

УДК 618.39-021.3-005.3:575.113]-07

В.В. Панов, Ю.М. Дука

## Комплексне оцінювання системи гемостазу в жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. (2024). 6(175): 43-49; doi: 10.15574/HW.2024.6(175).4349

**For citation:** 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. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).4349

**Мета** – вивчити асоціації між показниками системи гемостазу, рівнем природних антикоагулянтів і рівнем інгібітора активатора плазміногена – 1 (PAI-1) у сироватці крові залежно від варіанта поліморфізму PAI-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами.

**Матеріали та методи.** Відібраних пацієнок (n=115) поділено на три 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). Застосовано бібліосемантичний аналіз; оцінено анамнестичні дані; використано полімеразну ланцюгову реакцію – для визначення поліморфізмів генів тромбофілії; імуноферментний аналіз ELISA – для визначення рівня PAI-1 у сироватці крові; клотинговий метод – для визначення рівнів природних антикоагулянтів; коагулометричний метод – для визначення рівня фібриногену та показників коагулограми.

**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 по групах. З аналізу асоціацій у комплексному оцінюванні показників гемостазу виявлено певні асоціації між цими показниками та ускладненим акушерським анамнезом (мимовільними абортами, затримкою росту плода та прееклампсією, втратами вагітності в ранні (частіше) і пізні терміни гестації), наявністю поліморфізму гена PAI-1. Не виявлено вірогідних асоціацій між наявністю поліморфізму гена PAI-1 і рівнями активності природних антикоагулянтів. Рівень PAI-1 залежав саме від типу поліморфізму в цьому гені та асоціювався з перериванням вагітності до 12 тижнів.

**Висновки.** Поліморфізм гена PAI-1 слід розглядати як один із факторів ризику звичного невиношування вагітності. Гіперекспресія PAI-1 пов'язана з несприятливими ускладненнями вагітності, а його рівень є надзвичайно перспективним маркером у прогнозуванні та оцінюванні ефективності лікування.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

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

### Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PAI-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss

V.V. Panov, Yu.M. Duka

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Aim** – to study the associations between hemostatic system parameters, natural anticoagulant levels and serum PAI-1 levels depending on the PAI-1 polymorphism variant in women with early reproductive losses.

**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 (PCR) was used to determine thrombophilia gene polymorphisms; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine the level of PAI-1 in the blood serum; clotting method to determine the levels of natural anticoagulants; coagulometric method to determine the level of fibrinogen and coagulation parameters.

**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 analysis of associations in the comprehensive assessment of haemostatic parameters revealed certain associations between these parameters and a complicated obstetric history (spontaneous abortion, fetal growth retardation and pre-eclampsia, pregnancy loss in early (more frequent) and late gestation), and the presence of PAI-1 gene polymorphism. No significant associations were found between the presence of the PAI-1 gene polymorphism and levels of natural anticoagulant activity. The level of PAI-1 depended on the type of polymorphism in this gene and was associated with termination of pregnancy before 12 weeks.

**Conclusions.** Polymorphisms of the PAI-1 gene should be considered as one of the risk factors for habitual miscarriage. Overexpression of PAI-1 is associated with adverse pregnancy complications, and its level is an extremely promising marker for prognosis and treatment effectiveness.

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 terms of gestation, natural anticoagulants, activity, hemostasis.

## Вступ

Більшість випадків репродуктивних втрат залишаються незрозумілими, що є складною дилемою як для пацієнтів, так і для лікарів. Причинами або клінічними чинниками, пов'язаними з репродуктивними втратами, є хромосомні порушення, анатомічні зміни матки, ендокринологічні зміни, інфекції та аутоімунні порушення [8–10].

Невиношування вагітності при тромбофілії залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем. Ґрунтуючись на даних сучасної літератури, 15-25% встановлених і діагностованих вагітностей закінчується спонтанним перериванням. Імплантація плодового яйця, інвазія трофобласта (поверхневий шар клітин бластоцисти) та плацентация – основні етапи, які проходить материнський організм у I та на початку II триместру вагітності. Ембріон, імплантуючись, «проривається» через епітеліальний шар ендометрія матки, ушкоджуючи при цьому ендотелій, гладком'язовий шар судин матері, а також змінює кровотік [1,3,5,6]. Материнський організм змушений адаптуватися шляхом різних перебудов, насамперед в ендокринній системі, системі гемостазу та в системі комплементу. Змінюється судинний тонус шляхом зміни секреції вазодилаторів і вазоконстрикторів (простагландин/тромбоксан), система гемостазу. Помірний гіпофібриноліз під час вагітності, що перебігає фізіологічно, необхідний для запобігання геморагії під час інвазії трофобласту. Отже, екстра-інтраваскулярне відкладення фібрину є частиною фізіологічного процесу. Це пояснює підвищену секрецію ендометрієм інгібітора активатора плазміногена – 1 (PAI-1) і зниження рівня активаторів плазміногена тканинного та урокіназного типів (t-PA, u-PA) [1,5,6,8,9]. Очевидно, що наявність тромбофілії може призводити як до тромботичних порушень, так і до змін інвазії трофобласту [11,13,14]. Наприклад, носійство поліморфізму гена PAI-1 4G/4G в умовах фізіологічного (гестаційного) гіпофібринолізу приводить до надмірної депозиції фібрину і, як наслідок, до порушення імплантації плодового яйця. Дефіцит протеїну С і/або протеїну S знижує цитопротективну дію шляхом посилення апоптозу клітин трофобласту, що також призводить до дефекту імплантації. Отже, генетична тромбофілія в I триместрі обумовлює дефект глибини інвазії трофобласту, що надалі зумовлює ендотеліопатію та клінічно може виявлятися прееклампсією [2,4,7–9,17].

**Мета** дослідження – вивчити асоціації між показниками системи гемостазу, рівнем природних антикоагулянтів і рівнем PAI-1 у сироватці крові залежно від варіанта поліморфізму PAI-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами.

## Матеріали та методи дослідження

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.

Усіх пацієнок (n=115) поділено на три групи: I клінічну групу (групу контролю) становили 20 пацієнок із поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G); II групу – 53 жінки з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G); III групу – 42 жінки з 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 групи контролю був поліморфізм гена PAI-1 за диким типом та аналогічні вищезазначені вимоги.

**Критерії виключення** пацієнок із дослідження: вік від 45 років; гестаційний вік після 12 тижнів на момент втрати вагітності, аномальний каріотип плода, підтвердження «критеріальних» тромбофілій, ожиріння.

Застосовано бібліосемантичний аналіз; проведено імуноферментний аналіз – для дослідження рівня PAI-1; використано полімеразну ланцюгову реакцію – для визначення поліморфізмів генів тромбофілії; клотинговий метод – для визначення рівнів природних антикоагулянтів (антитромбіну, протеїну С і протеїну S) на базі сертифікованої лабораторії CSD LAB; коагулометричний метод – для визначення рівня фібриногену та показників коагулограми.

Для визначення активності природних антикоагулянтів у пацієнок взято кров (плазму) у пробірку з натрію цитратом (3,2%) із розділовим гелем зі співвідношенням антикоагулянт: кров = 1:9. Дослідження проведено натще (8–12 год голодування); за годину перед забором крові заборонялося курити; у день дослідження допускалося вживати невелику кількість води.

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

Таблиця 1

## Середній гестаційний вік переривання вагітності в жінок тематичних груп

Група спостереження	Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності, тижні		Відмінності між групами*
	Me	(25%; 75%)	
I клінічна група (n=20)	8,0	7,0; 9,0	pH=0,086; p <sub>1,2</sub> =1,0; p <sub>1,3</sub> =0,092; p <sub>2,3</sub> =0,162
II клінічна група (n=53)	8,0	6,0; 10,0	
III клінічна група (n=42)	7,0	6,0; 8,0	

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за критерієм Краскела–Волліса (pH) і між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм Данна.

Таблиця 2

## Аналіз акушерського анамнезу у вагітних жінок, абс. (%)

Показник	I група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Переривання вагітності:	17 (85,0)	47 (88,7)	39 (92,9)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,613, p <sub>1,2</sub> =0,670, p <sub>1,3</sub> =0,328, p <sub>2,3</sub> =0,490
- завмерлі вагітності до 12 тижнів	10 (50,0)	38 (71,7)	35 (83,3)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,023, p <sub>1,2</sub> =0,081, p <sub>1,3</sub> =0,006, p <sub>2,3</sub> =0,182
- анембріонія	3 (15,0)	3 (5,7)	1 (2,4)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,149, p <sub>1,2</sub> =0,195, p <sub>1,3</sub> =0,059, p <sub>2,3</sub> =0,429
- втрати вагітності після 12 тижнів	3 (15,0)	3 (5,7)	2 (4,8)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,294, p <sub>1,2</sub> =0,195, p <sub>1,3</sub> =0,166, p <sub>2,3</sub> =0,846
- антенатальна загибель плода	1 (5,0)	3 (5,7)	1 (2,4)	p <sub>χ<sup>2</sup></sub> =0,730, p <sub>1,2</sub> =0,912, p <sub>1,3</sub> =0,585, p <sub>2,3</sub> =0,429

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому (p<sub>χ<sup>2</sup></sub>) та між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм χ<sup>2</sup>.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено 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, використано середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) і 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для середньої, при аномальному законі розподілу даних – медіану (Me) з інтерквартильним розмахом (25%; 75%). Для множинного порівняння показників у трьох групах у цілому застосовано параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (F) або непараметричний Краскела–Волліса (H) із подальшим використанням відповідних критеріїв Дункана або Данна при попарних зіставленнях груп. Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ<sup>2</sup>) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язок між категоріальними ознаками

оцінено за коефіцієнтом кореляції Крамера (rv), для кількісних ознак і змішаних випадків – за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (rs). Критичний рівень статистичної значущості результатів досліджень (p) прийнято ≤0,05, при 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 і гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» та «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 3

Середні показники гемостазиограми у вагітних жінок тематичних груп на момент взяття на облік,  $M \pm m$  (95% ДІ) або Me (25%; 75%)

Показник	I група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Протромбіновий час розведення, с	11,7±0,2 (11,3–12,1)	11,2±0,1 (10,9–11,5)	11,2±0,1 (11,0–11,5)	$p_F=0,133$ $p_{1,2}=0,056^*$ $p_{1,3}=0,05^*$ $p_{2,3}=0,951$
Протромбін за Квіком, %	102,0±2,0 (97,7–106,3)	108,±2,7 (102,7–113,6)	102,7±2,6 (97,4–108,0)	$p_F=0,223$ $p_{1,2}=0,184$ $p_{1,3}=0,870$ $p_{2,3}=0,212$
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ/INR)	1,00±0,01 (0,98–1,01)	0,98±0,01 (0,96–1,00)	1,01±0,01 (0,99–1,04)	$p_F=0,128$ $p_{1,2}=0,351$ $p_{1,3}=0,450$ $p_{2,3}=0,112$
Активованій частковий тромбoplastиновий час, с	26,2±0,4 (25,4–27,1)	27,6±0,6 (26,5–28,7)	28,3±0,6 (27,2–29,4)	$p_F=0,116$ $p_{1,2}=0,131$ $p_{1,3}=0,031^*$ $p_{2,3}=0,444$
Тромбіновий час розведення, с	16,7±0,3 (16,2–17,3)	17,5±0,2 (17,1–18,0)	17,4±0,3 (16,7–18,1)	$p_F=0,237$ $p_{1,2}=0,095$ $p_{1,3}=0,135$ $p_{2,3}=0,786$
Фібриноген, г/л, Me (25%; 75%)	3,23 (3,01; 3,42)	2,81 (2,57; 3,20)	2,94 (2,64; 3,39)	$p_F=0,011^*$ $p_{1,2}=0,011^*$ $p_{1,3}=0,031^*$ $p_{2,3}=1,00$

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом ANOVA (pF) або Краскела–Волліса (pH) та між парами груп ( $p_{1,2}$ ,  $p_{1,3}$ ,  $p_{2,3}$ ) за критеріями Дункана або Данна.

## 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 у I, II та III групах, відповідно. За цим показником виявлено тенденцію до його зменшення в пацієнток III групи порівняно з I клінічною групою ( $p_H=0,086$ ,  $p_{1,3}=0,092$  за критеріями Краскела–Волліса та Данна) (табл. 1).

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, 2,0 (1,0; 3,0) вагітності в III групі ( $p_H=0,430$ ), із них першовагітними були 5 (25,0%), 20 (37,7%) і 14 (33,2%) жінок, відповідно по групах ( $p_{\chi^2}=0,588$ ). Водночас вагіт-

ність закінчувалася пологами дещо частіше в жінок I групи 9 (45,0%) осіб порівняно з жінками II групи (13 (24,5%) пацієнток) і III групи (10 (23,8%) осіб) ( $p_{\chi^2}=0,169$  в цілому, із них  $p_{1,2}=0,089$  і  $p_{1,3}=0,091$  за критерієм  $\chi^2$ ).

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

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

Привертав увагу той факт, що для жінок із поліморфізмами PAI-1 (675 5G>4G) і (675 4G>4G) були характерними 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  $\chi^2$ ) (табл. 2).

Таблиця 4

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

Показник	I група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III 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)	$p_e=0,766$ , $p_{1,2}=0,748$ , $p_{1,3}=0,485$ , $p_{2,3}=0,671$
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)	$p_e=0,284$ , $p_{1,2}=0,440$ , $p_{1,3}=0,120$ , $p_{2,3}=0,380$
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)	$p_e=0,800$ , $p_{1,2}=0,511$ , $p_{1,3}=0,646$ , $p_{2,3}=0,808$

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

Показники гемостазіограми не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію.

За результатами аналізу показників коагулограми, протромбіновий індекс (ПТІ) у жінок I групи коливався від 99,8% до 122,2% і в середньому становив  $102,0 \pm 2,0\%$ ; у жінок II групи – від 71,0% до 197,2%, у середньому –  $108,1 \pm 2,7\%$ ; у жінок III групи – від 61,0% до 140,1%, у середньому –  $102,7 \pm 2,6\%$  (табл. 3). Тобто збільшення ПТІ спостерігалось у 9 (17,0%) і 1 (2,4%) жінки II та III клінічних груп та в жодному випадку в I групі ( $p_{\chi^2}=0,014$ ;  $p_{1,2}=0,056$ ,  $p_{1,3}=1,00$  та  $p_{2,3}=0,021$  за FET і  $\chi^2$ ).

Взаємозв'язок показників гемостазіограми в жінок тематичних груп визначався в парах: підвищений рівень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і мимовільні аборти в анамнезі –  $rs=0,228$  ( $p=0,014$ ); підвищений рівень ПТІ і затримка росту плода –  $rs=0,189$  ( $p=0,043$ ) та прееклампсія в анамнезі –  $rs=0,159$  ( $p=0,089$ ), а також у парі – збільшений ПТІ і поліморфізм гена PAI-1 –  $rs=0,273$  ( $p=0,014$ ); скорочений протромбіновий час (ПЧ) розведення і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) –  $rs=-0,252$  ( $p=0,007$ ), а також із більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності –  $rs=0,199$  ( $p=0,033$ ); подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) –  $rs=0,176$  ( $p=0,060$ ) та поліморфізм гена PAI-1 –  $rs=0,164$  ( $p=0,079$ ); збільшення тромбінового часу (ТЧ) розведення

і втрати вагітності як у ранні (до 12 тижнів) –  $rs=0,190$  ( $p=0,042$ ), так і в пізні терміни (після 12 тижнів) –  $rs=0,238$  ( $p=0,010$ ); зниження рівня фібриногену в сироватці крові і поліморфізм гена PAI-1 –  $rs=-0,185$  ( $p=0,048$ ).

За результатами оцінювання показників системи природних антикоагулянтів (табл. 4), у жінок I клінічної групи в жодному випадку не відзначалося зниження активності протеїну С та антитромбіну. Спостерігалось зниження активності протеїну S у 7 (35,0%) пацієток, з яких в одному випадку йшлося про рівень активності протеїну S (10,0%).

Серед пацієток II групи у 2 (3,8%) випадках спостерігалось зниження активності антитромбіну з мінімальним його значенням 49,2%. В 1 (1,9%) випадку йшлося про зниження активності протеїну С до рівня 66,9%. Зниження активності протеїну S відзначалося у 24 (45,3%) жінок, з яких у 2 випадках йшлося про активність <10%.

Пацієткам із гомозиготним патологічним поліморфізмом гена PAI-1 675 4G>4G були притаманними зниження показників активності обох протеїнів. Рівень активності протеїну С коливався від 67% до 129% та в середньому становив  $101,8 \pm 2,1\%$ . Рівень активності протеїну S коливався від <10% до 114% та в середньому становив  $51,2 \pm 3,5\%$ . В 1 випадку йшлося про критичне зниження активності протеїну S <10%, загальна кількість жінок зі зниженням активності протеїну S у цій групі становила 23 (54,8%) випадки.

Поєднання зниження активності двох антикоагулянтів спостерігалось в 1 (5%) жінки I групи, у 2 (3,8%) та 2 (4,8%) випадках у II та III групах,

Таблиця 5

## Рівень PAI-1 (нг/мл) у сироватці крові пацієнток тематичних груп

Група	Статистичні характеристики				Відмінності між групами*
	n	min – max	M±m	95% ДІ	
Усі групи	89	2,76 – 192,45	101,52±6,07	89,47–113,57	p <sub>F</sub> <0,001, p <sub>12</sub> <0,001, p <sub>13</sub> <0,001, p <sub>23</sub> =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 (pF) та між парами груп (p<sub>12</sub>, p<sub>13</sub>, p<sub>23</sub>) за критерієм Дункана.

відповідно. В 1 (2,4%) випадку в II групі йшлося про зниження активності усіх трьох природних антикоагулянтів. Отже, не виявлено достовірних відмінностей між групами за середніми рівнями активності природних антикоагулянтів.

За результатами дослідження рівня PAI-1 виявлено певні відмінності (табл. 5).

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

Отже, фібриноліз у фізіологічній вагітності блокується з боку ендотелію і плаценти [2]. Гіперпродукція білка в гомозиготних носіїв (4G/4G) відбувається на 30% проти норми (5G/5G) [2,5,8,9,12,15,16]. З огляду на це, за наявності і так слабкої фібринолітичної активності під час вагітності, носійство мутантного

гена PAI-1 значно підвищує шанси втрат вагітності [11,13,14].

### Висновки

Гіперекспресія PAI-1 пов'язана з несприятливими ускладненнями вагітності (викиднем, мертвонародженням, затримкою росту плода, відшаруванням плаценти).

При поліморфізмі генів PAI-1 звичне переривання часто відбувається саме на ранніх термінах вагітності.

Мутацію гена PAI-1, зокрема поліморфізми 4G/4G та 4G/5G, слід розглядати як один із факторів ризиків звичного невиношування.

Незважаючи на деякі суперечливі й невідомі проблеми, PAI-1 є надзвичайно перспективним маркером, який може стати біологічним параметром і буде широко використовуватися в прогностичному оцінюванні, моніторингу захворювань і визначенні ефективності лікування.

*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. Aso Y. (2007). Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. Front Biosci. 12: 2957-2966.
3. Bastelica D, Morange P, Berthet B, Borghi H, Lacroix O, Grino M et al. (2002) Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 22: 173-178.
4. 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.
5. 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.
6. Chen Y, Kelm RJJ, Budd RC, Sobel BE, Schneider DJ. (2004) Inhibition of apoptosis and caspase-3 in vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type-1. J Cell Biochem. 92: 178-188.
7. Chen Y, Wu XX, Tan JP, Liu ML, Liu YL, Zhang JP. (2012) Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. Fertil Steril. 3: 70-74.
8. Duka YuM. (2016). Patohenetychne obhruntuvannia diahnostryky, likuvalnoi taktiky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu masoiu tila. Dys. ... d-ra med. nauk. Dnipro.
9. Duka YuM. (2018). Materynska trombofilia yak predyktor vynyknennia akusherskykh uskladnen ta perynatalnykh vtrat u zhinok iz nevyvynoshuvanniam vahitnosti zalezho vid masy tila. Reproduk-

- tyvna endokrynolohiya. 42: 68-74. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.68-74>.
10. Durand MK, Bodker JS, Christensen A, Dupont DM, Hansen M, Jensen JK et al. (2004) Plasminogen activator inhibitor-I and tumour growth, invasion, and metastasis. *Thromb Haemost.* 91: 438-449.
  11. Hrechanyna Ela, Oleinyk DV. (2018) Obzor mutatsyy v hene PAI-1. *Klinichna henetyka i perynatalna diahnozyka.* 2018; 1(4): 42-47.
  12. Jern C, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B, Wadenvik H, Jern S. (1989) Changes of plasma coagulation and fibrinolysis in response to mental stress. *Thromb Haemost.* 62: 767-771.
  13. Lemish, NY. (2024) Methodology for the prevention of major obstetric syndromes. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 3(172): 43-48. doi: 10.15574/HW.2024.172.43.
  14. Medved VI, Dubossarska YuO, Dubossarska ZM, Duka YuM. (2014). Profilaktyka akusherskykh ta trombotychnykh uskladnen u zhinok z trombofiliiamy. *Metodychni rekomendatsii.* Kyiv: 30.
  15. Uchida Y, Ohba K, Yoshioka T, Irie K, Muraki T, Maru Y. (2004). Cellular carbonyl stress enhances the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in rat white adipocytes via reactive oxygen species-dependent pathway. *J. Biol Chem.* 279: 4075-4083.
  16. Yamamoto K, Takeshita K, Shimokawa T, Yi H, Isobe KI et al. (2002). Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99: 890-895.
  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 10.09.2024 р.; прийнята до друку 27.11.2024 р.