

ПОЛІМОРФІЗМ 5G4 ГЕНА ІНГІБИТОРУ АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНА 1 (PAI-1) У ХВОРИХ НА ГОСТРІ УСКЛАДНЕННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

І.І. Дутка, І.І. Панчук¹, Р.А. Волков¹, Ф.В. Гринчук, А.В. Ушаков²

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці
Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Інститут біології, хімії та біоресурсів, м. Чернівці¹
ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня", м. Чернівці²

Ключові слова:

виразкова хвороба, виразкова кровотеча, ген інгібітора активатора плазміногену 1 (SERPINE 1), генетичний поліморфізм.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №4 (70). С.24-29.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.286

E-mail: vmo@bsmu.edu.ua

Мета роботи - порівняльний аналіз частоти поліморфізму 4G/5G гена PAI-1 у жителів Чернівецької області, які хворіють на різні форми виразкової хвороби, та оцінка можливого взаємозв'язку між різними генотипами і розвитком ускладнень.

Матеріали та методи. 60 хворих на виразкову хворобу: 42 (70%) чоловіків і 18 (30%) жінок віком від 21 до 83 років. У 37 (61,67%) хворих виявили виразку дванадцятипалої кишки, у решти (38,33%) - шлунка. У 12 (20%) хворих була неускладнена виразка, у 5 (8,33%) - перфорація виразки, у 43 (71,67%) - виразка, ускладнена гострою кровотечею. У 14 (32,56%) хворих виник рецидив кровотечі. Генотипування PAI за поліморфізмом 4G/5G здійснювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Для цього з крові пробандів виділяли загальну геномну ДНК, використовуючи набір реагентів для виділення ДНК з клінічного матеріалу "ДНК-сорб В".

Результати. 33,33% обстежених хворих на виразкову хворобу без гострих ускладнень мають гомозиготний генотип 4G/4G за поліморфізмом 5G4 гена PAI-1, а 66,67% - генотип 4G/5G; у жодному випадку не виявлено гомозиготний генотип 5G/5G. 60% пацієнтів з перфорацією виразки мають генотип 4G/4G, а по 20% - інші варіанти поліморфізму. Поміж хворих на гостру виразкову кровотечу найменше трапляється гомозиготний генотип 4G/4G (13,95%), а кількість носіїв алелю 5G (генотипи 5G/5G і 4G/5G) статистично істотно переважає таких серед пацієнтів з перфорацією виразки ($p=0,03$, $\chi^2=6,23$) і виразкою без кровотечі ($p=0,02$, $\chi^2=5,32$). Алель 5G децю частіше, але недостовірно, трапляється у хворих з рецидивами кровотеч, ніж у хворих без рецидивів.

Висновки. Серед хворих на виразкову хворобу без гострих ускладнень жителів Чернівецького регіону 33,33% мають гомозиготний генотип 4G/4G за поліморфізмом 4G/5G гена PAI-1, а 66,67% - генотип 4G/5G; у жодному випадку не виявлено гомозиготний генотип 5G/5G. Пацієнти з перфорацією виразки (60%) мають генотип 4G/4G, а по 20% - генотипи 4G/5G та 5G/5G. Поміж хворих на гостру виразкову кровотечу найменше трапляється гомозиготний генотип 4G/4G (13,95%), а кількість носіїв алелю 5G (генотипи 5G/5G і 4G/5G) статистично істотно переважає таких серед пацієнтів з перфорацією виразки ($p=0,03$, $\chi^2=6,23$) і виразкою без кровотечі ($p=0,02$, $\chi^2=5,32$), водночас алель 5G децю частіше, але недостовірно, трапляється у хворих з рецидивами кровотеч, ніж у хворих без рецидивів, що засвідчує роль спадкових порушень гена PAI-1 у розвитку виразкових геморагій. Урахування поліморфізму 4G/5G гена PAI-1 може стати складовою комплексу з прогнозування виникнення виразкових кровотеч у клінічних умовах.

Ключевые слова:

язвенная болезнь, язвенная кровотечение, ген ингибитора активатора плазминогена 1 (SERPINE 1), генетический полиморфизм.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №4 (70). С.24-29.

ПОЛИМОРФИЗМ 5G4 ГЕНА ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1 (PAI-1) У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

И.И. Дутка, И.И. Панчук, Р.А. Волков, Ф.В. Гринчук, А.В. Ушаков

Цель работы - сравнительный анализ частоты полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 у жителей Черновицкой области, которые болеют различными формами язвенной болезни, и оценка возможной взаимосвязи между различными генотипами и развитием осложнений.

Материалы и методы. 60 больных язвенной болезнью 42 (70%) мужчин и 18 (30%) женщин в возрасте от 21 до 83 лет. У 37 (61,67%) больных обнаружили язву двенадцатиперстной кишки, у остальных (38,33%) - желудка. У 12 (20%) больных была неосложненная язва, у 5 (8,33%) - перфорация язвы, в 43 (71,67%) - язва, осложненная острым кровотечением. У 14 (32,56%) больных возник рецидив кровотечения. Генотипирование PAI по полиморфизму 4G/5G осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции. Для этого из крови пробандов выделяли общую геномную ДНК, используя набор реагентов для выделения ДНК из клинического

материала "ДНК-сорб В".

Результаты. Гомозиготный генотип 4G/4G по полиморфизму 5G4 гена PAI-1 имеют 33,33% обследованных больных язвенной болезнью без острых осложнений, а 66,67% - генотип 4G/5G; ни в одном случае не обнаружен гомозиготный генотип 5G/5G. 60% пациентов с перфорацией язвы имеют генотип 4G/4G, а по 20% - другие варианты полиморфизма. У больных с острым язвенным кровотечением реже встречается гомозиготный генотип 4G/4G (13,95%), а количество носителей аллели 5G (генотипы 5G/5G и 4G/5G) статистически достоверно преобладает таких среди пациентов с перфорацией язвы ($p=0,03$, $\chi^2=6,23$) и язвой без кровотечения ($p=0,02$, $\chi^2=5,32$). Аллель 5G несколько чаще, но недостоверно, встречается у больных с рецидивами кровотечений, чем у больных без рецидивов.

Выводы. Среди больных язвенной болезнью без острых осложнений жителей Черновицкого региона 33,33% имеют гомозиготный генотип 4G/4G по полиморфизму 4G/5G гена PAI-1, а 66,67% - генотип 4G/5G; ни в одном случае не обнаружен гомозиготный генотип 5G/5G. 60% пациентов с перфорацией язвы имеют генотип 4G/4G, а по 20% - генотипы 4G/5G и 5G/5G. Среди больных с острым язвенным кровотечением реже встречается гомозиготный генотип 4G/4G (13,95%), а количество носителей аллели 5G (генотипы 5G/5G и 4G/5G) статистически достоверно превышает таких среди пациентов с перфорацией язвы ($p=0,03$, $\chi^2=6,23$) и язвой без кровотечения ($p=0,02$, $\chi^2=5,32$), одновременно аллель 5G несколько чаще, но недостоверно, случается у больных с рецидивами кровотечений, чем у больных без рецидивов, что свидетельствует о роли наследственных нарушений гена PAI-1 в развитии язвенных геморрагии. Учет полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 может стать составной частью комплекса по прогнозированию возникновения язвенных кровотечений в клинических условиях.

Key words:
ulcer disease,
ulcerative
bleeding,
inhibitor gene of
plasminogen
activator 1
(SERPINE 1),
genetic
polymorphism.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.18,
№4 (70). P.24-29.

POLYMORPHISM OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR GENE 4G5 (PAI-1) IN PATIENTS WITH ACUTE COMPLICATIONS OF ULCER DISEASE

I.I Dutka, I.I Panchuk, R.A. Volkov, F.V. Grynychuk, A.V. Ushakov

Objective - a comparative analysis of the frequency of polymorphism 4G/5G gene PAI-1 in the Chernivtsi region residents who suffer from various forms of ulcer disease and assessment of the possible relationship between different genotypes and the development of complications.

Material and methods. 60 patients with ulcer disease: 42 (70%) men and 18 (30%) women aged 21 to 83 years. Duodenal ulcer has been found in 37 (61.67%) patients, in the rest (38.33%) - ulcer of the the stomach. Uncomplicated ulcer was found in 12 (20%) patients, ulcer perforation - in 5 (8.33%), 43 (71.67%) patients had ulcer complicated by acute bleeding. Recurrence of bleeding occurred in 14 (32.56%) patients. PAI genotyping with 4G/5G polymorphism has been performed by a polymerase chain reaction. In order to do that, a common genomic DNA has been isolated from the blood of probands, using a set of reagents to isolate DNA from the clinical material "DNA-sorbent B".

Results. 33.33% of the examined patients with ulcer disease without any acute complications have a homozygous genotype 4G / 4G for 5G4 polymorphism of the PAI-1 gene, and 66.67% - the genotype 4G / 5G; in no other case the homozygous genotype 5G / 5G has been detected. 60% of patients with perforation of the ulcer have the genotype 4G/4G, and 20% - other variants of polymorphism. A homozygous genotype 4G/4G (13.95%) occurs the least among patients with acute ulcerative bleeding, and the number of carriers of the allele 5G (genotype 5G / 5G and 4G/5G) statistically significantly prevails among patients with perforation of the ulcer ($p=0.03$, $\chi^2=6.23$) and ulcer without bleeding ($p=0.02$, $\chi^2=5.32$). The 5G allele occur somehow frequently, though unreliable, in patients with recurrent bleeding than in patients without those.

Conclusions. Among patients with ulcer disease without acute complications of the Chernivtsi region residents 33.33% have homozygous genotype 4G / 4G polymorphism 4G / 5G gene PAI-1, and 66.67% - genotype 4G/5G; in no case a homozygous genotype 5G/5G has been found. 60% of patients with ulcer perforation have the 4G/4G genotype, and 20% - the 4G/5G and 5G/5G genotypes. A homozygous genotype 4G/4G (13.95%) occurs the least among patients with acute ulcerative bleeding, and the number of carriers of the allele 5G (genotype 5G / 5G and 4G/5G) statistically significantly prevails among patients with perforation of the ulcer ($p=0.03$, $\chi^2=6.23$) and ulcer without bleeding ($p=0.02$, $\chi^2=5.32$). At the same time, the 5G allele occurs somehow

frequently, though unreliable, in patients with recurrent bleeding than in patients without those, which confirms the role of hereditary disorders of the PAI-1 gene in the development of ulcerative hemorrhages. Taking into account the 4G/5G polymorphism of the PAI-1 gene can become a component of the complex for predicting the occurrence of ulcerative bleeding in clinical conditions.

Вступ

Надмірна активація фібринолізу й пригнічення антифібринолітичних чинників є одним із головних механізмів виникнення виразкових гастроуденальних кровотеч [1], що, зокрема, підтверджено нашими дослідженнями [2]. Проте причини таких змін до кінця не досліджені. Серед чинників, які спричиняють виникненню аномальних кровотеч, є мутації гена PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1, інгібітор активатора плазміногена-1), який належить до родини інгібіторів серинових протеаз (serine protease inhibitor, SERPINE 1). Цей ген розташований на хромосомі 7 (7q21.3-q22) [3] та кодує білок PAI-1, який є критичним регулятором фібринолітичної системи [4]. PAI-1 є основним інгібітором тканинного активатора плазміногена (tPA) і урокінази (uPA) [5]. Ці білки є головними активаторами плазміногена, які перетворюють його в плазмін [6].

З поліморфізмом гена PAI-1 пов'язують виникнення низки патологічних станів, серед яких, зокрема, геморагічний діатез, схильність до збільшеної кровоточивості тканин у травмованих пацієнтів [4,7], захворювання жіночої репродуктивної системи [8], остеопороз і патологічні переломи [9].

Одним з найбільш поширених є діалельний поліморфізм 4G/5G у промоторі гена PAI-1 [10,11]. Мутантний алель 5G виник як наслідок інсерції додаткового залишку гуаніну (G) у позиції-675 промотора гена PAI-1, що спричинило зниження його активності. Зокрема встановлено, що алель 4G порівняно з алелем 5G асоційований з підвищеною експресією мРНК та рівнем PAI-1 [12,13]. Водночас дані щодо можливих наслідків цієї мутації є дещо суперечливими. Приміром, поліморфізм 4G/5G у промоторі гена PAI-1 може бути як чинником ризику рецидивних виразкових кровотеч [14], так і чинником, що збільшує ризик тромботичних ускладнень [10,11]. Залишається невідомою також можлива роль поліморфізму 4G/5G в розвитку інших ускладнень виразкової хвороби.

Мета роботи

Порівняльний аналіз частоти поліморфізму 4G/5G гена PAI-1 у жителів Чернівецької області, які страждають на різні форми виразкової хвороби, та оцінка можливого взаємозв'язку між різними генотипами і розвитком ускладнень.

Матеріал і методи дослідження

У дослідження залучили 60 хворих на виразкову хворобу, що надходили на лікування в ОКУ "Лікарня швидкої медичної допомоги", яким після підписання інформованої згоди проводили генетичні дослідження. Серед них було 42 (70%) чоловіків і 18 (30%) жінок віком від 21 до 83 років, середній вік становив $52,08 \pm 2,12$ років. У 37 (61,67%) хворих виявили виразку дванадцятипалої кишки, у решти (38,33%) - шлунка. У 12 (20%) хворих за ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

помогою фіброгастроуденоскопії (ФГДС) діагностували неускладнену виразкову хворобу. У 5 (8,33%) хворих виявили перфорацію виразки (усі прооперовані). У 43 (71,67%) хворих була виразка, ускладнена гострою кровотечею (усім виконували ФГДС).

У 14 (32,56%) хворих виник рецидив кровотечі. З них у 5 на ФГДС за надходження виявили клас ІА за Forest, у 2 - ІВ, у 1 - ІІА, у 4 - ІІВ, у 2 - ІІС. У половини пацієнтів кровотеча зупинена ін'єкційним гемостазом, у решти - хірургічним втручанням. У 29 (67,44%) хворих кровотеча була зупинена консервативно і не відновлювалася. З них у 11 (18,33%) виразка вперше виявлена, у 9 (15%) - виразкова хвороба в анамнезі, у 9 - кровотечі з виразки в анамнезі.

Генотипування PAI за поліморфізмом 4G/5G здійснювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для цього з крові пробандів виділяли загальну геномну ДНК, використовуючи набір реагентів для виділення ДНК з клінічного матеріалу "ДНК-сорб В".

ПЛР-ампліфікацію відповідної ділянки гена PAI здійснювали з використанням специфічної пари праймерів 5'-CAC AGA GAG AGT CTG GCC ACG -3' та 5'-CCAACA GAG GAC TCT TGG TC -3', які відомі з літератури [15]. Кількість ДНК для проведення ПЛР становила 50 нг на реакцію. Реакційна суміш для ампліфікації також містила 1^x стандартну суміш Maxima Hot Start Green PCR Master Mix (Thermoscientific, США) та праймери по 1 мМ кожного. Загальний об'єм реакційної суміші становив 50 мкл. ПЛР проводили з використанням ампліфікатора CFX96 (Bio-Rad, США) за такою програмою: (1) початкова активація ДНК-полімерази - 95°C, 4 хв.; (2) денатурація ДНК - 94°C, 45 с; (3) гібридизація праймерів - 60°C, 30 с; (4) синтез ДНК - 72°C, 1 хв.; (5) закінчення ампліфікації - 72°C, 8 хв.; (6) припинення реакції - 4°C. Загальна кількість циклів ампліфікації - 35. Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу в 2% агарозному гелі з використанням трисборатного буфера [14]. Для візуалізації фрагментів ДНК гель забарвлювали етидієм бромідом та фотографували в ультрафіолетовому світлі на установці GelDoc 2000 (BioRad, США). Для визначення довжини отриманих фрагментів їхню електрофоретичну рухливість порівнювали з рухливістю ДНК-маркера Gene Ruler DNA Leader Mix (Thermoscientific). Довжина отриманого продукту становила 99 пн, що відповідало очікуваному.

Як згадувалось вище, мутантний алель 5G виник у результаті інсерції залишку гуаніну (G) у промотор гена PAI-1, що водночас призвело до появи сайту впізнавання рестриктази BseLI (CCNNNNNNNGG). У алелі 4G цей сайт відсутній. Відповідно, рестриктаза BseLI може бути використана для того, щоб відрізнити алелі 4G та 5G гена PAI. Отримані у нашому досліді продукти ПЛР обробляли рестриктазою BseLI (Thermoscientific). При цьому за наявності алелю 5G рестриктаза розщеплювала ПЛР-продукт на два фрагменти довжиною 77 та 22 Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4 (70)

пн, тоді як за наявності алелю 4G ПЛР продукт не розщеплювався. Обробку рестриктазою проводили згідно з рекомендаціями виробника ферменту (Thermoscientific). Отримані рестриктні фрагменти аналізували методом електрофорезу у 4% агарозному гелі [16].

Дослідження з генотипування проведені на кафедрі молекулярної генетики та біотехнології (зав. - проф. Волков Р.А.) інституту біології, хімії та біоресурсів Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича.

Статистичну залежність між величинами перевіряли шляхом визначення критерію Фішера, χ^2 -критерію за Пірсоном, зокрема відповідність розподілу генотипів рівновазі Харді-Вайнберга. Критичний рівень значущості за перевірки статистичних гіпотез у цьому дослідженні приймали рівним 0,05. Аналіз проводили з використанням таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703).

Наукова робота проведена з урахуванням основних "Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини", затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., за позитивним висновком комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету.

Результати та їх обговорення

Генотипування поліморфізму 4G/5G гена PAI-1 в обстежених хворих виявило такий розподіл за генотипом: гомозиготи 4G/4G - 13, гомозиготи 5G/5G - 13 та гетерозиготи 4G/5G - 34 особи. Відповідно, частоти обох алелів, 4G та 5G, становлять 0,5. Фактична гетерозиготність $H_o=0,57$, а теоретична (очікувана) гетерозиготність $H_e=0,50$.

Аналіз розподілу генотипів PAI-1 у хворих залежно від варіанта перебігу виразкової хвороби (табл. 1) засвідчив наявність статистично істотних відмінностей між окремими підгрупами хворих та, загалом, між групами хворих без кровотечі та з кровотечею ($p<0,05$, $\chi^2=6,5$). Серед хворих з кровотечами відмінності виявлені також між підгрупами із вперше виявленою виразкою та виразковою хворобою в анамнезі ($p<0,05$, $\chi^2=6,43$). Значущих відмінностей між підгрупами хворих без кровотечі і в межах решти підгруп хворих з кровотечею не було.

Як видно з представлених даних, у жодного хворого без гострих ускладнень не виявлений гомозиготний генотип 5G/5G, натомість найчастіше виявляли гетерозиготний варіант 4G/5G і, дещо рідше, гомозиготний генотип 4G/4G, який переважав у хворих із перфораціями виразок.

Серед хворих із кровотечею найрідше виявлений гомозиготний генотип 4G/4G ($n=6$, 13,95%). Привертає увагу, що частота виявлення цього варіанта в окремих

Таблиця 1

Варіанти поліморфізму 5G4 гена PAI-1 у обстежених хворих

№ з/п	Клінічні варіанти виразкової хвороби	Генотип PAI-1 (5G4)		
		5G/5G % (n)	4G/4G % (n)	4G/5G % (n)
1	Без гострих ускладнень n=12	0	33,33(4)	66,67 (8)
2	З перфорацією n=5	20 (1)	60 (3)	20 (1)
3	Без кровотечі всього n=17	5,89 (1)	41,18 (7)	52,94 (9)
З гострою кровотечею				
4	Вперше виявлена виразка n=11	54,54 (6)	0 $p1-5=0,005 \chi^2=10$	45,46 (5)
5	З виразковим анамнезом n=9	11,11 (1)	33,33 (3) $p4-5=0,03 \chi^2=6,43$	55,56 (5)
6	З кровотечами в анамнезі n=9	22,22 (2)	22,22 (2)	55,56 (5)
7	З рецидивом кровотечі n=14	21,43 (3)	7,14 (1) $p1-7=0,05 \chi^2=4,8$	71,43 (10)
8	З кровотечею всього n=43	27,91 (12)	13,95 (6) $p 3-8=0,01 \chi^2=6,5$	58,14 (25) $p 3-8=0,05 \chi^2=3,12$
9	Без рецидиву кровотечі n=29	31,03 (9)	17,24 (5) $p 1-9=0,04 \chi^2=5,14$	51,72 (15)

підгрупах здебільше була статистично істотно меншою, ніж у хворих без кровотечі. Попри це у хворих з кровотечами загалом статистично істотно частіше, ніж у хворих без кровотечі, траплявся гетерозиготний генотип 4G/5G.

Для оцінювання можливого впливу алеля 5G на перебіг виразкової хвороби ми порівняли частоту виявлення генотипів PAI-1 з означеним алелем і без нього серед хворих з відсутністю або наявністю кровотечі (табл.2). Встановлено, що носії алелю 5G (генотипи 5G/5G і 4G/5G) значно частіше трапляються серед пацієнтів з кровотечею, ніж з перфорацією виразки ($p=0,03$, $\chi^2=6,23$) і виразкою без кровотечі ($p3-4=0,02$, $\chi^2=5,32$).

Алель 5G також частіше виявляли у хворих з рецидивами кровотеч (92,86%), ніж у хворих без рецидивів (82,76%), утім статистично істотних відмінностей у цьому випадку не виявлено.

Отож, проведений аналіз дає змогу стверджувати, що в обстежених жителів Чернівецького регіону наявність алеля 5G гена PAI-1 асоціюється з виникненням гострих виразкових кровотеч. Це підтверджує думку про суттєву роль мутацій гена PAI-1, який кодує інгібітор активатора плазміногену 1 у виникненні виразкових кровотеч.

Отримані результати мають важливе практичне значення, оскільки дають підставу, з одного боку, прогно-

Відмінності генотипу PAI-1 у обстежених хворих

№ з/п	Клінічні варіанти виразкової хвороби	Генотип PAI-1 (5G4)	
		5G/5G+5G/4G, % (n)	4G/4G, % (n)
1	Без гострих ускладнень n=12	66,67 (8)	33,33 (4)
2	З перфорацією n=5	40 (2)	60 (3)
3	Без кровотечі всього n=17	58,82 (10)	41,18 (7)
4	З кровотечею всього n=43	86,05 (37) p2-4=0,03 $\chi^2=6,23$ p3-4=0,02 $\chi^2=5,32$	13,95 (6)
5	Без рецидиву кровотечі n=29	82,76 (24)	17,24 (5)
6	З рецидивом кровотечі n=14	92,86 (13)	7,14 (1)

зувати перебіг виразкової хвороби і застосовувати заходи із запобігання кровотечам. З іншого боку, наявність алеля 5G гена PAI-1 у пацієнтів з гострими виразковими кровотечами слід розцінювати як чинник ризику виникнення рецидиву геморагії.

Висновки

1. Серед хворих на виразкову хворобу без гострих ускладнень жителів Чернівецького регіону 33,33% мають гомозиготний генотип 4G/4G за поліморфізмом 4G/5G гена PAI-1, а 66,67% - генотип 4G/5G; у жодному випадку не виявлено гомозиготний генотип 5G/5G.

2. 60% пацієнтів з перфорацією виразки мають генотип 4G/4G, а по 20% - генотипи 4G/5G та 5G/5G.

3. Поміж хворих на гостру виразкову кровотечу найменше трапляється гомозиготний генотип 4G/4G (13,95%), а кількість носіїв алелю 5G (генотипи 5G/5G і 4G/5G) статистично істотно переважає таких серед пацієнтів з перфорацією виразки ($p=0,03$, $\chi^2=6,23$) і виразкою без кровотечі ($p3-4=0,02$, $\chi^2=5,32$), водночас алель 5G дещо частіше, але недостовірно, трапляється у хворих з рецидивами кровотеч, ніж у хворих без рецидивів, що засвідчує роль спадкових порушень гена PAI-1 у розвитку виразкових геморагій.

4. Урахування поліморфізму 4G/5G гена PAI-1 може стати складовою комплексу з прогнозування виникнення виразкових кровотеч у клінічних умовах.

Перспективи подальших досліджень

Комплексне оцінювання прогностичного значення генетичних мутацій у виникненні гострих ускладнень виразкової хвороби.

Список літератури:

1. Maggio D, Barkun AN, Martel M, Elouali S, Gralnek IM. Predictors of early rebleeding after endoscopic therapy in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to high-risk lesions. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(8):454-58. doi: 10.1155/2013/128760

2. Дутка П, Гринчук ФВ. Аналіз факторів ризику розвитку рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017;21(1 Ч 1):31-4.

3. Mimuro J. Type 1 plasminogen activator inhibitor: its role in biological reactions. *Rinsho Ketsueki*. 1991;32(5):487-9.

4. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther [Internet]*. 2010[cited 2019 Dec 15];28(5):e72-91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958211/pdf/nihms191856.pdf> doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x

5. Khan SS, Shah SJ, Klyachko E, Baldridge AS, Eren M, Place AT, et al. A null mutation in SERPINE1 protects against biological

aging in humans. *Sci Adv [Internet]*. 2017[cited 2019 Dec 15];3(11):ea01617. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687852/pdf/aa01617.pdf> doi: 10.1126/sciadv.aao1617

6. Schleaf RR, Loskutoff DJ. Fibrinolytic system of vascular endothelial cells. Role of plasminogen activator inhibitors. *Haemostasis*. 1988;18(4-6):328-41. doi: 10.1159/000215815

7. Kruithof EK. Regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene expression by inflammatory mediators and statins. *Thromb Haemost*. 2008;100(6):969-75. doi: 10.1160/TH08-04-0269

8. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2017[cited 2019 Dec 13];18(8):E1651. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578041/pdf/ijms-18-01651.pdf> doi: 10.3390/ijms18081651

9. Kim JO, Han SH, Lee YH, Ahn TK, Lim JJ, Chung YS, et al. Association of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene Polymorphisms with Osteoporotic Vertebral Compression Fractures (OVCFs) in Postmenopausal Women. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2016[cited 2019 Dec 13];17(12):E2062. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187862/pdf/ijms-17-02062.pdf> doi: 10.3390/ijms17122062

10. Liguori R, Quaranta S, di Fiore R, Elce A, Castaldo G, Amato F. A novel polymorphism in the PAI-1 gene promoter enhances gene expression. A novel pro-thrombotic risk factor? *Thromb Res*. 2014;134(6):1229-33. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.021

11. Kumar A, Batra HS, Banerjee M, Bandyopadhyay S, Saha TK, Misra P, et al. PAI-1 Study in Thalassemia Major Patients Receiving Multiple Blood Transfusion. *Indian J Clin Biochem*. 2017;32(3):343-46. doi: 10.1007/s12291-016-0620-7

12. Hultman K, Tjarnlund-Wolf A, Odeberg J, Eriksson P, Jern C. Allele-specific transcription of the PAI-1 gene in human astrocytes. *Thromb Haemost*. 2010;104(5):998-1008. doi: 10.1160/TH10-04-0243

13. Ma Z, Jhun B, Jung SY, Oh CK. Binding of upstream stimulatory factor 1 to the E-box regulates the 4G/5G polymorphism-dependent plasminogen activator inhibitor 1 expression in mast cells. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. 2008[cited 2019 Dec 13];121:1006-12.e2. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(07\)02252-X/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(07)02252-X/pdf) doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.015

14. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102-13. doi: 10.1159/000323958

15. Jeon YJ, Kim YR, Lee BE, Cha SH, Moon MJ, Oh D, et al. Association of five common polymorphisms in the plasminogen activator inhibitor-1 gene with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2014;101(3):825-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.015

16. Липанчук П, Волков РА. Практикум з молекулярної генетики. Чернівці: Рута; 2007. 120 с.

References:

1. Maggio D, Barkun AN, Martel M, Elouali S, Gralnek IM. Predictors of early rebleeding after endoscopic therapy in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding secondary to high-risk lesions. *Can J Gastroenterol*. 2013;27(8):454-58. doi: 10.1155/2013/128760

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4 (70)

2. Dutka II, Grynychuk FV. Аналіз факторів ризику розвитку рецидиву гастродуоденальної кровотечі виразкового генезу [The analysis of the gastroduodenal ulcerous bleeding relapse emergence risk factors]. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2017;21(1 Ch 1):31-4. (in Ukrainian)

3. Mimuro J. Type 1 plasminogen activator inhibitor: its role in biological reactions. Rinsho Ketsueki. 1991;32(5):487-9.

4. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. Cardiovasc Ther [Internet]. 2010[cited 2019 Dec 15];28(5):e72-91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2958211/pdf/nihms191856.pdf> doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x

5. Khan SS, Shah SJ, Klyachko E, Baldrige AS, Eren M, Place AT, et al. A null mutation in SERPINE1 protects against biological aging in humans. Sci Adv [Internet]. 2017[cited 2019 Dec 15];3(11):eaao1617. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687852/pdf/aao1617.pdf> doi:10.1126/sciadv.aao1617

6. Schleef RR, Loskutoff DJ. Fibrinolytic system of vascular endothelial cells. Role of plasminogen activator inhibitors. Haemostasis. 1988;18(4-6):328-41. doi: 10.1159/000215815

7. Kruithof EK. Regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 gene expression by inflammatory mediators and statins. Thromb Haemost. 2008;100(6):969-75. doi: 10.1160/TH08-04-0269

8. Ye Y, Vattai A, Zhang X, Zhu J, Thaler CJ, Mahner S, et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. Int J Mol Sci [Internet]. 2017[cited 2019 Dec 13];18(8):E1651. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578041/pdf/ijms-18-01651.pdf> doi: 10.3390/ijms18081651

9. Kim JO, Han SH, Lee YH, Ahn TK, Lim JJ, Chung YS, et al. Association of Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Gene Polymorphisms with Osteoporotic Vertebral Compression Fractures (OVCFs) in Postmenopausal Women. Int J Mol Sci [Internet].

2016[cited 2019 Dec 13];17(12):E2062. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5187862/pdf/ijms-17-02062.pdf> doi: 10.3390/ijms17122062

10. Liguori R, Quaranta S, di Fiore R, Elce A, Castaldo G, Amato F. A novel polymorphism in the PAI-1 gene promoter enhances gene expression. A novel pro-thrombotic risk factor? Thromb Res. 2014;134(6):1229-33. doi:10.1016/j.thromres.2014.09.021

11. Kumar A, Batra HS, Banerjee M, Bandyopadhyay S, Saha TK, Misra P, et al. PAI-1 Study in Thalassemia Major Patients Receiving Multiple Blood Transfusion. Indian J Clin Biochem. 2017;32(3):343-46. doi: 10.1007/s12291-016-0620-7

12. Hultman K, Tjamlund-Wolf A, Odeberg J, Eriksson P, Jern C. Allele-specific transcription of the PAI-1 gene in human astrocytes. Thromb Haemost. 2010;104(5):998-1008. doi: 10.1160/TH10-04-0243

13. Ma Z, Jhun B, Jung SY, Oh CK. Binding of upstream stimulatory factor 1 to the E-box regulates the 4G/5G polymorphism-dependent plasminogen activator inhibitor 1 expression in mast cells. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2008[cited 2019 Dec 13];121:1006-12.e2. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(07\)02252-X/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(07)02252-X/pdf) doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.015

14. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. Digestion. 2011;84(2):102-13. doi: 10.1159/000323958

15. Jeon YJ, Kim YR, Lee BE, Cha SH, Moon MJ, Oh D, et al. Association of five common polymorphisms in the plasminogen activator inhibitor-1 gene with primary ovarian insufficiency. Fertil Steril. 2014;101(3):825-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.015

16. Panchuk II, Volkov RA. Praktykum z molekuliarnoi henytyky [Workshop on molecular genetics]. Chernivtsi: Ruta; 2007. 120 p. (in Ukrainian)

Відомості про авторів

Дутка І.І. - асистент каф. догляду за хворими та вищої

медсестринської освіти, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Панчук І.І. - д.б.н., професор каф. молекулярної генетики та біотехнології Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, Інститут біології, хімії та біоресурсів, м. Чернівці.

Волков Р.А. - д.б.н., професор, завідувач каф. молекулярної генетики та біотехнології Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, Інститут біології, хімії та біоресурсів, м. Чернівці.

Гринчук Ф.В. - д.мед.н., професор каф. хірургії № 1, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Ушаков А.В. - лікар ендоскопіст вищої категорії, ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня", м. Чернівці, Україна.

Сведения об авторах:

Дутка И.И. - ассистент каф. ухода за больными и высшего медсестринского образования, Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

Панчук И.И. - д.б.н., профессор каф. молекулярной генетики и биотехнологии Черновицкого национального университета имени Юрия Федьковича, Институт биологии, химии и биоресурсов, г. Черновцы.

Волков Р.А. - д.б.н., профессор, заведующий каф. молекулярной генетики и биотехнологии Черновицкого национального университета имени Юрия Федьковича, Институт биологии, химии и биоресурсов, г. Черновцы.

Гринчук Ф.В. - д.мед.н., профессор каф. хирургии № 1, Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

Ушаков А.В. - врач эндоскопист высшей категории, ОКУ "Черновицкая областная клиническая больница", г.Черновцы, Украина.

Information about authors:

Dutka I.I. - assistant Professor, Department of care for patients and higher nursing education, Higher Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Panchuk I.I. - Ph.D. in Biological Sciences, Professor of Department of molecular genetics and biological technology of Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Institute of Biology, Chemistry and Bioresources, Chernivtsi, Ukraine.

Volkov R.A. - Ph.D. in Biological Sciences, Professor, Head of Department of molecular genetics and biological technology of Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Institute of Biology, Chemistry and Bioresources, Chernivtsi, Ukraine.

Grynychuk F.V. - Ph.D. in Medicine, Professor of Department of Surgery № 1, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Ushakov A.V. - Endoscopist Physician of Superior Merit, RH "Chernivtsi Regional Hospital", Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 2.11.2019

Рецензент – проф. В.П. Польовий

© І.І. Дутка, І.І. Панчук, Р.А. Волков, Ф.В. Гринчук, А.В. Ушаков, 2019