходимо для создания персонализированного подхода к ведению пациента на всех этапах.

Отношения и деятельность. Молекулярно-генетический фрагмент исследования выполнен в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

Литература/References

- Krukovich AA, Primak NV, Zakharchuk NV, et al. Pulmonary embolism: issues of diagnosis and prognosis. *Pacific Medical Journal*. 2017;4:31-7. (In Russ.) Крукович А. А., Примак Н. В., Захарчук Н. В. и др. Тромбоз эмболии легочной артерии: вопросы диагностики и прогноза. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;4:31-7. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.31-37.
- Makarova NV, Busalaeva EI, Tuyzarova IA, et al. Pulmonary embolism: Challenges in clinical diagnosis. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2022;3:35-42. (In Russ.) Макарова Н. В., Бусалаева Е. И., Туйзарова И. А. и др. Сложности диагностики тромбоз эмболии легочной артерии в клинической практике. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2022;3:35-42. doi:10.34014/2227-1848-2022-3-35-42.
- Zöller B, Svensson PJ, Dahlbäck B, et al. Genetic risk factors for venous thromboembolism. *Expert Rev Hematol*. 2020;13(9):971-81. doi:10.1080/17474086.2020.1804354.
- Hodeib H, Youssef A, Allam AA, et al. Genetic Risk Profiling Associated with Recurrent Unprovoked Venous Thromboembolism. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):874. doi:10.3390/genes12060874.
- Jankowska KI, Sauna ZE, Atreya CD. Role of microRNAs in Hemophilia and Thrombosis in Humans. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3598. doi:10.3390/ijms21103598.
- Zolotova EA, Simakova MA, Zhilenkova Yul, et al. The role of miRNAs in the pathogenesis of venous thromboembolic complications. *Russian Journal for Personalized Medicine*. 2022;2(1):43-50. (In Russ.) Золотова Е. А., Симакова М. А., Жиленкова Ю. И. и др. Роль микро-РНК в патогенезе венозных тромбоз эмболических осложнений. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2022;2(1):43-50. doi:10.18705/2782-3806-2022-2-1-43-50.
- Rath D, Schaeffeler E, Winter S, et al. GPla Polymorphisms Are Associated with Outcomes in Patients at High Cardiovascular Risk. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:52. doi:10.3389/fcvm.2017.00052.
- Korolyova AA, Gerasimov SS, Kononets PV, et al. Assessment of the role of hemostatic gene polymorphisms in the development of venous thrombosis and pulmonary embolism in the perioperative period in patients with malignant tumors of thoracoabdominal localization. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2021;9(1):55-62. (In Russ.) Королева А. А., Герасимов С. С., Кононец П. В. и др. Оценка роли полиморфизмов генов системы гемостаза в развитии венозного тромбоза и тромбоз эмболии легочной артерии в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями торакоабдоминальной локализации. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского*. 2021;9(1):55-62. doi:10.33029/2308-1198-2021-9-1-55-62.
- Yuan J, Jiang Z, Li M, et al. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):12. doi:10.1186/s12969-021-00494-5.
- Netiazhenko V, Liakhotska AV. Hypercholesterolemia as a factor in the risk stratification of patients with hypertension depending on the ITGA2 gene polymorphism. *European Heart Journal*. 2021;42(Supplement_1):ehab724.2331. doi:10.1093/eurheartj/ehab724.2331
- Kapustin SI, Sidorova JYu, Shmeleva VM, et al. The features of allele polymorphism of several hemostasis genes in patients with deep vein thrombosis complicated by pulmonary embolism. *The bulletin of hematology*. 2017;13(4):37-42. (In Russ.) Капустин С. И., Сидорова Ж. Ю., Шмелева В. М. и др. Особенности аллельного полиморфизма некоторых генов системы гемостаза у больных с тромбозом глубоких вен, осложненным тромбоз эмболией легочной артерии. *Вестник гематологии*. 2017;13(4):37-42.
- Dayco J, Ataya T, Tidwell C, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism Presenting as Recurrent Ischemic Stroke: The Microthrombi Shower. *Cureus*. 2022;14(4):e23828. doi:10.7759/cureus.23828.
- Wang Z, Kong L, Luo G, et al. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism. *Thromb J*. 2022;20(1):68. doi:10.1186/s12959-022-00430-x.
- Melkumyan AL, Berkovskiy AL, Vasilev SA, et al. Thrombotic diseases and conditions — diagnosis and monitoring of anticoagulant therapy. *Medical Council*. 2020;(21):256-66. (In Russ.) Мелкумян А. Л., Берковский А. Л., Васильев С. А. и др. Тромботические заболевания и состояния — диагностика и контроль антикоагулянтной терапии. *Медицинский совет*. 2020;(21):256-66. doi:10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.
- Panchenko EP, Balahonova TV, Danilov NM, et al. Diagnosis and Management of pulmonary embolism: Eurasian Association of Cardiology (EAC) Clinical Practice Guidelines (2021). *Eurasian heart journal*. 2021;(1):44-7. (In Russ.) Панченко Е. П., Балахонова Т. В., Данилов Н. М. и др. Диагностика и лечение тромбоз эмболии лёгочной артерии: клинические рекомендации евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(1):44-77. doi:10.38109/2225-1685-2021-1-44-77