



УДК 616.127-005.8-085-035-053.9  
DOI: 10.35693/2500-1388-2023-8-1-34-38



# Клинико-диагностическое значение ингибитора активатора плазминогена 1 типа в раннем развитии ишемической болезни сердца

© Н.М. Нуриллаева, Н.А. Хасанова, М.Б. Зокирова

Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Республика Узбекистан)

## Аннотация

**Цель** – выявить количественное содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (РАI-1) и определить его связь с факторами риска ИБС.

**Материал и методы.** В исследование было включено 67 пациентов мужского и женского пола (36 мужчин и 31 женщина) с ИБС и ССН II–IV функционального классов (ФК) на фоне АГ. Средний возраст больных составил  $60,2 \pm 0,76$  года. У всех пациентов были собраны клинико-anamnestические данные при осмотре, определены оценка боли по вербальной шкале, антропометрические данные и индекс массы тела, назначены биохимические и инструментальные методы исследования согласно стандартам диагностики ИБС. Проведена оценка встречаемости факторов риска пациентов, включенных в исследование. Выполнен комплекс общеклинических лабораторно-инструментальных исследований, а также применен метод иммуноферментного анализа (ИФА), определяющий количество РАI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), агрегационная активность тромбоцитов, ренин, альдостерон, кортизол и эндотелин.

**Результаты.** Выявлено достоверное увеличение плазменного РАI-1 в группе больных. По сравнению с практически здоровыми людьми количество этого биомаркера было в 1,6 раза выше у больных ИБС. Значительное увеличение количества РАI-1 свидетельствует о повышенном риске эндотелиальных и гемостазологических нарушений у пациентов, что повышает риск развития тромботических осложнений. Обнаружено, что белок РАI-1 при ИБС в плазме крови коррелировал с такими факторами риска, как ТДС, курение, АГ, ожирение и гиперхолестеринемия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, белок РАI-1, гемостазологические нарушения.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

## Для цитирования:

Нуриллаева Н.М., Хасанова Н.А., Зокирова М.Б. Клинико-диагностическое значение ингибитора активатора плазминогена 1 типа в раннем развитии ишемической болезни сердца. *Наука и инновации в медицине*. 2023;8(1):34-38. doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-1-34-38

## Сведения об авторах

**Нуриллаева Н.М.** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №1. ORCID: 0000-0001-5520-675X E-mail: nargizanur@yandex.ru

**Хасанова Н.А.** – ассистент кафедры внутренних болезней №1.

ORCID: 0000-0003-0156-1304 E-mail: xasanova\_nargiza@bk.ru

**Зокирова М.Б.** – ассистент кафедры внутренних болезней №1.

ORCID: 0000-0002-7455-3869 E-mail: muborakhonk@gmail.com

## Автор для переписки

**Наргиза М. Нуриллаева**

Адрес: Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2, Республика Узбекистан, 100109.

E-mail: nargizanur@yandex.ru

ЛПНП – липопротеин низкой плотности; АГ – артериальная гипертензия; ИРАС – инсулинорезистентный атеросклероз; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ССН – стабильная стенокардия напряжения; ФК – функциональный класс; ИФА – иммуноферментный анализ; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ВБШ – вербальная болевая шкала; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФР – фактор риска; ТДС – тревожно-депрессивный синдром; АЧТВ – частично активное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ЭТ – эндотелин.

**Рукопись получена:** 10.11.2022

**Рецензия получена:** 04.12.2022

**Решение о публикации принято:** 13.12.2022

# Clinical and diagnostic significance of plasminogen activator inhibitor type 1 in the early development of coronary heart disease

© Nargiza M. Nurillaeva, Nargiza A. Khasanova, Muborakxon B. Zokirova

Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

## Abstract

**Aim** – to determine the quantitative content of the tissue plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and to determine its relationship with risk factors for coronary artery disease.

**Material and methods.** The study included 67 male and female patients (36 men and 31 women) with coronary artery disease (CAD) and stable angina classes II–IV with the presence of hypertension. The mean age of the patients was  $60.2 \pm 0.76$  years. In all patients, clinical and anamnestic data were collected during the examination. For pain assessment, we used a verbal scale. We registered the anthropometric data and body mass index. Biochemical and instrumental methods of research were used according to the standards for diagnosing CAD. We assessed the occurrence of risk factors in patients included in the study. A complex of general clinical laboratory and instrumental tests was used, as well as the method of enzyme immunoassay ELISA, which determined the level of PAI-1, platelet aggregation activity, renin, aldosterone, cortisol and endothelin.

**Results.** The group of patients demonstrated a reliable elevation of PAI-1 plasma level. Compared with practically healthy people, the level of this biomarker was 1.6 times higher in patients with coronary artery disease. A significant elevation of PAI-1 level indicates an increased risk of endothelial and hemostasiological disorders in patients, which, in turn, increases the risk of thrombotic complications. The study revealed the correlation of PAI-1 protein in CAD patients with such risk factors as mixed anxiety-depressive disorder, smoking, hypertension, obesity, and hypercholesterolemia.

**Keywords:** coronary artery disease, PAI-1 protein, hemostasiological disorders.

**Conflict of interest:** nothing to disclose.

## Citation

Nurillaeva NM, Khasanova NA, Zokirova MB. Clinical and diagnostic significance of plasminogen activator inhibitor type 1 in the early development of coronary heart disease. *Science and Innovations in Medicine*. 2023;8(1):34-38.

doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-1-34-38

**Information about authors**

**Nargiza M. Nurillaeva** – PhD, Professor, Head of the Department of Internal Diseases

No. 1. ORCID: 0000-0001-5520-675X E-mail: nargizanur@yandex.ru

**Nargiza A. Khasanova** – Assistant of the Department of Internal Diseases No. 1.

ORCID: 0000-0003-0156-1304 E-mail: xasanova\_nargiza@bk.ru

**Muborakxon B. Zokirova** – Assistant of the Department of Internal Diseases No. 1.

ORCID: 0000-0002-7455-3869 E-mail: muborakhonk@gmail.com

**Corresponding Author**

**Nargiza M. Nurillaeva**

Address: Tashkent Medical Academy, Tashkent, Almazar district, 2 Farobiy st.,

Republic of Uzbekistan, 100109.

E-mail: nargizanur@yandex.ru

**Received:** 10.11.2022

**Revision Received:** 04.12.2022

**Accepted:** 13.12.2022

**ВВЕДЕНИЕ**

Несмотря на некоторые противоречивые и неясные вопросы, PAI-1 представляет собой чрезвычайно многообещающий маркер, который в будущем будет рассматриваться и при прогностической оценке, и при мониторинге заболевания, и в качестве мишени для лечения пациентов.

PAI-1 представляет собой сложный и трудно поддающийся определению биологический пример того, как один фермент может воздействовать на различные ткани и органы.

Результаты исследования среди здорового населения Турции показали, что полиморфизм 4G/4G гена PAI-1 был связан с высоким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Оценка гена PAI-1 в популяции с гиперлипидемией позволяет определить прогноз и этиологию заболевания [1]. Согласно метаанализу, проведенному в Таиланде, гомозиготный полиморфизм 4G является фактором риска развития ишемического инсульта у азиатов, но к европеоидной популяции это не относится [2]. Кроме того, генотип ACE/DD и повышенный уровень PAI-1 в плазме могут быть двумя независимыми факторами риска инфаркта миокарда у китайских пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [3].

В исследовании, посвященном инсулинорезистентному атеросклерозу (ИРАС), отмечены различия в показателях сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 3 этнических группах. Уровни PAI-1 были ниже у чернокожих, чем у неиспаноязычных белых и латиноамериканцев, а у неиспаноязычных белых ниже, чем у латиноамериканцев. Это говорит о том, что этнические различия в выявленных ранее ССЗ нельзя объяснить количеством PAI-1 и этническими различиями в генотипе 4G/5G гена PAI-1. Это не противоречит взаимосвязанной корреляции между генотипом и количеством циркулирующего в крови PAI-1. Таким образом, исследование показало, что этнические различия полиморфизма PAI-1 гена 4G/5G могут различаться с количеством PAI-1 в крови. Изучение клинической значимости полученных результатов требует дополнительных исследований [4].

Хроническая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с АГ была связана с высокими уровнями альдостерона и высокими уровнями резистентности к инсулину со степенью PAI-1. Кроме того, приведенные выше данные подтверждают гипотезу о том, что альдостерон может быть основным медиатором уровней PAI-1 у пациентов с АГ [5].

Исследования, проведенные в нашей стране, дали следующие результаты. У пациентов с различными тромбозомболическими осложнениями в анамнезе в

состоянии высокой гетерозиготности считается полиморфным генотип 5G/4G. В основной и контрольной группах частота встречаемости аллеля 5G была высокой, а частота встречаемости мутантного аллеля 4G одновременно с положительным генотипом 5G/5G достоверно ниже. Среди больных венозным тромбозом достоверно преобладал гомозиготный 4G/4G генотип. Таким образом, было подтверждено, что только гомозиготный 4G/4G генотип гена PAI-1 ассоциирован с дисфункцией системы плазмина [6].

У больных ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения (ССН) гомо-(4G/4G) и гетерозиготные (4G/5G) генотипы распространены среди пациентов с управляемыми факторами риска, такими как тревожно-депрессивный синдром, ожирение, курение и высокий уровень гиперхолестеринемии. Установлено, что наличие 4G/5G генотипа гена PAI-1 повышает риск развития ИБС в 1,5 раза, а 4G/4G – в 2,7 раза [7].

Несмотря на высокую диагностическую ценность генетических исследований, в частности определения генотипов гена PAI-1, мы должны выбирать альтернативные биохимические маркеры, которые можно использовать в рутинной практике для ранней диагностики ССЗ, в частности ИБС.

**ЦЕЛЬ**

Выявить количественное содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и определить его связь с факторами риска ИБС.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Материал для исследования был отобран в отделении кардиологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии в период с 2020 по 2021 год. В исследование было включено 67 пациентов мужского и женского пола (36 мужчин и 31 женщина) с ИБС и ССН II–IV функциональных классов (ФК) на фоне АГ. Средний возраст больных составил 60,2±0,76 года. В группу контроля вошли 25 здоровых лиц.

У всех пациентов были собраны клиничко-анамнестические данные при осмотре, определены оценка боли по вербальной шкале, антропометрические данные и индекс массы тела, назначены биохимические и инструментальные методы исследования согласно стандартам диагностики ИБС. Проведена оценка встречаемости факторов риска пациентов, включенных в исследование.

Был использован комплекс общеклинических лабораторно-инструментальных исследований, а также метод иммуноферментного анализа (ИФА),

определяющий количество PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), агрегационная активность тромбоцитов, ренин, альдостерон, кортизол и эндотелин.

В исследовании не участвовали пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), опухолями, острой и тяжелой хронической сердечной недостаточностью, тяжелой хронической почечной и печеночной недостаточностью, угрожающими жизни аритмиями и кровотечениями, а также больные в отделении интенсивной терапии.

Больные, включенные в исследование, страдали ССН. Диагноз был установлен по классификации ССН согласно ее ФК.

ССН II ФК была выявлена у 28 (41,8%) пациентов, III ФК – у 36 (53,7%) и IV ФК – у 3 (4,5%) больных. Пациенты, включенные в исследование, были опрошены с использованием вербальной болевой шкалы (ВБШ) оценки боли в сердце до начала лечения. Согласно этим данным, средний балл болевого синдрома составил  $2,2 \pm 0,16$ .

У 43 пациентов (64,2%) выявлена наследственная предрасположенность к ИБС. Продолжительность ИБС в среднем составила  $5,5 \pm 0,34$  года. При анализе данных пациентов было выявлено одно коморбидное состояние у 41 (61,2%) пациента, два и три сопутствующих заболевания у 26 (38,8%) пациентов. Отмечены наиболее частые сопутствующие заболевания и их осложнения: ожирение, сахарный диабет, АГ и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также хронический бескаменный холецистит.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Понятие о факторах риска (ФР) возникло в XX веке, и на сегодняшний день, учитывая значение ФР в развитии и прогрессировании всех заболеваний, их своевременное выявление и борьба с ними являются одними из наиболее актуальных задач. В современных рекомендациях ФР заболеваний, руководства по их выявлению и контролю постоянно обновляются.

Исходя из задач, поставленных в нашем исследовании, у пациентов с ИБС в обеих группах изучена встречаемость ФР, имеющих высокую вероятность непосредственного влияния на активность плазминовой системы. Ожирение первой степени выявлено у 21 пациента, второй степени – у 9 человек, третьей степени – у 1 пациента ( $p < 0,05$ ). АГ была диагностирована у 49/67 (73,1%) пациентов, из них АГ первой степени – у 16/67 (23,9%), второй степени – у 22/67 (33%), третьей степени – у 11/67 (16,4%).

Одним из важных ФР для ИБС и АГ является курение. Оценка выраженности курения у пациентов, включенных в исследование, проводилась по шкале Фагерстрема. По результатам анкетирования достоверная статистическая разница в группах наблюдалась между очень высокой и умеренной никотиновой зависимостью. Очень высокая никотиновая зависимость выявлена у 3 больных (8,8%), а средняя никотиновая зависимость – у 14 (41,2%) больных.

Симптомы тревожно-депрессивного синдрома (ТДС) отсутствовали у 37,3% (25/67) больных.

Показатели	Контрольная группа (n=25)	Пациенты (n=67)	P
PAI-1(нг/мл)	33,3±2,07	54,8±3,47	p<0,01

**Таблица 1.** Показатели уровня PAI-1 у больных ИБС

**Table 1.** The indicators of PAI-1 level in patients with coronary heart disease

Субклинический уровень ТДС составил 46,3% (31/67), клинически выраженный ТДС выявлен у 16,4% (11/67) больных. У 14 (45,1%) из 31 больного с субклиническим течением ТДС был диагностирован синдром тревоги и у 17 (54,8%) – синдром депрессии.

Специальные биохимические исследования показали повышение уровня PAI-1, тем самым подтверждая наличие высокого риска развития тромбогенных осложнений у больных ССН.

Результаты показали достоверное увеличение плазменного PAI-1 в группе больных. По сравнению с практически здоровыми людьми количество этого биомаркера было в 1,6 раза выше у больных ИБС. Значительное увеличение количества PAI-1 свидетельствует о повышенном риске эндотелиальных и гемостазиологических нарушений у пациентов, что, в свою очередь, повышает риск развития тромбогенных осложнений в обеих группах.

Согласно данным, представленным в таблице, отклонений значений коагулограммы в группе практически здоровых лиц и лиц со ССН не наблюдалось. На основании вышеприведенных данных показана корреляционная взаимосвязь между количеством PAI-1 и значениями коагулограммы в исследуемой группе.

Так, у пациентов с ИБС выявлена сильная корреляционная зависимость между белком PAI-1, агрегацией тромбоцитов и фибриногеном ( $r = 0,75; 0,7$ ); умеренно сильная корреляция была обнаружена со временем свертывания крови, ПТИ и МНО ( $r = 0,3; 0,4; 0,41$ ); слабая корреляция – с количеством тромбоцитов и АЧТВ ( $r = 0,29; 0,21$ ).

Ранее проведенные исследования [8] показали, что при инфаркте миокарда эндотелин (ЭТ) является признаком нарушения сердечно-сосудистой функции. ЭТ также является признаком коронарного атеросклероза и коронарной эндотелиальной дисфункции, а также нарушений функции печени и почек. Высокий ЭТ

Показатели	Здоровые (n=25)	Пациенты (n=67)
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	188±15,2	216±10,3*
Агрегация тромбоцитов	65±5,1	78±6,1
Время свертывания крови начало (мин): конец (мин):	3 <sup>3</sup> ±0,1 4 <sup>5</sup> ±0,1	3 <sup>1</sup> ±0,1 3 <sup>6</sup> ±0,1
ПТИ (%)	70,8±3,1	91,7±4,2
АЧТВ (сек)	30,8±0,2	25,4±0,9
МНО	1,01±0,05	0,90±0,02
Фибриноген (мг/л)	2,9±0,2	3,7±0,1
Гематокрит (%)	32,3±1,2	37,1±1,2

Примечание: \*  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Показатели коагулограммы у здоровых лиц контрольной группы и больных ИБС

**Table 2.** Coagulogram indicators in healthy individuals of the control group and patients with coronary heart disease

плазмы может выявляться в разных состояниях: при ишемии, после гемодиализа, при высоких уровнях АГ. Также он может наблюдаться после трансплантации сердца, печени, почек и костного мозга. Исходя из местного воздействия ЭТ, можно предположить, что его высокая продукция приведет к усугублению патологического процесса при ИБС. В нашем исследовании достоверного повышения уровня ЭТ не наблюдалось. Увеличение количества ЭТ отмечено у 21/67 (31,3%) больных. Среднее значение ЭТ составило  $203,6 \pm 14,9$  нг/мл.

Имеющиеся научные данные [9] говорят о взаимосвязи стрессовых факторов и системы свертывания крови, коагуляции и фибринолиза, которые усиливаются одновременно при остром стрессе, хотя в этом случае прокоагулянтные факторы оказываются более мощными, чем фибринолитические факторы, приводя к протромботическому состоянию. При хроническом стрессе больше активизируется только прокоагулянтный путь.

Также проведен ряд научных исследований, указывающих, что увеличение числа тромбоцитов, агрегации тромбоцитов и фибриногена под влиянием различных стрессоров приводит к появлению кровотечений. Известно, что количество кортизола в организме увеличивается в ответ на любой стрессор. На основании вышеизложенных данных мы определили уровень кортизола в крови у включенных в исследование больных при хронических стрессовых состояниях [10].

Повышение уровня кортизола наблюдалось у 23/67 (34,3%) пациентов. По сравнению с контрольной группой этот показатель был в 1,5 раза выше у больных ИБС.

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии АГ и ИБС изучалась во многих научных исследованиях. Ряд исследований [11] показал, что эта система важна и при новой коронавирусной инфекции. В проведенном нами научном изыскании также изучен уровень ренина и альдостерона, входящих в систему РААС. При этом были получены следующие результаты.

Содержание ренина было выше нормальных значений. Этот показатель был высоким у 39/67 (58,2%) пациентов и в среднем составил  $60,7 \pm 3,05$  мкМЕ/мл.

Оценка уровня альдостерона в крови важна, поскольку его повышение является одним из факторов, усиливающих экспрессию PAI-1. Альдостерон приводит к развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции за счет увеличения образования PAI-1 в эндотелиальных клетках и гладких клетках сосудов [12].

В нашем исследовании достоверного повышения уровня альдостерона не наблюдалось ( $p > 0,01$ ), но у пациентов с ИБС этот показатель был в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе. Высокий уровень альдостерона был выявлен у 26 (38,8%) из 67 больных.

Количество PAI-1 в плазме имеет умеренную корреляционную связь с количеством эндотелина ( $r = 0,68$ ;  $r = 0,01$ ). Сильная корреляционная взаимосвязь наблюдалась между PAI-1 и ренином ( $r = 0,9$ ;  $r = 0,05$ ), PAI-1 и альдостероном ( $r = 0,78$ ;  $r = 0,01$ ). Было обнаружено, что имеется слабая обратная корреляционная связь между PAI-1 и кортизолом ( $r = -0,11$ ;  $p = 0,05$ ).

Таким образом, можно предположить, что повышенный уровень PAI-1 у пациентов напрямую связан с высоким уровнем ренина, альдостерона и кортизола в крови. Превышение этих значений от нормы может быть связано с наличием управляемых факторов риска ИБС, таких как ТДС, ожирение, курение и гиподинамия. Увеличение этих показателей приводит к более тяжелому течению заболевания у пациентов.

## ■ ВЫВОДЫ

Значительное увеличение количества PAI-1 свидетельствует о повышенном риске эндотелиальных и гемостазиологических нарушений у больных, что, в свою очередь, повышает риск развития тромбогенных осложнений. Согласно результатам, количество PAI-1 у больных ИБС (СН) было в 1,6 раза выше, чем у здоровых людей.

В нашем исследовании обнаружено, что белок PAI-1 при ИБС в плазме крови коррелировал с такими факторами риска, как ТДС, курение, АГ, ожирение и гиперхолестеринемия. Так, белок PAI-1 имеет умеренную и слабую корреляцию с курением и гиперлипидемией ( $r = 0,3$ ;  $r = 0,1$ ), ТДС, АГ и положительную корреляцию с ожирением ( $r = 0$ ;  $0,01$ ;  $0,06$ ).

Высокий уровень эндотелина выявлен у 13,4% больных, но положительной корреляционной связи между этим показателем и маркерами плазминовой системы не обнаружено.

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, способствуют ранней диагностике микро- и макротромботических состояний у больных ИБС, определение уровня белка PAI-1 поможет в подборе дифференцированной терапии. Кроме этого, определение уровня белка PAI-1, в отличие от определения гена PAI-1, стоит намного (в 1,2 раза) дешевле. ■

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Katrancioğlu N, Karahan O, Kurtulgan H, et. al. PAI-1 4G/4G gene polymorphism is associated with higher serum lipid level in Turkish population. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2011;33(3):307-311.

2. Assawamakin A, Sriratanaviriyakul N, Lalerd Y, et al. Meta-analysis of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene with insertion/deletion 4G/5G polymorphism and its susceptibility to ischemic stroke in Thai population. *Asian Biomedicine*. 2017;6(2):203-217. doi: 10.5372/1905-7415.0602.047



3. Jing-Ren Jeng, Horng-Jyh Harn, Kuo-Cheu Yueh, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Angiotensin I Converting Enzyme Gene Polymorphism in Patients With Hypertension. *Am J Hypertens.* 1998;11(2):235-239. doi: 10.1016/S0895-7061(97)00476-7
4. Festa A, D'Agostino RJ, Rich SS, et al. Promoter (4G/5G) Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genotype and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels in Blacks, Hispanics, and Non-Hispanic Whites. *Circulation.* 2003;107:2422-2427. doi: 10.1161/01.CIR.0000066908.82782.3A
5. Srikumar N, Brown NJ, Hopkins PN, et al. PAI-1 in human hypertension: relation to hypertensive groups. *Am J Hypertens.* 2002;15(8):683-90. doi: 10.1016/s0895-7061(02)02952-7
6. Asamov RE, Magrupov BA, Vervekina TA, et al. Prevalence rate of fatal and nonfatal pulmonary artery thromboembolism at a multimodality hospital. *Angiology and vascular surgery.* 2011;17(3):21-24. (In Russ.). [Асамов Р.Э., Магруппов Б.А., Вервекина Т.А., и др. Частота фатальной и нефатальной тромбоэмболии легочной артерии в многопрофильном стационаре. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011;17(3):21-24].
7. Khasanova NA, Nurillaeva NM. The value of plasminogen activation inhibitor (PAI 1) in the development of cardiovascular diseases. *Ўзбекистон Кардиологияси.* 2019;3(53):98-104. (In Russ.). [Хасанова Н.А., Нуриллаева Н.М. Значение ингибитора активатора плазминогена (PAI 1) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология Узбекистана.* 2019;3(53):98-104].
8. Li P, Schmidt IM, Sabbisetti V, et al. Plasma Endothelin-1 and Risk of Death and Hospitalization in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(6):784-793. doi: 10.2215/CJN.11130919
9. Sandrini L, Ieraci A, Amadio P, et al. Impact of Acute and Chronic Stress on Thrombosis in Healthy Individuals and Cardiovascular Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7818. doi: 10.3390/ijms21217818
10. Hannibal KE, Mark D. Bishop, Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Physical Therapy.* 2014;94(12):1816-1825. doi: 10.2522/ptj.20130597
11. Gabriele M, Veronesi L, Maccieri J, et al. Plasma Renin Concentration in Critically Ill COVID-19 Patients. *BioMed.* 2021;2: 94-98. doi: 10.3390/biomed1020008
12. Nevzorova VA, Nastradin OV, Rodionova LV, Suleimanova ES. Serum levels of sexual hormones in young and middle-age healthy subjects with risk factors of coronary heart disease and patients with coronary heart disease. *Therapeutic archive.* 2005;77(9):28-31. (In Russ.). [Невзорова В.А., Настрадаин О.В., Родионова Л.В., Сулейманова Е.С. Содержание половых гормонов в сыворотке крови у здоровых с факторами риска развития ишемической болезни сердца и больных ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. *Терапевтический архив.* 2005;77(9):28-31].