

Роль ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) в развитии тромботических окклюзий коронарных артерий

¹А. Р. Пашковский, ²В. А. Снежицкий, ¹А. В. Янушко

¹Гродненский областной клинический кардиологический центр,
Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Инфаркт миокарда в большинстве случаев возникает в результате нарушения целостности атеросклеротической бляшки. Разрыв бляшки приводит к запуску каскада свертывания крови, уменьшению кровотока с последующей окклюзией сосудов и некрозу миокарда. Повышенный риск ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда также связан с активностью ингибитора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). При повреждении сосудов PAI-1 принимает участие в стабилизации тромба и процессах заживления ран, подавляет процесс фибринолиза, который регулируется тканевым активатором плазминогена и урокиназой, блокируя превращение плазминогена в плазмин. Повышенные уровни или чрезмерная активность PAI-1 могут способствовать увеличению риска тромботических событий. Данная закономерность обусловлена двумя основными механизмами: образованием уязвимых бляшек и снижением фибринолиза.

Цель исследования. Провести анализ литературы по клиническому значению PAI-1 в развитии тромботических окклюзий коронарных артерий.

Материал и методы. Изучено более 150 научных публикаций. Для анализа отобрано 35 источников литературы.

Результаты. Четкие данные литературы, которые указывают на связь PAI-1 с сердечно-сосудистыми заболеваниями в качестве независимых факторов атерогенеза и тромбогенеза, обуславливают интерес к изучению роли PAI-1 в развитии инфаркта миокарда. Исследование полиморфизма 4G/5G в промоторной области PAI-1 может представлять особый интерес для объяснения патофизиологических механизмов, лежащих в основе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) у молодых пациентов.

Выводы. Полиморфизм 4G/5G в промоторной области PAI-1 является независимым фактором риска возникновения инфаркта миокарда. Увеличение концентрации PAI-1 у молодых людей в уязвимых атеросклеротических бляшках, связанное с усиленной воспалительной реакцией, может способствовать развитию атеротромботического события. Однако вопрос о том, могут ли уровни PAI-1 способствовать значительному улучшению прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний, остается открытым и требующим дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ингибитор активатора плазминогена, PAI-1, инфаркт миокарда, тромботическая окклюзия, нарушение свертываемости крови, полиморфизм 4G/5G.

Myocardial infarction in most cases occurs as a result of a violation of the integrity of an atherosclerotic plaque. Plaque rupture leads to the initiation of the blood coagulation cascade, decreased blood flow, followed by vascular occlusion and myocardial necrosis. An increased risk of coronary heart disease and myocardial infarction is also associated with the activity of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). In case of vascular injury, PAI-1 is involved in thrombus stabilization and wound healing processes. It also suppresses the fibrinolysis process, which is regulated by tissue plasminogen activator and urokinase thus blocking the conversion of plasminogen to plasmin. Elevated levels or excessive activity of PAI-1 may contribute to an increased risk of thrombotic events. This pattern is due to two main mechanisms: the formation of vulnerable plaques and a decrease in fibrinolysis.

Objective. To analyze the literature on the clinical significance of PAI-1 in the development of thrombotic occlusions of the coronary arteries.

Materials and methods. More than 150 scientific publications were studied. 35 literary sources were selected for analysis.

Results. Clear literary data indicating the link of PAI-1 with cardiovascular diseases as independent factors of atherogenesis and thrombogenesis determine the interest in studying the role of PAI-1 in the development of myocardial infarction. The study of the 4G/5G polymorphism in the promoter region of PAI-1 may be of particular interest for explaining the pathophysiological mechanisms underlying myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) in young patients.

Conclusion. The 4G/5G polymorphism in the promoter region of PAI-1 is an independent risk factor for myocardial infarction. Increased PAI-1 levels in vulnerable atherosclerotic plaques in young adults, associated with an enhanced inflammatory response, may contribute to the development of an atherothrombotic event. However, whether PAI-1 levels can significantly improve the prediction of cardiovascular risk remains an open question and requires further study.

Key words: plasminogen activator inhibitor, PAI-1, myocardial infarction, thrombotic occlusion, bleeding disorder, 4G/5G polymorphism.

HEALTHCARE. 2025; 6: 50—57

THE ROLE OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR TYPE 1 (PAI-1) IN THE DEVELOPMENT OF THROMBOTIC OCCLUSIONS OF THE CORONARY ARTERIES

A. Pashkovsky, V. Snezhitsky, A. Yanushko

Существующие шкалы стратификации сердечно-сосудистого риска (GRACE, TIMI и др.) при остром коронарном синдроме основаны на анамнестических и клинических данных, изменениях ЭКГ, определении уровней креатинина и тропонина в крови. Однако данный подход не позволяет всесторонне оценить патофизиологические механизмы обострения атеро- и тромбоза [1].

Диагностика атеротромбоза, как правило, осуществляется на поздних стадиях, когда имеются явные клинические признаки острых сердечно-сосудистых событий и развитие тромбоэмболических осложнений. Для решения данной проблемы необходимо определить биомаркеры атеротромбоза, нестабильности гемостаза, маркеры воспаления и оценить их уровни. Вышеперечисленные показатели реагируют раньше, чем клинико-инструментальные признаки обострения ишемической болезни сердца. Увеличение активности данных веществ связано с наличием нестабильности атеросклеротической бляшки [1].

Гемостаз — важный физиологический процесс, который обеспечивает сохранение крови в сосудистом русле в жидком состоянии и остановку кровотечения при повреждении сосуда. Это состояние обусловлено динамическим взаимодействием между тромбоцитами, сосудистой, свертывающей и фибринолитической системами. Главным ферментом, который осуществляет расщепление фибрина до растворимых фрагментов небольших размеров, является плазмин. Процесс его образования начинается в тот момент, когда плазминоген, синтезируемый в печени, и его активаторы присоединяются к фибрину. В дальнейшем с участием тканевого и урокиназного активаторов происходит превращение плазминогена в плазмин [2]. Оба активатора плазминогена находятся в токе крови в комплексе с ингибиторами. Наибольшее значение из них имеет ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1). Его продукция осуществляется эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц, мегакариоцитами и накапливается в тромбоцитах, которые на месте повреждения сосуда

активируются и выделяют избыточное количество PAI-1. Данный процесс предотвращает преждевременный лизис фибрина. Поскольку PAI-1 является основным ингибитором фибринолитической системы, повышенные уровни PAI-1 способствуют созданию гипофибринолитического или протромботического состояния, которое может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Ингибитор активатора плазминогена был открыт в 1984 г. При первом упоминании он представлен как ингибитор фибринолитической системы, продуцируемый культивируемыми эндотелиальными клетками крупного рогатого скота. В последующих исследованиях оценивали влияние его отклонений от нормальных уровней. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышенные уровни PAI-1 увеличивают риск артериальных тромботических событий.

В 1989 г. впервые был опубликован случай низкого уровня PAI-1 у пожилого мужчины с нарушением свертываемости крови на протяжении жизни. Рутинные исследования коагуляции у него были в пределах референтных значений, однако на фоне нормального уровня PAI-1 было отмечено снижение активности PAI-1. Полученные результаты позволили продемонстрировать связь между сниженной активностью PAI-1 *in vivo* и нарушенным гемостазом и тем самым подтвердить роль PAI-1 в контроле фибринолиза *in vivo* [4]. Генетические нарушения, которые сопровождаются отсутствием активности PAI-1, встречаются очень редко. При данных состояниях наблюдаются длительные геморрагические проявления [5].

Первый гомозиготный генетический дефект PAI-1, который обуславливал нарушение свертываемости крови, был изложен в литературе по медицине в 1992 г. [6]. Дефицит PAI-1 в общей популяции встречается довольно редко и характеризуется нарушениями свертываемости крови легкой и умеренной степени тяжести.

PAI-1 — это гликопротеин массой 52 кДа, который содержит 379 или 381 аминокислоту и принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеиназ. Основными факторами, регулирующими экспрессию и высвобождение PAI-1, являются воспалительные цитокины, гормоны, факторы роста, глюкоза. В крови PAI-1 циркулирует в свободном (плазме) или связанном (тромбоцитах) виде [7]. В плазме его концентрация составляет от 5 до 50 нг/мл, в тромбоцитах — около 300 нг/мл. PAI-1 представляет собой важный регуляторный белок фибринолиза и основной физиологический ингибитор тканевых и урокиназных типов активаторов плазминогена. Повышение концентрации PAI-1 может быть обусловлено многими патологическими состояниями. Его выработку стимулируют тромбин, глюкокортикоиды, эндотоксины, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α [8]. Высвобождение PAI-1, наблюдаемое при активации тромбоцитов, с последующим частичным удержанием его на мембране тромбоцитов, способствует устойчивости сгустка к тромболизису. Чрезмерная активность PAI-1 может нарушать фибринолиз и тем самым способствовать повышению риска тромботических событий. Повышенная активность PAI-1 снижает количество коллагена и белков внеклеточного матрикса, приводя к уменьшению содержания гладкомышечных волокон в атеросклеротических бляшках и вызывая появление уязвимой бляшки с тонкими фиброзными покрывками. Все вышеперечисленные изменения могут способствовать к ее разрыву с развитием острого инфаркта миокарда [9]. В ряде исследований было показано, что повышенные уровни PAI-1 в плазме

крови определяются у пациентов во время инфаркта миокарда [10]. В дальнейшем концентрация постепенно снижается, но повышенный уровень может оставаться в течение 6 мес.

В ряде эпидемиологических исследований была обнаружена закономерность: повышенные уровни циркулирующего PAI-1 в крови являются маркером развития метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета 2-го типа [11; 12]. PAI-1 может вырабатываться эктопическими жировыми отложениями, в результате чего повышенные уровни PAI-1 связаны с увеличением массы тела и количеством висцерального жира. Согласно некоторым наблюдениям существует положительная корреляция между PAI-1 и показателями липидного обмена при ожирении: более высокие уровни PAI-1 связаны с более высоким содержанием фракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и повышают сердечно-сосудистый риск [13]. Данная закономерность особенно характерна для людей, страдающих ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Также необходимо отметить, что несколько исследований показали, что снижение уровня PAI-1 в плазме крови за счет диетических ограничений, обеспечивают защиту от развития ожирения и метаболических нарушений [14].

Имеются данные литературы о том, что в воспалительных и иммунных реакциях, происходящих в организме человека под воздействием инфекционного агента, принимает участие PAI-1, выступая в роли раннего защитного ответа организма [15]. Для ряда респираторных заболеваний характерно образование внутрисосудистых микротромбов и отложений фибрина в альвеолярном пространстве. Оба этих процесса обусловлены воздействием тканевого фактора, который продуцируется воспалительными клетками (прокоагуляторный), и PAI-1, вырабатываемого эндотелиальными клетками (антифибринолитический) [16]. Образование микротромбов в органах, включая легкие как преобладающую мишень, и развитие полиорганной недостаточности — возможный результат данных патологических процессов. Также недавно было показано, что уровни PAI-1 в плазме крови у пациентов с тяжелой формой коронавирусной болезни (COVID-19) были повышены у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом и бактериальным сепсисом [17].

В ряде исследований обнаружено, что PAI-1 является одним из надежных биомаркеров и прогностических показателей при многих типах рака, включая рак легких, толстой кишки, почек, молочной железы, яичников, мочевого пузыря [18—23]. При некоторых типах мигрирующих или инвазивных опухолевых клеток урокиназный активатор плазминогена и PAI-1 — одни из наиболее индуцируемых белков.

Существуют различные полиморфизмы PAI-1, имеющие клиническое значение. Наиболее часто описываются следующие: PAI-1 (rs1799889) полиморфизм 4G/5G в положении -675 в промоторной области, замена GA в положении -844 (rs2227631), с.43G<A (p.A15T, rs6092) и (p.I17V, rs 6090).

Повышение активности PAI-1 наиболее часто может быть обусловлено полиморфизмом кодирующего его гена *rs1799889*. Ген *PAI-1* содержит 9 экзонов и 8 интронов и расположен в локусе 7q21.3-22. Полиморфизм данного гена проявляется в изменении количества повторов гуанина в промоторной (регуляторной) области гена в позиции -675 и обуславливает существование двух вариантов гена: 5G (наличие последовательности из пяти оснований гуанина) и 4G (наличие последовательности

из четырех оснований гуанина) [24]. Наличие последовательности из четырех оснований гуанина приводит к изменению процессов, регулирующих работу гена *rs1799889*. Вариант 4G нарушает связывание супрессора, следовательно, негативной регуляции не происходит и базальная активность синтеза белка повышена. Это вызывает повышение концентрации в плазме крови PAI-1 и ослабление фибринолитической активности крови, поэтому у гомозигот по аллелю 4G (генотип 4G/4G) повышен риск тромбообразования [25].

При наличии пяти повторов гуанина в промоторной (регуляторной) области регуляция гена *rs1799889* осуществляется правильно, и с ней могут связываться как активаторы, так и супрессоры транскрипции [26]. По мнению некоторых исследователей, пациенты, имеющие вариант гена 5G, более подвержены риску развития аневризмы брюшной аорты. Присутствие аллеля 5G обуславливает меньшее торможение активатора плазминогена и, как следствие, способствует повышению активации тканевых металлопротеиназ (внеклеточных протеиназ), которые могут приводить к хроническому воспалению в стенке аорты и впоследствии к потере структурной целостности стенки аорты и образованию аневризмы [8].

Риск полиморфизма 4G/5G в развитии острого инфаркта миокарда в источниках литературы имеет противоречивый характер. Большинство исследований показали связь между таким полиморфизмом и повышенным риском инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) [27; 28], однако некоторые авторы такой закономерности не обнаружили или значимость связи была нарушена после поправки на другие факторы риска (пол, возраст, метаболические нарушения) [29]. Отношение шансов окклюзии коронарной артерии было увеличено в 1,6 раза у гетерозиготных носителей генотипа PAI-1 4G/5G по сравнению с носителями гомозиготных генотипов [30]. У пациентов в возрасте до 45 лет увеличение концентрации PAI-1 в плазме связано с возникновением второго инфаркта миокарда и более высокой смертностью [31].

В ряде исследований у постинфарктных пациентов, гомозиготных по аллелю 4G, имеющих нормальные показатели липидного обмена, частота повторных коронарных событий была выше по сравнению с носителями 5G [32].

Частота аллелей 4G и 5G отличается в популяциях по всему миру и приводит к вариативности концентрации PAI-1 в плазме крови у людей разных национальностей. Аллель 4G чаще встречается у азиатов (59 %), индийцев (54 %), европеоидов (51 %), испанцев (47 %), чем в популяции афроамериканцев (25 %), и обуславливает различия в предрасположенности к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у разных популяций, которая чаще встречается у индийцев (15—20 %) и европеоидов (20—25 %), чем у африканцев (1—5 %) [33].

В ряде источников литературы описаны другие полиморфизмы PAI-1, имеющие клиническое значение. Полиморфизм, который вызван заменой GA в положении -844 (*rs2227631*), A/A, A/G (A/A несет в себе даже больше уровней PAI-1 в плазме крови, чем A/G), участвует в более высоких уровнях PAI-1 в плазме, чем генотип G/G [34; 35]. Полиморфизм с.43G<A (p.A15T, *rs6092*) также был вовлечен в более высокие уровни PAI-1 в плазме крови с генотипами A/A, A/G, связанными с более высокими уровнями PAI-1 в плазме, чем генотипы G/G [30].

Таким образом, в развитии сердечно-сосудистых заболеваний полиморфизм 4G/5G в промоторной области PAI-1 является независимым фактором риска возникновения инфаркта миокарда. Увеличение концентрации PAI-1 у молодых людей в уязвимых атеросклеротических бляшках, связанное с усиленной воспалительной реакцией, может способствовать развитию атеротромботического события. Однако вопрос о том, могут ли уровни PAI-1 способствовать значительному улучшению прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Медведева, Е. А. Нестабильная стенокардия: персонафицированная стратегия диагностики, прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Медведева Елена Александровна ; Респ. науч.-практ. центр «Кардиология». — Минск, 2023. — 58 с.
2. Mehta, R. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency / R. Mehta, A. D. Shapiro // *Haemophilia*. — 2008. — Vol. 14, № 6. — P. 1255—1260.
3. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events : a systematic review and meta-analysis / R. G. Jung, P. Motazedian, F. D. Ramirez [et al.] // *Thrombosis Journal*. — 2018. — Vol. 16. — DOI: 10.1186/s12959-018-0166-4.
4. Bleeding diathesis due to decreased functional activity of type 1 plasminogen activator inhibitor / R. R. Schleef, D. L. Higgins, E. Pillemer, L. J. Levitt // *The Journal of Clinical Investigation*. — 1989. — Vol. 83, № 5. — P. 1747—1752.
5. Ploplis, V. A. Effects of altered plasminogen activator inhibitor-1 expression on cardiovascular disease / V. A. Ploplis // *Current Drug Targets*. — 2011. — Vol. 12, № 12. — P. 1782—1789.
6. Brief report: complete deficiency of plasminogen-activator inhibitor type 1 due to a frame-shift mutation / W. P. Fay, A. D. Shapiro, J. L. Shih [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. — 1992. — Vol. 327, № 24. — P. 1729—1733.
7. Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 as a Regulator of Fibrosis / R. Rabieian, M. Boshtam, M. Zareei [et al.] // *Journal of Cellular Biochemistry*. — 2018. — Vol. 119, № 1. — P. 17—27.
8. Лопухов, С. В. Кардиоваскулярные факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания и генные полиморфизмы у женщин с преждевременной овариальной недостаточностью : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.18 Внутренние болезни / Лопухов Сергей Владимирович ; Рязанский гос. мед. ун-т. — Рязань, 2023. — 117 с.
9. Morrow, G. B. Functional plasminogen activator inhibitor 1 is retained on the activated platelet membrane following platelet activation / G. B. Morrow, C. S. Whyte, N. J. Mutch // *Haematologica*. — 2020. — Vol. 105, № 12. — P. 2824—2833.
10. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms / E. Zorio, J. Gilabert-Estelles, F. Espana [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. — 2008. — Vol. 15, № 9. — P. 923—929.
11. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis of observational studies / J. Yarmolinsky, N. B. Barbieri, T. Weinmann [et al.] // *Scientific Reports*. — 2016. — Vol. 6. — DOI: 10.1038/srep17714.
12. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia / J. A. Levine, C. Oleaga, M. Eren [et al.] // *Scientific Reports*. — 2021. — Vol. 11, № 1. — DOI: 10.1038/s41598-020-79948-x.
13. Plasminogen Activator Inhibitor-1 Level Correlates with Lipoprotein Subfractions in Obese Nondiabetic Subjects / S. Somodi, I. Seres, H. Lorincz [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. — 2018. — Vol. 2018. — DOI: 10.1155/2018/9596054.

14. *Inhibition of plasminogen activator inhibitor 1 attenuates hepatic steatosis but does not prevent progressive nonalcoholic steatohepatitis in mice* / A. S. Henkel, S. S. Khan, S. Olivares [et al.] // *Hepatology Communications*. — 2018. — Vol. 2, № 12. — P. 1479—1492.
15. *Plasminogen activator inhibitor type I may contribute to transient, non-specific changes in immunity in the subacute phase of murine tuberculosis* / L. M. Kager, G. J. van der Windt, C. W. Wieland [et al.] // *Microbes and Infection*. — 2012. — Vol. 14, № 9. — P. 748—755.
16. *Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome : a prospective pilot study* / A. Ozolina, M. Sarkele, O. Sabelnikovs [et al.] // *Frontiers in Medicine*. — 2016. — Vol. 3. — DOI: 10.3389/FMED.2016.00064.
17. *IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome* / S. Kang, T. Tanaka, H. Inoue [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2020. — Vol. 117, № 36. — DOI: 10.1073/PNAS.2010229117.
18. *Circulating plasminogen activator inhibitor-1 activity: a biomarker for resectable non-small cell lung cancer?* / G. Sotiropoulos, M. Kotopoulou, I. Karampela [et al.] // *Journal of Balkan Union of Oncology*. — 2019. — Vol. 24, № 3. — P. 943—954.
19. *Plasminogen activator inhibitor-1 as a potential marker for the malignancy of colorectal cancer* / T. Sakakibara, K. Hibi, M. Koike [et al.] // *British Journal of Cancer*. — 2005. — Vol. 93, № 7. — P. 799—803.
20. *Type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and its impact on angiogenesis, progression and patient survival after radical nephrectomy* / D. P. Zubac, T. Wentzel-Larsen, T. Seidal, L. Bostad // *BMC Urology*. — 2010. — Vol. 10. — DOI: 10.1186/1471-2490-10-20.
21. *Validated biomarkers: the key to precision treatment in patients with breast cancer* / M. J. Duffy, N. O'Donovan, E. McDermott, J. Crown // *Breast (Edinburgh, Scotland)*. — 2016. — Vol. 29. — P. 192—201.
22. *Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination* / E. Nakatsuka, K. Sawada, K. Nakamura [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8, № 52. — DOI: 10.18632/oncotarget.20834.
23. *Association of MMP-2, RB and PAI-1 with decreased recurrence-free survival and overall survival in bladder cancer patients* / O. T. Chan, H. Furuya, I. Pagano [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8, № 59. — DOI: 10.18632/oncotarget.20686.
24. *Усманова, А. Ф. Полиморфизм гена SERPINE-1 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями* / А. Ф. Усманова, С. Д. Маянская, О. А. Кравцова // *Казанский медицинский журнал*. — 2024. — Т. 105, № 2. — С. 272—283.
25. *Genetic variation at the plasminogen activator inhibitor-1 locus is associated with altered levels of plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity* / S. Dawson, A. Hamsten, B. Wiman [et al.] // *Arteriosclerosis and thrombosis*. — 1991. — Vol. 11, № 1. — P. 183—190.
26. *Овсянникова, А. Н. Полиморфизм генов системы гемостаза у больных ишемическим инсультом молодого и среднего возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11* / Овсянникова Анна Николаевна ; Саратовский гос. мед. ун-т. — Саратов, 2017. — 134 с.
27. *Genetic variation in coagulation and fibrinolytic protein and their relation with acute myocardial infarction : a systematic review* / S. M. Boeckoldt, N. R. Bijsterveld, A. H. Moon [et al.] // *Circulation*. — 2001. — Vol. 104, № 25. — P. 3064—3068.
28. *Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality* / J. P. Collet, G. Montalescot, E. Vicaud [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108, № 4. — P. 391—394.
29. *Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphisms and haplotypes are associated with plasma plasminogen activator inhibitor type 1 levels but not with myocardial infarction or*

stroke / J. Ding, B. J. Nicklas, M. D. Fallin [et al.] // *American Heart Journal*. — 2006. — Vol. 152, № 6. — P. 1109—1115.

30. The Effect of PAI-1 4G/5G Polymorphism and Clinical Factors on Coronary Artery Occlusion in Myocardial Infarction / T. K. Parpugga, V. Tatarunas, V. Skipskis [et al.] // *Disease Markers*. — 2015. — Vol. 2015. — DOI: 10.1155/2015/260101.

31. The influence of acute-phase levels of haemostatic factors on reperfusion and mortality in patients with acute myocardial infarction treated with streptokinase / J. B. Nilsson, K. Boman, J. H. Jansson [et al.] // *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. — 2008. — Vol. 26, № 3. — P. 188—195.

32. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism (4G/5G) predicts recurrence in nonhyperlipidemic postinfarction patients / J. P. Corsetti, D. Ryan, A. J. Moss [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2008. — Vol. 28, № 3. — P. 548—554.

33. Pegoraro, R. J. Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and platelet glycoprotein IIIa (PGIIIa) polymorphisms in young Asian Indians with acute myocardial infarction / R. J. Pegoraro, N. Ranjith // *Cardiovascular Journal of South Africa*. — 2005. — Vol. 16, № 5. — P. 266—270.

34. Mehta, R. Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency / R. Mehta, A. D. Shapiro // *Haemophilia*. — 2008. — Vol. 14, № 6. — P. 1255—1260.

35. Association of PAI-1 4G/5G and -844G/A gene polymorphisms and changes in PAI-1/Tissue plasminogen activator levels in myocardial infarction : a case-control study / N. Abboud, L. Ghazouani, S. Saidi [et al.] // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. — 2010. — Vol. 14, № 1. — P. 23—27.

Контактная информация:

Пашковский Андрей Рышардович — соискатель 1-й кафедры внутренних болезней, зам. главного врача по медицинской части. Гродненский областной клинический кардиологический центр. Ул. Болдина, 9, 230030, г. Гродно. Сл. тел. +375 152 79-84-45.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Р. П., В. А. С., А. В. Я.
Сбор информации и обработка материала: А. Р. П., В. А. С., А. В. Я.
Написание текста: А. Р. П.
Редактирование: А. Р. П., В. А. С.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 25.02.2025

Принята к печати 14.04.2025