

Журнал «Перспективи та інновації науки»  
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)  
№ 1(47) 2025

УДК 618.39-005.3-07:575.113:612.115

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2152-2165](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165)

**Дука Юлія Михайлівна** доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровський державний медичний університет, доктор медичних наук, доцент, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

**Панов Володимир Віталійович** очний аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТІ ПРИРОДНІХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИЯВЛЕНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1 (675 5G/4G).**

**Анотація.** Стаття присвячена порівняльному аналізу анамнестичних даних та особливостей втрат вагітності у жінок із поліморфізмом гену PAI-1 з оцінкою активності природніх антикоагулянтів залежно від типу виявленого поліморфізму. До когорти дослідження відібрано 115 жінок із втратою вагітності в I триместрі віком від 20 до 43 років, які мали втрати вагітності до 12 тижнів гестації. Спостереження за хворими проводилося на базі гінекологічних відділень Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпро. Пацієнтки були розділені на 3 клінічні групи: I групу склали 20 пацієнток із наявністю поліморфізму гену PAI-1 за диким типом (675 5G>5G), II – 53 жінки із гетерозиготним поліморфізмом гену PAI-1 (675 5G>4G), III – 42 жінки із гомозиготним патологічним поліморфізмом 675 4G>4G. Вивчено активність природніх антикоагулянтів залежно від типу поліморфізму. Не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природніх антикоагулянтів. Встановлені кореляційні зв'язки в парах: наявність поліморфізму гену PAI-1 - ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) –  $r_v=0,255$  ( $p=0,023$ ); наявність поліморфізму гену PAI-1 – більш ранній термін гестації на момент переривання вагітності  $r_s= -0,198$  ( $p=0,034$ ). Визначена тенденція до встановлення кореляційного зв'язку між ідіопатичним безпліддям та наявністю поліморфізму в гені PAI-1 –  $r_v=0,638$  ( $p=0,058$ ). Доведено, що мутацію гену PAI-1, а саме поліморфізми 4G/4G та 4G/5G, необхідно розглядати як один із факторів ризиків звичного невиношування з ранніх термінів гестації.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування вагітності, генетичні поліморфізми, тромбофілія, ранні терміни гестації, природні антикоагулянти, активність, гемостаз.

**Duka Yuliia Mykhailivna** associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, FPE of the Dnipro State Medical University, doctor of medical sciences, associate professor, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

**Panov Volodymyr Vitaliyovich** full-time graduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, FPE of the Dnipro State Medical University, Dnipro, <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

### **CHARACTERISTICS OF THE ACTIVITY OF NATURAL ANTICOAGULANTS IN WOMEN WITH NON-VINCENT VAGINOUS VAGITITY DUE TO THE TYPE OF REVEALED POLYMORPHISM OF THE PAI-1 GENE (675 5G/4G).**

**Abstract.** The article is devoted to a comparative analysis of anamnestic data and features of pregnancy loss in women with PAI-1 gene polymorphism, with an assessment of the activity of natural anticoagulants depending on the type of polymorphism detected. 115 women with pregnancy loss in the 1st trimester, aged 20 to 43 years, who had pregnancy loss before 12 weeks of gestation, were selected for the study cohort. Observation of patients was carried out on the basis of gynecological departments of the Regional Medical Center for Family Health in Dnipro. The patients were divided into 3 clinical groups: the first group consisted of 20 patients with the wild-type polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>5G), the second group consisted of 53 women with the heterozygous polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>4G), the third group 42 women with homozygous pathological polymorphism 675 4G>4G. The activity of natural anticoagulants was studied depending on the type of polymorphism. There were no significant differences between clinical groups in the average levels of natural anticoagulant activity. Correlations were established in pairs: the presence of the PAI-1 gene polymorphism - early pregnancy loss (up to 12 weeks) -  $r_v=0.255$  ( $p=0.023$ ); the presence of the PAI-1 gene polymorphism - earlier gestation at the time of termination of pregnancy  $r_s= -0.198$  ( $p=0.034$ ). The tendency to establish a correlation between idiopathic infertility and the presence of a polymorphism in the PAI-1 gene was determined -  $r_v=0.638$  ( $p=0.058$ ). It has been proven that the PAI-1 gene mutation, namely the 4G/4G and 4G/5G polymorphisms, should be considered as one of the risk factors for habitual miscarriage from early gestation.

**Keywords:** pregnancy, miscarriage, genetic polymorphisms, thrombophilia, early terms of gestation, natural anticoagulants, activity, hemostasis.

**Постановка проблеми.** Адекватна імплантація відіграє ключову роль у сприятливому перебігу вагітності: інвазія трофобласта, що визначає зміну спіральних артерій і процес формування плаценти, призводить до встановлення належного кровопостачання в системі «мати-плацента-плід» [1, 2].

Безсумнівною є роль тромбофілії не тільки в структурі тромбозів та тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі ряду захворювань та патологічних станів, до яких належать і акушерські ускладнення: звичне невиношування вагітності, пізній гестоз, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром та інші. Враховуючи особливості фізіологічної адаптації системи гемостазу до вагітності, абсолютна більшість генетичних та набутих форм тромбофілії клінічно маніфестує саме протягом гестаційного процесу та, як виявилось, не тільки у формі тромбозів, а й у формі типових акушерських ускладнень [1, 2, 3].

В даний час погляди дослідників на питання тромбофілії та її внеску в акушерські ускладнення та невиношування вагітності ще остаточно не сформовані. Усіма дослідниками визнано лише роль деяких її форм, це так звані «критеріальні» тромбофілії. Однак, насправді велика кількість пацієнток з акушерськими ускладненнями в анамнезі та синдромом втрати плода мають активацію системи згортання за відсутності «критеріальної» тромбофілії [2, 3, 4, 5]. Це пояснюється наявністю інших, «некритеріальних» її форм. Ці види тромбофілії ще не накопичили потрібного обсягу доказовості для переходу до групи «критеріальних». Як відомо, дослідження в цій галузі досить дорогі, особливо при проведенні на великій популяції.

До групи «некритеріальних» тромбофілій відносять спадкові форми – поліморфізми генів основних ланок гемостазу, кооперація яких рівносильна критеріальній мутації.

Жоден з існуючих лікувальних протоколів не враховує роль поєднання найбільш поширених тромбогенних форм тромбофілії, наявності ендотеліальних розладів, зниження природних протитромботичних ресурсів, наявності оксидативного стресу і прозапального статусу, що додатково призводить до активації системи гемостазу, посилює ендотеліопатію і протромботичний статус, тим самим замикаючи порочне коло, що призводить до гестаційних ускладнень і перинатальних втрат [2, 3, 4, 5, 6].

Одним із основних генетичних поліморфізмів, який приймає участь у регуляції процесів інвазії трофобласту на ранніх термінах вагітності є ген інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1). PAI-1 вважають ключовим чинником формування матково-плацентарної циркуляції [5, 6, 7], плазмовий рівень якого визначається генетичними, метаболічними (дисліпідемія), ендокринними, дієтичними чинниками і фізичною активністю [6, 7, 8, 9].

Метааналіз 40 досліджень з вивчення мутацій генів тромбофілії розглядає мутацію гена PAI-1, а саме поліморфізми 4G/4G і 4G/5G, як один з факторів ризиків звичного невиношування вагітності [7].

Але, літературні повідомлення щодо особливостей розподілу генотипових варіантів I/D поліморфізму гена PAI-1 носять суперечливий характер і вагомо відрізняються в окремих популяціях, етнічних групах та расах. У чисельних дослідженнях носійство 4G-алеля асоціюється з частішим

розвитком преекламписії, звичного невиношування, синдрому затримки розвитку плода, післяпологовими ускладненнями тощо. Окремі дослідники навпаки заперечують зв'язок 4G алеля з розвитком акушерських ускладнень [7, 8, 9, 10, 11].

#### **Аналіз останніх досліджень і публікацій.**

У 2014 році Булик Т. С. було обстежено 72 вагітні жінки із ожирінням (дослідна група) та 21 практично здорова вагітна без надмірної маси тіла (контрольна група) на предмет частоти алелей та генотипів інсерційно-делеційного (I/D) поліморфізму гена PAI-1. Встановлено, що серед обстежених вагітних мутація у 675 позиції промоторної зони гена PAI-1 траплялася у 26,4% випадків. У вагітних із ожирінням «мутантний» 4G-алель гена PAI-1 спостерігався на 6,4% частіше, ніж у контролі ( $\chi^2=5,81$ ,  $p=0,016$ ). За алельною частотою 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 переважає «дикий» 5G-алель (73,6% проти 26,3% випадків мінорного 4G-алеля) [12].

У 2015 році І.Б. Венцківською було обстежено 280 жінок, з них 256 з НВ, з числа яких у 84 (32,8%) було виявлено наявність спадкової мутації: вони склали основну групу обстежених жінок. Залежно від форм НВ пацієнтки основної групи були розділені на дві групи: I група – 39 пацієнток з одним викиднем, II група – 45 пацієнток з 2 і більше викиднями в анамнезі. Контрольну групу склали 37 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. За висновками статистичного аналізу виявлено асоціації поліморфізмів генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI;1 675 5G/4G із ризиком розвитку НВ. За результатами використання тесту Хі-квадрат Пірсона авторам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі жінок з НВ та в групі контролю ( $p<0,05$ ). Проаналізувавши усі моделі успадкування, розрахований коефіцієнт співвідношення шансів (OR) показав підвищений ризик повторних викиднів у жінок – носіїв мутації генів MTHFR C677T (8,57; 95% ДІ: 3,51 – 23,48), FV (Leiden) G1691A (8,47; 95% ДІ: 1,63 – 35,94), PAI-1 675 5G/4G (2,11; 95% ДІ: 1,17 – 4,18). Доведено, що наявність у генотипі жінок з НВ мінорного алеля за поліморфізмами досліджених генів збільшує ризик АФС: MTHFR C677T: найкраща модель – домінантна, OR – 10,24 (1,91–190,48),  $p<0,05$ , PAI;1 675 5G/4G: найкраща модель – адитивна, OR – 4,87 (2,13–13,23),  $p<0,05$ , FV (Leiden) G1691A: найкраща модель – адитивна, OR – 16,83 (4,62–110,04),  $p<0,05$ . Результати проведеного дослідження дозволили з великою часткою ймовірності припустити, що поліморфізми генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G роблять значний внесок у розвиток невиношування вагітності. Прогностично найбільш несприятливим є поєднання спадкових тромбофілій і АФС. Раннє (на етапі планування сім'ї) предиктивне обстеження на генетичну тромбофілію може бути корисним для виявлення групи ризику розвитку АФС і його результати можуть бути враховані при розробці патогенетично обґрунтованих специфічних заходів профілактики і дозволять оптимізувати прекоцепційну підготовку до наступної вагітності для зниження ризику репродуктивних втрат і акушерських ускладнень [1].

В роботі Лоскутової Т.О. (2015 р.) проведено обстеження 143 жінок (основна група - 109 жінок зі звичним невиношуванням вагітності та контрольна група - 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим анамнезом) на наявність поліморфізмів генів тромбофілії. Проведене дослідження показало доцільність обстеження жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі на наявність спадкових дефектів у системі гемостазу (мутації генів фактора V Leiden, протромбіну 20210 G/A, PAI-1 5G/4G, фібриногена B 455 G/A) та ендотеліальної дисфункції (поліморфізм гена MTHFR 677 C/T). Виявлена висока частота мультигенних форм тромбофілії (два і більше дефекти) у пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності - 80,7%. При цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що зумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією [8].

В роботі Дуки Ю.М. (2018 р.) на підставі спостереження та обстеження 175 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 41 років, які були залучені та надалі розподілені по групах дослідження: I клінічна група – 120 (68,6%) жінок із загрозою невиношування вагітності на фоні надлишкової ваги, II клінічна група – 55 (31,4%) вагітних жінок із нормальною вагою та із загрозливими для виношування вагітності симптомами, в яких було проведено поглиблене вивчення стану здоров'я. Було виявлено носійство генів тромбофілії в жінок із невиношуванням вагітності у 100 % випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що в жінок із надмірною вагою в 6 разів частіше виявлявся поліморфізм гену F<sub>2</sub>: 20210 G>A та в 3-5 разів частіше – в гені F<sub>5</sub>-Leiden: 1691 G>A за гетеро- та гомозиготним поліморфізмом відповідно, що свідчило про взаємозв'язок між наявністю надмірної ваги в жінок і мутацією чинника згортання крові F<sub>5</sub>-Leiden та робило цих жінок групою вкрай високого ризику щодо виникнення тромбогеморагічних ускладнень під час вагітності. Частота виявлення поліморфізмів гена Серпін-1 (PAI-1) відрізнялася у вагітних клінічних груп ( $r=0,18$ ,  $p_{1,2}=0,017$ ), але була статистично не значущою ( $p_{1,2}=0,544$  за  $\chi^2$ ). Цей факт свідчив про те, що наявність поліморфізму вищезазначеного гена не залежить від ІМТ вагітної [9].

У 2022 році Лоскутової Т.О. доповнено наукові дані та розширені уявлення про фактори ризику невиношування вагітності на основі інформації про преморбідний фон, акушерський, соматичний та спадковий анамнези у 109 жінок із невиношуванням вагітності та 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим акушерським анамнезом. Визначені особливості алельного поліморфізму генів 1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G PAI-1, 455 G→A фібриногену B, 192 P→R параоксонази 1, 677 C→T MTHFR у вагітних з невиношуванням вагітності в анамнезі. Доведено, що у розвитку невиношування вагітності вагому роль мають патологічні поліморфізми генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції, а саме такі патологічні генотипи, як 1691 GA фактора V Leiden - підвищує ризик в 5,3 рази (95% ДІ 1,5-18,5), 20210 GA протромбіну - в 26,47 рази (1,6-445,7), 675

4G/4G PAI-1 - в 7,5 рази (1,7-33,79), -455AA фібриногену В - в 9,7 рази (1,3-74,16), 677 СТ МТНFR - в 2,6 рази (1,0-6,2), 677ТТ МТНFR - в 21,7 рази (1,3-368,6). У жінок з невиношуванням вагітності та такими факторами ризику як вік більше 35 років, передчасні пологи в анамнезі, надлишкова вага тіла, гіпертензивні розлади, варикозна хвороба нижніх кінцівок, ускладнений спадковий анамнез серцево-судинними катастрофами (інфаркти, інсульти) у віці до 50 років в алгоритм обстеження на етапі планування вагітності або на початку вагітності доцільно включати визначення поліморфізмів генів системи гемостазу (1691 G-A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G PAI-1, -455 GA фібриногену В) та ендотеліальної дисфункції (677 →Т МТНFR), визначати рівень гомоцистеїну для створення персоналізованого алгоритму подальшого ведення [13].

У 2019 році О.Є. Шаталовим та Ю.О. Петровим було доведено, що тромбофілія є фактором, що сприяє виникненню ускладнень в акушерстві, одними з таких несприятливих наслідків є НВ, спонтанні аборти, відшарування плаценти, вагітність, що не розвивається, передчасні пологи. Відзначено вплив на організм спадкових поліморфізмів тромбофілії, які відіграють ключову роль у виникненні каскадів патологічних реакцій, що призводять до підвищеного тромбоутворення. Носіння поліморфізмів генів тромбофілії здатне посилити гіперкоагуляцію під час вагітності та стати причиною ускладнень [14].

В 2023 році Ш.А. Турсинбаєвою, В.І. Медведєм, І.І. Тянь та Л.Г. Баймурзаєвою було виявлено зв'язок між звичним невиношуванням вагітності і 5 поліморфізмами генів тромбофілії (гомозиготною мутацією фактору PAI-1 та гетерозиготним генотипом MTRR, FGB, ITGA2, ITGB), що дало змогу рекомендувати скринінг на тромбофілію жінкам з високим ризиком тромботичних акушерських епізодів для покращення в них прогнозу. Зрештою доведено, рання діагностика тромбофілії, генетичне консультування та гінекологічний моніторинг можуть бути дуже корисними для запобігання ускладненням вагітності у жінок зі ЗНВ та/або з високим ризиком, пропонуючи адекватне терапевтичне лікування та профілактику [15].

За результатами дисертаційної роботи Ющенко М.І. в 2024 році доведено, що наявність поліморфізмів гена PAI-1 корелюють із втратами вагітності у ранні терміни ( $r_v=0,181$ ,  $p=0,034$ ), підвищеним рівнем вільного естріолу (нг/мл) у II триместрі ( $r_s=0,208$ ,  $p=0,017$ ), але зі зниженим рівнем водорозчинної тирозин-кінази-1, яка є антиангіогенним маркером – sFlt-1 ( $r_s=-0,331$ ,  $p=0,010$ ) і співвідношення sFlt-1 / плацентарного фактора росту (PlGF) у терміні 32-33<sup>+6</sup> тижнів гестації ( $r_s=-0,310$ ,  $p=0,015$ ), що співпадало з результатами наукових досліджень ряду авторів та свідчило на користь того факту, що наявність поліморфізму гена PAI-1 впливає на виникнення саме втрат вагітності в I триместрі та на етапі передімплантаційних втрат, але не призводить до підвищення ризиків розвитку плацента-асоційованих ускладнень [16].

**Мета статті** – проаналізувати показники активності природних антикоагулянтів залежно від типу виявленого поліморфізму гену PAI-1 у жінок із невиношуванням вагітності.

**Виклад основного матеріалу.** Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ): «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації 0120U101467, термін виконання - 2020-2023 рр.) та «Сучасні методи діагностики і лікування акушерської патології та профілактики перинатальних втрат» (№ державної реєстрації 0124U000038, термін виконання - 2024-2027 рр.). Дисертаційна робота виконується відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, з використанням системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, визначеною окресленою метою й конкретними завданнями. Обстеження вагітних жінок було повністю добровільним, можливість проведення якого виконано згідно з вимогами біомедичного комітету ДДМУ та з дотриманням основних положень клінічних настанов. Дослідження проведено протягом 2022-2024 рр.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійного пакету прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) із застосуванням параметричних і непараметричних методів аналізу. Для опису статистичних характеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом, використовували середню арифметичну ( $M$ ), її стандартну похибку ( $m$ ) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для середньої, при аномальному законі розподілу даних – медіану ( $Me$ ) з інтерквартильним розмахом [25%; 75%]. При виконанні множинного порівняння показників у 3-х групах в цілому застосовували параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA ( $F$ ) або непараметричний Краскела-Уолліса ( $H$ ) з подальшим використанням відповідних критеріїв Дункана або Данна при попарних зіставленнях груп. Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) та двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між категоріальними ознаками оцінено за коефіцієнтом кореляції Крамера ( $r_v$ ), для кількісних ознак і змішаних випадків – за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена ( $r_s$ ). Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень ( $p$ ) прийнято  $\leq 0,05$ , при  $0,05 < p < 0,10$  визначено тенденцію до змін.

Для досягнення поставленої мети роботи на базі гінекологічних відділень Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпро відібрано 115 жінок із втратою вагітності в I триместрі віком від 20 до 43 років.

Критеріями включення вагітних до груп спостереження були: наявність поліморфізму гену PAI-1, втрата вагітності в I триместрі з обов'язковим виключенням патологічного каріотипу плода, репродуктивний вік жінок.

Критерієм включення вагітних до групи контролю був поліморфізм гену PAI-1 за диким типом та аналогічні вище зазначені вимоги.

Критерії виключення пацієнок із дослідження були: вік жінки старше 45 років; гестаційний вік старший за 12 тижнів на момент втрати вагітності, аномальний каріотип плода, підтвердження наявності виявлених «критеріальних» тромбофілій.

Згідно поставленій меті роботи, усі відібрані пацієнтки ( $n=115$ ) були розділені на 3 групи: I клінічну групу склали 20 пацієнок із наявністю поліморфізму гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G), II групу – 53 жінки із гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III групу – 42 жінки із гомозиготним патологічним поліморфізмом 675 4G>4G.

Середній вік жінок груп спостереження складав  $32,5 \pm 0,9$  (95% ДІ: 30,6 – 34,4) років,  $33,9 \pm 0,7$  (95% ДІ: 32,5 – 35,3) та  $33,6 \pm 0,7$  (95% ДІ: 32,2 – 35,0) років відповідно по групах без достовірних відмінностей між ними ( $p_F=0,525$  за ANOVA), що свідчило про статистичну однорідність клінічних груп.

Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності становив 8 [7; 9] тижнів, 8 [6; 10] і 7 [6; 8] тижнів в I, II та III групах. За цим показником відзначено тенденцію до його зменшення у пацієнок III групи порівняно з I-ю клінічною групою ( $p_H=0,088$ ,  $p_{1:3}=0,092$  за критеріями Краскела-Уоліса та Данна). Не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за паритетом вагітності – 2,0 [1,5; 3,0] вагітності в I групі, 2,0 [1,0; 3,0] вагітності в II групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей у III групі ( $p_H=0,430$ ), з них першовагітними були 5 (25%), 20 (37,7%) і 14 (33,2%) жінок відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,588$ ). Водночас, вагітність закінчувалася пологами дещо частіше у жінок I клінічної групи ( $n=9$  – 45%) порівняно з жінками в групі II ( $n=13$  – 24,5%) та III ( $n=10$  – 23,8%) ( $p_{\chi^2}=0,169$  в цілому, з них  $p_{1:2}=0,089$  та  $p_{1:3}=0,091$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Первинне невиношування вагітності спостерігалось у 3 (15%), 19 (35,8%) та 13 (30,95%) жінок відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,224$  в цілому, з них  $p_{1:2}=0,083$ ); вторинне – у 11 (55%), 40 (75,5%) та 13 (30,95%) жінок відповідно по групах ( $p_{\chi^2}<0,001$ , з них  $p_{1:2}=0,089$ ,  $p_{1:3}=0,069$  та  $p_{2:3}<0,001$  за  $\chi^2$ ).

Вагітність наступила самостійно за термін в середньому від 1 до 6 самостійних фертильних циклів без контрацепції у 17 (85%), 48 (90,6%) та 36 (85,7%) жінок відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,706$ ). У 3 (15%), 5 (9,4%) та 6 (14,3%) пацієнок в I, II та III групах вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проте лише в першій клінічній групі мова йшла про застосування ДРТ внаслідок відсутності прохідності маткових труб та з приводу чоловічого фактору у подружжя. У жінок II та III клінічних груп трубний та чоловічий фактор безпліддя був виключений. Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) проводилося з причини ідіопатичного безпліддя в подружній парі з підтвердженням фертильності сперми чоловіка, овуляторних циклів та збереження прохідності маткових труб у жінки, з виключенням



імунологічних чинників безпліддя. В усіх випадках застосування ЕКЗ у жінок І клінічної групи вагітність настала з першої проби. Невдачі ЕКЗ в анамнезі мали місце у 3 з 5 (60%) та 5 з 6 (83,3%) жінок у II та III клінічних групах відповідно ( $p_{\chi^2}=0,058$ , з них  $p_{1:2}=0,196$ ,  $p_{1:3}=0,048$  за критерієм FET). Це корелює з науковими поглядами сьогодення на вплив підвищеної експресія РAI-1 в крові, внаслідок існуючих поліморфізмів, який призводить до підвищеного ризику безпліддя, яке розцінюється саме як ідіопатичне.

Завмерлі вагітності до 12 тижнів мали 10 (50%), 38 (71,7%) та 35 (83,3%) жінок відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,023$ ); втрати вагітності після 12 тижнів – 3 (15%), 3 (5,7%) та 2 (4,8%) пацієнток відповідно ( $p_{\chi^2}=0,294$ ) (табл. 1).

Привертав увагу той факт, що для жінок із поліморфізмами РAI-1 675 5G>4G та 675 4G>4G були характерні саме втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно із пацієнтками з гомозиготним поліморфізмом за диким типом ( $p_{1:2}=0,081$  та  $p_{1:3}=0,006$  за  $\chi^2$ ). Це пояснював саме факт впливу цих поліморфізмів на процеси інвазії трофобласту.

Таблиця 1

**Аналіз акушерського анамнезу у вагітних жінок тематичних груп, абс. (%)**

Показник	I клінічна група – поліморфізм РAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II клінічна група – поліморфізм РAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III клінічна група – поліморфізм РAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Переривання вагітності:	17 (85%)	47 (88,7%)	39 (92,9%)	$p_{\chi^2}=0,613$ , $p_{1:2}=0,670$ , $p_{1:3}=0,328$ , $p_{2:3}=0,490$
- завмерлі вагітності до 12 тижнів	10 (50%)	38 (71,7%)	35 (83,3%)	$p_{\chi^2}=0,023^*$ , $p_{1:2}=0,081^*$ , $p_{1:3}=0,006^*$ , $p_{2:3}=0,182$
- анембріонія	3 (15%)	3 (5,7%)	1 (2,4%)	$p_{\chi^2}=0,149$ , $p_{1:2}=0,195$ , $p_{1:3}=0,059^*$ , $p_{2:3}=0,429$
- втрати вагітності після 12 тижнів	3 (15%)	3 (5,7%)	2 (4,8%)	$p_{\chi^2}=0,294$ , $p_{1:2}=0,195$ , $p_{1:3}=0,166$ , $p_{2:3}=0,846$
- антенатальна загибель плоду	1 (5%)	3 (5,7%)	1 (2,4%)	$p_{\chi^2}=0,730$ , $p_{1:2}=0,912$ , $p_{1:3}=0,585$ , $p_{2:3}=0,429$

Примітка: \* Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому ( $p_{\chi^2}$ ) та між парами груп ( $p_{1:2}$ ,  $p_{1:3}$ ,  $p_{2:3}$ ) за критерієм  $\chi^2$

В умовах гіпофібринолізу, який є наслідком поліморфізму PAI-1, відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу та фібриноутворення при імплантації.

В такій ситуації протеаз, синтезованих бластоцистою, стає відносно недостатньо, щоб зруйнувати екстрацелюлярний матрикс в ендометрії і проникнути на достатню глибину. Відсутність функціонального білка PAI-1 дозволяє активаторам плазміногену передчасно розчиняти кров'яні згустки, що призводить до аномальної кровотечі, пов'язаної з цим розладом.

Позаклітинна інвазія трофобласта на ранніх термінах вагітності точно контролюється багатьма факторами, що експресуються трофобластом і материнськими клітинами, де PAI-1 є основним антиінвазивним фактором. PAI-1 запобігає інвазії трофобласта, пригнічуючи деградацію позаклітинного матриксу, що призводить до накопичення фібрину в материнській частині [13]. Додатково, PAI-1 відіграє роль у ремоделюванні спіральних артерій матки матері та сприяє розвитку прееклампсії та ЗРП [14, 15, 16].

Спонтанні термінові пологи в анамнезі мали 9 (45%), 13 (24,5%) та 10 (23,8%) пацієток ( $p_{\chi^2}=0,169$ , з них  $p_{1:2}=0,089$ ,  $p_{1:3}=0,091$  за  $\chi^2$ ).

Згідно із метою роботи, додатково до обов'язкових досліджень, після отримання інформованої згоди, проводили визначення рівнів природніх антикоагулянтів клотинговим методом на базі лабораторії CSD LAB. Матеріалом для визначення активності була кров (плазма) пацієнтки, яка відбиралася у пробірку з натрію цитратом (3,2%) з розділовим гелем зі співвідношенням антикоагулянт : кров = 1:9. Дослідження проводилося натще (8-12 годин голодування); за годину перед забором крові заборонялося курити; у день дослідження допускалося вживання невеликої кількості води.

Норма для активності антитромбіну становила 80-130%, протеїну С – 70-140%, протеїну S – 52-118%.

У жінок I клінічної групи в жодному випадку не спостерігалось зниження активності протеїну С та антитромбіну. Мало місце зниження активності протеїну S у 7 (35%) пацієток, з яких в одному випадку мова йшла про рівень активності протеїну S 10%.

Серед пацієток II групи в двох випадках – 3,8% – спостерігалось зниження активності антитромбіна з мінімальним його значенням 49,2%. В одному випадку (1,9%) мова йшла про зниження активності протеїну С до рівня 66,9%. Зниження активності протеїну S мало місце у 24 (45,3%) жінок, з яких в двох випадках мова йшла про активність <10%.

Пацієткам з гомозиготним патологічним поліморфізмом гена PAI-1 675 4G>4G були притаманні зниження показників активності обох протеїнів. Рівень активності протеїну С коливався від 67 до 129% та в середньому склав  $101,8 \pm 2,1$  (95%ДІ: 97,6-106,1) %. Рівень активності протеїну S коливався від <10% до 114% та в середньому склав  $51,2 \pm 3,5$  (95%ДІ: 44,1-58,3) %. В одному випадку мова йшла про критичне зниження активності протеїну S <10%, загальна

кількість жінок зі зниженням активності протеїну S в цій групі склала 23 (54,8%) випадки.

Поєднання зниження активності двох антикоагулянтів виявлено у однієї (5%) жінки в I клінічній групі, 2 (3,8%) та 2 (4,8%) випадках в групах II та III відповідно ( $p_{\chi^2}=0,961$ ). В одному випадку (2,4%) в II клінічній групі мова йшла про зниження активності усіх трьох природніх антикоагулянтів.

Результати дослідження активності природніх антикоагулянтів у жінок тематичних груп наведені у табл. 2.

Таблиця 2

**Показники активності природніх антикоагулянтів у жінок тематичних груп,  $M \pm m$  (95% ДІ)**

Показник	I клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Антитромбін активність (%)	92,8±2,0 (88,6-97,0)	93,6±1,8 (89,9-97,2)	94,7±1,2 (92,4-97,0)	$p_F=0,766$ , $p_{1:2}=0,748$ , $p_{1:3}=0,485$ , $p_{2:3}=0,671$
Протеїн С, активність (%)	108,6±3,5 (101,3-115,8)	105,4±2,6 (100,2-110,7)	101,8±2,1 (97,6-106,1)	$p_F=0,284$ , $p_{1:2}=0,440$ , $p_{1:3}=0,120$ , $p_{2:3}=0,380$
Протеїн S, активність (%)	53,9±5,2 (43,1-64,7)	49,8±3,4 (43,1-56,6)	51,2±3,5 (44,1-58,3)	$p_F=0,800$ , $p_{1:2}=0,511$ , $p_{1:3}=0,646$ , $p_{2:3}=0,808$

Примітка: \* Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому ( $p_F$ ) за ANOVA та між парами груп ( $p_{1:2}$ ,  $p_{1:3}$ ,  $p_{2:3}$ ) за критерієм Дункана

Отже, як видно з табл. 2, нами не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природніх антикоагулянтів.

При аналізі отриманих результатів виявлені кореляційні зв'язки в парах: наявність поліморфізму гену PAI-1 - ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) –  $r_v=0,255$  ( $p=0,023$ ); наявність поліморфізму гену PAI-1 – більш ранній термін гестації на момент переривання вагітності  $r_s=-0,198$  ( $p=0,034$ ); визначена тенденція для утворення кореляційного зв'язку між гомозиготним поліморфізмом за патологічним типом гену PAI-1 та виникнення анембріонії. При аналізі причин звертання по допомогу до репродуктологів при ідіопатичному безплідді виявлена тенденція до встановлення кореляційного зв'язку між ним та наявністю поліморфізму в гені PAI-1 –  $r_v=0,638$  ( $p=0,058$ ). Це дає привід

надалі для більш детального та масштабного аналізу впливу наявності поліморфізму в гені PAI-1 на відсутність настання вагітності у подружжя з виключеним трубним та чоловічим факторами безпліддя.

Таким чином, вище отримані данні свідчать про відсутність зв'язків між наявністю поліморфізму гену PAI-1 та активністю природніх антикоагулянтів у жінок із «некритеріальними» тромбофіліями. Але, їх дослідження необхідно проводити, адже, рівень їх активності додатково сприяє результативності вагітності у пацієнок із поліморфізмом гену PAI-1.

#### **Висновки.**

1. Наявність поліморфізму гена PAI-1 не впливає на активність природніх антикоагулянтів.

2. Поліморфізми гена PAI-1 слід вважати можливим етіологічним фактором виникнення ідіопатичного безпліддя та приводом до звернення по допомогу до репродуктологів.

3. Мутацію гена PAI-1, а саме поліморфізми 4G/4G та 4G/5G, необхідно розглядати як один із факторів ризиків звичного невиношування з ранніх термінів гестації.

#### **Література:**

1. Венцківська І. Б. Роль поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногену 1 в генезі невиношування вагітності / І. Б. Венцківська, О. М. Проценко, О. С. Загородня // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 1 (117). – С. 112-116.

2. Li X.. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss / X. Li, Y. Liu, R. Zhang, J. Tan, L. Chen, Y. Liu // Med Sci Monit. – 2015. – Vol. 21. – P. 1051–1056. doi: 10.12659/MSM.892898.

3. Verspyck E. Thrombophilia and fetal growth restriction / E. Verspyck, J. Y. Borg, V. Le Cam-Duchez, F. Goffinet, S. Degré, P. Fournet et al.. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 113. – P. 36-40. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2003.06.007

4. Zhao Linlu Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis / Linlu Zhao, Michael B. Bracken, Andrew T. DeWan, Suzan Chen // Molecular human reproduction. 2013. Vol. 19, N.3. – P. 136-143.

5. Giannakou K. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies / K. Giannakou, E. Evangelou, S. I. Papatheodorou // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2018. - Vol. 51, N.6. – P. 720-730. DOI: 10.1002/uog.18959

6. Dugalić S. The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study / S. Dugalić, M. Petronijevic, A. Stefanovic, K. Jeremic, S. Vrzic Petronijevic, I. Soldatovic et al. // Medicine (Baltimore). – 2018, Oct. – Vol. 97 (41). – P.12799. DOI: 10.1097/MD.00000000000012799

7. Nordengren J. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), itsreceptor(uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle / J. Nordengren, R. Pilka, V. Noskova, A. Ehinger, H. Domanski, C. Andersson et al. // Mol. Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 10. – P. 655-663. DOI: 10.1093/molehr/gah081

8. Воронін К. В. Мультигенні форми тромбофілії при звичному невиношуванні плода / К. В. Воронін, Н. В. Давиденко, Т. О. Лоскутова / Медичні перспективи. – 2015. – Т. XX, №1. – С. 69-75.

9. Дука Ю. М. Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок із невиношуванням вагітності залежно від маси тіла / Ю. М. Дука // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – Т. 42. – С. 68-74. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.68-74>

10. Xuejiao Li Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss / Xuejiao Li, Yukun Liu, Rui Zhang, Jianping Tan, Libin Chen, Yinglin Liu // Med. Sci. Monit. –2015. –Vol. 21. – P. 1051-1056. doi: 10.12659/MSM.892898.

11. Chen H. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Chen, S. Nie, M. Lu // Am J Reprod Immunol. 2015;73(4):292–300. doi: 10.1111/aji.12321.

12. Булик Т. С. Генетичний поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногена 1 (PAI-1 4G/5G) у вагітних із ожирінням / Т. С. Булик // Молодий вчений. – 2014. – № 7 (10). – С. 178-180.

13. Лоскутова Т. О. Аналіз преморбідного фону, акушерського, соматичного та спадкового анамнезів у вагітних із невиношуванням вагітності обумовленим спадковими формами тромбофілії / Т. О. Лоскутова / Scientific Collection «InterConf+» – 2022. – №20 (105). – С. 290-298. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.04.2022.029>

14. Shatalov A.E. Thrombophilia as factor of miscarriage / A.E. Shatalov, Yu. A. Petrov // The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium” – 2019. – Vol. 21. No 4 – P.63-67. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4-63-67>

15. Турсынбаева Ш. А. Особенности ведения беременности с тромбофилией: клинический случай / Ш.А. Турсынбаева, В.И. Медведь, И.И. Тянь, Л.Г. Баймурзаева // Репродуктивная медицина (Центральная Азия). – 2024. – №3. – С. 101-106. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2024.101-106>.

16. Ющенко М. І. Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами / М. І. Ющенко, Ю. М. Дука // Український журнал Перинатологія та Педіатрія. – 2023. – №1 (93). – С. 12-18. <https://doi.org/10.15574/PP.2023.93.12>

### References:

1. Venckivska, I. B., & Proshenko, O. M., & Zagorodnya, O. S. (2015) Rol polimorfizmu gena inhibitora aktivatora plazminogenu 1 v genezi nevinoshuvannya vagitnosti [The role of plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphism in the genesis of pregnancy failure]. Visnik problem biologiyi i medicini – Bulletin of problems of biology and medicine, 1 (117), 112-116 [in Ukrainian].

2. Li X, Liu Y, Zhang R, Tan, J., Chen, L., Liu, Y. (2015) Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss. Med Sci Monit., 21, 1051–1056 [in English].

3. Verspyck, E., & Borg, J. Y., & Le Cam-Duchez, V., & Goffinet, F., & Degré, S., & Fournet, P. et al.. (2004) Thrombophilia and fetal growth restriction. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol, 113, 36-40 [in English].

4. Zhao, Linlu, & Bracken, Michael B., & DeWan, Andrew T., & Chen, Suzan (2013) Association between the SERPINE1 (PAI-1) 4G/5G insertion/deletion promoter polymorphism (rs1799889) and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. Molecular human reproduction, 19 (3), 136-143 [in English].

5. Giannakou, K., & Evangelou, E., & Papatheodorou, S. I. (2018) Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 51 (6), 720-730 [in English].

6. Dugalić, S., & Petronijevic, M., & Stefanovic, A., & Jeremic, K., & Vrzic, S., & Petronijevic, I. Soldatovic et al. (2018) The association between IUGR and maternal inherited thrombophilias: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*, 97 (41), P.12799 [in English].
7. Nordengren, J., & Pilka, R., & Noskova, V., & Ehinger, A., & Domanski, H., & Andersson, C., & et al. (2004) Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), itsreceptor(uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod*, 10, 655-663 [in English].
8. Voronin, K. V., & Davidenko, N. V., & Loskutova, T. O. (2015) Multigenni форми trombofiliji pri zvizhnomu nevinoshuvanni ploda [Multigenic forms of thrombophilia in habitual miscarriage]. *Medichni perspektivi – Medical perspectives*, XX (1), 69-75 [in Ukrainian].
9. Duka, Yu. M. (2018) Materinska trombofilija yak prediktor viniknennya akusherskih uskladnen ta perinatalnih vtrat u zhinok iz nevinoshuvannyam vagitnosti zalezho vid masi tila [Maternal thrombophilia as a predicator of viniknennya akusherskih uskladnen and perinatalnih vtrat u zhinok iz nevinoshuvannyam vagitnosti zalezho vid masi tila]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 42, 68-74 [in Ukrainian].
10. Li, Xuejiao, & Liu, Yukun, & Zhang, Rui, & Tan, Jianping, & Chen, Libin, & Li, Yinglin (2015) Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss. *Med. Sci. Monit.*, 21, 1051-1056 [in English].
11. Chen, H, & Nie, S, & Lu, M. (2015) Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Reprod Immunol*. 73 (4), 292–300 [in English].
12. Bulik T. S. (2014) Genetichnij polimorfizm gena ingibitora aktivatora plazminogena 1 (RAI-1 4G/5G) u vagitnih iz ozhirinnyam [Genetic polymorphism of the plasminogen activator inhibitor 1 gene (RAI-1 4G/5G) in obese pregnant women]. *Molodij vchenij – A young scientist*, 7 (10), 178-180 [in Ukrainian].
13. Loskutova T. O. (2022) Analiz premorbidnogo fonu, akusherskogo, somatichnogo ta spadkovogo anamneziv u vagitnih iz nevinoshuvannyam vagitnosti obumovlenim spadkovimi formami trombofiliji [Analysis of premorbid background, obstetric, somatic and hereditary anamnesis in pregnant women with miscarriage due to hereditary forms of thrombophilia]. *Scientific Collection «InterConf+»*, 20 (105), 290-298 [in Ukrainian].
14. Shatalov, A.E., & Petrov, Yu. A. (2019) Thrombophilia as factor of miscarriage. *The Journal of scientific articles “Health and Education Millennium”*, 21 (4), 63-67 [in English].
15. Tursynbaeva, Sh. A., & Medved, V. I., & Tyan, I.I. & Bajmurzaeva, L.G. (2024) Osobennosti vedeniya beremennosti s trombofiliej: klinicheskij sluchaj [Peculiarities of management of pregnancy with thrombophilia: a clinical case study]. *Reproduktivnaya medicina (Centralnaya Aziya) – Reproductive Medicine (Central Asia)*, 3, 101-106 [in Russian].
16. Yushchenko, M. I., & Duka, Yu. M. (2023) Ocinka genetichnoyi shilnosti do placenta-asocijovanih uskladnen u vagitnih z retrohorialnimi gematomami [Assessment of genetic predisposition to placenta-associated complications in pregnant women with retrochorionic hematomas]. *Ukrayinskij zhurnal Perinatologiya ta Pediatriya – Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 1 (93), 12-18 [in Ukrainian].