

Article/Review

Роль генетического полиморфизма PAI-1 4G/5G в развитии коронарной болезни сердца

Р.А. Курбанова *¹ , А.Б. Шек ¹ , А.Р. Ким ¹ 

¹ Лаборатория атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, 100052, Узбекистан
ranokurban@gmail.com (P.A) shek-59@mail.ru (A.Sh.) kimandrey266@gmail.com (A.K.)

* Correspondence: ranokurban@gmail.com; Tel.: +998 97 4803200 (P.K.)

Аннотация:

Цель. Генетический полиморфизм PAI-1 4G/5G играет важную роль в регуляции фибринолиза и предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС). PAI-1 регулирует скорость разрушения тромбов, ограничивая чрезмерное активирование плазминогена. Повышенный уровень PAI-1 играет ключевую роль в предотвращении как избыточного тромбообразования, так и гиперфибринолиза, что может привести к кровотечениям. Увеличение PAI-1 способствует атерогенезу, снижая фибринолиз и способствуя образованию устойчивых атеросклеротических бляшек, а также сосудистому воспалению, что ускоряет прогрессирование атеросклероза.

Материалы и методы. Был проведен комплексный анализ данных литературы, клинических исследований, метаанализы за последние 10 лет связанных с генетическим полиморфизмом PAI-1 4G/5G.

Результаты и заключение. Данные литературы, различных исследований свидетельствуют о значимой роли генетического полиморфизма PAI-1 4G/5G в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: Фибринолиз, атеросклеротическая бляшка, ишемическая болезнь сердца.

Role of genetic polymorphism PAI-1 4G/5G in the development of coronary artery disease.

Rano A.Kurbanova ¹ , Aleksandr B.Shek ¹ , Andrey R.Kim ^{1*} 

¹ Atherosclerosis and Chronic Ischemic Heart Disease Laboratory, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, 100052, Uzbekistan

ranokurban@gmail.com (R.A.), shek-59@mail.ru (A.Sh.), kimandrey266@gmail.com (A.K.)

Цитирование: Р.А. Курбанова, А.Б. Шек, А.Р. Ким. Роль генетического полиморфизма PAI-1 4G/5G в развитии коронарной болезни сердца. 2024, 1,4, 6. <https://doi.org/10.70626/cardiouz-2024-1-00029>

Полученный: 10.10.2024

Исправленный: 18.10.2024

Принято: 25.12.2024

Опубликованный: 30.12.2024

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted to for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract:

Background. The PAI-1 4G/5G genetic polymorphism plays an important role in the regulation of fibrinolysis and susceptibility to coronary artery disease (CAD). PAI-1 regulates the rate of thrombus destruction by limiting excessive plasminogen activation. Elevated PAI-1 levels play a key role in preventing both excessive thrombus formation and hyperfibrinolysis, which can lead to bleeding. An increase in PAI-1 promotes atherogenesis by reducing fibrinolysis and promoting the formation of stable atherosclerotic plaques, as well as vascular inflammation, which accelerates the progression of atherosclerosis.

Materials and methods. A comprehensive analysis of literature data, clinical studies, and meta-analyses over the past 10 years related to the genetic polymorphism PAI-1 4G/5G was conducted.

Results and conclusion. Literature data and various studies indicate a significant role of the genetic polymorphism PAI-1 4G/5G in the development of cardiovascular diseases.

Keywords: Fibrinolysis, plaques, ischemic heart disease.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является сложным заболеванием, развитие которого обусловлено взаимодействием множества генетических и экологических факторов [1]. Было установлено несколько основных факторов риска ИБС, включая чрезмерное употребление алкоголя, семейный анамнез, гипертонию, диабет и гиперлипидемию [2], и широко распространено мнение, что ИБС и связанные с ней факторы риска в значительной степени находятся под генетическим контролем [3].

Ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) считается важным регуляторным элементом фибринолиза. Подавление фибринолиза из-за высоких концентраций РАI-1 в плазме и повышенных концентраций фактора VII, фибриногена и фактора фон Виллебранда в плазме связано с развитием инфаркта миокарда (ИМ). Повышенные уровни РАI-1, по-видимому, увеличивают риск атеротромботических событий и могут также способствовать прогрессированию сосудистых заболеваний [4]. Renckens и др. сообщили, что у мышей с дефицитом РАI-1 наблюдалось снижение ранней индукции IL-6, основного воспалительного цитокина, в плазме и тканях с последующим снижением уровней белка острой фазы [5]. Таким образом, РАI-1 может обладать провоспалительным свойством, тем самым участвуя в развитии ИБС.

Плазминогенный активатор ингибитор 1 (РАI-1): биологическая роль и механизмы действия

Плазминогенный активатор ингибитор 1 (РАI-1) является ключевым элементом системы фибринолиза, и его роль в патогенезе различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые и онкологические, продолжает быть предметом активных исследований. РАI-1 — это главный ингибитор плазминогенного активатора, фермента, который отвечает за превращение плазминогена в плазмин, основной фермент, способствующий разрушению фибринов и растворению тромбов. Нарушение функции РАI-1 может привести как к гиперкоагуляции (повышенному тромбообразованию), так и к гипофибринолизу (плохому растворению тромбов), что связано с рядом патологий, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт, венозный тромбоз и даже рак.

Биологическая роль РАI-1

РАI-1 относится к семейству сериновых протеазных ингибиторов и синтезируется преимущественно в эндотелиальных клетках, моноцитах, фибробластах и печени. Его основной функцией является регуляция фибринолиза, процесса, в ходе которого фибрин, образующийся в месте повреждения сосудов для остановки кровотечения, расщепляется плазмином. В норме фибринолиз необходим для поддержания равновесия между коагуляцией и растворением тромбов, предотвращая их чрезмерное образование и улучшая восстановление сосудистой стенки. [19].

Механизмы действия РАI-1

РАI-1 ингибирует два ключевых активационных фермента системы фибринолиза: урокиназный плазминоген-активатор (uPA) и тканевой плазминоген-активатор (tPA). Эти ферменты катализируют превращение плазминогена в активный плазмин, который разрушает фибрин, разжижающий тромбы.

РАI-1 действует следующим образом:

1. Ингибирование tPA и uPA: РАI-1 связывается с tPA и uPA, тем самым блокируя их способность активировать плазминоген. Эти активаторы важны для нормального фибринолиза, и их ингибирование приводит к снижению эффективности распада тромбов.
2. Молекулярное взаимодействие: РАI-1 формирует стабильные комплексы с tPA и uPA, в которых активность ферментов нейтрализуется. Это взаимодействие зависит от конформационных изменений в молекуле РАI-1, которые происходят при связывании с активными формами ферментов.
3. Регуляция уровней РАI-1: Уровни РАI-1 регулируются различными факторами, включая воспалительные цитокины (например, интерлейкин-6), гипоксию, оксидативный стресс, гормоны (например, эстрогены) и другие молекулы, участвующие в воспалении и иммунных реакциях. Таким образом, РАI-1 является чувствительным маркером воспаления и состояния сосудистой стенки.

Физиологические и патофизиологические функции РАI-1

1. Контроль фибринолиза: PAI-1 регулирует скорость распада тромбов, ограничивая избыточное активирование плазминогена. Это важно для предотвращения как избыточного тромбообразования, так и гиперфибринолиза, что может привести к кровотечениям.
2. Связь с атеросклерозом: Увеличение уровня PAI-1 может способствовать атерогенезу, так как сниженный фибринолиз способствует более стойкому образованию атеросклеротических бляшек. Это связано с повышенной вероятностью тромбообразования на месте атеросклеротических изменений в сосудах.
3. Влияние на эндотелиальные клетки: PAI-1 способствует изменению функции эндотелиальных клеток, влияя на их проницаемость и способность к регенерации. Повышенные уровни PAI-1 могут также способствовать сосудистому воспалению, что ускоряет прогрессирование атеросклероза.
4. Онкология: Повышенные уровни PAI-1 также наблюдаются в некоторых опухолях. Это связано с его способностью ингибировать фибринолиз, что может способствовать образованию тромбов в опухолевых сосудах, а также увеличивать инвазивность опухолевых клеток, помогая им проникать в окружающие ткани и образовывать метастазы.

Генетический полиморфизм PAI-1.

Одним из самых изучаемых аспектов, связанных с PAI-1, является генетический полиморфизм в области промотора гена PAI-1, который представляет собой вставку или делецию гуанина в позиции -675 от начала транскрипции. Это известно как полиморфизм 4G/5G.

- 4G/4G — имеет высокий уровень экспрессии PAI-1.
- 5G/5G — связан с более низким уровнем экспрессии.
- 4G/5G — промежуточный уровень.

Исследования показали, что гомозиготы 4G/4G имеют более высокий риск развития заболеваний, связанных с тромбообразованием, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт и тромбоз глубоких вен, из-за повышенной активности PAI-1 и снижения активности фибринолиза. [19][19].

Генетический полиморфизм PAI-1 4G/5G: механизм и особенности

Плазминогенный активатор ингибитор 1 (PAI-1) является основным ингибитором тканевого активатора плазминогена (tPA) и урокиназного активатора плазминогена (uPA) — ферментов, которые отвечают за активацию плазминогена, превращая его в плазмин. Плазмин, в свою очередь, расщепляет фибрин, способствуя растворению тромбов. PAI-1 играет важную роль в контроле за процессами фибринолиза, и его дисрегуляция может приводить к нарушению равновесия между коагуляцией и фибринолизом, что способствует развитию заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт и венозный тромбоз.

Одним из ключевых факторов, регулирующих уровень PAI-1, является генетический полиморфизм PAI-1 4G/5G. Этот полиморфизм представляет собой изменение в промоторной области гена PAI-1, которое влияет на его экспрессию и активность [19].

Структура и расположение полиморфизма PAI-1 4G/5G

Ген PAI-1 (SERPINE1) расположен на 7-й хромосоме (7q21.3) и кодирует белок, который ингибирует активаторы плазминогена. Полиморфизм 4G/5G относится к вариации в области промотора гена, находящейся в позиции -675 относительно транскрипционного старта. В этой области происходит удаление или вставка одного гуанина, что изменяет активность промотора.

- Аллель 5G (без вставки) — представляет собой форму, в которой на -675 позиции находится один гуанин. Этот аллель ассоциирован с относительно низким уровнем экспрессии PAI-1.
- Аллель 4G (с вставкой) — имеет дополнительный гуанин в промоторной области, что приводит к увеличению активности промотора и повышенному уровню транскрипции гена. Это приводит к повышенной продукции PAI-1 в клетках.
- Таким образом, генотипы, основанные на этом полиморфизме, могут быть следующими:
- 5G/5G — два копии аллеля 5G (низкий уровень PAI-1).
- 4G/5G — одна копия аллеля 4G и одна копия аллеля 5G (умеренный уровень PAI-1).
- 4G/4G — два копии аллеля 4G (высокий уровень PAI-1).

Механизм воздействия полиморфизма 4G/5G на уровень PAI-1

Полиморфизм 4G/5G влияет на активность промотора гена PAI-1. Вставка дополнительного гуанина (аллель 4G) способствует более высокой экспрессии гена, что приводит к большему количеству синтезируемого PAI-1. Напротив, аллель 5G ассоциируется с более низкой активностью промотора и снижением уровней PAI-1 [19].

- Механизм повышения активности промотора 4G: Дополнительный гуанин в промоторной области 4G влияет на связывание транскрипционных факторов, что увеличивает транскрипцию гена PAI-1. Одним из механизмов, объясняющих повышение транскрипционной активности при наличии аллеля 4G, является улучшение связывания транскрипционного фактора Sp1, который стимулирует активность промотора.
- Механизм снижения активности промотора 5G: Аллель 5G, как правило, ведет к меньшему уровню связывания таких транскрипционных факторов, как Sp1, что снижает уровень экспрессии гена. Это, в свою очередь, приводит к меньшей продукции PAI-1 в клетках.

Биологическое значение полиморфизма PAI-1 4G/5G

Полиморфизм PAI-1 4G/5G играет важную роль в регулировании фибринолиза и, соответственно, в ряде заболеваний, связанных с нарушением этого процесса. На основе этого полиморфизма можно выделить несколько биологических последствий:

1. Регуляция фибринолиза: Уровень PAI-1 непосредственно влияет на фибринолиз. Повышенный уровень PAI-1 (4G/4G) снижает активность tPA и uPA, что затрудняет растворение тромбов. Это может способствовать хроническому тромбообразованию, воспалению и развитию атеросклероза. Напротив, низкий уровень PAI-1 (5G/5G) ассоциируется с более активным фибринолизом и меньшей склонностью к образованию тромбов.
2. Риск сердечно-сосудистых заболеваний: Высокий уровень PAI-1 (генотип 4G/4G) может привести к повышенному риску развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта и других заболеваний, связанных с тромбообразованием. Это связано с тем, что повышенные уровни PAI-1 препятствуют растворению тромбов, увеличивая вероятность обструкции сосудов и атеросклероза. В то же время, люди с генотипом 5G/5G имеют более низкий риск тромбообразования, что снижает вероятность этих заболеваний.
3. Влияние на воспаление и атеросклероз: PAI-1 также играет роль в воспалении. Повышенные уровни PAI-1 могут усиливать воспаление в стенках сосудов, что способствует прогрессированию атеросклероза. Более того, PAI-1 влияет на функционирование эндотелиальных клеток и может повышать проницаемость сосудов, что ускоряет процесс образования атеросклеротических бляшек.
4. Клинические последствия: Исследования показали, что люди с генотипом 4G/4G могут иметь более высокий риск не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и других заболеваний, связанных с нарушением коагуляции, таких как венозный тромбоз. У этих людей отмечается более высокая концентрация PAI-1 в крови, что приводит к нарушению баланса между коагуляцией и фибринолизом.

Современные данные о полиморфизме PAI-1 4G/5G

На концентрацию PAI-1 в плазме могут влиять несколько полиморфизмов в промоторной области гена PAI-1, включая распространенный одноосновный полиморфизм (4 или 5 гуанина) в промоторной области гена, 675 пар оснований выше от сайта начала транскрипции [6]. У субъектов, гомозиготных по аллелю 4G, концентрации PAI-1 в плазме примерно на 25% выше, чем у субъектов, гомозиготных по аллелю 5G [7]. В ряде исследований изучалась связь между полиморфизмом PAI-1 4G/5G и восприимчивостью к ИБС, но были получены противоречивые или неубедительные результаты [6]. Чтобы уменьшить влияние различного генетического фона, мы провели этот метаанализ для оценки связи полиморфизма PAI-1 4G/5G с риском ИБС.

В исследование Фрамингем были включены 3203 пациента без предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний, с периодом наблюдения 10 лет. Результаты показали, что повышенные уровни антигенов PAI-1 и tPA ассоциируются с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Уровни PAI-1 и tPA были значительно выше у тех, у кого развились сердечно-сосудистые заболевания, при этом последовательное увеличение уровня PAI-1 за 4 года также предсказывало повышение риска. Добавление этих маркеров в модель оценки риска

способствовало улучшению дискриминации риска, особенно для tPA (чистая реклассификация 6,8%, $p=0,037$), в то время как для PAI-1 этого эффекта не было (чистая реклассификация 4,8%, $p=0,113$) [12].

В шведском исследовании – SHEEP изучается связь между активностью ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в плазме и полиморфизмом PAI-1 4G/5G, а также их связь с риском инфаркта миокарда (ИМ). Кроме того, в этом исследовании изучается, взаимодействует ли высокий уровень PAI-1 или полиморфизм PAI-1 4G/5G синергически с любым установленным фактором риска окружающей среды для ИМ. Это референтное исследование субъектов в возрасте 45-70 лет, проживающих в Стокгольме, включает 851 мужчину и 361 женщину с впервые возникшим ИМ и 1051 мужчину и 505 женщин, которые были случайным образом выбраны в качестве референтов из регистра населения. Скорректированное отношение шансов (OR) ИМ составило 1,9 (95% доверительный интервал [CI] 1,4-2,8) для мужчин с уровнем активности PAI-1 в плазме выше 90 -го перцентиля референтов. Соответствующий OR для женщин составил 1,5 (95% ДИ 0,9–2,5). У мужчин были обнаружены сильные признаки синергического взаимодействия при совместном воздействии высокой активности плазмы PAI-1 и текущего курения, скорректированный индекс синергизма составил 3,9 (95% ДИ 1,2–13,2). У женщин аллель 4G был немного связан с повышенным риском инфаркта миокарда, OR 1,4 (95% ДИ 1,0–1,9). Эта связь не была обнаружена у мужчин. Не было никаких четких признаков эффектов синергического взаимодействия, включающих полиморфизм PAI-1 4G/5G и рассматриваемые воздействия окружающей среды (курение сигарет, физическая неактивность, избыточный вес, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертония, высокий уровень С-реактивного белка и гипертриглицеридемия) [13].

Хотя во многих исследованиях анализируются результаты исследований полиморфизма PAI-1 4G/5G и риска ИБС, однозначные выводы сделать нельзя. Чжуншу Лян и соавт. провели метаанализ включающий 53 статьи и 39355 пациентов. Результаты этого метаанализа показали, что полиморфизм PAI-1 4G/5G был значительно связан с риском ИБС. Они провели анализ подгрупп по этнической принадлежности, полу и возрасту, были обнаружены значимые ассоциации с восприимчивостью к развитию ИБС у представителей европеоидной расы, азиатов, мужчин и молодых популяций. С одной стороны, возможно, что на эти различия может влиять воздействие различных факторов окружающей среды. Однако не было опубликовано ни одной статьи, в которой оценивалось бы влияние взаимодействий PAI-1 и окружающей среды в разных популяциях. В будущем следует разработать больше исследований для анализа этих ассоциаций. С другой стороны, вполне возможно, что значительная неоднородность могла исказить результат [14].

Несколько исследований продемонстрировали повышенную экспрессию PAI-1 в атеросклеротических поражениях человека [15,16]. Иммуногистохимическое исследование продемонстрировало повышенную экспрессию PAI-1 в макрофагах и эндотелиальных клетках атеросклеротических бляшек [17]. У пациентов с диабетом 2 типа наблюдается более высокая экспрессия PAI-1 в атеросклеротической сосудистой стенке, чем у пациентов без диабета [18]. Таким образом, повышенный PAI-1 в артериальной стенке может напрямую способствовать развитию ИБС.

Irma Isordia-Salas и соавт. изучали роль полиморфизма 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) в возрасте 45 лет и его влияние на регуляцию концентрации PAI-1 в плазме крови. Была выявлена значительная разница в распределении генотипов между двумя группами ($P < .002$). Аллель 4G встречался чаще в группе пациентов ($P = .032$). Кроме того, были выявлены значимые независимые ассоциации между STEMI и аллелем 4G (т. е. 4G/4G плюс 4G/5G; отношение шансов [OR] = 2,29; 95% доверительный интервал [CI], 1,12-4,68; $P = .022$), курением (OR = 23,23; 95% CI, 8,92-60,47; $P < .001$), семейным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (OR = 4,66; 95% CI, 2,06-10,52; $P = .001$) и гипертонией (OR = 5,42; 95% CI, 1,67-17,56; $P = .005$). Концентрация PAI-1 в плазме была выше у лиц, гомозиготных по аллелю 4G ($P < 0.001$) [20].

Заключение

Генетический полиморфизм PAI-1 4G/5G играет ключевую роль в регуляции фибринолитической системы и, соответственно, в предрасположенности к ишемической болезни сердца (ИБС) и другим сердечно-сосудистым патологиям. Генотип 4G/4G ассоциирован с повышенной экспрессией PAI-1, что способствует гипофибринолизу, атеротромбозу и сосудистому воспалению, увеличивая риск формирования атеросклеротических бляшек и тромбоэмболических осложнений. Напротив, носители генотипа 5G/5G демонстрируют сниженную активность PAI-1, что коррелирует с более эффективным фибринолизом и меньшей склонностью к тромбообразованию.

Несмотря на выявленные ассоциации, результаты исследований остаются гетерогенными, что может быть обусловлено популяционными различиями, взаимодействием с факторами окружающей среды и вариабельностью методологических подходов. Метаанализы подтверждают, что наличие аллеля 4G (4G/4G и 4G/5G) связано с повышенным риском ИБС, особенно среди европеоидов, мужчин и молодых пациентов, однако дальнейшие исследования необходимы для уточнения механизмов взаимодействия генетических и эпигенетических факторов.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что PAI-1 может являться не только биомаркером, но и активным медиатором атеросклеротического процесса, оказывая влияние на эндотелиальную дисфункцию, воспалительный ответ и тромбообразование. В перспективе изучение молекулярных механизмов регуляции PAI-1, разработка таргетных ингибиторов и внедрение персонализированного подхода к оценке генетических рисков могут внести значительный вклад в профилактику и терапию сердечно-сосудистых заболеваний.

Вклад авторов

Концептуализация, Р.К. и А.Ш.; методология, А.Ш.; программное обеспечение, А.К.; кураторство данных, А.Ш.; написание оригинального текста, Р.К.; написание и редактирование, Р.К., А.Ш.; Все авторы ознакомлены с опубликованной версией рукописи и согласны с ней.

Authors' contribution

Conceptualization, R.K. and A.Sh.; methodology, A.Sh.; software, A.K.; data curation, A.Sh.; writing—original draft preparation, R.K.; writing—review and editing, R.K., A.Sh.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Источник финансирования

Исследование не получало внешнего финансирования

Funding source

Not funded

Соответствие принципам этики

Исследование проводилось в соответствии с Декларацией Хельсинки и было одобрено Институциональным обзорным комитетом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, Ташкент, Узбекистан. Все участники исследования подписали информированное согласие на участие

Ethics approval

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan. All participants provided written informed consent for participation.

Заявление о доступности данных

Данные, использованные в данном исследовании, доступны по запросу у соответствующего автора. Новые данные не были созданы в ходе исследования, и все исходные данные представлены в статье обзора

Data Availability Statement

The data used in this study are available upon request from the corresponding author. No new data were generated during the study, and all original data are presented in the review article

Благодарности

Авторы выражают благодарность Республиканскому специализированному научно-практическому медицинскому центру кардиологии, Ташкент, Узбекистан, за предоставленные ресурсы и поддержку в проведении данного исследования.

Acknowledgments

The authors express their gratitude to the Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan, for the resources provided and support in conducting this study.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Сокращения

РАI	плазминогенный активатор ингибитор
tРА	тканевого активатора плазминогена
uРА	урокиназного активатора плазминогена
ИМ	Инфаркт миокарда
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМпST	Инфаркт миокарда с подъемом ST

Литература

- [1] I.M. Lee, H.D. Sesso, Y. Oguma, R.S. Paffenbarger Jr., Relative Intensity of Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease, *Circulation*, 2003, 107, 1110–1116, 10.1161/01.cir.0000052626.63602.58.
- [2] S.H. Wild, C.D. Byrne, ABC of Obesity. Risk Factors for Diabetes and Coronary Heart Disease, *BMJ*, 2006, 333, 1009–1011, 10.1136/bmj.39024.568738.43.
- [3] J. Hsu, J.D. Smith, Genomic Expression Studies of Genes Related to Coronary Heart Disease, *Current Opinion in Cardiology*, 2012, 27, 210–213, 10.1097/HCO.0b013e3283522198.
- [4] D.E. Vaughan, PAI-1 and Atherothrombosis, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, 3, 1879–1883, 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x.
- [5] R. Renckens, J.J. Roelofs, V. de Waard, S. Florquin, H.R. Lijnen, P. Carmeliet, T. van der Poll, The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in the Inflammatory Response to Local Tissue Injury, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, 3, 1018–1025, 10.1111/j.1538-7836.2005.01311.x.
- [6] S. Dawson, A. Hamsten, B. Wiman, A. Henney, S. Humphries, Genetic variability at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity levels, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1991, 11, 183–190, 10.1161/01.atv.11.1.183.
- [7] P. Eriksson, B. Kallin, F.M. van't Hooft, P. Båvenholm, A. Hamsten, Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1995, 92, 1851–1855, 10.1073/pnas.92.6.1851.
- [8] J. Schneiderman, M.S. Sawdey, M.R. Keeton, G.M. Bordin, E.F. Bernstein, R.B. Dille, D.J. Loskutoff, Increased Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor Gene Expression in Atherosclerotic Human Arteries, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1992, 89, 6998–7002, 10.1073/pnas.89.15.6998.
- [9] P.N. Raghunath, J.E. Tomaszewski, S.T. Brady, R.J. Caron, S.S. Okada, E.S. Barnathan, The plasminogen activator system in atherosclerosis of human coronary arteries, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1995, 15, 1432–1443, 10.1161/01.atv.15.9.1432.
- [10] F. Lupu, G.E. Bergonzelli, D.A. Heim, E. Cousin, C.Y. Genton, F. Bachmann, E.K. Kruthof, Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in healthy and atherosclerotic human arteries, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993, 13, 1090–1100, 10.1161/01.atv.13.7.1090.
- [11] B.E. Sobel, J. Woodcock-Mitchell, D.J. Schneider, R.E. Holt, K. Marutsuka, H. Gold, Increased plasminogen activator inhibitor type-1 in coronary artery atherectomy specimens from type 2 diabetic compared with nondiabetic patients: a potential factor predisposing to thrombosis and its persistence, *Circulation*, 1998, 97, 2213–2221, 10.1161/01.cir.97.22.2213.

- [12] G.H. Tofler, J. Massaro, C.J. O'Donnell, P.W. F. Wilson, R.S. Vasan, P.A. Sutherland, J.B. Meigs, D. Levy, R.B. D'Agostino Sr., Plasminogen Activator Inhibitor and the Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study, *Thrombosis Research*, 2016, 140, 30–35, 10.1016/j.thromres.2016.02.002.
- [13] Karin Leander, Bjorn Wiman, Johan Hallqvist, Margareta Sten-Linder, Ulf de Faire, PAI-1 Level and the PAI-1 4G/5G Polymorphism in Relation to Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction, *Thrombosis and Haemostasis*, 2003, 89, 1064–1071, 10.1055/s-0037-1613409.
- [14] Zhongshu Liang, Weihong Jiang, Mao Ouyang, Kan Yang, PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8, 02, 2097–2107.
- [15] S. Ye, F.R. Green, P.Y. Scarabin, V. Nicaud, L. Bara, S.J. Dawson, The 4G/5G genetic polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene is associated with differences in plasma PAI-1 activity but not with risk of myocardial infarction in the ECTIM study, *Thrombosis and Haemostasis*, 1995, 74, 837–841.
- [16] M.W. Mansfield, M.H. Stickland, P.J. Grant, Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter polymorphism and coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes, *Thrombosis and Haemostasis*, 1995, 74, 1032–1034.
- [17] F. Burzotta, A. Di Castelnuovo, C. Amore, A. D'Orazio, M.B. Donati, L. Iacoviello, 4G/5G polymorphism in the promoter region of the PAI-1 gene is not a risk factor for familial myocardial infarction in subjects over 45 years, *Thrombosis and Haemostasis*, 1997, 78, 1294–1295.
- [18] P.M. Ridker, C.H. Hennekens, K. Lindpaintner, M.J. Stampfer, J.P. Miletich, Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men, *Circulation*, 1997, 95, 59–62, 10.1161/01.cir.95.1.59.
- [19] Machteld Sillen, Paul J. Declerck, Targeting PAI-1 in Cardiovascular Disease: Structural Insights Into PAI-1 Functionality and Inhibition, *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2020, 7, 10.3389/fcvm.2020.622473, Published: 22 December 2020, Section: Atherosclerosis and Vascular Medicine.
- [20] Irma Isordia-Salas, Alfredo Leñanos-Miranda, Irma M. Sainz, Elba Reyes-Maldonado, Gabriela Borrayo-Sánchez, Association of the plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism with ST elevation acute myocardial infarction in young patients, *Revista Española de Cardiología*, 2009, 62, 04, 365–372, 10.1016/s1885-5857(09)71663-9.

Отказ от ответственности/Примечание издателя: Заявления, мнения и данные, содержащиеся во всех публикациях, принадлежат исключительно отдельным лицам. Авторы и участники, а Журнал и редакторы. Журнал и редакторы не несут ответственности за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу, возникшее в результате любых идей, методов, инструкций или продуктов, упомянутых в контенте.

Disclaimer of liability/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications belong exclusively to individuals. The authors and participants, and the Journal and the editors. The journal and the editors are not responsible for any damage caused to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products mentioned in the content.