

Е.Я. Гречанина, Д.В. Олейник

Український інститут клінічної генетики,
Харківський міжобластний спеціалізований медико-генетический центр –
центр рідких (орфанних) захворювань, г. Харків, Україна

ОБЗОР МУТАЦИИ В ГЕНЕ PAI

Резюме. В работе описана роль мутации PAI-1. Показан механизм работы гена и тактика лечения при мутации в гене. PAI-1 – активатор плазминогена – является одним из ключевых эндогенных механизмов защиты от внутрисосудистого тромбоза. Известно что полиморфизм 5G/4G в промоторном регионе гена PAI -1 находится в гомозиготном состоянии примерно у 25% общей популяции.

Ключевые слова: Мутация в гене PAI-1; фибринолиз; плазминоген; преэклампсия; задержка внутриутробного развития; отслойка плаценты; нарушения свёртываемости.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственная тромбофилия представляет собой группу генетических нарушений свертывания крови, приводящих к гиперкоагуляционному состоянию, что в свою очередь, может привести к аномальной плацентации. Тромбофилия ассоциируется с такими осложнениями, как преэклампсия, задержка внутриутробного развития, отслойка плаценты и мертворождения.

Более половины случаев с репродуктивными потерями остаются необъяснимыми, что является сложной дилеммой, как для пациентов, так и для врачей.

Причинами или клиническими факторами, связанными с репродуктивными потерями (РП), являются хромосомные нарушения, анатомические изменения матки, эндокринологические изменения, инфекции и аутоиммунные нарушения.

Отсутствие функционального белка PAI-1 позволяет активаторам плазминогена преждевременно растворять кровяные сгустки, что приводит к аномальному кровотечению, связанному с этим расстройством.

Известно, что инсерционно-делеционный полиморфизм 5G/4G в промоторном регионе гена PAI-1 находится в гомозиготном состоянии примерно у 25% общей популяции.

Концентрация PAI-1 в плазме была связана с общим полиморфизмом гена вставки/делеции гуанозина 4G/5G, расположенном на 675-й базовой паре выше начальной точки транскрипции (-675 5G/4G). Гомозиготность генотипа делеции (4G/4G) была связана с генотипом введения (5G/5G), вызывая снижение фибринолитической активности.

МЕХАНИЗМ РАБОТЫ

Активатор плазминогена – является одним из ключевых эндогенных механизмов защиты от внутрисосудистого тромбоза [1].

Чистая фибринолитическая активность плазмы во многом определяется балансом между активатором плазминогена тканевого типа (t-PA) и его естественным ингибитором быстрого действия ингибитором быстрого действия, ингибитором активатором плазминогена – 1 (PAI-1) [2].

Активность PAI-1 в плазме постоянно повышается у пациентов с ожирением и резистентностью к инсулину, точный источник PAI-1 может включать эндотелий сосудов, печень и/или жировую ткань, включая как адипоциты, так и стромальные клетки расположенные внутри висцерального жира [3]. При кодировании белка, участвующего в фибринолизе, ген PAI-1 отличается своей чувствительностью к различным метаболическим и гормональным факторам, которые связаны с ожирением. Аналитические исследования восходящей регуляторной области гена PAI-1 позволили идентифицировать соответствующие сайты транскрипционного ответа, включая элемент ответа, глюкокортикоидов (GRE), который также локализует реакцию альдостерона, сайт ответа с липопротеинами с очень низкой плотностью (VLDL) и два сайта Sp1, которые, по-видимому, опосредуют реакцию глюкозы/глюкозамина [4, 5, 6]. В совокупности, вероятно, наиболее важными детерминантами плазмы PAI-1 у данного индивидуума являются молекулярные часы, воспалительные цитокины, гормональные и метаболические факторы, тогда как супрессоры экспрес-

сии PAI-1 менее четко определены, но включает оксид азота и циклические нуклеотиды [7].

В настоящее время тромболитические агенты представляют собой единственный прямой способ увеличения фибринолитической активности у людей.

ЗНАЧЕНИЕ ФИБРИНОЛИЗА

Фибринолиз является результатом взаимодействия между несколькими активаторами плазминогена и ингибиторами, содержащими ферментативный каскад, и в конечном итоге приводит к деградации фибрина [8].

Несмотря на некоторые противоречивые и неясные проблемы, PAI-1 представляет собой чрезвычайно перспективный маркер, который может стать биологическим параметром, который будет широко учитываться при прогностической оценке, в мониторинге заболеваний и в качестве лечения.

Фибринолитическая система состоит из широкого спектра протеолитических ферментов, которые участвуют в большом количестве процессов (например, гемостатический баланс, ремоделирование тканей, инвазия опухоли, ангиогенез, размножение...)

Фибринолиз является результатом взаимодействия между несколькими активаторами плазминогена и ингибиторами, которые приводят к энзиматическому каскаду, что в конечном итоге приводит к деградации фибрина. Система активатора плазминогена играет ключевую роль в широком спектре физиологических и патологических процессов, включая коагуляцию, фибринолиз, воспаление, заживление ран и злокачественность [8].

Важнейшей реакцией системы активатора плазминогена в плазмин осуществляется с помощью активаторов плазминогена. Основным ферментом системы активации плазминогена является плазмин [9].

Плазмин представляет собой сериновую протеазу, играющую ключевую роль в каскаде фибринолиза, ответственном за окончательную деградацию белков фибрина и внеклеточного матрикса. Плазмин подобен трипсину и образуется из его предшественника плазминогена активаторами плазминогена [8].

Плазминоген в основном присутствует в плазме, и печень представляет собой его первичный сайт синтеза. Тем не менее, мРНК плазминогена была обнаружена в нескольких тканях мыши, включая надпочечники, почки, мозг, яички, сердце, легкие, матку, селезенку, тимус и кишку, что поддерживает широкую функциональную роль, которую играет система активации плазминогена [10].

Активация плазминогена в плазмин опосредуется двумя типами активаторов, активатором плазминогена урокиназного типа (u-PA) и активатором плазминогена тканевого типа (t-PA).

Активность обоих регулируется специальными ингибиторами активатора плазминогена (PAI-1). Основными PAI являются PAI – тип 1 (PAI-1), первоначально называемый PAI эндотелия, PAI – тип 2 (PAI-2), также известный как PAI плацентарного типа и PAI типа 3 (PAI-3), который идентичен ингибитору белка C [11-15].

Среди тормозных факторов быстродействующий PAI-1 является одним из важнейших ингибиторов фибринолитической активности плазмы. PAI-1 представляет собой одноцепочечный гликопротеиновый член надсемейства ингибиторов серин-протеазы (или серинов). Он состоит из 379 аминокислот с молекулярной массой 48кДа. PAI-1 (или SERPINE E1) является основным ингибитором как активатора плазминогена тканевого типа (t-PA), так и активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA), которые способны активировать плазминоген путем расщепления специфического Arg-Val пептидной связи, расположенной внутри домена протеазы. В отличие от t-PA (участвующий во внутрисосудистом фибринолизе) u-PA оказывает протеолитическое действие, а также внутриклеточные сигнальные функции, связывая его с его высокоаффинным рецептором на поверхности клетки [16].

Взаимодействие большинства лигандов с их сайтами связывания можно охарактеризовать с точки зрения аффинности связывания. В общем, связывание с высоким сродством к лиганду является следствием большей межмолекулярной силы между лигандом и его рецептором, тогда как связывание с низким аффинным лигандом связано с меньшей межмолекулярной силой между лигандом и его рецептором. Как правило, связывание с высокой аффинностью приводит к более высокой степени заполнения лиганда на сайте связывания рецептора, чем в случае с низким сродством связывания; время пребывания (время жизни комплекса рецептор-лиганд) не коррелирует. Высокоаффинное связывание лигандов с рецепторами часто физиологически важно, когда часть энергии связи может быть использована для вызывания конформационного изменения рецептора, что приводит к изменению проведения связанного ионного канала или фермента.

Активация плазминогена t-PA сильно зависит от наличия кофакторов, таких как фибрин, которые связывают и изменяют конформацию плазминогена [17]. PAI-1 продуцируется эндоте-

лиальными клетками, мегакариоцитами, гладкомышечными клетками, фибробластами, моноцитами, макрофагами, адипоцитами, эндометриями, клетками печени, мезотелиальными клетками и миоцитами сердца [11, 18]. После синтеза PAI-1 в основном хранится в тромбоцитах, хотя он также может быть секретирован кровеносной системой или осажден на субэндотелиальную матрицу. После высвобождения в кровеносную систему PAI-1 присутствует либо в активной форме, либо, чаще, в комплексе с t-PA или витропектином (относительно термостабильным гликопротеином, который способен стабилизировать и превращать PAI-1 в активную форму) [19, 20]. Повышенная экспрессия PAI-1 *in vivo* подавляет фибринолиз, что приводит к патологическому отложению фибрина и повреждению ткани [21, 22].

Кроме того, PAI-1 непосредственно взаимодействует с сосудистыми клетками и участвует в регуляции репликации клеток и онтогенезе (процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани в норме протекает с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации поврежденных тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образования рубца и тому подобных процессах восстановления, а также при росте и развитии организма) [23-27].

PAI-1 также считается острым фазовым реагентом, который в значительной степени зависит от воспалительных цитокинов (например, интерлейкина – 6 [IL-6], интерлейкина – 1 [IL-1], фактора некроза опухоли – α (TNF- α), факторы роста (например, рост тканевой фактор – β (TGF- β)) и гормоны (например, инсулин, глюкокортикоиды, адреналин) [19, 28-30].

Связь одной из вариаций последовательности ДНК гена PAI-1 человека, полиморфизма промотора -675 5G/4G и плазменных PAI-1 [20]. Существует предположение, что дополнительный гуанин в цепи ДНК промоторной области (аллель 5G) может препятствовать процессу транскрипции, связывая сайт связывания с ингибитором транскриптора или изменяя его для транскрипционного фактора [20]. Таким образом, гомозигота 4G, как правило, имеют самую высокую и гомозигота 5G, имеет самую низкую PAI-1 концентрации [31-32]. Однако такое отношение все еще изучается и по некоторым аспектам противоречивы.

Существует детерминанта активности PAI-1 в связи с психическими и психологическими стрессорами, в этой ситуации PAI-1 был обозначен как основной стресс-индуцированный ген [34]. Хорошо известно, что психические и физические стрессоры отрицательно влияют на

фибринолитическую активность, что потенциально увеличивает риск тромботических осложнений [34-36]. Реакция стресса является универсальной сохраненной программой защиты клеток, необходимой для поддержания гомеостаза. Стрессовые состояния (например гипертермия; острое воспаление, гипоксический стресс, окислительный ущерб, а также усталость, недостаток энергии) приводят к быстрым изменениям экспрессии генов, включая PAI-1 [37-43].

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Учитывая предшествующую роль фибринолитического пути в развитии нескольких важных связанных со здоровьем событий, в многочисленных исследованиях были проверены возможные поведенческие и фармакологические вмешательства, направленные на ограничение вредного протромботического состояния. Большинство из этих исследований использовали PAI-1 как маркер, представляющий основной интерес для оценки успеха или неудачи предлагаемого вмешательства.

Физические упражнения усиливают фибринолитическую активность за счет увеличения активности t-PA и снижения концентрации PAI-1 [44]. Регулярные физические упражнения снижают маркеры активации тромбоцитов, и препятствует возрастной эндотелиальной дисфункции [45-47].

В качестве потенциальных модификаторов фибринолитического процесса были предложены несколько фармакологических вмешательств. В этом контексте особый интерес вызвали гипогликемические агенты. Тиазолидиндионы, такие как троглитазон или тiogлитазон, продемонстрировали благотворное влияние на фибринолитическую систему, особенно на уровень PAI-1 [48-50].

Активация ренин-ангиотензиновой системы тесно связана с PAI-1 [51]. Ангиотензиноген 2 (который также продуцируется жировой тканью) является биологически активным продуктом обработки ангиотензиногена и, как показано, стимулирует экспрессию PAI-1 в адипоцитах человека на уровне транскрипции [52].

Другим классом лекарств демонстрирующих обнадеживающие результаты о способности ограничить развитие протромботического состояния, являются гиполипидизирующие препараты в частности статины [8, 53]. Статины оказывают существенное влияние на систему активатора плазминогена [8]. Например, было показано, что 4-недельное лечение симвастином у кроликов, получавших атерогенную

диету, дозволило значительно снизить уровни мРНК PAI-1 и PAI-1 в плазме [54].

В эндотелиальных клетках человека и сосудистых клетках гладкой мускулатуры, статины снижают регуляцию активации факторов воспалительной транскрипции (включая ядерный фактор каппа-свет-цепной энхансер активированных В-клеток, или NF-kB), объясняя их потенциальную противовоспалительную роль [55].

ВЫВОДЫ

В сложной сети взаимодействий, существующих между фибринолитической системой, воспалением, окислительным (и антиоксидантным) состоянием, жировой тканью (и скелетной мышцей), метаболическим синдромом и атеросклеротическими заболеваниями, еще многое предстоит понять. Существующие доказательства, несмотря на некоторые противоречия и противоречия, имеют тенденцию указывать PAI-1 как чрезвычайно перспективный маркер, потенциально связывающий некоторые из этих путей, органов и состояний. Этот адипокин может стать биологическим параметром, который следует учитывать при прогностической оценке, в мониторинге заболеваний и в качестве цели лечения в следующем будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lijnen HR, Collen D. Endothelium in hemostasis and thrombosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1997;39:343–350.
2. Andreotti F, Kluft C. Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int.* 1991;8:336–351.
3. Bastelica D, Morange P, Berthet B, et al. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:173–178.
4. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:336–344.
5. Eriksson P, Nilsson L, Karpe F, et al. Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:20–26.
6. Chen YQ, Su M, Walia R R, et al. Sp1 sites mediate activation of the plasminogen activator inhibitor-1 promoter by glucose in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1998;273:8225–8231.
7. Bouchie JL, Chen HC, Carney R, et al. P2Y receptor regulation of PAI-1 expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:866–873. 2000.
8. Kruithof EK. Regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene expression by inflammatory mediators and statins. *Thromb Haemost.* 2008;100:969–975.
9. Fay WP, Garg N, Sunkar M. Vascular functions of the plasminogen activation system. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:1231–1237.
10. Zhang L, Seiffert D, Fowler BJ, et al. Plasminogen has a broad extrahepatic distribution. *Thromb Haemost.* 2002;87:493–501.
11. Loskutoff DJ, van Mourik JA, Erickson LA, Lawrence D. Detection of an unusually stable fibrinolytic inhibitor produced by bovine endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983;80:2956–2960.
12. Kruithof EK, Baker MS, Bunn CL. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood.* 1995;86:4007–4024.
13. Kruithof EK, Vassalli JD, Schleuning WD, Mattaliano RJ, Bachmann F. Purification and characterization of a plasminogen activator inhibitor from the histiocytic lymphoma cell line U-937. *J Biol Chem.* 1986;261:11207–11213.
14. Heeb MJ, Espana F, Geiger M, Collen D, Stump DC, Griffin JH. Immunological identity of heparin-dependent plasma and urinary protein C inhibitor and plasminogen activator inhibitor-3. *J Biol Chem.* 1987;262:15813–15816.
15. Espana F, Berrettini M, Griffin JH. Purification and characterization of plasma protein C inhibitor. *Thromb Res.* 1989;55:369–384.
16. Blasi F, Carmeliet P. uPAR: a versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3:932–943.
17. Kolev K, Machovich R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 2003;89:610–621.
18. Zorio E, Gilabert-Estelles J, Espana F, Ramon LA, Cosin R, Estelles A. Fibrinolysis: the key to new pathogenetic mechanisms. *Curr Med Chem.* 2008;15:923–929.
19. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1–6.
20. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342:1792–1801.
21. Weisberg AD, Albornoz F, Griffin JP, et al. Pharmacological inhibition and genetic deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 attenuates angiotensin II/salt-induced aortic remo-

- deling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:365–371.
22. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci.* 2007;12:2957–2966.
23. Durand MK, Bodker JS, Christensen A, et al. Plasminogen activator inhibitor-I and tumour growth, invasion, and metastasis. *Thromb Haemost.* 2004;91:438–449.
24. Rossignol P, Luttun A, Martin-Ventura JL, et al. Plasminogen activation: a mediator of vascular smooth muscle cell apoptosis in atherosclerotic plaques. *J Thromb Haemost.* 2006; 4:664–670.
25. Chen Y, Budd RC, Kelm RJJ, Sobel BE, Schneider DJ. Augmentation of proliferation of vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1777–1783.
26. Chen Y, Kelm RJJ, Budd RC, Sobel BE, Schneider DJ. Inhibition of apoptosis and caspase-3 in vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type-1. *J Cell Biochem.* 2004; 92:178–188.
27. Saksela O, Rifkin DB. Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol.* 1988;4:93–126.
28. Healy AM, Gelehrter TD. Induction of plasminogen activator inhibitor-1 in HepG2 human hepatoma cells by mediators of the acute phase response. *J Biol Chem.* 1994;269:19095–19100.
29. Koike C, Hayakawa Y, Niiya K, Sakuragawa N, Sasaki H. The production of heparin cofactor II is not regulated by inflammatory cytokines in human hepatoma cells: comparison with plasminogen activator inhibitor type-1. *Thromb Haemost.* 1996;75:298–302.
30. Seki T, Gelehrter TD. Interleukin-1 induction of type-1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) gene expression in the mouse hepatocyte line, AML 12. *J Cell Physiol.* 1996;168:648–656.
31. Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Environmental and genetic factors in relation to elevated circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 in Caucasian patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost.* 1995;74:842–847.
32. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem.* 1993;268:10739–10745.
33. Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92:1851–1855.
34. Yamamoto K, Takeshita K, Shimokawa T, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:890–895.
35. Jern C, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B, Wadenvik H, Jern S. Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thromb Haemost.* 1989;62:767–771.
36. Takada Y, Urano T, Takahashi H, Nagai N, Takada A. Effects of electric footshock and water immersion restraint stresses on fibrinolytic parameters in the plasma of rats. *Thromb Res.* 1998;89:107–114.
37. Wojta J, Holzer M, Hufnagl P, Christ G, Hoover RL, Binder BR. Hyperthermia stimulates plasminogen activator inhibitor type 1 expression in human umbilical vein endothelial cells in vitro. *Am J Pathol.* 1991;139:911–919.
38. Yamamoto K, Loskutoff DJ. Fibrin deposition in tissues from endotoxin-treated mice correlates with decreases in the expression of urokinase-type but not tissue-type plasminogen activator. *J Clin Invest.* 1996;97:2440–2451.
39. Pinsky DJ, Liao H, Lawson CA, et al. Coordinated induction of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and inhibition of plasminogen activator gene expression by hypoxia promotes pulmonary vascular fibrin deposition. *J Clin Invest.* 1998;102:919–928.
40. Uchida Y, Ohba K, Yoshioka T, Irie K, Muraki T, Maru Y. Cellular carbonyl stress enhances the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in rat white adipocytes via reactive oxygen species-dependent pathway. *J Biol Chem.* 2004;279:4075–4083.
41. Vulin AI, Stanley FM. Oxidative stress activates the plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) promoter through an AP-1 response element and cooperates with insulin for additive effects on PAI-1 transcription. *J Biol Chem.* 2004; 279:25172–25178.
42. Raikonen K, Lassila R, Keltikangas-Jarvinen L, Hautanen A. Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in healthy middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:363–367.
43. Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H. Aging and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) regulation: implication in the pathogenesis of thrombotic disorders in the elderly. *Cardiovasc Res.* 2005;66:276–285.
44. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic

variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation*. 1991;83:1692–1697.

45. Gonzales F, Manas M, Seiquer I, et al. Blood platelet function in healthy individuals of different ages. Effects of exercise and exercise conditioning. *J Sports Med Phys Fitness*. 1996; 36:112–116.

46. Taddei S, Galetta F, Virdis A, et al. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*. 2000;101:2896–2901.

47. Gleerup G, Winther K. The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology*. 1995;46:715–718.

48. Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes*. 2000;49:633–639.

49. Gottschling-Zeller H, Rohrig K, Hauner H. Troglitazone reduces plasminogen activator inhibitor-1 expression and secretion in cultured human adipocytes. *Diabetologia*. 2000;43:377–383.

50. Fonseca VA, Reynolds T, Hemphill D, et al. Effect of troglitazone on fibrinolysis and activated coagulation in patients with non-insulin-

dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1998;12:181–186.

51. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension*. 1998;32:965–971.

52. Skurk T, Lee YM, Hauner H. Angiotensin II and its metabolites stimulate PAI-1 protein release from human adipocytes in primary culture. *Hypertension*. 2001;37:1336–1340.

53. Zirlik A, Ernst S, Leugers A, et al. Inhibition by fibrates of plasminogen activator inhibitor type-1 expression in human adipocytes and preadipocytes. *Thromb Haemost*. 2009; 101:1060–1069.

54. Wei J, Ma C, Wang X. Simvastatin inhibits tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 expression of glomerular mesangial cells in hypercholesterolemic rabbits. *Biomed Res*. 2006;27:149–155.

55. Dichtl W, Dulak J, Frick M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:58–63.

О.Я. Гречанина, Д.В. Олейник

ОГЛЯД МУТАЦІЙ В ГЕНІ PAI

Резюме. У роботі описана роль мутації PAI-1. Показано механізм роботи гена і тактика лікування при мутації в гені. PAI-1 - активатор плазміногену - є одним з ключових ендогенних механізмів захисту від внутрішньосудинного тромбозу. Відомо що поліморфізм 5G / 4G в промоторному регіоні гена PAI-1 знаходиться в гомозиготному стані приблизно у 25% загальної популяції.

Ключові слова: Мутація в гені PAI-1; фібриноліз; плазміноген; преєклампсія; затримка внутрішньоутробного розвитку; відшарування плаценти; порушення згортання.

O.Ya. Grechanina, D.V. Oleinik

REVIEW OF MUTATIONS IN THE PAI GENE

Summary. The role of PAI-1 mutation is described. The mechanism of the gene's work and the tactics of treatment with a mutation in the gene are shown. PAI-1 - plasminogen activator - is one of the key endogenous mechanisms of protection against intravascular thrombosis. It is known that the 5G / 4G polymorphism in the promoter region of the PAI-1 gene is in the homozygous state in about 25% of the total population.

Key words: Mutation in the PAI-1 gene; fibrinolysis; plasminogen; preeclampsia; intrauterine growth retardation; placental abruption; clotting disorders.

Надійшло до редакції 30.03.2018 р.
Підписано до друку 03.04.2018 р.