

УДК 612.63.025.2:[618.333+618.39-021.3]-092-084:575.113

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5\(51\)-3048-3066](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5(51)-3048-3066)

Панов Володимир Віталійович очний аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

Дука Юлія Михайлівна доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, доцент, м. Дніпро, <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНІ НАПРЯМКИ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ РАННІХ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ТА НОСІЙСТВОМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1 (675 5G/4G)

Анотація. Стаття присвячена патогенетичному обґрунтуванню вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гена PAI-1. До когорти дослідження відібрано 115 жінок із втратою вагітності до 12 тижнів гестації віком від 20 до 43 років. 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 гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G), II – 53 жінки із гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III – 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). Доведено, що 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. Рівень PAI-1 у сироватці крові пацієнток із невиношуванням вагітності в середньому становив $4,44 \pm 0,24$, $121,36 \pm 3,71$ та $139,26 \pm 4,62$ відповідно по групах ($p_F < 0,001$, $p_{1:2} < 0,001$, $p_{1:3} < 0,001$, $p_{2:3} = 0,003$ за критерієм Дункана). Рівень PAI-1 напряму корелював із наявністю поліморфізму гена PAI-1 ($r_s = 0,736$, $p < 0,0001$), асоціювався із перериванням вагітності до 12 тижнів ($r_s = 0,244$, $p = 0,021$). Рівні статистичної значущості відмінностей між групами та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) виявлені серед показників протромбінового індексу (ПТІ), активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) та фібриногену. Підвищений рівень ПТІ асоціювався із затримкою росту плода – $r_s = 0,189$ ($p = 0,043$) та преєклампсією в анамнезі – $r_s = 0,159$ ($p = 0,089$). Встановлені асоціації між

збільшенням ПТІ і поліморфізмом гена PAI-1 – $r_v=0,273$ ($p=0,014$). На підставі комплексної оцінки показників системи гемостазу та змін в обміні ліпідів виявлений прямий зв'язок між поліморфізмами гена PAI-1 і рівнем холестерину (ХС) – $r_s=0,217$, $p=0,020$; та його фракцією ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – $r_s=0,279$, $p=0,003$. Метод вторинної профілактики ранніх втрат вагітності мав на меті покращення показників внутрішньоматкової гемодинаміки та корекції проявів ендотеліальної дисфункції, яка спричинена змінами у ліпідному обміні. Комплексне призначення сулодексиду та езетімібу на прегравідарному етапі призводить до зниження проявів дисфункції ендотелію та сприяє нормалізації продукції PAI-1 на рівні транскрипції його генотипу.

Ключові слова: вагітність, невиношування вагітності, генетичні поліморфізми, тромбофілія, ранні терміни гестації, гестаційна ендотеліопатія, дисліпідемія, прегравідарна підготовка, вторинна профілактика.

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>.

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>.

PATHOGENETICALLY SUBSTANTIATED DIRECTIONS OF SECONDARY PREVENTION OF EARLY REPRODUCTIVE LOSSES IN WOMEN WITH MISCARRIAGE AND CARRIER OF PAI-1 GENE POLYMORPHISM (675 5G/4G)

Abstract. The article is devoted to the pathogenetic substantiation of secondary prevention of early reproductive losses in women with PAI-1 gene polymorphism. The study cohort included 115 women with pregnancy loss up to 12 weeks of gestation aged 20 to 43 years. Patients were followed up at the gynaecological departments of the Regional Medical Centre for Family Health in Dnipro. Patients were divided into 3 clinical groups: Group I consisted of 20 patients with a wild-type polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>5G), Group II - 53 women with a heterozygous polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>4G), and Group III - 42 women with a homozygous pathological polymorphism 675 4G>4G. The mean age of women in the observation groups was 32.5 ± 0.9 (95% CI: 30.6 - 34.4) years, 33.9 ± 0.7 (95% CI: 32.5 - 35.3) and 33.6 ± 0.7 (95% CI: 32.2 - 35.0) years, respectively, in the groups without significant differences between them ($p_F=0.525$ by ANOVA). It was proved 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. The level of PAI-1 in the serum of patients with miscarriage averaged 4.44 ± 0.24 , 121.36 ± 3.71 and 139.26 ± 4.62 , respectively, by group ($pF < 0.001$, $p_{1:2} < 0.001$, $p_{1:3} < 0.001$, $p_{2:3} = 0.003$ by Duncan's criterion). The level of PAI-1 directly correlated with the presence of the PAI-1 gene polymorphism ($rs = 0.736$, $p < 0.0001$), and was associated with termination of pregnancy before 12 weeks ($rs = 0.244$, $p = 0.021$). The levels of statistical significance of differences between groups and between pairs of groups ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) were found among prothrombin index (PTI), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen. Elevated PTI was associated with fetal growth retardation - $rs = 0.189$ ($p = 0.043$) and pre-eclampsia in history - $rs = 0.159$ ($p = 0.089$). Associations were found between increased PTI and PAI-1 gene polymorphism - $rv = 0.273$ ($p = 0.014$).

Based on a comprehensive assessment of haemostatic parameters and changes in lipid metabolism, a direct relationship was found between PAI-1 gene polymorphisms and cholesterol (CHO) levels - $rs = 0.217$, $p = 0.020$; and its low-density lipoprotein fraction (LDL-C) - $rs = 0.279$, $p = 0.003$. The method of secondary prevention of early pregnancy loss was aimed at improving intrauterine haemodynamics and correcting the manifestations of endothelial dysfunction caused by changes in lipid metabolism. The complex administration of sulodexide and ezetimibe at the pregravidar stage leads to a decrease in endothelial dysfunction and promotes normalisation of PAI-1 production at the level of its genotype transcription.

Keywords: pregnancy, miscarriage, genetic polymorphisms, thrombophilia, early terms of gestation, endothelial dysfunction, pregravid preparation, anticoagulant therapy.

Постановка проблеми. Реалізація репродуктивної функції є однією з головних складових якості життя жінок. Незважаючи на значні успіхи в терапії безпліддя і профілактиці репродуктивних втрат, ці проблеми все ще залишаються актуальними. Важливим залишається питання своєчасної діагностики різних патологічних процесів для визначення тактики підготовки жінок до вагітності [1, 2, 3].

Нині досліджень, присвячених впливу тромбофілії на перебіг вагітності, величезна кількість. Це вказує на актуальність проблеми, розв'язання якої дасть змогу уникнути безлічі ускладнень в акушерстві та репродуктології. Проте все ж існує безліч «білих плям». По-перше, не можна відкидати той факт, що жінки з несприятливими наслідками вагітності потенційно можуть бути носіями генів тромбофілії. Однак, які саме тромбофілії причетні до тих чи інших ускладнень, залишається неясним. По-друге, невідомий внесок гемостазу плода у згортальну систему матері. І нарешті, по-третє, у багатьох дослідженнях у критеріях включення не враховано супутньої патології:

гінекологічні порушення, спадковість, гормональний статус, причому не тільки репродуктивної системи, а й функції щитоподібної залози, гіпоталамо-гіпофізарної системи тощо. Проблеми безпліддя і невиношування вимагають проведення великих рандомізованих досліджень за участю лікарів різних спеціальностей, розробки чітких міжнародних визначень, використання єдиного протоколу коагулологічних досліджень і, як підсумок, формування клінічних рекомендацій [2, 5, 6, 7, 8].

Здійснюються різні спроби оптимізації як діагностичних, так і терапевтичних підходів. Особлива увага спрямована на виділення груп ризику і забезпечення максимально ефективної підготовки до вагітності, беручи до уваги можливі фактори ризику несприятливих наслідків. Адекватна діагностика фонової патології та застосування доведено ефективних методів прегравідарної підготовки здатні забезпечити значне поліпшення результатів вагітності. Особливості функціонування судинної системи здатні позначитися як на житті жінки в цілому, так і на результатах вагітності [2, 4, 9, 10, 11].

Дисфункція ендотелію - складова частина патогенезу безлічі нозологій (цукровий діабет, хронічна венозна хвороба, гіпертонічна хвороба, аутоімунна патологія та ін.). Відновлення порушення роботи ендотелію судин і, як наслідок, профілактика ймовірних судинних ускладнень - одна з нових цілей у превентивному підході до вагітності [2, 7, 11].

Саме тому, з огляду на сучасну тенденцію до превентивних підходів в акушерстві, особливо при плануванні вагітності після виникнення репродуктивних втрат, питання прегравідарної підготовки та вторинної профілактики репродуктивних невдач повинні включати оцінку наявності станів, що супроводжуються дисфункцією ендотелію та бути спрямовані на пошуки ефективної корекції цієї патології.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Yang W. та співавтори у 2019 році опублікували результати вивчення зв'язку між резистентністю кровотоку в маткових артеріях (МА) і звичним невиношуванням вагітності (ЗНВ), визначали потенційні фактори, що впливають на нього [12]. Було проведене ретроспективне дослідження у 870 пацієнток із ЗНВ і 237 пацієнток без нього, які відвідували клініку з січня 2014 року по лютий 2018 року. Усі учасниці пройшли комплексне обстеження і сканувалися за допомогою трансвагінальної доплерографії в середині лютеїнової фази для вимірювання пульсаційного індексу (PI), індексу резистентності (RI) та систолічного/діастолічного відношення (S/D) лівої і правої головних МА. Середні значення PI, RI і S/D для МА були значно вищими у пацієнток зі ЗНВ, ніж у пацієнток без нього ($p < 0,001$). Коли суб'єкти були згруповані відповідно до різної етіології ЗНВ, значно вищі індекси МА було виявлено в пацієнток із антифосфоліпідним синдромом ($p < 0,001$), аутоімунними захворюваннями ($p < 0,001$), ендокринологічними порушеннями ($p < 0,05$), тромбофілією ($p < 0,001$), аномаліями матки ($p < 0,01$) та нез'ясованими

($p < 0,001$). Не було виявлено відмінностей між пацієнтками з хромосомними аномаліями і кровотоком у маткових артеріях ($p > 0,05$). У пацієнток зі ЗНВ середні значення PI, RI і S/D не показують відмінностей між групами ($p > 0,05$). Аналогічні результати спостерігалися за віком і кількістю мимовільних абортів ($p > 0,05$). Доведено, що порушення перфузії крові в маткових артеріях може бути основною патологією ЗНВ і може використовуватися як незалежний фактор ризику переривання вагітності.

Kang X. і співавтори проводили оцінку відмінностей у параметрах кровотоку в МА та результатах вагітності, якщо такі були. Визначали вплив низьких доз аспіріну на показники кровотоку в МА у пацієнток зі звичним викиднем. У це обсерваційне дослідження було включено 353 китайські жінки з історією звичної втрати вагітності та 85 жінок без історії звичної втрати вагітності (контрольна група) з лікарні Ren Ji. Всі пацієнтки були проскановані трансвагінально за допомогою трансвагінальної доплерографії через 6-8 днів після овуляції для вимірювання PI, RI і S/D лівої і правої головних МА. Низька доза аспіріну в дозі 50 мг/день вводилася перорально пацієнткам зі ЗНВ протягом 2 місяців, а потім вимірювалися показники кровотоку. Середні значення PI і S/D МА у групі зі ЗНВ були значно вищими, ніж у контрольній групі. Хоча це і не було статистично значущим, RI був вищим у групі зі ЗНВ, ніж у контрольній групі. Більш того, PI і S/D збільшувалися в міру збільшення кількості втрат вагітності. Значне поліпшення PI і S/D спостерігалось у пацієнток із 4 або більше послідовними абортами. Після прийому низьких доз аспіріну пацієнтки зі ЗНВ показали досить значне зниження PI і S/D. Таким чином, було доведено, що кровотік у матці знижується під час лютеїнової фази у пацієнток зі звичним викиднем, тоді як на тлі приймання низьких доз аспіріну відмічалось оборотне збільшення кровотоку в матці, що свідчить про терапевтичну цінність корекції ацетилсаліциловою кислотою [13].

А.Г. Ящуком і співавт. у 2019 р. було проведено дослідження за участю 11 пацієнток. В анамнезі в кожній з жінок було відзначено 2 і більше мимовільних викиднів, а також під час обстеження виявлено порушення перфузії в МА. Пацієнток розділили на 2 групи за ознакою товщини ендометрія: 1-ша група: товщина ендометрія менше ніж 7 мм, 2-га - більше ніж 7 мм. Сулодексид призначали перорально по 250 ЛЄ 2 рази на день з 5-го дня менструального циклу до 7-го дня лютеїнової фази. Тривалість прийому протягом трьох менструальних циклів. Результати лікування сулодексидом показали значний ефект: у першій групі кровотік нормалізувався в 94,0% пацієнток, у другій групі - у 97,7% жінок [14]. Однак результати дослідження продемонстрували не тільки позитивний вплив на матковий кровообіг, але в кількох пацієнток (з товщиною ендометрія понад 7 мм) спостерігалось зростання товщини ендометрія з 9,1 мм до 10,1 мм [14], що може бути пов'язано з ангіопротекторною та антиоксидантною дією препарату.

У низці досліджень робилися спроби застосування препарату сулодексид для розв'язання проблеми безпліддя. І.В. Куртов і співавт. у 2020 р. звернули увагу на надлишок у низки пацієнтів із безпліддям інгібітора активатора плазміногену (РАІ) 1-го типу і вирішили перевірити дію сулодексиду на рівень РАІ-1. Описано клінічний випадок пацієнтки 29 років, у якої було відмічено рівень цього ферменту 88 нг/мл, референтні значення рентні значення 7-43 нг/мл. Пацієнтці призначили сулодексид у природному циклі з 1-го дня циклу перорально по 250 ЛЕ 2 рази на день, вранці та ввечері, щодня протягом 40 днів. Рівень РАІ-1 при контролі через 40 днів знизився на 34,8%. Було вирішено продовжити прийом препарату, у результаті у 2-му циклі від початку дослідження настала вагітність. Приймання препарату було припинено, вагітність протікала без ускладнень. Пологи відбулися самостійно в терміні гестації 39 тижнів з народженням дитини з оцінкою 8-9 балів за шкалою Апгар [15]. Результати дослідження І.В. Куртова та співавт. Свідчать про позитивний ефект прийому сулодексиду як можливий варіант вирішення проблеми безпліддя в тих випадках, коли причиною є підвищення РАІ-1.

Були опубліковані дослідження, де препарат застосовували у вагітних з аутоімунним гіпертиреозом на тлі гіпергомоцистеїнемії. У 2017 р. А. Ю. Щербаков і Т.А. Мелікова проводили дослідження у цієї групи пацієнтів. Досліджувані жінки були розділені на 2 групи. Перша група складалася з 34 вагітних з аутоімунним гіпертиреозом, ускладненим гіпергомоцистеїнемією, друга група (контрольна) - з 29 соматично здорових вагітних жінок. У першій групі сулодексид призначали за такою схемою: протягом 20 днів препарат вводили в/м у дозуванні 600 ЛЕ, далі протягом 30 днів перорально по 250 ЛЕ 2 рази вранці та ввечері. У результаті лікування показники системи гемостазу та рівня гомоцистеїну нормалізувалися в пацієнтів першої групи: до лікування рівень гомоцистеїну в середньому становив $34,20 \pm 5,03$ мкмоль/л, після терапії відзначено зниження його рівня до $15,40 \pm 0,32$ мкмоль/л [16]. Однак у дослідженні відсутні дані про стан новонароджених від жінок, які приймали цей препарат під час вагітності в даному дослідженні, що не дає змоги зробити висновок щодо можливості та ефективності застосування препарату в цієї групи пацієнтів.

Додатково Т.А. Меліковою у 2017 році вивчено клінічну ефективність природного антикоагулянту сулодексиду при порушеннях у системі гемостазу у вагітних із загрозою передчасних пологів. Обстежено 57 вагітних із загрозою передчасних пологів. У 31 жінки в комплексі лікування застосовували сулодексид, у 26 - гепарин, у 20 - фізіологічний перебіг гестації. Проведено загальноклінічне обстеження вагітних, оцінено стан системи гемостазу до комплексного лікування. У пацієток із загрозою передчасних пологів суттєвими є зміни в системі гемостазу, що проявляються гіперагрегацією тромбоцитів та гіперкоагуляцією в плазмовій ланці гемостазу, а також появою маркерів активації внутрішньосудинного згортання крові. Застосування

природного антикоагулянту сулодексиду у вагітних забезпечувало високий антитромботичний потенціал і помірну антикоагуляційну активність, сприяло нормалізації реологічних властивостей крові шляхом впливу на всі ланки гемостазу, покращенню перебігу гестаційного періоду та функціонального стану плода [17].

Сулодексид показав свою ефективність при застосуванні з метою профілактики прееклампсії у вагітних з різною соматичною патологією. Препарат у клінічних рекомендаціях для лікування і профілактики прееклампсії відсутній, але під час дослідження І.В. Кузнєцова і співавт. показав високу ефективність. Препарат входив до складу комплексної терапії, призначене дозування сулодексиду аналогічне зазначеному вище дослідженню за аутоімунного гіпертиреозу [18]. Сулодексид застосовують у програмах допоміжної репродуктивної технології (ДРТ). ДРТ супроводжується високим гормональним навантаженням, у процесі суперовуляції, що призводить до високого ризику тромбоемболічних ускладнень. Застосування даного препарату при ДРТ є профілактичним [18].

У 2020 Yan-yan TAO з групою вчених досліджували захисну дію та молекулярні механізми впливу сулодексиду на пошкодження функції ендотеліальних клітин пупочної вени людини, індуковане сироваткою вагітних при прееклампсії (ПЕ). Для спостереження за захисною дією сулодексиду на пошкодження функції ендотелію, індуковане патологічною сироваткою, використовували матригельні методи. Рівень секреції sFLT-1 та PlGF у визначали за допомогою методу ELISA. Порівняно з контрольною групою, висока концентрація сулодексиду пригнічувала проліферацію ендотеліальних клітин. Препарат значно підвищував активність капілярноподібних структур та активував ангіогенез. Прееклампсія пригнічувала ангіогенез, в той час, як сулодексид захищав ендотеліальні клітини від пошкодження. Сулодексид сприяв зниженню секреції sFLT-1 та підвищенню PlGF. Був зроблений висновок, що сулодексид може захищати ендотеліальні клітини від ендотеліальної дисфункції, що індукована прееклампсією завдяки регуляції балансу секреції sFLT-1 / PlGF [19].

За результатами дисертаційної роботи Ющенко М.І. в 2024 році доведено, що наявність поліморфізмів гена PAI-1 впливає на виникнення ранніх втрат вагітності в I триместрі та на етапі передімплантаційних втрат. Цей факт потребує подальших досліджень [10].

Мета статті – розробити патогенетично обґрунтований метод вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гену PAI-1.

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 (χ^2) та двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між категоріальними ознаками оцінено за коефіцієнтом кореляції Крамера (gv), для кількісних ознак і змішаних випадків – за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs). 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 пацієнток 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, ожиріння.

Згідно поставленій меті роботи, усі відібрані пацієнтки ($n=115$) були розділені на 3 групи: I клінічну групу склали 20 пацієнток із наявністю

поліморфізму гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G), II групи – 53 жінки із гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III групи – 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 пацієнток 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 χ^2) [11, 19].

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 χ^2).

Вагітність напустила самотійно за термін в середньому від 1 до 6 самотійних 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%) пацієнток в I, II та III групах вагітність настала за ДРТ. Проте лише в I 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 I 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 експресії PAI-1 в крові, внаслідок існуючих поліморфізмів, який призводить до підвищеного ризику безпліддя, яке розцінюється саме як ідіопатичне.

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 [11, 19].

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 ($p_{\chi^2}=0,294$).

Для жінок із поліморфізмами PAI-1 675 5G>4G та 675 4G>4G були характерні втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно із пацієнтками з гомозиготним поліморфізмом за диким типом: переривання за типом викидня, що не відбувся ($p_{1:2}=0,081$ та $p_{1:3}=0,006$ за χ^2) або діагностування анембріонії ($p_{1:3}=0,059$ за χ^2). Це пояснював саме факт впливу цих поліморфізмів на процеси інвазії трофобласту.

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

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.

Статистичний аналіз не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природніх антикоагулянтів (антитромбіну, протеїну S та протеїну C). Але, при оцінці активності природніх антикоагулянтів було встановлено, що у жінок I клінічної групи в жодному випадку не спостерігалось зниження активності протеїну C та антитромбіну. Мало місце зниження активності протеїну S у 7 (35%) пацієнток, з яких в одному випадку мова йшла про рівень активності протеїну S 10%. Серед пацієнток 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 C 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%. Для пацієнток III клінічної групи були притаманні зниження показників активності обох протеїнів. Рівень активності протеїну C 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 [11, 19].

Саме співставний коефіцієнту варіації (C) у жінок трьох клінічних груп для рівнів протеїну S – 43%, 47,0% та 44,3% відповідно по групах – не сприяв виявленню достовірних відмінностей.

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.

При дослідженні рівня PAI-1 у сироватці крові пацієнток із невиношуванням вагітності встановлено, що: рівень PAI-1 коливався від 2,76 до 6,32, 97,85 до 189,55 та 62,80 до 192,45 нг/мл і в середньому становив $4,44 \pm 0,24$, $121,36 \pm 3,71$ та $139,26 \pm 4,62$ відповідно по групах ($p_F < 0,001$, $p_{1:2} < 0,001$, $p_{1:3} < 0,001$, $p_{2:3} = 0,003$ за критерієм Дункана).

Рівень PAI-1 напряду корелював із наявністю поліморфізму гена PAI-1 ($r_s = 0,736$, $p < 0,0001$), асоціювався із перериванням вагітності до 12 тижнів ($r_s = 0,244$, $p = 0,021$) [19].

Показники гемостазіограми при дослідженні не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію. Забір крові проводився після переривання вагітності.

Рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом ANOVA (p_F) або Краскела-Уолліса (p_H) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критеріями Дункана або Данна виявлені серед показників протромбінового індексу (ПТІ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) та фібриногену.

ПТІ у жінок коливався від 99,8 до 122,2%, 71 до 197,2% і від 61 до 140,1%, відповідно по групах, та в середньому складав $102,0 \pm 2,0\%$, $108,1 \pm 2,7\%$ та $102,7 \pm 2,6\%$ ($p_{\chi^2} = 0,014$; $p_{1:2} = 0,056$, $p_{1:3} = 1,00$ та $p_{2:3} = 0,021$ за FET і χ^2). Збільшення ПТІ спостерігалось у 9 (17,0%) та 1 (2,4%) жінки II та III клінічних груп та в жодному випадку в I групі.

АЧТЧ в середньому становило $26,2 \pm 0,4$ с, $27,6 \pm 0,6$ с та $28,3 \pm 0,6$ с в I, II та III клінічній групі ($p_{\chi^2} = 0,014$; $p_{1:2} = 0,131$, $p_{1:3} = 0,031$ та $p_{2:3} = 0,444$ за FET і χ^2).

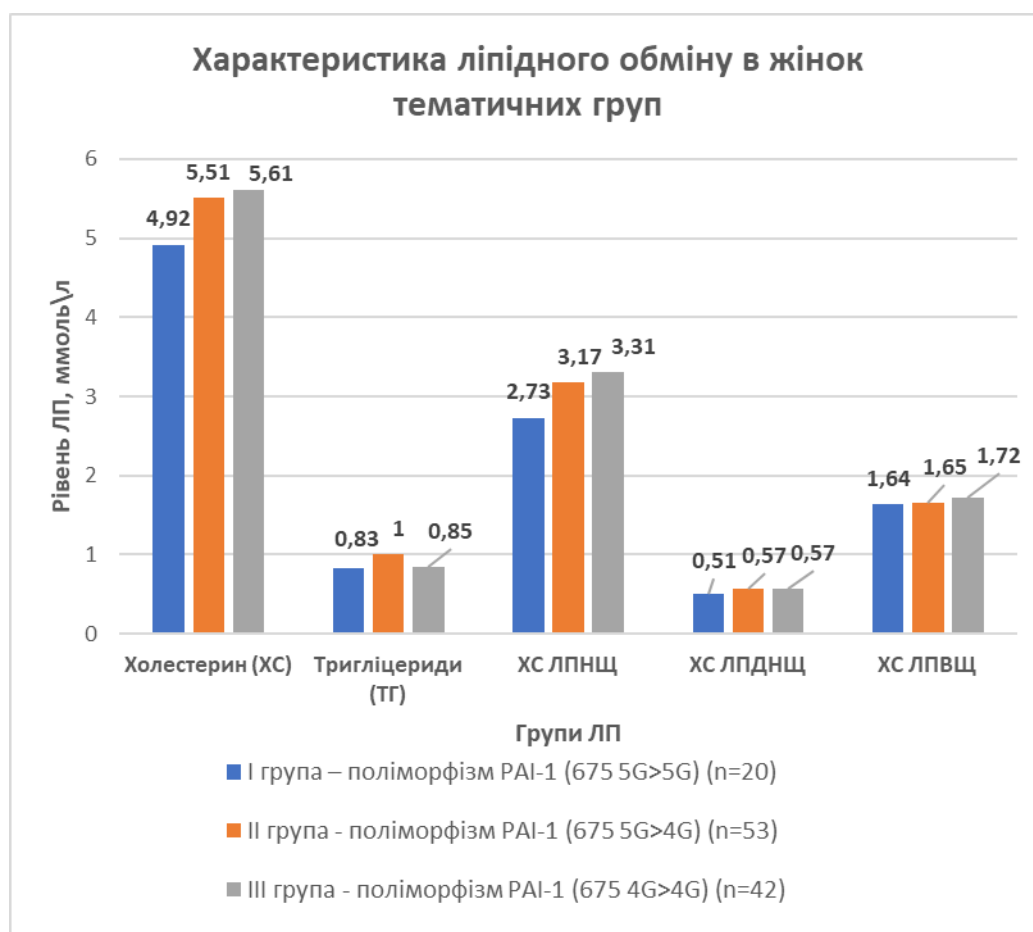
Рівень фібриногену (г/л) у жінок тематичних груп становив 3,23 [3,01; 3,42], 2,81 [2,57; 3,20] та 2,94 [2,64; 3,39] відповідно по групах ($p_H = 0,011$, $p_{1:2} = 0,011$, $p_{1:3} = 0,031$, $p_{2:3} = 1,00$ за FET і χ^2). Зниження рівня фібриногену у сироватці крові мало асоціативний зв'язок із наявністю поліморфізму гена PAI-1 – $r_s = -0,185$ ($p = 0,048$).

Підвищений рівень МНВ мав позитивний кореляційний зв'язок із мимовільними абортами в анамнезі – $r_s = 0,228$ ($p = 0,014$). Підвищений рівень ПТІ асоціювався із затримкою росту плода (ЗРП) – $r_s = 0,189$ ($p = 0,043$) та преєклампсією в анамнезі – $r_s = 0,159$ ($p = 0,089$). Встановлені асоціації між збільшенням ПТІ понад норму і поліморфізмом гена PAI-1 – $r_v = 0,273$ ($p = 0,014$). Встановлений зворотній кореляційний зв'язок між скороченням протромбінового часу розведення і втратами вагітності до 12 тижнів – $r_s = -0,252$ ($p = 0,007$) та прямий із більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності – $r_s = 0,199$ ($p = 0,033$). Подовження АЧТЧ асоціювалося

із ранніми втратами вагітності (до 12 тижнів) – $r_s=0,176$ ($p=0,060$) та поліморфізмом гена PAI-1 – $r_s=0,164$ ($p=0,079$). Збільшення тромбінового часу розведення корелювало із втратами вагітності як в ранні (до 12 тижнів) – $r_s=0,190$ ($p=0,042$), так й в пізні терміни (після 12 тижнів) – $r_s=0,238$ ($p=0,010$) [19].

Враховуючи залежність регуляції продукції PAI-1 на рівні транскрипції генотипу PAI-1 ліпопротеїном(а) та ліпопротеїдами низької щільності (ХС ЛПНЦ), проводили оцінку ліпідного профілю у жінок тематичних груп, результати якої відображені в рисунку 1.

Гіперхолестеринемія виявлена у 7 (35,0%), 36 (67,9%) та 31 (73,8%) пацієнтки відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,009$, з них $p_{1:2}=0,011$, $p_{1:3}=0,003$ та $p_{2:3}=0,532$ за χ^2). Всі жінки з гіперхолестеринемією мали умовний ризик в усіх тематичних групах. Гіпертригліцеридемія виявлена в одному випадку (5,0%) в I та в 4 (7,5%) випадках у II клінічній групі.



При проведенному аналізі виявлені відмінності між групами за рівнем холестерину - $p_F=0,008$, $p_{1:2}=0,005$, $p_{1:3}=0,002$, $p_{2:3}=0,638$; ХС ЛПНЦ - $p_F=0,010$, $p_{1:2}=0,013$, $p_{1:3}=0,002$, $p_{2:3}=0,404$ (вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за ANOVA (p_F) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критерієм Дункана).

Аналіз отриманих даних виявив прямий зв'язок між поліморфізмами гена PAI-1 і рівнем ХС ($rs=0,217$, $p=0,020$) та його фракцією ХС ЛПНЩ ($rs=0,279$, $p=0,003$).

Рівень загального ХС мав прямий кореляційний зв'язок із віком обстежуваних жінок ($rs=0,179$, $p=0,053$) та пізніми репродуктивними втратами (12-22 тижні) ($rs=0,179$, $p=0,053$); зворотній зв'язок спостерігався між терміном, в якому вагітність перервалася, та рівнем ХС ($rs=-0,194$, $p=0,037$).

Рівень ТГ прямо корелював із шляхом досягнення вагітності (природньо або із застосуванням ДРТ) ($rs=0,226$, $p=0,015$).

При аналізі показників рівня ХС ЛПВЩ виявлено зворотній кореляційний зв'язок з терміном вагітності, в якому вона перервалася ($rs=-0,183$, $p=0,050$).

Аналізуючи показники ХС ЛПНЩ виявлені прямі кореляційні зв'язки з певними анамнестичними показниками: із віком обстежуваних пацієнток ($rs=0,219$, $p=0,018$) та пізніми репродуктивними втратами (12-22 тижні) ($rs=0,205$, $p=0,028$).

Рівень ХС ЛПДНЩ також прямо корелював із віком досліджуваних жінок ($rs=0,184$, $p=0,050$) та шляхом настання вагітності ($rs=0,228$, $p=0,014$).

Таким чином, отримані при аналізі асоціативні зв'язки між анамнестичними даними, типом поліморфізму гена PAI-1 та показниками ліпідного обміну свідчили на користь думки про те, що модифіковані ліпопротеїди, особливо окислені ХС ЛПНЩ та окиснені ХС ЛПДНЩ, а при достатній концентрації навіть нативні ЛПНЩ, можуть відігравати роль основного патогенетичного механізму виникнення ендотеліальної дисфункції. Додатковий вплив рівнів ХС ЛПНЩ на регуляцію рівню PAI-1 у пацієнток із різними поліморфізмами гена PAI-1 сприяє порушенню імплантації, перешкоджає повноцінній інвазії трофобласта та процесам неоангіогенезу.

Таким чином, ми мали основні два спрямування в розробці вторинної профілактики ранніх втрат вагітності: покращення показників внутрішньоматкової гемодинаміки (неадекватна перфузія маткової артерії та її гілок може відігравати ключову роль у патогенезі ЗНВ) та корекції проявів ендотеліальної дисфункції, яка спричинена змінами у ліпідному обміні.

Найбільш перспективним засобом для корекції ендотеліальної дисфункції ми вважали сулодексид, в основі дії якого лежать три найважливіші механізми: антитромботичний, протизапальний і протективний щодо ендотелію. Антитромботичний ефект сулодексиду спрямований на зниження генерації тромбіну завдяки антипротеазній активності як антитромбіну, так і гепаринукофактора II [20, 21]. Сулодексид прискорює спонтанний фібриноліз згустку, що утворився, шляхом підвищення тканинного активатора плазміногену і зниження інгібітора активатора плазміногену (PAI-1), також він здатний знижувати агрегацію тромбоцитів [20, 21].

Відомо, що поверхня просвіту судини вистелена глікокаліксом, який складається з багатого на вуглеводи шару протеогліканів, гіалуронової кислоти, глікопротеїнів та адсорбованих білків плазми. Глікокалікс виконує кілька функцій, зокрема контролює судинний тонус і регулює проникність, інгібує активність комплементу та взаємодіє з лейкоцитами і тромбоцитами [22, 23, 24]. Головною з його функцій є підтримання току крові за допомогою забезпечення антитромботичного та профібринолітичного ефекту. Ключовою ланкою в цьому процесі є антитромбін, який пов'язаний з гепарансульфатними протеогліканами і взаємодіє з факторами згортання. Гепарин, сульфатований глікозаміноглікан, чинить множинні сприятливі ефекти на ендотелій завдяки захисту від активних форм кисню, пригніченню зв'язування лейкоцитів і придушення цитокінів. Гепарин також зв'язується безпосередньо з ендотелієм і відновлює глікокалікс.

За останні роки накопичилася достатня кількість робіт, що демонструють можливість і ефективність застосування препарату в акушерській практиці. Вивчення можливостей профілактики ускладнень з боку плода у жінок з гестаційною артеріальною гіпертензією [13, 14] показало, що включення сулодексиду в комплекс лікування зменшувало відносний ризик розвитку ФПН на 63% [25, 26]. Є позитивний досвід застосування препарату з метою лікування та профілактики судинних ускладнень у пацієнток із ЦД І типу в II і III триместрах вагітності.

Пацієнткам з підвищеним рівнем РАІ-1 призначали сулодексид перорально по 250 ЛЄ 2 рази на день з 5-го дня менструального циклу до моменту початку менструальної кровотечі. Тривалість прийому протягом трьох менструальних циклів сприяла покращенню показників маткового кровообігу, а також, збільшенню товщини ендометрію з $7,1 \pm 1,8$ до $9,2 \pm 1,1$ мм, що може бути пов'язано з ангіопротекторною та антиоксидантною дією препарату.

У зв'язку із підвищенням рівнів ХС та ХС ЛПНЩ було прийняте рішення про використання на етапі прегравідарної підготовки езетимібу.

Езетиміб - це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів. Езетиміб є перорально активним та має механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних препаратів (наприклад статинів, секвестрантів жовчних кислот (смоли), кислотних похідних фібрів та рослинних станолів). Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування ХС та фітостеролів у кишечнику.

Езетиміб призначали по 10 мг на день, так як він пригнічує абсорбцію холестерину без впливу на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот та прогестерону, що у випадку жінок із невиношуванням вагітності є дуже важливим. Ми вважали недоцільним застосування у наших пацієнтів статинів, тому був обраний саме езетиміб.

Нормалізація показників обміну ліпідів на вищезазначеній терапії наступала протягом 3 місяців.

Комплексне призначення сулодексиду та езетимібу призводило до нормалізації показників доплерометрії маткових артерій вже на другому місяці прийому терапії та призводило до поліпшення показників ендометрія на третьому місяці терапії.

Саме тому ми вважаємо, що призначення на прегравідарному етапі сулодексиду видається перспективним напрямком у плані мінімізації ускладнень вагітності та поліпшення її результатів.

Висновки.

1. 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.

2. Дисфункція ендотелію є ключовою ланкою патогенезу багатьох патологічних процесів, здатних впливати на результати вагітності та якість життя жінок.

3. Підвищенні рівні ХС ЛПНЩ впливають на зростання вироблення PAI-1 у пацієнток із різними поліморфізмами цього гена, що призводить до порушення імплантації, відбування неповноцінної інвазії трофобласта та завдає шкоди процесам неоангіогенезу.

4. Своєчасна діагностика патології, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією, і призначення на прегравідарному етапі сулодексиду видається перспективним напрямком у плані мінімізації ускладнень вагітності та поліпшення її результатів, завдяки його відновлювальній дії на ендотелій, протизапальним і антитромботичним властивостям.

5. Додаткове призначення езетимібу на прегравідарному етапі додатково сприяє нормалізації продукції PAI-1 на рівні транскрипції його генотипу.

Література:

1. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study / G. T. Gerotziakas, P. Van Dreden, E. Mathieu d'Argent, E. Lefkou, M. Grusse, M. Comtet et al. // *Thromb. J.* – 2017. – Vol. 15, No 9. – P. 1-11.
2. Дука Ю. М. Патогенетичне обґрунтування діагностики, лікувальної тактики та профілактики виникнення системних порушень у вагітних жінок із надмірною масою тіла: дис. ...доктора мед. наук: 14.01.01 / Дука Юлія Михайлівна. – Київ: Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л.Шупика, 2016, 339 с.
3. 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.
4. 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
5. 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.

6. Дука Ю. М. Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок з невиношуванням вагітності залежно від маси тіла / Ю. М. Дука // Здоров'я жінки. – 2017. – № 8. – С. 74-80.
7. Лоскутова Т. О. Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляція артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода / Т. О. Лоскутова // Патологія. – 2018. – Т. 15, №1. – С. 29-33. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.1.127709
8. 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>
9. 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. DOI:10.51582/interconf.19-20.04.2022.029
10. Ющенко М. І. Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами / М. І. Ющенко, Ю. М. Дука // Укр. журн. Перинатологія та педіатрія. – 2023. – №1 (Т.93). – С. 12-18. DOI: 10.15574/PP.2023.93.12
11. Дука Ю. М. Характеристика активності природних антикоагулянтів у жінок із невиношуванням вагітності залежно від виявленого поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G) / Ю. М. Дука, В. В. Панов // Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина») – 2025. – №1. – С. 2152-2165. DOI: 0.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165
12. Characteristics of midluteal phase uterine artery hemodynamics in patients with recurrent pregnancy loss / W. Yang, Z. Wu, M. Yu, X. Peng, W. Lu, W. Feng, X. Kang // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2019. – Vol. 45, No 7. – P.1230-1235. DOI: 10.1111/jog.13944.
13. Effect of low-dose aspirin on midluteal phase uterine artery blood flow in patients with recurrent pregnancy loss / X. Kang, T. Wang, L. He, H. Xu, Z. Liu, A. J. Zhao J Ultrasound Med. 2016;35(12):2583–2587. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.01020>.
14. The use of sulodexide to improve intrauterine hemodynamics in patients with miscarriage / A. G. Yaschuk, A. V. Maslennikov, I. B. Fatkullina, I. R. Rakhmatullina, E. A. Berg, Berg P. A. // Akusherstvo i Ginekologiya. – 2019. – No 10. – P. 172-178. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.10>.
15. A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin / A. M. Kurtov, E. S. Osadchuk, A. I. Fatenkova, I. L. Davydkin // Gynecology. – 2020. – Vol. 22, No 4. – P. 72-74.
16. Shcherbakov A.Yu. Monitoring the effectiveness of the use of natural anticoagulant sulodexide in pregnant women with autoimmune hyperthyroidism on the background of hyperhomocysteinemia / A. Yu. Shcherbakov, T. A. Melikova // Pathologia. –2017. – No 14. – P. 57-61.
17. Melikova T. A. Pathogenetic Substantiation of the Usability of the Natural Anticoagulant Sulodexide in a Combine Treatment of Pregnant Women with Premature Delivery/ T. A. Melikova// Journal of Education, Health and Sport. Online. – 31 May 2017. – Vol. 7, No. 5. – P. 715-722. DOI:10.5281/zenodo.819429
18. Kuznetsova I.V. Prevention and therapy of gestational complications associated with endothelial dysfunction / I. V. Kuznetsova // Medical Alphabet. – 2018. – No 22. – P. 23-30.
19. Панов В. В. Комплексне оцінювання системи гемостазу в жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі / В. В. Панов, Ю. М. Дука // Український журнал Здоров'я жінки. – 2024. – № 6, Т. 175. – С. 43-49. DOI:10.15574/HW.2024.6(175).4349

20. The protective effect of sulodexide on endothelial damage induced by pregnancy serum of preeclampsia / Y. Tao, G. Liang, W. Cai, X. Wang, X. Zhang, X. Niu, S. Chen // *Journal of Medical Postgraduates*. – 2020. – No. 12. – P. 802-807.

21. Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / G. M. Andreozzi, A. A. Bignamini, G. Davì, G. Palareti, J. Matuška, M. Holý, K. Pawlaczyk-Gabriel et al. // *Circulation*. – 2015. – No. 132. – P. 1891-1897. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016930.

22. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model / T. Li, X. Liu, Z. Zhao, L. Ni, C. Liu. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, No 2. – P. 91351. DOI: 10.18632/oncotarget.20518.

23. Sosińska-Zawierucha P., Maćkowiak B., Staniszewski R., Sumińska-Jasińska K., Maj M., Krasinski Z., Bręborowicz A. Sulodexide Slows Down the Senescence of Aortic Endothelial Cells Exposed to Serum from Patients with Peripheral Artery Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(6):2225–2232. <https://doi.org/10.1159/000488167>.

24. Giurdanella G., Lazzara F., Caporarello N., Lupo G., Anfuso C.D., Eandi C.M. et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol*. 2017; 142:145–154. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.06.130>.

25. Shosha E., Xu Z., Narayanan S.P., Lemtalsi T., Fouda A.Y., Rojas M. et al. Mechanisms of Diabetes-Induced Endothelial Cell Senescence: Role of Arginase 1. *Int JMol Sci*. 2018;19(4):1215. <https://doi.org/10.3390/ijms19041215>.

26. Gericke A., Suminska-Jasińska K., Bręborowicz A. Sulodexide reduces glucose induced senescence in human retinal endothelial cells. *Sci Rep*. 2021;11(1):11532. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90987>.

References:

1. Gerotziakas, G. T., & Van Dreden, P., & d'Argent E. M., & Lefkou, E., & Grusse, M., & Comtet M., & et al. (2017) Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study. *Thromb. J.*, 15 (9), 1-11. [in English].

2. Duka, Yu. M. (2016). Patohenetychne obhruntuvannia diahnozyky, likuvalnoi taktyky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu masoiu tila [Pathogenetic justification of diagnostics, medical tactics and prevention of emergence of system violations at pregnant women with excess body weight]. Doctor's thesis. Kiyiv: NUOZU Im. P. L. Shupika [in Ukrainian].

3. 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].

4. 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].

5. Linlu, Z., & Bracken, M. B., & DeWan, A. T., & Chen, S. (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].

6. Duka, Yu. M. (2017) Materinska trombofiliya yak prediktor viniknennya akusherskikh uskladnen ta perinatalnih vtrat u zhinok iz nevinoshuvannyam vagitnosti zalezho vid masi tila [Maternal thrombophilia as a predictor of viniknennya akusherskikh uskladnen and perinatalnih vtrat u zhinok iz nevinoshuvannyam vagitnosti zalezho vid masi tila]. *Zdorove zhenshchyny – Women's health*, 8, 74-80 [in Ukrainian].

7. Loskutova T. O. (2018). Polimorfizm geniv sistemi gemostazu, endotelialnoyi disfunkciyi ta regulyaciyi arterialnogo tisku u vagitnih iz preeklampsiiyeyu ta zatrimkoyu rozvitku ploda [Polymorphism of the genes of the hemostasis system, endothelial dysfunction and regulation of blood pressure in pregnant women with preeclampsia and fetal growth retardation]. *Patologiya – Pathology*, 15 (1), 29-33 [in Ukrainian].
8. Duka, Yu. M. (2018) Materinska trombofiliya yak prediktor viniknennya akusherskih uskladnen ta perinatalnih vtrat u zhinok iz nevinoshuvannyam vagitnosti zalezchno vid masi tila [Maternal thrombophilia as a predictor of viniknennya akusherskih uskladnen and perinatalnih vtrat u zhinok iz nevinoshuvannyam vagitnosti zalezchno vid masi tila]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive endocrinology*, 42, 68-74 [in Ukrainian].
9. Loskutova T. O. (2022) Analiz premorbidnogo fonu, akusherskogo, somatichnogo ta spadkovogo anamneziv u vagitnih iz nevinoshuvannyam vagitnosti obumovlenim spadkovimi formami trombofiliyi [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].
10. 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].
11. Duka, Yu. M., & Panov, V. V (2025). Kharakterystyka aktyvnosti pryrodnikh antykoahuliantiv u zhinok iz nevinoshuvannyam vahitnosti zalezchno vid vyjavlenoho polimorfizmu hena PAI-1 (675 5G/4G) [Characterisation of the activity of natural anticoagulants in women with miscarriage depending on the detected polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G/4G)]. *Perspektyvy ta innovatsii nauky – Prospects and innovations of science*, 1, C. 2152-2165. [in Ukrainian].
12. Yang, W., & Wu, Z., & Yu, M., & Peng, X., & Lu, W., & Feng, W., & Kang, X. (2019). Characteristics of midluteal phase uterine artery hemodynamics in patients with recurrent pregnancy loss. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 45 (7), 1230-1235. [in English].
13. Kang, X., & Wang, T., & He, L., & Xu, H., & Liu, Z., & Zhao A. J. (2016). Effect of low-dose aspirin on midluteal phase uterine artery blood flow in patients with recurrent pregnancy loss. *J. Ultrasound Med.* 35 (12), 2583-2587. [in English].
14. Yaschuk, A. G., & Maslennikov, A. V., & Fatkullina, I. B., & Rakhmatullina, I. R., & Berg, E. A., & Berg, P. A. (2019). The use of sulodexide to improve intrauterine hemodynamics in patients with miscarriage. *Obstetrics & Gynaecology*. 10, 172-178. [in English].
15. Kurtov, A. M., & Osadchuk, E. S., & Fatenkova, A. I., & Davydkin, I. L. (2020). A clinical case of sulodexide usage in infertility of unknown origin. 22 (4), 72-74. [in English].
16. Shcherbakov, A.Yu., & Melikova, T. A. (2017). Monitoring the effectiveness of the use of natural anticoagulant sulodexide in pregnant women with autoimmune hyperthyroidism on the background of hyperhomocysteinemia. *Pathologia.*, 14, 57-61. [in English].
17. Mielikova, T. A. (2017) Pathogenetic Substantiation of the Usability of the Natural Anticoagulant Sulodexide in a Combine Treatment of Pregnant Women with Premature Delivery. *Journal of Education, Health and Sport. Online*. 7 (5), 715-722. [in English].
18. Kuznetsova I.V. (2018). Prevention and therapy of gestational complications associated with endothelial dysfunction. *Medical Alphabet*. 22, 23-30 [in English].
19. Panov, V. V., & Duka, Yu. M. (2024.) Kompleksne otsiniuvannia systemy hemostazu v zhinok iz polimorfizmom hena PAI-1 ta vtratamy vahitnosti v pershomu tryemestri [Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PAI-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss]. *Ukrainian Journal of Zdorov'ya zhinky – Ukrainian Journal of Women's health*, 6 (175), 43-49 [in Ukrainian].

20. Tao, Y., & Liang, G., & Cai, W., & Wang, X., & Zhang, X., & Niu, X., & Chen, S. (2020). The protective effect of sulodexide on endothelial damage induced by pregnancy serum of preeclampsia. *Journal of Medical Postgraduates*. 12, 802-807 [in English].
21. Andreozzi, G. M., & Bignamini, A. A., & Davì, G., & Palareti, G., & Matuška, J., & Holý, M., & Pawlaczyk-Gabriel, K., & et al. (2015). Sulodexide for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. The Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) Study: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Circulation*. 132, 1891-1897. [in English].
22. Li, T., & Liu, X., & Zhao, Z., & Ni, L., & Liu, C. (2017). Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget*. 8 (2), 91351. [in English].
23. Sosińska-Zawierucha, P., & Maćkowiak, B., & Staniszewski, R., & Sumińska-Jasińska, K., & Maj, M., & Kasiński, Z., & et al. (2018). Sulodexide Slows Down the Senescence of Aortic Endothelial Cells Exposed to Serum from Patients with Peripheral Artery Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 45 (6), 2225–2232 [in English].
24. Giurdanella, G., & Lazzara, F., & Caporarello, N., & Lupo, G., & Anfuso, C. D., & Eandi, C. M., & et al. (2017). Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol*. 142, 145-154 [in English].
25. Shosha, E., & Xu, Z., & Narayanan, S.P., & Lemtalsi, T., & Fouda, A.Y., & Rojas, M., & et al. (2018). Mechanisms of Diabetes-Induced Endothelial Cell Senescence: Role of Arginase 1. *Int. J. Mol. Sci*. 19 (4), 1215 [in English].
26. Gericke, A., & Suminska-Jasińska, K., & Bręborowicz, A. (2021). Sulodexide reduces glucose induced senescence in human retinal endothelial cells. *Sci Rep*. 11 (1), 11532. [in English].