

© Э.К.Петросян, Т.В.Белянская, Л.И.Ильенко, А.Н.Цыгин, В.В.Носиков, Е.С.Камышова, 2006
УДК 616.611-002-036.12-053.2:612.6.05

Э.К. Петросян, Т.В. Белянская, Л.И. Ильенко, А.Н. Цыгин, В.В. Носиков, Е.С. Камышова

ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР 4G/5G ГЕНА PAI-1 У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

E.K. Petrosyan, T.V. Belyanskaya, L.I. Iliencko, A.N. Tsygin, V.V. Nosikov, E.S. Kamyshova

POLYMORPHIC MARKER 4G/5G OF GENE PAI-1 IN CHILDREN WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра госпитальной педиатрии московского факультета Российского государственного медицинского университета, нефрологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН, лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии ГосНИИ «Генетика», отдел нефрологии Научно-исследовательского центра Московской медицинской академии им.И.М. Сеченова

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить полиморфизм гена PAI-1, связанного с делецией/инсерцией гуанина в – 675 положении от стартовой точки промотора, у больных с ХГН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучение полиморфного маркера 4G/5G гена PAI проводилось у 170 больных с хроническим гломерулонефритом. Все пациенты были разделены на три группы исходя из данных морфологического исследования почек. Согласно морфологической классификации, в группе исследуемых было 86 детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями (НСМИ), 29 пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и 55 больных мезангиопролиферативным нефритом (МезПГН). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлена достоверная ассоциация полиморфного маркера 5G5G и аллеля 5G с НСМИ и ФСГС ($\chi^2=9,85$; $p=0,002$ и $\chi^2=8,5$; $p=0,004$ соответственно) и ($\chi^2=10,53$; $p=0,001$ и $\chi^2=9,18$; $p=0,0025$ соответственно). МезПГН достоверно ассоциирован с генотипом 4G4G и аллелем 4G ($\chi^2=5,1$; $p=0,024$ и $\chi^2=5,34$; $p=0,02$). Наименьшая почечная выживаемость отмечалась у носителей генотипа 4G4G ($p=0,055$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование продемонстрировало разницу между ассоциациями полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у детей с НСМИ, ФСГС и МезПГН. Наши результаты позволяют сделать вывод о влиянии аллеля 4G на развитие пролиферативных нефритов и прогрессирование заболевания.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, нефротический синдром с минимальными изменениями, фокально-сегментарный гломерулосклероз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, ген PAI-1.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine polymorphism of gene PAI-1 linked with deletion/insertion of guanine in -675 position from a starting point of the promoter in patients with CGN. **PATIENTS AND METHODS.** The polymorphic marker 4G/5G of gene PAI was investigated in 170 patients with chronic glomerulonephritis. The patients were divided into three groups by the data of morphological investigation. According to the morphological classification the first group included 86 children with nephrotic syndrome with minimal changes (NSMC), 29 patients of the second group had focal-segmental glomerulosclerosis (FSGS) and 55 patients of the third group had mesangioproliferative nephritis (MPN). **RESULTS.** A reliable association of the polymorphic marker 5G5G and allele 5G with NSMC and FSGC ($\chi^2=9,85$; $p=0.002$ and $\chi^2=8.5$; $p=0.004$ respectively) and ($\chi^2=10.53$; $p=0.001$ and $\chi^2=9.18$; $p=0.0025$ respectively). MPN is reliably associated with genotype 4G4G and allele 4G ($\chi^2=5.1$; $p=0.024$ and $\chi^2=5.34$; $p=0.02$). The least renal survival was found in genotype 4G4G ($p=0.055$) carriers. **CONCLUSION.** The investigation fulfilled has demonstrated a difference between the associations of the polymorphic marker 4G/5G of gene PAI-1 in children with NSMC, FSGS and MPN. The results have shown the influence of allele 4G on the development of proliferative nephritis and progression of the disease.

Key words: chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome with minimal changes, focal-segmental glomerulosclerosis, mesangioproliferative glomerulonephritis, gene PAI-1.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема гломерулонефрита у детей остается одной из ведущих в клинической нефрологии в связи с его склонностью к хронизации и развитием хронической почечной недостаточности.

В настоящее время известно, что нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза играют важную роль в механизмах развития и прогрессирования нефрита.

Образовавшийся при локальной внутрисосудистой коагуляции фибрин стимулирует пролиферацию эндотелиальных и мезангиальных клеток, ухудшает микроциркуляцию в клубочках, приводит к редукции капиллярного русла за счет замещения его участками гиалина и полями склероза, т.е. является реальным фактором прогрессирования нефрита с исходом в ХПН [1, 2].

Механизмы, приводящие к внутрисосудистой

коагуляции, с последующим образованием тромбов и отложением фибрина в клубочках почек при нефрите включают в себя нарушения пристеночных эффектов эндотелия, активацию тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, дисфункцию фибринолиза [2–5].

Известно, что одним из маркеров дисфункции эндотелия является PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1). PAI-1 относится к семейству «серпинов», и его основной функцией является быстрая инактивация тканевого активатора плазминогена (t-PA).

Было выявлено, что PAI-1 по существу не является в здоровых почках и играет опережающую роль в патогенезе поражения почек [6]. Отложение PAI-1 было обнаружено в тканях почек, взятых при биопсии у пациентов, с очаговым некротическим гломерулонефритом, с установленным диагнозом СКВ [7] и тромботической микроангиопатией [8]. Уровень PAI-1 повышен при некоторых почечных заболеваниях, сопровождающихся фиброзом, таких как обструктивная [9–12] и лучевая нефропатия [13, 14], старение [15], гипертензивная нефропатия [16], поражение почек, вызванное липидами [17], волчаночный нефрит [18, 19], Thy-1 нефрит [20–23], ФСГС [24, 25], диабетическая нефропатия [26]. Хотя сообщалось о повышенном содержании в плазме PAI-1 у пациентов с болезнью Шенлейн-Геноха, пока еще неясно, является ли этот факт доказательством повреждения эндотелия или признаком патологического процесса [6].

Высказывается мнение о наличии связи между повышением уровня PAI-1 в сыворотке и полиморфизмом гена PAI-1.

Ген PAI-1 имеет размер около 12 т.п.н., имеет в своей структуре 9 экзонов и кодирует белок массой 50 кД. Среди нескольких полиморфизмов гена наиболее хорошо изученным к настоящему времени является обнаруженный в 1993 году 4G/5G полиморфизм в – 675 положении от стартовой точки промотора. В результате делеции/инсерции гуанин образует повтор из 4 или 5 оснований и соответственно, возможны 3 варианта сочетания аллелей – 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G, причем первый считается «диким». В последние годы в ряде исследований было высказано предположение о возможной причинно-следственной связи между особенностями полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и проявлениями тромбофилии [27]. В частности, было показано, что среди лиц, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, выше процент индивидов – гомозигот 4G/4G. В крупных популяционных исследованиях было показано, что носительство 4G аллеля ассоциирует-

ся с риском возникновения инфаркта миокарда [28]. Появились отдельные сообщения о том, что подобная картина имеет место и при тромбозах глубоких вен [29]. Некоторые последние исследования предполагают, что гомозиготность аллеля 4G может являться независимым фактором риска для развития атеросклероза и сердечно-сосудистого заболевания [11]. В двух независимых исследованиях по изучению полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных с волчаночным нефритом было обнаружено, что генотип 4G/4G может быть предиктором некротических очагов повреждения у пациентов с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом [30, 31]. Напротив, Н. Suzuki и соавт. рассматривают генотип 4G/4G как фактор прогрессирования IgA-нефропатии [32]. Аналогичные результаты получены при исследовании отторжения трансплантата. Оказалось, что больные-носители генотипа 4G/4G в большей степени подвержены развитию отторжения почки, и К.М. Chow и соавт. рассматривают данный генотип в качестве «неблагоприятного» маркера раннего отторжения почки.

По данным Приходиной Л.С. и др., выявленные различия полиморфизмов гена 4G/5G PAI-1 позволяют рассматривать в качестве возможных генетических факторов, предрасполагающих к прогрессированию почечных заболеваний. Наличие хотя бы одной 4G аллели гена PAI-1 может являться предиктором развития АГ и ХПН у детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом [33].

По данным М. Margaglione и соавт., в популяционном исследовании люди с генотипом 5G/5G имели более низкий уровень PAI-1, чем с 4G/4G генотипом. Точный механизм повышения уровня PAI-1 неизвестен, однако в модельных опытах на культуре клеток было показано, что 4G аллель может связываться только с энхансером, что увеличивает синтез PAI-1, тогда как 5G аллель связывается как с энхансером, так и с супрессором, что обуславливает снижение скорости транскрипции при 5G генотипе [34].

Целью нашего исследования было – изучить связь полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 с развитием, течением и прогрессированием хронического гломерулонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 170 детей от 1 года до 17 лет, 67 – мальчиков, 49 – девочек. Средний возраст пациентов составлял 10,9±5,6 лет. Из них почечной недостаточности достигли 19 детей (11 – девочек и 8 мальчиков), АГ (артериальная гипертензия) выявлена у 96 пациентов.

Всем детям диагностирован хронический гломерулонефрит на основании анализа клинико-лабораторных и морфологических данных. Чрескожная биопсия выполнена у 100 больных (58,8%). Согласно морфологической классификации ХГН среди обследуемых детей мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МезПГН) выявлен у 32,3% (n=55) пациентов, минимальные изменения – липоидный нефроз (НСМИ) диагностирован в 50,6 (n=86) случаях, фокально-сегментарный гломерулосклероз наблюдался у 17,1% детей (n=29).

Группы больных сформированы на базе нефрологического отделения 13 ДГКБ им.Филатова, нефрологического отделения НЦЗД РАМН и отделения ММА им.Сеченова, полиморфизм генов был исследован на базе лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии ГосНИИ «Генетика».

В качестве популяционного контроля использовали выборку из 80 человек (44 мужчины и 36 женщин) без хронических заболеваний почек.

Генотипирование полиморфного маркера *4C(-675)5C* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов. Выделение ДНК из крови осуществлялось путем фенол-хлороформной экстракции. Амплификация проводилась на термоблокере Терцик (ДНК-технология) в 50 мкл амплификационной смеси, содержащей 67 мМ Трис-НС1 (рН 8,8), 1 мМ хлорида магния, 16,6 мМ сульфата аммония, 0,1% твин-20, 0,2 мМ каждого dNTP, 5 pmol каждого праймера, 100 нг геномной ДНК и 2,5 единицы Tag-полимеразы. Проводилось 35 циклов ПЦР по следующей схеме: 94°C – 30 с, 64°C – 30 с, 72°C – 20 с. Использовались праймеры: *PAI4G5G-P 5'-CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT – 3'* и *PAI4G5G-K 5'-CCAACAGAGGACTCTTGGTCT – 3'*

В прямой праймер была внесена точечная замена по сравнению с последовательностью геномной ДНК для создания сайта узнавания рестриктазы BseLI.

В результате амплификации получали фрагменты ДНК длиной 98 или 99 пар нуклеотидов, которые затем инкубировали с рестриктазой BseLI.

Фрагмент 99 п.н., амплифицируемый в случае вставки гуанина (аллель 5G), расщеплялся с образованием продуктов длиной 77 и 22 п.н., а фрагмент 98 п.н., амплифицируемый при делеции гуанина (аллель 4G), оставался нерасщепленным. Наличие продуктов с длинами 98 и 77 п.н., соответствующих аллелям 4G и 5G, определялось с помощью электрофореза в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской нитратом серебра.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 6,0». Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 по Пирсону. Достоверными считались различия при $p < 0,05$; $0,05 < p < 0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ 4G/5G – полиморфизма гена PAI-1, связанного с делецией/инсерцией гуанина в – 675 положении от стартовой точки промотора. В результате выявлены 3 варианта сочетания аллелей – 5G/5G, 5G/4G и 4G/4G.

Генетическую предрасположенность к развитию ХГН оценивали путем сравнения распределения аллелей и генотипов полиморфных маркеров гена PAI-1 у 100 больных ХГН и 80 человек из контрольной группы.

Анализ 4G/5G – полиморфизма гена PAI-1 не показал достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов в группе больных ХГН по сравнению с контролем. Частота генотипа 4G/4G гена PAI-1 в группе больных ХГН в целом по сравнению с контролем – была ниже: 37,7% vs 36,25% ($\chi^2=0,03$, $p=0,86$), а частота генотипа 5G/5G наоборот несколько повышена 24,1% vs 17,5% ($\chi^2=0,28$, $p=0,28$) (табл. 1). Не выявлено достоверных различий и в распределении аллелей в этих группах.

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных ХГН в сравнении с контрольной группой

Ген		Контрольная группа (n = 80), %	Больные ХГН (n = 86), %	p
PAI-1	Аллель 4G	59,35	56,8	нд
	Аллель 5G	40,65	43,2	
	Генотип 4G4G	36,25	37,7	нд
	Генотип 4G5G	46,25	38,2	нд
	Генотип 5G5G	17,5	24,1	нд

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных НСМИ в сравнении с контрольной группой

Ген		Контрольная группа (n=80), %	Больные НСМИ (n=86), %	p
PAI-1	Аллель 4G	59,35	41,8	0,01
	Аллель 5G	40,65	58,14	
	Генотип 4G4G	36,25	19,76	нд
	Генотип 4G5G	46,25	44,2	нд
	Генотип 5G5G	17,5	36,04	0,007

Таблица 3

Частота генотипов и аллелей полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных ФСГС в сравнении с контрольной группой

Ген		Контрольная группа (n=80), %	Больные ФСГС (n=29), %	p	
PAI-1	Аллель 4G	59,35	36,2	0,0025	
	Аллель 5G	40,65	63,8		
	Генотип 4G4G	36,25	17,24		нд
	Генотип 4G5G	46,25	37,93		нд
	Генотип 5G5G	17,5	44,82		0,004

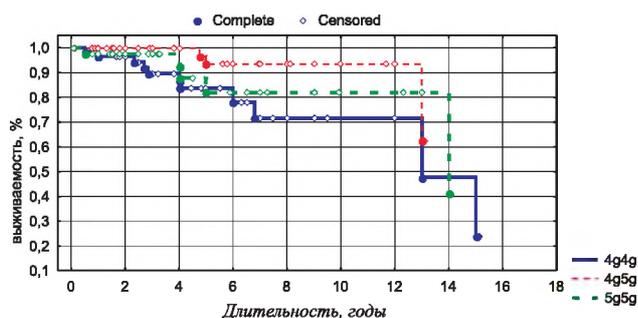
Таблица 4

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у больных МезПГН в сравнении с контрольной группой

Ген		Контрольная группа (n=80) %	Больные МезПГН (n=55) %	p	
PAI-1	Аллель 4G	59,35	72,75	0,024	
	Аллель 5G	40,65	27,25		
	Генотип 4G4G	36,25	56,4		0,02
	Генотип 4G5G	46,25	32,7		нд
	Генотип 5G5G	17,5	10,9		нд

При исследовании характера распределения полиморфного маркера 4G/5G при различных морфологических формах нами обнаружено выраженная ассоциация аллеля 5G с НСМИ и ФСГС ($\chi^2=10,53$; $p=0,001$ и $\chi^2=9,18$; $p=0,0025$ соответственно) и генотипа 5G5G ($\chi^2=9,85$; $p=0,002$ и $\chi^2=8,5$; $p=0,004$ соответственно) (табл. 2, 3). В то же время МезПГН был достоверно ассоциирован с аллелем 4G и генотипом 4G4G ($\chi^2=5,1$; $p=0,024$ и $\chi^2=5,34$; $p=0,02$) (табл. 4).

С помощью метода Каплан-Мейер мы определяли почечную выживаемость у ХГН, исходя из носительства генотипов (рис. 1). Как видно из рисунка, наибольшая скорость снижения функции почек отмечалась у детей-носителей генотипа 4G4G, эти данные приближались к достоверности ($p=0,055$).



Почечная выживаемость у больных ХГН в зависимости от генотипа полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 (Kaplan-Meier $\chi^2=5,79$; $p=0,055$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы PAI-1 стал известен как определяющий медиатор гломерулосклероза и фиброза интерстиция почек [35]. Это было поистине удивительное открытие, поскольку, используя эти данные, можно было бы остановить развитие прогрессирования заболевания почек, а, возможно и, для регрессии патологического процесса, если лечение будет начато до того, как это приведет к накоплению матрикса, разрушающего клеточные структуры внутри почки. Однако исследований в этой области в настоящее время проведено недостаточно и результаты их носят весьма противоречивые данные.

Для оценки генетической предрасположенности к развитию ХГН мы использовали один из наиболее распространенных подходов: поиск ассоциации полиморфного маркера гена-кандидата с предрасположенностью или устойчивостью к развитию заболевания. При этом в качестве гена-кандидата был выбран полиморфный маркер 4G/5G гена PAI-1.

Проведенное нами исследование выявило высокую ассоциацию аллеля 5G и генотипа 5G5G с НСМИ и ФСГС. Наши данные расходятся с результатами, полученные Приходиной Л.С. и соавт. [33], предполагавшей, что носительство генотипа 5G5G может быть предиктором благоприятного течения нефрита. Поскольку мы понимаем, что такое заболевание, как ФСГС, имеет наименее благоприятное течение. В то же время схожий характер распределения частот аллелей и генотипов при НСМИ и ФСГС в определенной степени объединяет эти две морфологические формы. И мы считаем, что объединяющим для них является схожая морфологическая картина – диффузное сглаживание «ножек» подоцита и единый механизм развития – активация Т-клеточного звена. А выраженность коагуляционных изменений связано во многом с потерей профибринолитических белков – антитромбина III.

Противоположные результаты, наблюдаемые нами при определении частоты встречаемости полиморфного маркера гена PAI-1 у больных с МезПГН лишь подчеркнули различия, обнаруженные в патогенетических механизмах и в патоморфологической картине при МезПГН. Известно, что в процессе формирования МезПГН отмечается вовлечение эндотелия с нарушением его функции, в том числе и активацией системы коагуляции. Если принять во внимание, что у детей-носителей генотипа 4G4G концентрация прокоагулянтного белка PAI-1 несколько выше, то легко представить, что эти больные будут больше подвержены к разви-

тию пролиферативных нефритов, что было доказано в работах R. Gong и соавт. и A.Y. Wang и соавт. по развитию люпус-нефрита у больных красной волчанкой [30, 31].

Принимая во внимание роль PAI-1 в формировании нефросклероза, нами проведена оценка почечной выживаемости исходя из носительства различных генотипов. Данный анализ продемонстрировал, что генотип 4G4G влияет на снижение функции почек и может рассматриваться как предиктор прогрессирования нефрита, что сочетается с данными H. Suzuki и соавт., рассматривающими генотип 4G4G как предиктор прогрессирования IgA-нефропатии [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало разницу между ассоциациями полиморфного маркера 4G/5G гена PAI-1 у детей с НСМИ, ФСГС и МезПГН. Выявлена достоверная ассоциация аллеля 5G и генотипа 5G5G с НСМИ и ФСГС. Тогда как МезПГН был достоверно ассоциирован с аллелем 4G и генотипом 4G4G. Более того, наименьшая почечная выживаемость отмечалась у детей-носителей генотипа 4G4G и эта ассоциация была практически достоверной. Наши результаты позволяют нам сделать вывод о влиянии аллеля 4G на развитие пролиферативных нефритов и прогрессирование заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Томилина НА. *Ренальные дисфункции*. Медицина, М., 1977; 254
2. Тареева ИВ. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 236-248
3. Чиж АС. Современные представления об этиологии и патогенезе диффузного гломерулонефрита. *Здравоохранение Белоруссии* 1972; 4: 2-6
4. Шахмалова МШ, Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Дедов ИИ. Вазоактивные факторы эндотелия сосудов у больных инсулин-независимых сахарным диабетом с поражением почек. *Тер архив* 1996; (6): 43-45
5. Feng L, Tang WW, Loskutoff DJ, Wilson CB. Dysfunction of glomerular fibrinolysis in experimental antiglomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1753-1764
6. Besbas N, Erbay A, Saatci U et al. Trombomodulin, tissue plasminogen activator inhibitor-1 in Henoch-Scholein purpura. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 95-98
7. Allison A, Eddy. Plasminogen activator inhibitor -1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 209-220
8. Xu Y, Hagege J, Mougnot B et al. Different expression of the plasminogen activator system in renal thrombotic microangiopathy and the normal human kidney. *Kidney Int* 1996; 50: 2011-2019
9. Duymelinck C, Dauwe SHE, De Greef KEJ et al. TIMP 1 gene expression and PAI_1 antigen after unilateral obstruction in the adult male rat. *Kidney Int* 2000; 58: 1186-1201
10. Duymelinck C, Dauwe SHE, De Greef KEJ et al. TIMP 1 gene expression and PAI_1 antigen after unilateral obstruction in the adult male rat. *Kidney Int* 2000; 58: 1186-1201
11. Guan L, Ji X, Wang J et al. Association of plasminogen activator inhibitor-1 gene 4G/5G polymorphism and coronary heart disease in Chinese patients. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2002; 19: 393-396
12. Oda T, Jung YO, Kim H et al. PAI-1 deficiency attenuates the fibrinogenic response to ureteral obstruction. *Kidney Int* 2001; 30: 587-596
13. Brooun NJ, Nakamura S, Ma L et al. Aldosterone modulates plasminogen activator, inhibitor -1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 2000; 58:1219-1227
14. Oikawa T, Freeman M, Lo W et al. Modulation of plasminogen activator inhibitor-1 in vivo: a new mechanism for the anti-fibrotic effect of renin-angiotensin inhibitor. *Kidney Int* 1997; 51: 164-172
15. Ma LJ, Nakamura S, Whitsett JS et al. Regression of sclerosis in angiotensin by an angiotensin inhibitor-induced decrease in PAI-1. *Kidney Int* 2000; 58: 2425-2436
16. Tamaki K, Okuda S, Nakayama M et al. Transforming growth factor -beta 1 in hypertensive renal injury in Dahl salt-sensitive rats. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2578-2589
17. Eddy AA. Interstitial inflammation, and fibrosis in rats with diet-induced hypercholesterolemia. *Kidney Int* 1996; 50: 1139-1149
18. Keeton M, Eguchi Y, Sawadey M et al. Cellular localization of type 1 plasminogen activator inhibitor messenger RNA and protein in murine renal tissue. *Am J Pathol* 1993; 142: 59-70
19. Sugatani J, Igarashi T, Manucata M et al. Activator of coagulation in C57BL/6 mice given verotoxin 2 (VT 2) and the effect of co-administration of LPS with VT 2. *Tromb Res* 2000; 100: 61-72
20. Haraguchi M, Border WA, Huang Y, Noble NA. t-PA promotes glomerular plasmin generation and matrix degradation in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 2146-2155
21. Shihab FS, Andoh TF, Tanner AM et al. Role of transforming growth factor- β in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 1996; 49: 1141-1151
22. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Mechanism of fibrosis in experimental tacrolimus nephrotoxicity. *Transplantation* 1997; 64: 1829-1837
23. Tomooka S, Border WA, Marshall BC, Noble NA. Glomerular matrix accumulation is linked to inhibition of the plasmin protease system. *Kidney Int* 1992; 42: 1462-1469
24. Hamano K, Iwano M, Akai Y et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 30: 695-705
25. Yamamoto T, Noble NA, Cohen AH et al. Expression of transforming growth factor β isoforms in human glomerular diseases. *Kidney Int* 1996; 49: 461-469
26. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA et al. Expression of transforming growth factor β is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1814-1818
27. Stegner M, Uhrin P, Peternel P et al. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998; 79: 975-979
28. Gilles P, Bosson JL, Golshayan D et al. The diamond alpin dialysis cohort study: Clinico-biological characteristics and cardiovascular genetic risk profile of incident patients. *J Nephrol* 2004; 17: 66-75
29. Grubic N, Stegner M, Peternel P et al. A novel G/A and the 4G/5G polymorphism within the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 gene in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Res* 1996; 15:431-443
30. Gong R, Liu Z, Chen Z, Li L. Genetic variations in plasminogen activator inhibitor-1 gene and beta fibrinogen gene associated with glomerular microthrombosis in lupus nephritis and the gene dosage effect. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2002; 19: 1-5
31. Wang AY, Poon P, Lai FM et al. Plasminogen activator inhibitor -1 gene polymorphism 4G/4G genotype and lupus nephritis in Chinese patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1520-1528

32. Suzuki H, Sakuma Y, Kanesaki Y. Close relationship of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and progression of Ig-A nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 173-179

33. Приходина ЛС, Захлязьминская ЕВ, Полтавец НВ и др. Полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена-1 у детей с гормонорезистентным нефротическим синдромом. VI Съезд науч.об-ва нефрологов. Сборник тезисов; 2005: 43

34. Margaglione M, Cappucci G, d'Addetta M et al. PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis relation to environmental and genetic determinants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:562-567

35. Tang WW, Feng L, Xia Y, Wilson CB. Extracellular matrix accumulation in immune-mediated tubulointerstitial injury. *Kidney Int* 2003; 45: 1077-1084

Поступила в редакцию 06.09.2006 г.