

4. Jin L.J. An update on periodontal aetiopathogenesis and clinical implications. *Ann. Royal Austr. Coll. Dental Surg.* 2008; (19): 96–101.

5. Великая О.В., Провоторов В.М. Острые и хронические бронхолёгочные заболевания у больных с хронической HBV-инфекцией. *Клин. мед.* 2005; 83 (7): 11–15. [Velikaya O.V., Provotorov V.M. Acute and chronic bronchopulmonary diseases in patients with chronic HBV-infection. *Klinicheskaya meditsina.* 2005; 83 (7): 11–15. (In Russ.)]

6. ВОЗ. Европейское региональное бюро. *Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью в европейском регионе.* ВОЗ, 2011–2015. Баку, 2011; 48 с. [WHO. European region. *The consolidated action plan to prevent and combat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis in the WHO European region.* WHO, 2011–2015. Baku, 2011; 48 p. (In Russ.)]

7. Мишин В.Ю. *Туберкулинодиагностика.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013; 136 с. [Mishin V.Yu. *Tuberkulinodiagnostika.* (Tuberculin diagnosis.) Moscow: GEOTAR-Media. 2013; 136 p. (In Russ.)]

8. Перельман М.И. *Фтизиатрия.* Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010; 192 с. [Perelman M.I. *Ftiziatriya.* Natsional'noe rukovodstvo. (Phthiisiatry. National guidance.) Moscow: GEOTAR-Media. 2010; 192 p. (In Russ.)]

9. Иванов А.К. *Туберкулёз. Особенности течения, возможности фармакотерапии.* Учебное пособие для врачей. Рекомендовано УМО (от 1 июля 2008 г.) по медицинскому и фармацевтическому образованию меди-

цинских и фармацевтических вузов России. СПб. 2009; 108 с. [Ivanov A.K. *Osobennosti techeniya, vozmozhnosti farmakoterapii.* Uchebnoe posobie dlya vrachej. (Tuberculosis. Features of the clinical course and the possibilities of pharmacotherapy. A manual for physicians.) Recommended by UMO (July 1, 2008) for medical and pharmaceutical education in medical and pharmaceutical HEIs of Russia. Saint Petersburg. 2009; 108 p. (In Russ.)]

10. Хорошилова Н.Е., Зубарева Ю.В., Великая О.В., Лежнина И.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу с лекарственной устойчивостью возбудителя в Воронежской области. *Системн. анализ и управл. в биомед. системах.* 2013; 12 (1): 197–199. [Khoroshilova N.E., Zubareva Yu.V., Velikaya O.V., Lezhnina I.V. The epidemiological situation of tuberculosis with multidrugresistant pathogen in Voronezh region. *Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh.* 2013; 12 (1): 197–199. (In Russ.)]

11. Кондюрова Е.В., Прытков В.А., Власов А.П. Метаболические нарушения при хроническом генерализованном пародонтите. *Рос. стоматол. ж.* 2015; (3): 12–16. [Kondyurova E.V., Prytkov V.A., Vlasov A.P. Metabolic disorders in chronic generalized periodontitis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal.* 2015; (3): 12–16. (In Russ.)]

12. Иванов П.В., Маланьин И.В., Стоматов А.В., Грибовская Ю.В. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении пародонтита. *Фундаментал. исслед.* 2008; (11): 33–38. [Ivanov P.V., Malan'in I.V., Stomatov A.V., Gribovskaya Yu.V. Antioxidant therapy in complex treatment of periodontitis. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2008; (11): 33–38. (In Russ.)]

УДК 616.12-009.72: 616.127-005.8: 616-036.1

© 2017 Бабаев А.М. и соавторы

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА PAI-1

Ахмед Мамедович Бабаев, Джамия Балабековна Зульфугарова\*

Научно-исследовательский институт кардиологии им. Дж. Абдуллаева, г. Баку, Азербайджан

Поступила 23.12.2016; принята в печать 17.01.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-199

**Цель.** Изучить связи различных генотипов и аллелей гена PAI-1 с характером течения ишемической болезни сердца.

**Методы.** Под наблюдением находились 80 пациентов с ишемической болезнью сердца (51 мужчина и 29 женщин) в возрасте от 39 до 65 лет, проживающих в г. Баку. Генотипирование полиморфного маркера 4G(-675)5G проводили с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов. Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту выделяли из лейкоцитов венозной крови. Для определения частоты распределения генотипов и аллелей гена PAI-1 при ишемической болезни сердца все пациенты были разделены на шесть групп в зависимости от характера течения заболевания и его исходов.

**Результаты.** У жителей г. Баку генотип 44 гена PAI-1 статистически значимо чаще встречается при ишемической болезни сердца в сравнении с лицами без таковой и является фактором риска этого заболевания. Генотип 55 гена PAI-1 чаще встречается у людей без ишемической болезни сердца и, таким образом, является протективным генотипом в отношении развития данной болезни. Аллель 4 PAI-1 статистически чаще был зафиксирован у пациентов с ишемической болезнью сердца, а аллель 5 достоверно чаще выявлялся у людей без этой патологии. Следовательно, аллель 4 — фактор риска ишемической болезни сердца, а аллель 5 является протективным в этом отношении. Аллели 5 и 4 не ассоциированы с характером течения и исходом ишемической болезни сердца.

**Вывод.** По данным исследования жителей г. Баку, генотип 44 гена PAI-1 — фактор риска ишемической болезни сердца, генотип 55 гена PAI-1 — протективный в этом отношении генотип, аллель 4 характерен для людей с ишемической болезнью сердца (фактор риска), аллель 5 — для лиц без неё (протективная роль), причём указанные генотипы гена PAI-1 не связаны с характером течения и исходом данного заболевания.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, исходы, генотипы гена PAI-1.

## FEATURES OF CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH DIFFERENT GENOTYPES OF PAI-1 GENE

A.M. Babaev, Dzh.B. Zul'fugarova

Scientific-Research Institute of Cardiology named after Dzh. Abdullayev, Baku, Azerbaijan

Адрес для переписки: sonaxanum@mail.ru

**Aim.** To investigate the relation of different genotypes and alleles of PAI-1 gene with the course of coronary artery disease.

**Methods.** We observed 80 patients with coronary artery disease (51 males and 29 females) aged 39 to 65 years living in the city of Baku. Genotyping of a polymorphic marker 4G(-675)5G was performed by means of polymerase chain reaction followed by restriction fragment length analysis. Genomic deoxyribonucleic acid (DNA) was extracted from venous blood leukocytes. To determine the frequency distribution of genotypes and alleles of PAI-1 in ischemic heart disease all patients were divided into 6 groups depending on the course of the disease and its outcomes.

**Results.** In the population of Baku genotype 44 of PAI-1 gene is significantly more common in people with coronary artery disease compared to individuals without coronary artery disease and is a risk factor for this disease. Genotype 55 of PAI-1 gene is more common in people without coronary artery disease and thus is a protective genotype against this disease. Allele 4 of PAI-1 was statistically more frequently recorded in patients with ischemic heart disease, and allele 5 was significantly more frequently observed in patients without this pathology. Therefore, allele 4 is a risk factor for the occurrence of coronary heart disease and allele 5 is protective against this disease. Alleles 5 and 4 are not associated with the course and outcomes of ischemic heart disease.

**Conclusion.** According to the results of the study on the population of Baku, genotype 44 of PAI-1 gene is a risk factor of ischemic heart disease, genotype 55 of PAI-1 gene is protective against this pathology, allele 4 is characteristic for people with coronary artery disease (a risk factor), allele 5 is characteristic for people without it (protective role) whereas the named genotypes of PAI-1 are not connected to the course and outcomes of this disease.

**Keywords:** coronary artery disease, ischemic heart disease, myocardial infarction, outcomes, genotypes of PAI-1 gene.

В возникновении и характере течения сердечно-сосудистых заболеваний существенную роль играет степень проходимости сосудов. Нарушение сосудистой проходимости, в котором большую роль отводят процессам ухудшения коагуляционных свойств крови и повышению тромбообразования, — главный фактор, определяющий характер течения сердечно-сосудистых болезней и их осложнений. Наследственные факторы риска вносят существенный вклад в развитие коронарной болезни сердца и инсульта.

До настоящего времени предотвращение артериальной тромботической болезни состояло из модификации традиционных факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются в значительной степени экологическими (средовыми). Приблизительно половина всех тромботических событий происходит у пациентов без таких факторов риска, и эпидемиологические исследования демонстрируют, что наличия или отсутствия подобных факторов недостаточно для объяснения полной вариации степени и риска атеротромбоза [1, 2].

В последнее время всё большее внимание уделяют молекулярной генетике тромбоза и атеросклероза с целью улучшения понимания патофизиологии артериального тромбоза. Идентифицирован диапазон определённых генов, способствующих риску развития заболевания. Одним из таких генов является ген-ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1 — от англ. Plasminogen Activator Inhibitor-1). Повышенный уровень PAI-1 ассоциируется с более тяжёлым течением ишемической болезни сердца (ИБС). Именно это и позволяет считать ген PAI-1 одним из возможных генов-кандидатов, определяющих наслед-

ственную предрасположенность к ИБС.

У носителей аллеля 4G как в гетеро-, так и в гомозиготном состоянии и более высокий уровень PAI-1 в плазме крови [3], и больший риск развития острых коронарных синдромов [4].

Встречаются сведения о том, что распространённость аллеля 4G полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 значительно выше у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в возрасте до 45 лет, чем у людей такого же возраста из общей популяции, а увеличение активности PAI-1 часто встречается у пациентов с ИБС и ассоциируется с ИМ в проспективных исследованиях. В то же время в более крупных исследованиях ECTIM (Enquete Cas-Temoins de L'Infarctus du Myocarde) и PHS (Physicians' Health Study) не подтверждена связь этого полиморфного маркера с развитием ИМ [5], или же полученные результаты по предрасположенности людей с генотипом 4G/5G гена PAI-1 к ИБС неоднозначны и противоречивы [5–17].

Целью настоящей работы было изучение связи различных генотипов и аллелей гена PAI-1 с характером течения ИБС у пациентов в г. Баку.

Под наблюдением находились 80 пациентов с ИБС (51 мужчина и 29 женщин) в возрасте от 39 до 65 лет, проживающих в г. Баку.

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института кардиологии Азербайджана. Диагноз ИБС ставили на основании данных анамнеза в сочетании с результатами инструментальных исследований: электрокардиографии в покое в 12 отведениях, тредмил-теста, эхокардиографии.

Генотипирование полиморфного маркера 4G(-675)5G проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов.

Частота генотипов и аллелей гена PAI-1 в группах исследования у пациентов с ишемической болезнью сердца в исследуемой популяции г. Баку

Пациенты с разным течением ИБС и без неё	Генотипы гена PAI-1			Аллели гена PAI-1	
	Генотип 55, абс. (%)	Генотип 45, абс. (%)	Генотип 44, абс. (%)	Аллель 5, абс. (%)	Аллель 4, абс. (%)
ИБС, первая группа (n=26, 52 аллеля)	3 (11,5)	5 (19,2)	18 (69,2)	11 (21,2)	41 (78,8)
ИБС + СН, вторая группа (n=16, 32 аллеля)	3 (18,75)	5 (31,25)	8 (50)	11 (34,4)	21 (65,6)
ИБС + НТГ/СД2, третья группа (n=19, 38 аллелей)	4 (21,0)	6 (31,6)	9 (47,4)	14 (36,8)	24 (63,2)
ИБС + АГ, четвёртая группа (n=11, 22 аллеля)	4 (36,4)	5 (45,4)	2 (18,2)	13 (59,1)	9 (40,9)
Фатальный исход, пятая группа (n=8, 16 аллелей)	1 (12,5)	2 (25,0)	5 (62,5)	4 (25)	12 (75)
Всего с ИБС (80 генотипов, 160 аллелей)	15 (18,75)	23 (28,75)	42 (52,5)	53 (33,1)	107 (66,9)
Без ИБС, шестая группа (n=30, 30 генотипов, 60 аллелей)	19 (63,3)*	6 (20,0)	5 (16,7)*	44 (73,3)*	16 (26,7)*
Всего (с ИБС + без ИБС; 110 генотипов, 220 аллелей)	34 (30,9)	29 (26,4)	47 (42,7)	97 (44,1)	123 (55,9)

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; СН — сердечная недостаточность; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АГ — артериальная гипертензия; \*статистическая значимость различий относительно пациентов с ИБС ( $p < 0,05$ ).

Геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) выделяли из лейкоцитов венозной крови (Promega, США). Аллели выявляли методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). ПЦР проводили на аппарате CFX 96 (BioRad, США) на реактивах «Promega» (США) в 25 мкл смеси, содержащей 5 мкл буфера (кат. номер M890A), 2,5 мкл смеси нуклеозидтрифосфатов (кат. номер U151B), 2 мкл  $MgCl_2$  (кат. номер A351H), 0,3 мкл Taq-ДНК-полимеразы.

Продукты ПЦР и ферментативного гидролиза подвергали электрофоретическому разделению в 6% полиакриламидном геле в трис-боратном буфере (трис 89 мМ, борная кислота 89 мМ, этилендиаминтетрауксусная кислота 2 мМ). Фрагменты ДНК в составе полиакриламидного геля окрашивали в водном растворе этидия бромидом (0,5 мкг/мл) и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью аппаратов TSM-220M и DocPrint (Vilber Lourmat, Франция).

Для определения частоты распределения генотипов и аллелей гена PAI-1 при ИБС все пациенты были разделены на шесть групп в зависимости от характера течения и исходов ИБС:

– первая группа (26 человек) — пациенты с ИБС (стенокардия напряжения II–III функционального класса;

– вторая группа (16 человек) — пациенты с ИБС, у которых диагностирована сердечная недостаточность (СН) 2–3-й степени по канадской классификации;

– третья группа (19 человек) — пациенты с ИБС, сочетающейся с нарушением углеводного обмена и/или сахарным диабетом 2-го типа (СД2);

– четвёртая группа (11 человек) — пациенты с ИБС и артериальной гипертензией (средние цифры артериального давления  $150/92 \pm 17$  мм рт.ст.);

– пятая группа (8 больных) — пациенты с ИБС, у которых в различные сроки после установления диагноза развился фатальный исход [ИМ, нарушение мозгового кровообращения и/или нарушение ритма сердца высоких градаций (Lawn; угрожающие нарушения ритма сердца)];

– шестая группа (30 человек) — пациенты без ИБС.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи пакета статистических программ Statistica 10 (США). Частоты распределения генотипов и аллелей гена вычисляли с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Результаты анализа распределения генотипов гена PAI-1 в группах исследования представлены в табл. 1. Согласно представленным результатам, частота регистрации генотипа 44 гена PAI-1 статистически зна-

чимо выше у пациентов с ИБС в сравнении с лицами без неё ( $\chi^2=10,03$ ,  $p=0,0015$ ). У людей без ИБС установлено статистически значимое повышение частоты генотипа 55 по сравнению с больными ИБС ( $\chi^2=18,27$ ,  $p=0,0001$ ; см. табл. 1). Не выявлено статистически значимой разницы между исследуемыми группами в частоте генотипа 45 ( $\chi^2=0,47$ ,  $p=0,493$ ).

Отмеченная выше разница между частотами генотипов в сравниваемых группах (с ИБС и без ИБС) указывает на протективный в отношении развития ИБС характер генотипа 55 и позволяет рассматривать генотип 44 как фактор риска для развития ИБС. Это подтверждается при анализе в сравниваемых группах частот распределения аллеля 4 и аллеля 5, входящих в различные генотипы РАI-1.

У лиц без ИБС относительное количество аллеля 5 статистически значимо выше, чем у пациентов с ИБС ( $\chi^2=27,01$ ,  $p < 0,001$ ), что указывает на протективный характер данного аллеля. В то же время частота аллеля 4, входящего в состав генотипов 44 и 45, достоверно выше в группе пациентов с ИБС относительно группы без этого заболевания ( $\chi^2=27,01$ ,  $p < 0,001$ ; см. табл. 1), что свидетельствует о провоцирующем ИБС характере данного аллеля.

Изучено распределение генотипов и аллелей гена РАI-1 у пациентов с различными вариантами ИБС (при сочетании стенокардии напряжения с СН) и с учётом наличия дополнительных отягощающих факторов (нарушение толерантности к глюкозе и/или СД2, артериальная гипертензия). Результаты представлены в табл. 1. У пациентов с ИБС, сочетающейся с СН 2-й степени, наличие генотипа 44 гена РАI-1 встречается в 50% случаев, что в 2,66 раза чаще, чем для генотипа 55 (18,75%), и в 1,6 раза чаще, чем для генотипа 45, (31,25%),  $p < 0,05$ .

Интересны результаты оценки связи исследуемых генотипов с развитием фатальных исходов при ИБС (ИМ, инсульта и нарушения ритма сердца высоких градаций по Lown). У пациентов с ИБС, у которых зарегистрирован фатальный исход, генотип 44 отмечен в 62,5% случаев. У пациентов с ИБС без фатального исхода (72 человека) данный генотип установлен в 37 (53,38%) случаях ( $p > 0,05$ ). Это свидетельствует об отсутствии прямой ассоциации фатального исхода с генотипом 44, то есть данный генотип не является фактором риска развития критических ситуаций.

Исследование генотипа 5544 гена РАI-1 при ИБС показало, что у больных ИБС без СН данный генотип встречается в 11,5% случаев. У пациентов с ИБС, сочетающийся с СН, генотип 55 установлен у 12 (18,75%) из 64 пациентов, что указывает на отсутствие связи между генотипом 55 и развитием СН у пациентов с ИБС ( $\chi^2=0,13$ ,  $p=0,72$ ). Сочетание ИБС с нарушением толерантности к глюкозе / СД2 установлено у 4 (21%) пациентов с генотипом 55, а при ИБС без нарушения толерантности к глюкозе / СД2 генотип 55 установлен у 11 (18,0%) пациентов ( $p=0,96$ ). Это иллюстрирует отсутствие связи генотипа 55 и развития нарушения углеводного обмена или СД2 у пациентов с ИБС.

Исследование связи аллелей гена РАI-1 с особенностями течения ИБС установило, что у 12 пациентов с ИБС, у которых зарегистрирован фатальный исход (ИМ, угрожающие нарушения ритма сердца), выявлены аллели 4 гена РАI-1, а у пациентов с ИБС, у которых фатальный исход не зафиксирован, отмечено 95 случаев аллеля 4. Аллель 5 у пациентов с ИБС и фатальным исходом установлен в 4 случаях, а у пациентов с ИБС без фатального исхода — в 49 случаях ( $\chi^2=0,20$ ,  $p=0,654$ ), что отвергает ассоциацию аллеля 4 гена РАI-1 с неблагоприятным исходом ИБС.

Изучение связи аллелей 5 и 4 с характером течения ИБС показало, что у лиц с ИБС, у которых диагностирована СН, аллель 4 выявлен в 21 случае, а без СН — в 83 случаях. Аллель 5 установлен в 11 случаях при СН и в 42 случаях без СН ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,89$ ), что также свидетельствует об отсутствии связи аллелей 5 и 4 с СН у пациентов с ИБС. Не отмечено ассоциации указанных аллелей с нарушением толерантности к глюкозе и артериальной гипертензией при ИБС.

## ВЫВОДЫ

1. По данным исследования жителей г. Баку, генотип 44 гена РАI-1 является фактором риска ишемической болезни сердца, а генотип 55 гена РАI-1 — защитным фактором в отношении этого заболевания.

2. Аллель 4 РАI-1 статистически значимо чаще был зафиксирован у пациентов с ишемической болезнью сердца, а аллель 5 — у людей без данной патологии. Из этого следует, что аллель 4 является фактором риска ишемической болезни сердца, а аллель 5 играет протективную роль в этом плане.

3. Несмотря на тесную ассоциацию ге-

нотипа 44 с ишемической болезнью сердца, а генотипа 55 — с её отсутствием, указанные генотипы гена PAI-1 не связаны с характером течения и исходом ишемической болезни сердца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Хавинсон В.Х. *Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт.* СПб.: Фолиант, 2009; 48 с. [Baranov V.S., Khavinson V.Kh. *Opreделение geneticheskoy predraspolozhennosti k nekotorym mul'tifaktorial'nyim zabolovaniyam. Geneticheskij passport.* (Determining of genetic predisposition to some multifactorial diseases. Genetic passport.) Saint Petersburg: Foliant. 2009; 48 p. (In Russ.)]
2. Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. *Сердечн. недостат.* 2001; 2 (5): 77–78. [Belenkov Yu.N. IHD as the main cause of heart failure. *Serdechnaya nedostatatocnost'*. 2001; 2 (5): 77–78. (In Russ.)]
3. 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.
4. 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. Hemost.* 1998; 80: 1029–1030.
5. Eriksson P., Kallin B., van Hooft F.M. et al. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogenactivator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995; 92 (6): 1851–1855. DOI: 10.1073/pnas.92.6.1851.
6. Abboud N., Ghazouani L., Saidi S. et al. 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. *Genet. Test Mol. Biomarkers*. 2010; 14: 23–27. DOI: 10.1089/gtmb.2009.0039.
7. Ahmed W., Malik M., Saeed I. et al. Role of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor polymorphism in myocardial infarction. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38: 2541–2548. DOI: 10.1007/s11033-010-0392-8.
8. Ashavaid T.F., Todur S.P., Kondkar A.A. et al. Platelet polymorphisms: frequency distribution and association with coronary artery disease in an Indian population. *Platelets*. 2011; 22: 85–91. DOI: 10.3109/09537104.2010.522275.
9. Cao X.L., Zhou Y., Yin L. et al. Reactive protein, plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) levels, PAI-1 promoter 4G/5G polymorphism and acute myocardial infarction. *J. Geriatr. Cardiol.* 2010; 7: 147–151.
10. Isordia-Salas I., Leanos-Miranda A., Sainz I.M. et al. Association of the plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism with ST elevation acute myocardial infarction in young patients. *Rev. Esp. Cardiol.* 2009; 62: 365–372. DOI: 10.1016/S0300-8932(09)70893-0.
11. Koch W., Schrepf M., Erl A. et al. 4G/5G polymorphism and haplotypes of SERPINE1 in atherosclerotic diseases of coronary arteries. *Thromb. Haemost.* 2010; 103: 1170–1180. DOI: 10.1160/TH09-10-0702.
12. Liang Z., Jiang W., Ouyang M., Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (2): 2097–2107.
13. Lima L.M., Carvalho M.D., Fonseca Neto C.P. et al. PAI-1 4G/5G polymorphism and plasma levels association in patients with coronary artery disease. *Arg. Bras. Cardiol.* 2011; 97: 462–389. DOI: 10.1590/S0066-782X2011005000110.
14. Onalan O., Balta G., Oto A. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype is associated with myocardial infarction but not with stable coronary artery disease. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2008; 26: 211–217. DOI: 10.1007/s11239-007-0083-z.
15. Sarecka B., Zak I., Krauze J. Synergistic effects of the polymorphisms in the PAI-1 and IL-6 genes with smoking in determining their associated risk with coronary artery disease. *Clin. Biochem.* 2008; 41: 467–473. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.01.028.
16. Tassies D., Roque M., Monteagudo J. et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor genetic polymorphisms as markers of the type of acute coronary syndrome. *Thromb. Res.* 2009; 24: 614–618. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.07.004.
17. Var A., Utük O., Akçali S. et al. Impact of hemostatic gene single point mutations in patients with non-diabetic coronary artery disease. *Mol. Biol. Rep.* 2009; 36: 2235–2243. DOI: 10.1007/s11033-008-9439-5.