

УДК 618.333+618.39-021.3]-02-07:577.115:575.113

В.В. Панов, Ю.М. Дука

Аналіз асоціативних зв'язків показників ліпідного профілю в жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена PAI-1

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2025). 2(177): 4-10; doi: 10.15574/HW.2025.2(177).410

For citation: Panov VV, Duka YuM. (2025). Analysis of the association of lipid profile parameters in women with first trimester pregnancy loss depending on PAI-1 gene polymorphism. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(177): 4-10. doi: 10.15574/HW.2025.2(177).410

Мета – проаналізувати рівні показників обміну ліпідів як маркерів індукції запальної відповіді залежно від варіанта виявленого поліморфізму гена інгібітора активатора плазміногена-1 (PAI-1); вивчити асоціації між цими показниками, рівнем PAI-1 та ускладненнями акушерського анамнезу.

Матеріали і методи. Відібрано пацієнток (n=115), поділених на 3 групи згідно з типом поліморфізму: I клінічна група (n=20) – пацієнтки з поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G), II група (n=53) – жінки з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III група (n=42) – жінки з гомозиготним патологічним поліморфізмом PAI-1 (675 4G>4G). Використано бібліосемантичний аналіз; оцінено анамнестичні дані; використано полімеразну ланцюгову реакцію для визначення поліморфізмів генів тромбофілії; імуноферментний аналіз для визначення рівня PAI-1 у сироватці крові; ферментативно-колориметричний метод для визначення рівнів загального холестерину та його фракцій, тригліцеридів.

Результати. Середній вік жінок тематичних груп був зіставним і становив 32,5±0,9, 33,9±0,7 і 33,6±0,7 року, відповідно за групами. Дослідження асоціативних зв'язків концентрації PAI-1 у плазмі крові, поліморфізмів гена PAI-1 і показників ліпідного профілю в тематичних вагітних підтвердило достовірні кореляції між ними. Встановлено, що підвищені рівні загального холестерину і його фракцій ліпопротеїдів низької щільності прямо корелюють як із високою концентрацією PAI-1, так і з поліморфізмами гена PAI-1.

Висновки. Гіперхолестеринемія передбачає можливість формування зон атеросклеротичного пошкодження судин кровоносного русла. У розрізі ранніх репродуктивних втрат цей факт є важливим у прогнозуванні можливого розвитку ендотеліальної дисфункції саме з боку спіральних маткових судин. Синергійний вплив високих рівнів PAI-1, загального холестерину і його фракцій спричиняє виникнення не тільки ранніх і пізніх втрат вагітності, але й ідеопатичне безпліддя і невдачі екстракорпорального запліднення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом зазначеної установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, невиношування вагітності, генетичні поліморфізми, тромбофілія, ранні терміни гестації, обмін ліпідів, інгібітор активатора тканинного плазміногену-1, гемостаз, діагностування.

Analysis of the association of lipid profile parameters in women with first trimester pregnancy loss depending on PAI-1 gene polymorphism

V.V. Panov, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

Aim – to analyse the levels of lipid metabolism indicators as markers of induction of the inflammatory response, depending on the variant of the detected polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene, and to study the associations between these indicators, PAI-1 levels and obstetric complications.

Materials and methods. The selected patients (n=115) were divided into 3 groups according to the type of polymorphism: Clinical group I (n=20) – patients with wild-type polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>5G), group II (n=53) – women with heterozygous polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>4G), group III (n=42) – women with homozygous pathological polymorphism of PAI-1 (675 4G>4G). The study was based on bibliosemantic analysis; anamnestic data were evaluated; polymerase chain reaction was used to determine thrombophilia gene polymorphisms; enzyme-linked immunosorbent assay to determine the level of PAI-1 in the blood serum; enzymatic colourimetric method for determining the levels of total cholesterol and its fractions, triglycerides.

Results. The average age of women in the thematic groups was comparable and amounted to 32.5±0.9, 33.9±0.7 and 33.6±0.7 years, respectively. The study of the association between plasma PAI-1 concentration, PAI-1 gene polymorphisms and lipid profile parameters in the case study pregnant women confirmed the presence of significant correlations between them. In particular, it was found that elevated levels of total cholesterol and its low-density lipoprotein fraction directly correlated with both high PAI-1 concentration and PAI-1 gene polymorphisms.

Conclusions. Hypercholesterolemia suggests the possibility of forming zones of atherosclerotic damage to the blood vessels. In the context of early reproductive losses, this fact is important in predicting the possible development of endothelial dysfunction in the uterine spiral vessels. The synergistic effect of high levels of PAI-1, cholesterol and its fractions contributes not only to early and late pregnancy loss, but can also be considered as a cause of ideopathic infertility and in vitro fertilisation failure.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, miscarriage, genetic polymorphisms, thrombophilia, early gestation, lipid metabolism, tissue plasminogen activator inhibitor-1, haemostasis, diagnostics.

Вступ

Імплантацію, інвазію трофобласту й подальше функціонування плаценти вважають багатоступінчастими процесами ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій за складною аутокринно-паракринною регуляцією, які об'єктивно порушуються в разі тромботичної тенденції й генетичних дефектів згортання [1–3,13–15,17]. Якщо раніше участь тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень розглядалася тільки з точки зору процесів мікротромбування судинного ложа і порушень матково-плацентарного кровотоку, то останніми роками стали розглядатися і вивчатися нетромботичні ефекти тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень ще на етапі імплантації плодового яйця і в ранню ембріонічну фазу [5–7].

Термін «ендотеліальна дисфункція» запропоновано R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki, якими описано необхідність присутності ендотеліальних клітин для опосередкованої розслаблювальної дії ацетилхоліну на гладком'язові клітини. У разі дії ацетилхоліну ендотелій секретує вазорелаксант NO [8]. Згодом порушення продукції NO ендотеліальними клітинами описано при атеросклерозі коронарних артерій у людини. L. Jayakodi і інш. вперше запропоновано використовувати ознаки ендотеліальної дисфункції як ранній маркер атеросклерозу. На сьогодні термін «ендотеліальна дисфункція» вживають для опису патогенезу не тільки гіпертензії та атеросклерозу, але й різноманітних фізіологічних і патологічних процесів, у т.ч. гестозу, звичного невиношування вагітності та ранніх її втрат.

У нормі ендотеліальні клітини, що вистилають судини, перебувають у стані відносного спокою, і період їхньої повної заміни становить понад 100 днів. Однак під час ангіогенезу, який є «візитною карткою» фізіологічного розвитку плаценти та вдалої інвазії трофобласта, ендотеліальні клітини здатні швидко проліферувати з періодом повної заміни протягом 5 днів. Здатність ендотеліальних клітин до поділу обмежена, тож зрештою клітини припиняють ділитися і старіють. Ендотеліальна дисфункція за різних патологічних процесів характеризується порушенням секреції вазодилаторів за одночасного посилення продукції вазоконстрикторів, підвищенням експресії адгезійних молекул, збільшенням тромбогенності стінки судин, підвищеною здатністю поглинати модифіковані ліпіди, підвищеною

чутливістю до апоптогенних сигналів і загибеллю ендотеліальних клітин.

Позаклітинна інвазія трофобласта на ранніх термінах вагітності точно контролюється багатьма факторами, що експресуються трофобластом і материнськими клітинами, де інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1) є основним антиінвазивним чинником. PAI-1 запобігає інвазії трофобласта, пригнічуючи деградацію позаклітинного матриксу, що призводить до накопичення фібрину в материнській частині, та відіграє роль у ремоделюванні спіральних артерій матки матері [3,4,8].

В умовах гіпофібринолізу (як у результаті поліморфізму PAI-1, так і інших причин) відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу та фібриноутворення при імплантації. У такій ситуації протеаз, що синтезуються blastocystoю, стає відносно недостатнім, щоб зруйнувати екстрацелюлярний матрикс в ендометрії та впровадитися на достатню глибину, що призводить до дефектного ангіогенезу [4,9,10].

Поряд із регуляцією фібринолізу PAI-1 бере участь у протеолітичному каскаді, залученні у фізіологічні та патологічні процеси інвазії та ремоделювання тканин [3,9,10]. За поліморфізму генів PAI-1 звичне переривання часто відбувається саме на ранніх термінах вагітності і нерідко з попереднім утворенням ретрохоріальної гематоми [10–12].

Ген PAI-1 має кілька поліморфізмів. Найчастіший поліморфізм 4-гуанідину («4G/5G») у промоторі PAI-1 асоціює з підвищеною активністю PAI-1. За гомозиготного носія 4G-алелі відзначається вища активність PAI-1, ніж у гетерозигот або гомозигот за 5G-алеллю. Це обумовлено тим, що тільки за наявності 5G-алелі в промоторній ділянці гена PAI-1 можливе його зв'язування з інгібітором транскрипції. Інакше кажучи, варіант «4G/4G» асоціюється з найбільшою активністю PAI-1, а варіант «5G/5G» – із нормальною або низькою активністю PAI-1. Частота поліморфізму PAI-1 у загальній популяції досягає 20%. За варіанта 4G/4G рівень PAI-1 підвищується на 25% [10,11].

Деякі дослідження вказують на цікаву закономірність. Від генотипу PAI-1 залежить його регуляція на рівні транскрипції ліпопротеїном(а) і холестерин(а) (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Окрім цього, PAI-1 має здатність підвищувати продукування тригліцеридів

(ТГ) і знижувати рівень ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). 4G-алель асоціюється з вищим рівнем ТГ і низьким ХС ЛПВЩ порівняно з носіями 5G-алелі. Ці дані дають змогу зробити висновок, що поліморфізм PAI-1 може бути ключовою причиною судинних захворювань, зумовлюючи стан гіперкоагуляції, гіперліпідемії, зміщення балансу на користь атерогенних ліпопротеїнів, що, своєю чергою, призводить до порушення неонатогенезу у ворсинах хоріона і звичного невиношування вагітності [9–11,16,17].

Мета дослідження – проаналізувати рівні показників обміну ліпідів як маркерів індукції запальної відповіді залежно від варіанта виявленого поліморфізму гена PAI-1; вивчити асоціації між цими показниками, рівнем PAI-1 та ускладненнями акушерського анамнезу.

Матеріали і методи дослідження

На базі гінекологічних відділень Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпро відібрано 115 жінок віком від 20 до 43 років із втратою вагітності в I триместрі. Відібраних пацієнток ($n=115$) поділено на 3 групи: I клінічну групу становили 20 пацієнток із поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G) – група контролю, II групу – 53 жінки з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III групу – 42 жінки із гомозиготним патологічним поліморфізмом гена PAI-1 (675 4G>4G).

Критерії залучення вагітних до груп спостереження: наявність поліморфізму гена PAI-1, втрата вагітності в I триместрі з обов'язковим запереченням патологічного каріотипу плода, репродуктивний вік жінок. **Критерієм залучення** вагітних до I групи був поліморфізм гена PAI-1 за диким типом та аналогічні вищезазначені вимоги.

Критерії вилучення пацієнток із дослідження: вік жінки від 45 років; гестаційний вік від 12 тижнів на момент втрати вагітності, аномальний каріотип плода, підтвердження «критеріальних» тромбофілій, ожиріння, аномалії розвитку статевих органів.

Під час дослідження використано бібліосемантичний аналіз; полімеразну ланцюгову реакцію для визначення поліморфізмів генів тромбофілії.

Для характеризувannya ліпідного статусу визначено, окрім рівня ХС, його фракції: ХС ЛПНЩ, ліпопротеїди дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і ХС ЛПВЩ, що різняться за складом і функціями. За доцільне вважали визначити ХС у комплексі з визначенням ТГ.

Матеріалом для дослідження була венозна кров. Використано пробірки – вакутайнер з/без антикоагулянта з/без фази гелю. Застосовано ферментативно-колориметричний метод. Використано аналізатор «Cobas 6000» (с 501 модуль) і тест-системи «Roche Diagnostics» (Швейцарія).

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням ліцензійного пакету прикладних програм «STATISTICA v.6.1» (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) за допомогою параметричних і непараметричних методів аналізу. Для опису статистичних характеристик кількісних даних, розподілених за нормальним законом, використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) і 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для середньої, за аномального закону розподілу даних – медіану (Me) з інтерквартильним розмахом (25%; 75%). Для множинного порівняння показників у 3 групах у цілому застосовано параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (F) або непараметричний Краскела–Волліса (H) з подальшим використанням відповідних критеріїв Дункана або Данна за попарних зіставлень груп. Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між ознаками визначено за коефіцієнтами лінійної кореляції Пірсона (r) і рангової кореляції Спірмена (r_s). Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень (p) прийнято $\leq 0,05$, а за $0,05 < p < 0,10$ визначено тенденцію до змін.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» і «Сучасні методи діагностики і лікування акушерської патології та профілактики перинатальних втрат».

Дослідження виконано відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно побудовано на застосуванні системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, і визначено окресленою метою й конкретними завданнями. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Таблиця 1

Рівні інгібітора активатора плазміногену людини 1 у сироватці крові пацієнток тематичних груп (нг/мл)

Група	Статистичні характеристики				Відмінності між групами*
	n	min – max	M±m	95% ДІ	
Усі	89	2,76–192,45	101,52±6,07	89,47–113,57	$p_F < 0,001$, $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} = 0,003$
I	20	2,76–6,32	4,44±0,24	3,93–4,94	
II	37	97,85–189,55	121,36±3,71	113,85–128,88	
III	32	62,80–192,45	139,26±4,62	129,83–148,68	

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

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік жінок тематичних груп становив $32,5 \pm 0,9$ (95% ДІ: 30,6–34,4) року, $33,9 \pm 0,7$ (95% ДІ: 32,5–35,3) і $33,6 \pm 0,7$ (95% ДІ: 32,2–35,0) року, 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, відповідно по групах. За цим показником відзначено тенденцію до його зменшення в пацієнток III групи порівняно з I групою ($p_H = 0,086$, $p_{1,3} = 0,092$ за критеріями Краскела–Волліса і Данна) [12].

Не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за паритетом вагітності – 2,0 (1,5; 3,0) вагітності, 2,0 (1,0; 3,0) вагітності і 2,0 (1,0; 3,0) вагітності ($p_H = 0,430$), відповідно по групах, із них першовагітними були 5 (25,0%), 20 (37,7%) і 14 (33,2%) жінок, відповідно по групах ($p_{\chi^2} = 0,588$). Але вагітність закінчувалася пологами дещо частіше в жінок I групи 9 (45,0%) осіб порівняно з жінками II (13 (24,5%) пацієнток) і III (10 (23,8%) жінок) груп ($p_{\chi^2} = 0,169$ у цілому, з них $p_{1,2} = 0,089$ і $p_{1,3} = 0,091$ за критерієм χ^2).

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

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

Слід зазначити, що для жінок із поліморфізмом PAI-1 (675 5G>4G) і (675 4G>4G) були харак-

терні саме втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно з пацієнтками з гомозиготним поліморфізмом за диким типом ($p_{\chi^2} = 0,023$; $p_{1,2} = 0,081$, $p_{1,3} = 0,006$ і $p_{2,3} = 0,182$ за χ^2) [12].

Інгібітор активатора плазміногену-1 тісно пов'язаний з ембріональним розвитком та успішністю вагітності. Зв'язок між поліморфізмами гена PAI-1 – 675 4G>4G і ризиком звичного невиношування вагітності досі є спірним і дискусійним.

Саме тому нами оцінено рівні PAI-1 у тематичних жінок залежно від виявленого поліморфізму та вивчено асоціації, які він має з втратами вагітності.

За результатами дослідження рівнів PAI-1 виявлено певні відмінності (табл. 1).

Під час аналізу отриманих результатів виявлено кореляційні зв'язки в парах: рівень PAI-1 та наявність поліморфізму гена PAI-1 ($r_s = 0,736$, $p < 0,0001$), переривання вагітності до 12 тижнів ($r_s = 0,244$, $p = 0,021$); зворотний кореляційний зв'язок між рівнем PAI-1 у сироватці крові та показником протромбінового часу (ПЧ) ($r_s = -0,254$, $p = 0,016$), частотою анембріогенії ($r_s = -0,229$, $p = 0,031$) [12].

Ці показники були цікавими з позиції того, що під час здорової вагітності рівень PAI-1 у плазмі починає поступово підвищуватися протягом II триместру вагітності й досягає максимуму на 32–40-й тиждень вагітності. Протягом 5–8 тижнів після пологів рівень PAI-1 повертається до висхідного. Концентрація PAI-1 у плазмі здорових невагітних жінок коливається в межах 55 ± 17 нг/мл, а максимальна концентрація PAI-1 протягом останнього триместру вагітності в 3–5 разів вища, ніж у невагітних жінок. Ці тимчасові зміни в концентрації PAI-1 під час вагітності пояснюються гормональним впливом. Але під час забору крові тематичні жінки були

Таблиця 2

Характеристика ліпідного обміну в жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічна група			Відмінності між групами*
	I – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	
ХС, ммоль/л	4,92±0,19 (4,54–5,31)	5,51±0,11 (5,29–5,73)	5,61±0,13 (5,35–5,87)	$p_F=0,008$, $p_{12}=0,005$, $p_{13}=0,002$, $p_{23}=0,638$
ТГ, ммоль/л	0,83±0,09 (0,65–1,01)	1,0±0,07 (0,85–1,14)	0,85±0,05 (0,75–0,94)	$p_F=0,163$, $p_{12}=0,147$, $p_{13}=0,873$, $p_{23}=0,167$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,73±0,14 (2,44–3,02)	3,17±0,10 (2,97–3,36)	3,31±0,11 (3,09–3,53)	$p_F=0,010$, $p_{12}=0,013$, $p_{13}=0,002$, $p_{23}=0,404$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,51±0,06 (0,39–0,63)	0,57±0,04 (0,49–0,65)	0,57±0,04 (0,50–0,65)	$p_F=0,640$, $p_{12}=0,375$, $p_{13}=0,362$, $p_{23}=0,972$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,64±0,09 (1,45–1,83)	1,65±0,05 (1,55–1,75)	1,72±0,06 (1,60–1,84)	$p_F=0,609$, $p_{12}=0,880$, $p_{13}=0,412$, $p_{23}=0,468$
Індекс атерогенності	2,12±0,16 (1,79–2,45)	2,47±0,11 (2,24–2,70)	2,40±0,13 (2,15–2,66)	$p_F=0,246$, $p_{12}=0,097$, $p_{13}=0,156$, $p_{23}=0,735$

Примітка: * – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за ANOVA (p_F) і між парами груп (p_{12} , p_{13} , p_{23}) за критерієм Дункана.

невагітними, термін, що відокремлював втрату вагітності в I триместрі і забір матеріалу для дослідження, становив від 1 до 3 місяців.

Ендотеліальна дисфункція за патологічного перебігу вагітності характеризується порушенням секреції вазодилаторів в разі одномоментного посилення продукції вазоконстрикторів, підвищення експресії адгезійних молекул, збільшення тромбогенності стінки судин, підвищеною здатністю поглинати модифіковані ліпіди, підвищеною чутливістю до апоптогенних сигналів і загибеллю ендотеліальних клітин.

Помітну роль у патогенезі плацента-асоційованих ускладнень за окислення ліпопротеїдів відіграє оксидативний стрес, який розвивається на ранніх етапах формування плаценти внаслідок порушення інвазії трофобласта.

Враховуючи залежність регуляції продукції PAI-1 на рівні транскрипції генотипу PAI-1 ліпопротеїном(а) та ХС ЛПНЩ, а також його здатність підвищувати продукцію ТГ і знижувати рівень ХС ЛПВЩ, оцінено ліпідний профіль у жінок тематичних груп (табл. 2).

Гіперхолестеринемію виявили в 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієнтки, відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,009$, з них $p_{12}=0,011$, $p_{13}=0,003$ і $p_{23}=0,532$ за χ^2). Усі жінки з гіперхолестеринемією мали умовний ризик в усіх тематичних групах. Гіпертригліцеридемію відзначили в 1 (5,0%) випадку в I групі та в 4 (7,5%) випадках у II групі.

За даними кореляційного аналізу виявили прямий зв'язок між рівнем загального ХС із віком

обстежуваних жінок ($r=0,204$, $p=0,045$) і пізніми репродуктивними втратами (12–22 тижні) ($rs=0,179$, $p=0,050$); зворотний зв'язок відзначили між рівнем загального ХС і терміном, у якому вагітність перервалася ($rs=-0,194$, $p=0,037$). Рівень ТГ прямо корелював із природним шляхом досягнення вагітності ($rs=0,226$, $p=0,015$). За результатами аналізу показників рівня ХС ЛПВЩ виявили зворотний кореляційний зв'язок із терміном вагітності, у якому вона перервалася ($rs=-0,183$, $p=0,049$). Аналізуючи показники ХС ЛПНЩ, встановили прямі кореляційні зв'язки з певними анамнестичними показниками: із віком обстежуваних пацієнток ($r=0,295$, $p=0,005$) і пізніми репродуктивними втратами (12–22 тижні) ($rs=0,205$, $p=0,028$). Рівень ХС ЛПДНЩ також прямо корелював зі старшим за 30 років віком досліджуваних жінок ($rs=0,184$, $p=0,049$) і природним шляхом настання вагітності ($rs=0,228$, $p=0,014$). Отже, встановлено, що гіперхолестеринемія більш характерна для жінок старшого віку, а підвищені рівні ТГ і ХС ЛПДНЩ – для вагітних, запліднення яких відбулося природним шляхом. При цьому зазначено, що підвищені рівні загального ХС, його фракції ХС ЛПНЩ на тлі зниження продукції ХС ЛПВЩ тісно асоціюються з ризиком пізніх репродуктивних втрат.

Дослідження асоціативних зв'язків концентрації PAI-1 у плазмі крові, поліморфізмів гена PAI-1 і показників ліпідного профілю в тематичних вагітних також підтвердило достовірні кореляції

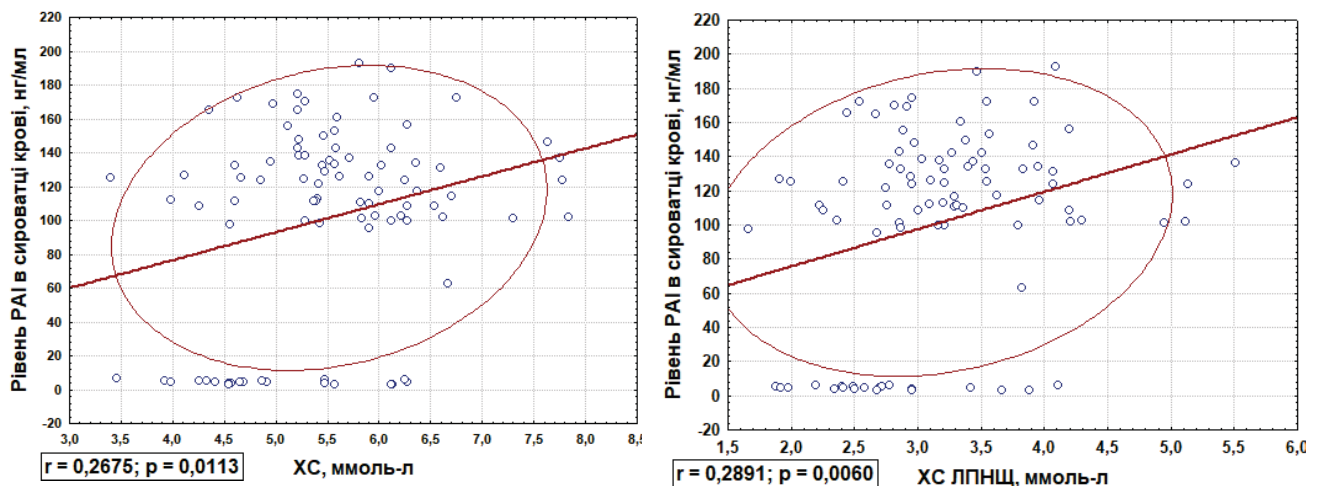


Рис. Кореляційні зв'язки між рівнями інгібітора активатора плазміногену людини 1, загального холестерину та його фракції ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові жінок із втратами вагітності в І триместрі

між ними. Підвищені рівні ХС і його фракції ЛПНЩ прямо корелювали як із високою концентрацією PAI-I ($r=0,268$, $p=0,011$ і $r=0,289$, $p=0,006$) (рис.), так і з поліморфізмами гена PAI-1 ($rs=0,217$, $p=0,020$ і $rs=0,279$, $p=0,003$).

Отримані за результатами аналізу асоціативні зв'язки між анамнестичними даними, типом поліморфізму гена PAI-1 і показниками ліпідного обміну засвідчили, що модифіковані ліпопротеїди, особливо окислені ХС ЛПНЩ і окислені ХС ЛПДНЩ, а за достатньої концентрації навіть нативні ЛПНЩ, можуть відігравати роль основного патогенетичного механізму виникнення ендотеліальної дисфункції. Додатковий вплив рівнів ХС ЛПНЩ на регуляцію рівня PAI-1 у пацієнток із різними поліморфізмами гена PAI-1 призводить до порушення імплантації, перешкоджає повноцінній інвазії трофобласта та процесам неангіогенезу.

Отже, механізми, що лежать в основі виникнення ендотеліальної дисфункції, залежно від

типу патології й додаткових чинників ризику можуть бути різними. Сьогодні слід динамічно розглядати і вивчати нетромботичні ефекти тромбофілії в патогенезі ранніх і пізніх втрат вагітності.

Висновки

Гіперхолестеринемія передбачає можливість формування зон атеросклеротичного пошкодження судин кровоносного русла. У розрізі ранніх репродуктивних втрат цей факт є важливим у прогнозуванні можливого розвитку ендотеліальної дисфункції саме з боку спіральних маткових судин.

Синергійний вплив високих рівнів PAI-1, ХС і його фракцій призводить до виникнення не тільки ранніх і пізніх втрат вагітності, але може розглядатися як причина ідеопатичного безпліддя та невдач екстракорпорального запліднення.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. (2020). Investigation of human trophoblast invasion in vitro. Hum. Reprod. Update. 26: 501-513. doi: 10.1093/humupd/dmaa017.
2. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P. (2019). Thrombophilia, risk factors and prevention. Expert review of hematology, 12(3):147-158. <https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1583555>
3. 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. doi: 10.1111/aji.12321.
4. Chen Y, Budd RC, Kelm RJJ, Sobel BE, Schneider DJ. (2006) Augmentation of proliferation of vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type 1. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 26: 1777-1783.
5. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. (2020). Recurrent pregnancy loss. Nature reviews. Disease primers. 6(1): 98. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>.
6. Duka YuM. (2016). Patohenetychne obhruntuvannia diahnozyky, likuvalnoi taktiky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinko z nadmirnoiu masoiu tila. Dys. ... d-ra med. nauk. Dnipro,
7. Duka YuM. (2018). Materynska trombofilia yak predyktor vynyknennia akusherskykh uskladnen ta perynatalnykh vtrat u zhinko iz nevyynoshuvanniam vahitnosti zalezho vid masy tila. Reproduk-

- tyvna endokrynolohiya. 42: 68-74. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.68-74>.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. (1980, Nov 27). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 288(5789): 373-376. doi: 10.1038/288373a0. PMID: 6253831.
 9. Hrechanyna Ela, Oleinyk DV. (2018). Obzor mutatsyy v hene PAI-1. *Klinichna henetyka i perynatalna diahnozyka*. 1(4): 42-47.
 10. 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. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 21: 1051-1056. <https://doi.org/10.12659/MSM.892898>.
 11. Khosravi F, Zarei S, Ahmadvand N, Akbarzadeh-Pasha Z, Savadi E, Zarnani AH et al. (2014). Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 31(1): 121-124. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0125-8>.
 12. Panov VV, Duka YuM. (2024). Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PAI-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 6(175): 43-49. [https://doi.org/10.15574/HW.2024.6\(175\).4349](https://doi.org/10.15574/HW.2024.6(175).4349).
 13. Poursadegh Zonouzi A., Chaparzadeh N, Ghorbian S, Sadaghiani MM, Farzadi L, Ghasemzadeh A et al. (2013). The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 30(10): 1353-1359. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0071-5>.
 14. Silva JF, Serakides R. (2016). Intrauterine trophoblast migration: A comparative view of humans and rodents. *Cell adhesion & migration*. 10(1-2): 88-110. <https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1120397>.
 15. Soares MJ, Chakraborty D, Kubota K, Renaud SJ, Rumi MA. (2014). Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. *The International journal of developmental biology*. 58(2-4): 247-259. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140083ms>.
 16. Su MT, Lin SH., Chen YC, Kuo PL. (2013). Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and haemostasis*. 109(1): 8-15. <https://doi.org/10.1160/TH12-08-0584>.
 17. Yushchenko MI, Duka YuM. (2023). Assessment of genetic susceptibility to the occurrence of placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas in the trimester I of pregnancy. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 1(93): 12-18. doi: 10.15574/PP.2023.93.12.

Відомості про авторів:

Панов Володимир Віталійович – очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

Дука Юлія Михайлівна – д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Стаття надійшла до редакції 18.02.2025 р.; прийнята до друку 22.04.2025 р.