УДК 618.39:575.113:612.017]-02-07

В.В. Панов, Ю.М. Дука

Комплексний аналіз асоціативних зв'язків між показниками клітинно-гуморального імунітету, про- і протизапальних цитокінів у жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена *PAI-1*

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 4(179): 28-38; doi: 10.15574/HW.2025.4(179).2838

For citation: Panov VV, Duka YuM. (2025). Comprehensive analysis of associative relationships between indicators of cellular-humoral immunity, pro- and anti-inflammatory cytokines in women with first trimester pregnancy loss depending on PAI-1 gene polymorphism. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(179): 28-38. doi: 10.15574/HW.2025.4(179).2838

Мета – вивчити асоціації між показниками клітинно-гуморального імунітету, про- і протизапальних цитокінів, рівнем PAI-1 у сироватці крові та варіантом поліморфізму гена *PAI-1* у жінок із ранніми репродуктивними втратами.

Матеріали і методи. Відібрані пацієнтки (n=115) поділені на три групи згідно з типом поліморфізму: I група – 20 пацієнток із поліморфізмом гена *PAI-1* (675 5G>5G), II група – 53 жінки з поліморфізмом гена *PAI-1* (675 5G>4G), III група – 42 жінки з поліморфізмом гена *PAI-1* (675 4G>4G). У дослідженні застосовано бібліосемантичний аналіз; оцінено анамнестичні дані; використано полімеразну ланцюгову реакцію для визначення поліморфізмів генів тромбофілії; імуноферментний аналіз – для визначення рівня *PAI-1*, фактора некрозу пухлини α, інтерлейкінів (IL) 4, 6, 10 у сироватці крові.

Результати. Середній вік жінок тематичних груп був зіставним і становив 32,5±0,9 року, 33,9±0,7 року і 33,6±0,7 року, відповідно. За результатами аналізу асоціацій виявлено певні асоціації між показниками гемостазу, втратами вагітності та гестаційними ускладненнями, пов'язаними з поліморфізмами гена *PAI-1*. Встановлено тісні зв'язки між підвищеними рівнями IL-4 і IL-10, їхніми показниками з рівнем *PAI-1* у сироватці крові та поліморфізмом гена *PAI-1*. Підвищений рівень IL-4 достовірно асоціювався з ранніми втратами вагітності в анамнезі та із більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності. Виявлено тенденцію до збільшення продукування IL-6 у сироватці крові жінок із поліморфізмом гена *PAI-1* (675 5G>4G) та асоціацію його з високою частотою самовільних абортів в анамнезі в цих жінок.

Висновки. Втрату вагітності в I триместрі слід розглядати як наслідок комплексної взаємодії генетичних, імунних і гемостатичних факторів. *PAI-1*, що є не лише ключовим антифібринолітичним фактором, але й білком гострої фази та медіатором імунозапальних реакцій, який впливає на клітинну міграцію, ремоделювання позаклітинного матриксу і тканинну інвазію.

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, прозапальні та протизапальні цитокіни, активність, гемостаз, діагностика.

Comprehensive analysis of associative relationships between indicators of cellular-humoral immunity, pro- and anti-inflammatory cytokines 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 study the associations between cell-humoral immunity indicators, pro- and anti-inflammatory cytokines, serum *PAI-1* levels, and the PAI-1 gene 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: I – 20 patients with wild-type polymorphism of the *PAI-1* gene (675 5G>5G), II – 53 women with heterozygous polymorphism of the PAI-1 gene (675 5G>4G), III – 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*, tumour necrosis factor-α, interleukins (IL) 4, 6, 10 in the blood serum.

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 revealed certain associations between haemostasis parameters, pregnancy loss and gestational complications associated with *PAI-1* gene polymorphisms. Close links were established between elevated levels of IL-4 and IL-10, their indicators with serum *PAI-1* levels, and gene polymorphism. Elevated IL-4 levels were significantly associated with a history of early pregnancy loss and earlier gestation at the time of pregnancy termination. A tendency towards increased IL-6 production in the serum of women with *PAI-1* gene polymorphism (675 5G>4G) and its association with a high frequency of spontaneous abortions in the history of these women was revealed.

Conclusions. Pregnancy loss in the first trimester should be considered as the result of a complex interaction of genetic, immune and haemostatic factors. *PAI-1* is not only a key antifibrinolytic factor, but also an acute phase protein and mediator of immune-inflammatory reactions that affects cell migration, extracellular matrix remodelling and tissue invasion.

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, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, activity, hemostasis.

Вступ

Невиношування вагітності (НВ) і репродуктивні втрати, які включають безпліддя (у тому числі неясного генезу), багаторазові невдачі екстракорпорального запліднення і множинні імплантаційні втрати (як одноразове мимовільне переривання вагітності, так і звична втрата плода, незалежно від шляху отримання вагітності – в природному циклі або після застосування допоміжних репродуктивних технологій) залишаються, як і раніше, найважливішою та актуальною проблемою практичного акушерства. Вивчаються та вдосконалюються методи діагностування загрози переривання вагітності, дискутуються та оспорюються напрями в лікуванні й профілактиці втрат вагітності, частота цього ускладнення не має тенденції до зниження [7,16].

Хоча визначення повторних викиднів є дуже суперечливим у декількох дослідженнях, загально прийнято, що звичне невиношування вагітності (ЗНВ) – це мимовільне припинення двох або більше клінічно визнаних вагітностей, як визначено в Керівних принципах Американського товариства репродуктивної медицини [3,4,16]. За оцінками, приблизно 1–4% жінок, які завагітніли, страждають на ЗНВ, і ці показники можуть бути заниженими через непослідовність у визначенні й класифікації, що різняться у світі [3,4]. Основні причини ЗНВ різняться в різних жінок. Сьогодні достовірно визначено кілька загальних факторів ризику ЗНВ, серед яких – вік матері, стан здоров'я, генетичні аномалії, фактори навколишнього середовища та спосіб життя [3,4]. Однак у понад 50% жінок, які страждають на ЗНВ, немає чітко визначеної етіології [3,4,34,36].

При ЗНВ частота аномального каріотипу ембріона набагато нижча, ніж при спорадичному НВ, при якому саме переривання вагітності можна вважати проявом природного відбору з високою частотою (до 60%) аномального каріотипу ембріона. На думку багатьох фахівців, у 80% випадків причиною повторних переривань вагітності є імунологічні [34,36,41,43]. І саме тому некоректним є припущення, що всі ранні втрати вагітності пов'язані тільки з аномальним каріотипом плода.

Переривання вагітності можливе на різних етапах і виявляється преімплантаційними втратами (у цьому випадку клінічно йдеться, як правило, про безпліддя неясної етіології), періімплантаційними (вагітність неясної локалізації) і постімплантаційними, які якраз і проявляються ЗНВ.

Важливим є те, що після двох мимовільних абортів частота переривання наступної вагітності становить 20–25%, а після трьох – 30–45% [3,4,34,36]. Сьогодні частота бездітних шлюбів у середньому становить 3–5% подружніх пар, що має важливе соціальне і демографічне значення.

Спадкова тромбофілія, яка збільшує ризик утворення венозної або артеріальної тромбоемболії, може бути однією з можливих причин нез'ясованого ЗНВ у жінок. Нормальний ріст і розвиток плода залежить від адекватного кровопостачання в плацентарному кровообігу. Постійні аномальні гіперкоагуляційні стани в жінок зі спадковою тромбофілією і фізіологічне зміщення гемостатичного балансу в бік гіперкоагуляції у вагітних жінок призводять до схильності утворення тромбів і, отже, порушують кровопостачання та перешкоджають росту і розвитку ембріонів [7,9–11,25,46].

Виявлено кілька пов'язаних генетичних факторів ризику, у тому числі факторів коагуляції (фактор II, фактор V, фактор XIII і фібриноген), дефекти фібринолітичної системи (тканинний інгібітор активатора плазміногена-1 (*PAI-1*)), гіпергомоцистеїнемію (MTHFR) і ангіотензинперетворювальний фермент (ACE). Коли гени, що кодують ці фактори, мутують, ризик тромбоемболії значно зростає. Однак все одно результати досліджень, присвячених вивченню зв'язку між спадковою тромбофілією та ЗНВ, залишаються й досі суперечливими.

Враховуючи знання, що у 80% випадків причиною повторних переривань вагітності є імунологічні, міжнародними експертами введено нове поняття – ЗНВ імунологічної етіології (Recurrent

Spontaneous Abortion of Immunological Origin-RSAI). Припускають, що однією з причин RSAI є порушення балансу прозапальних цитокінів [1,2,14,20]. ЗНВ може бути наслідком порушення імунного гомеостазу матері та плода. Ремоделювання спіральних артерій матки матері є одним із ключових етапів нормального росту та розвитку плода. Для правильної плацентації необхідне адекватне постачання кисню, що досягається за рахунок відповідних судинних змін. Розвиток тканин плода створює потенційну імунологічну проблему, оскільки плід може експресувати батьківські антигени та, в деяких випадках, антигени донора гамет. Імунна система матері активно реагує на антигени плода, і порушення регуляції цієї взаємодії може частково пояснювати ускладнення вагітності, такі як викидні та ЗНВ [6,8,12,17,21,33,34,39,44,47,48]. ЗНВ викликане насамперед набутою тромбофілією, що робить необхідним проведення скринінгу на виявлення антифосфоліпідних антитіл. Але, враховуючи дані світових досліджень [9,26, 30,31,34,38,43], вважаємо актуальним вивчення питання розвитку плацентарної дисфункції у вагітних за наявності мутації гена *PAI-1*, залежно від виявленого поліморфізму, у поєднанні з дослідженням імунологічних механізмів контролю розвитку плаценти і дослідження активності фібринолітичної системи. Саме цим змінам і присвячена наукова робота.

Мета дослідження – вивчити асоціації між показниками клітинно-гуморального імунітету, про- і протизапальних цитокінів, рівнем *PAI-1* у сироватці крові та варіантом поліморфізму гена *PAI-1* в жінок із ранніми репродуктивними втратами.

Матеріали і 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 років до 43 років.

Відібраних пацієнток (n=115) поділено на три 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 з гомозиготним патологічним поліморфізмом гена *PAI-1* (675 4G>4G).

Критерії залучення вагітних до груп спостереження: поліморфізм гена *PAI-1*, втрата вагітності в I триместрі з обов'язковим спростуванням 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 вилучення пацієнток із дослідження: вік жінки від 45 років; гестаційний вік понад 12 тижнів на момент втрати вагітності, аномальний каріотип плода, підтвердження наявності виявлених «критеріальних» тромбофілій (вроджених і набутих), ожиріння.

Під час дослідження використано бібліосемантичний аналіз; проведено імуноферментний аналіз для дослідження рівня *PAI-1*, фактора некрозу пухлини α (TNF-α), інтерлейкінів (IL) 4, 6, 10; застосовано полімеразну ланцюгову реакцію для визначення поліморфізмів генів тромбофілії.

Оцінено вміст сироваткових імуноглобулінів A, G, M, E, фагоцитарної ланки (функціональна активність гранулоцитів методом DHR-тесту). Клітинну ланку імунітету оцінено за вмістом: CD3+ Т-лімфоцитів – основної популяції Т-клітин; CD3+CD4+ Т-лімфоцитів (Т-хелперів); CD3+CD8+ Т-лімфоцитів (Т-кілерів або цитотоксичних Т-лімфоцитів); CD3+CD16+ клітин (природних кілерів, NK-клітин). В оцінюванні імунограми головне значення має співвідношення показників, а не їхні абсолютні значення. Тому дані проаналізовано комплексно – порівнюючи як абсолютні, так і відносні (відсоткові) величини імунологічних параметрів. За 6–12 годин до здавання аналізу припинено вживання їжі, алкоголю, куріння та обмежено фізичну активність.

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) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ) для середньої, за анормального закону 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 за попарних зіставленнях груп. Порівняння відносних показників проведено за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) та двобічним точним критері-

Таблиця 1

Середні показники гемостазіограми в досліджуваних жінок на момент взяття на облік, M±m (95% ДІ) або Me [25%; 75%]

Показник	I група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Протромбіновий час розведення (ПЧ), с	11,7±0,2 (11,3–12,1)	11,2±0,15 (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
Активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), 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 (ТЧ), 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_H=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 (p_F) або Краскела-Волліса (p_H) і між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критеріями Дункана або Данна.

єм 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, 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» 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, визначено окресленою метою й конкретними завданнями. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік жінок тематичних груп становив 32,5±0,9 (95% ДІ: 30,6–34,4) року, 33,9±0,7 (95% ДІ: 32,5–35,3) року і 33,6±0,7 (95% ДІ: 32,2–35,0) року, відповідно по групах без достовірних відмінностей між ними (p_F=0,525 за ANOVA), що засвідчило статистичну однорідність клінічних груп.

Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності становив 8 (7; 9) тижнів, 8 (6; 10) тижнів і 7 (6; 8) тижнів у I, II і III групах. 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).

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) вагітності в III групі (p_H=0,430), з них першовагітними були 5 (25%) осіб, 20 (37,7%) пацієнток і 14 (33,2%) жінок, відповідно по групах ($p_{\chi 2}$=0,588). Водночас вагітність закінчувалася пологами дещо частіше

Таблиця 2

Рівень *PAI-1* у сироватці крові досліджуваних пацієнток (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.

в жінок I клінічної групи (9 (45%) осіб) порівняно з вагітними II групи (13 (24,5%) пацієнток) та III групи (10 (23,8%) жінок) ($p_{\chi 2}$=0,169 в цілому, з них p1:2=0,089 та p1:3=0,091 за критерієм χ^2).

Первинне НВ спостерігалося у 3 (15%) жінок, 19 (35,8%) пацієнток і 13 (30,95%) вагітних, відповідно по групах ($p_{\chi 2}$=0,224 в цілому, з них $p_{1:2}$=0,083); вторинне – в 11 (55%) жінок, 40 (75,5%) пацієнток і 13 (30,95%) вагітних, 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).

Завмерлі вагітності до 12 тижнів мали 10 (50%) жінок, 38 (71,7%) пацієнток і 35 (83,3%) вагітних, відповідно по групах ($p_{\chi 2}$=0,023); втрати вагітності після 12 тижнів – 3 (15%) пацієнтки, 3 (5,7%) жінки і 2 (4,8%) вагітні, відповідно ($p_{\chi 2}$=0,294). Для жінок із поліморфізмами *PAI-1* (675 5G>4G) і (675 4G>4G) були характерні 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).

Показники гемостазіограми в дослідженні не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту здавання аналізу крові не отримували антикоагулянтної й антиагрегатної терапії (табл. 1).

Асоціативні взаємозв'язки між показниками були в парах: підвищений рівень МНВ і мимовільні аборти в анамнезі – rs=0,228 (p=0,014); підвищений рівень ПТІ і затримка росту плода (ЗРП) – rs=0,189 (p=0,043), прееклампсія (ПЕ) в анамнезі – rs=0,159 (p=0,089), а також у парі – збільшений ПТІ і поліморфізм гена *PAI-1* – rv=0,273 (p=0,014); скорочений ПЧ розведення і рання втрата 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 АЧТЧ і рання втрата вагітності (до 12 тижнів) – rs=0,176 (p=0,060) та поліморфізм гена *PAI-1* – rs=0,164 (p=0,079); збільшення ТЧ розведення і втрати вагітності як у ранній (до 12 тижнів) – rs=0,190 (p=0,042), так і в пізній 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).

У дослідженні рівня *PAI-1* виявлено певні відмінності (табл. 2).

За результатами 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).

Відомо, що в процесі інвазії трофобласта змінюється епітеліальний фенотип на ендотеліальний, тобто в процесі інвазії й перебудови він набуває властивості і функції ендотелію, включаючи його антикоагулянтний і протизапальний фенотип, а також здатність експресувати цілий ряд біологічно активних речовин [10,11]. Процес ендотеліальної мімікрії трофобласта регулюється дією ряду цитокінів, у тому числі TNF-α й IL-6, які продукуються класично активованими макрофагами (макрофагами M1). Порушення цих процесів пов'язане з розвитком ускладнень вагітності, зокрема, із НВ і гіпертензивними порушеннями [10,11]. На ранньому терміні вагітності макрофаги M1 сприяють імплантації ембріона і захищають плід від інфекції. Саме тому ми вивчали їхній рівень.

Додатково, згідно із дизайном дослідження, досліджували рівень IL-4, який безпосередньо індукує активацію альтернативно активованих макрофагів (макрофагів M2), IL-10, який, за дизайном, теж вивчали, і трансформуючого фактора росту-β (TGF-β). Як частина поляризованої відповіді Т-хелперів 2-го типу (Th2) макрофаги M2 беруть участь в очищенні від апоптотичних клітин і ре-

Таблиця 3

Характеристика гуморальної ланки імунітету в досліджуваних жінок, Me (25%; 75%)

Показник	I група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 4G>4G) (n=42)	Референтний інтервал	Відмінності між групами*
TNF-α, пг/мл	6,42 (5,44; 6,96)	6,15 (4,10; 7,95)	6,02 (5,06; 6,90)	0,1–8,1	p_H=0,601, $p_{1:2}$=1,00, $p_{1:3}$=1,00, $p_{2:3}$=1,00
IL-6, пг/мл	2,40 (1,60; 3,55)	3,60 (1,90; 5,90)	2,90 (1,90; 3,62)	до 6	p_H=0,058, $p_{1:2}$=0,045, $p_{1:3}$=1,00, $p_{2:3}$=0,102
IL-4, пг/мл	35,8 (27,8; 41,3)	72,6 (65,3; 89,0)	112,3 (65,3; 133,9)	<65,18	p_H<0,001, $p_{1:2}$<0,001, $p_{1:3}$<0,001, $p_{2:3}$=0,042
IL-10, пг/мл	5,44 (5,00; 6,01)	6,49 (6,12; 7,15)	6,15 (5,75; 6,93)	<9,1	p_H<0,001, $p_{1:2}$<0,001, $p_{1:3}$=0,025, $p_{2:3}$=0,432

Примітка: * – вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом Краскела-Волліса (p_H) і між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критерієм Данна.

моделюванні тканин. Додатково результатом цих змін є рекрутування клітин Th2 і посилення поляризованих відповідей Th2. Вони мають імуносупресивні властивості. Макрофаги М2 забезпечують імунотолерантне середовище для плода протягом усієї вагітності [5,18,19,22,28,37,42,45].

Отже, макрофаги – типові пластичні клітини, здатні змінювати фенотип і схильні до впливу навколишнього середовища. Тому для імплантації та плавного розвитку ембріона в системі матері та плода слід забезпечити баланс макрофагів М1 і М2. Завдяки цьому розумінню планували дизайн дослідження. Результати наведено в таблиці 3.

У дослідженні не виявлено вірогідних розбіжностей між показником TNF-α в жінок усіх тематичних груп.

За результатами аналізу показників рівня IL-6 вірогідні розбіжності виявлено між показниками в I групі та II групи.

За даними кореляційного аналізу встановлено тісні зв'язки підвищеного рівня IL-4 з рівнем PAI в сироватці крові – rs=0,601 (p<0,001) і поліморфізмом гена *PAI-1* – rs=0,647 (p<0,001). Підвищений рівень IL-4 достовірно асоціювався з ранніми втратами вагітності в анамнезі (до 12 тижнів) – rs=0,296 (p=0,002), а також із більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності – rs=-0,244 (p=0,012). Менш виражені, але достовірні асоціативні зв'язки встановлено між підвищеним рівнем IL-10 із рівнем PAI – rs=0,255 (p=0,009) і поліморфізмом гена *PAI-1* – rs=0,196 (p=0,046), а також із рівнем IL-4 – rs=0,193 (p=0,049).

Отже, виявлені асоціативні зв'язки доводять, що важливою патогенетичною ланкою є імуноопосередковане регулювання експресії *PAI-1*. Поляризація макрофагів під впливом IL-4 і IL-13 активує STAT6-залежні сигнальні шляхи, що призводить до підвищеної експресії і секреції PAI-1, формуючи фенотип тканинного ремоделювання, характерний для Th2-орієнтованого імунного середовища [15,29]. Водночас підвищення рівня IL-10 у жінок із втратою вагітності в I триместрі, імовірно, відображає компенсаторну регуляторну відповідь на локальне ушкодження децидуальної тканини та активацію запалення, а не є первинним індуктором гіпофібринолізу. Це узгоджується з експериментальними та клінічними даними, що показують здатність IL-10 зменшувати запальноіндуковану коагуляційну активацію та модулювати систему фібринолізу [29].

Таким чином, у пацієнток із ранньою втратою вагітності підвищення рівня *PAI-1* часто співіснує з Th2/регуляторним цитокіновим профілем (IL-4, IL-10). IL-4 може безпосередньо індукувати *PAI-1* через STAT6-залежні механізми, тоді як IL-10, імовірно, відображає компенсаторну регуляторну відповідь на порушену імплантацію, а не є первинним драйвером гіпофібринолізу. Аналіз асоціативних зв'язків між клітинно-гуморальними показниками

Таблиця 4

Характеристика гуморальної ланки імунітету в досліджуваних жінок, M±m (95% ДІ) або Me (25%; 75%)

Показник	I група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 4G>4G) (n=42)	Референтний інтервал	Відмінності між групами*
Імуноглобулін A (IgA, сироватка), г/л	1,88±0,23 (1,39–2,37)	2,08±0,15 (1,78–2,38)	1,82±0,13 (1,56–2,08)	0,7–4,0	p_F=0,387 $p_{1:2}$=0,411, $p_{1:3}$=0,811, $p_{2:3}$=0,320
Імуноглобулін M (IgM, сироватка), г/л	1,57±0,16 (1,23–1,91)	1,62±0,11 (1,40–1,84)	1,56±0,10 (1,37–1,75)	0,4–2,3	p_F=0,919 $p_{1:2}$=0,800, $p_{1:3}$=0,952, $p_{2:3}$=0,770
Імуноглобулін G (IgG, сироватка), г/л	11,93±0,54 (10,77–13,09)	11,90±0,37 (11,13–12,66)	11,16±0,38 (10,39–11,94)	7,0–16,0	p_F=0,326 $p_{1:2}$=0,958, $p_{1:3}$=0,284, $p_{2:3}$=0,277
Імуноглобулін E (IgE загальний, сироватка), г/л	24,9 (22,2; 69,2)	34,1 (11,2; 85,3)	50,5 (17,9; 83,5)	<100	p_H=0,661, $p_{1:2}$=1,00, $p_{1:3}$=1,00, $p_{2:3}$=1,00
Комплемент (C3C компонент), г/л	1,06±0,05 (0,97–1,16)	1,06±0,03 (0,99–1,13)	1,03±0,02 (0,99–1,08)	0,9–1,8	p_F=0,763 $p_{1:2}$=0,887, $p_{1:3}$=0,552, $p_{2:3}$=0,621
Комплемент (C4 компонент), г/л	0,19±0,02 (0,16–0,23)	0,20±0,01 (0,18–0,22)	0,21±0,01 (0,19–0,23)	0,1–0,4	p_F=0,694 $p_{1:2}$=0,663, $p_{1:3}$=0,416, $p_{2:3}$=0,664

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

імунітету, профілем про- і протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) та рівнем *PAI-1* з урахуванням поліморфізму гена *PAI-1* 675 4G/5G дає змогу розглядати втрату вагітності в I триместрі як наслідок комплексної взаємодії генетичних, імунних і гемостатичних чинників, а не ізольованої тромбофілічної або імунологічної патології [15,29].

За даними дисперсійного аналізу Краскела–Волліса виявлено тенденцію до збільшення продукування IL-6 у сироватці крові вагітних жінок із гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (p_H=0,058). Крім того, підвищений рівень IL-6 достовірно асоціюється з високою частотою мимовільних абортів в анамнезі жінок із НВ – rs=0,318 (p<0,001).

З огляду на біологічну правдоподібність і напрямок ефекту, зазначена тенденція може свідчити про проміжний або дозозалежний вплив гетерозиготного варіанта 4G/5G на прозапальний імунний фенотип, що узгоджується з даними літератури щодо функціональної ролі цього поліморфізму в умовах імунної та ендотеліальної активації [24,27,46].

Важливим є те, що підвищений рівень IL-6 достовірно асоціюється з високою частотою мимовільних абортів в анамнезі в жінок із НВ, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок середньої сили (rs=0,318; p<0,001). Отримані дані узгоджуються з результатами клінічних і експериментальних досліджень, які показують, що хронічна або рецидивна активація IL-6-залежних сигнальних шляхів (зокрема, JAK/STAT3) формує стійке прозапальне тло в децидуальній тканині, знижує толерантність материнського імунітету до напівалотрансплантата і призводить до повторюваних репродуктивних втрат [32,35,40].

Крім того, IL-6 тісно пов'язаний із регулюванням системи гемостазу: показано, що IL-6 стимулює експресію *PAI-1* в ендотеліальних клітинах і моноцитах, посилюючи інгібування фібринолізу і сприяючи формуванню протромботичного і прозапального мікросередовища [13,23]. У цьому контексті виявлено асоціацію між рівнем IL-6, генетично зумовленими варіаціями *PAI-1* і частотою мимовільних абортів може відображати єдиний патогенетичний контур, у межах якого по-

Таблиця 5

Оцінювання субпопуляції лімфоцитів у крові досліджуваних жінок, M±m (95% ДІ)

Показник	I група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 4G>4G) (n=42)	Референтний інтервал	Відмінності між групами*
Т-лімфоцити (CD3+, CD19-), %	74,8±0,8 (73,1–76,6)	75,0±1,0 (73,0–77,0)	76,6±0,8 (74,9–78,3)	54–83	p_F=0,331, $p_{1:2}$=0,900, $p_{1:3}$=0,242, $p_{2:3}$=0,263
Т-хелпери/Т-індуктори (CD4+, CD8-), %	44,7±1,7 (41,1–48,4)	47,0±1,1 (44,8–49,3)	48,0±0,9 (46,2–49,7)	28–58	p_F=0,213, $p_{1:2}$=0,182, $p_{1:3}$=0,078, $p_{2:3}$=0,586
Т-супресори/ Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+), %	26,0±1,4 (23,1–28,8)	24,5±0,9 (22,6–26,4)	24,7±0,9 (22,9–26,4)	21–35	p_F=0,635, $p_{1:2}$=0,362, $p_{1:3}$=0,386, $p_{2:3}$=0,915
Імунорегуляторний індекс (CD4+, CD8- / CD4-, CD8+)	1,92±0,21 (1,49–2,35)	2,09±0,14 (1,82–2,37)	2,07±0,09 (1,88–2,25)	1,2–3,2	p_F=,0,721 $p_{1:2}$=0,432, $p_{1:3}$=0,479, $p_{2:3}$=0,895
Цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+), %	5,83±0,38 (5,03–6,62)	5,14±0,37 (4,39–5,88)	4,10±0,29 (3,52–4,69)	3–8	p_F=0,005, $p_{1:2}$=0,188, $p_{1:3}$=0,002, $p_{2:3}$=0,048
NK-клітини (CD3-, CD56+), %	9,97±0,64 (8,63–11,30)	10,63±0,87 (8,88–12,38)	11,11±0,78 (9,53–12,69)	5–15	p_F=0,700, $p_{1:2}$=0,602, $p_{1:3}$=0,403, $p_{2:3}$=0,709
В-лімфоцити (CD3-, CD19+), %	10,21±0,72 (8,71–11,71)	9,88±0,46 (8,95–10,81)	7,71±0,47 (6,77–8,65)	5–14	p_F=0,001, $p_{1:2}$=0,674, $p_{1:3}$=0,003, $p_{2:3}$=0,006
Моноцити/макрофаги (CD14), %	7,43±0,31 (6,77–8,08)	7,14±0,30 (6,52–7,75)	7,13±0,25 (6,63–7,64)	6,0–13,0	p_F=0,781, $p_{1:2}$=0,500, $p_{1:3}$=0,525, $p_{2:3}$=0,997
Загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА, CD45), %	98,9±0,4 (98,1–99,7)	99,2±0,1 (99,1–99,4)	99,0±0,1 (98,8–99,2)	95,0–100,0	p_F=0,371, $p_{1:2}$=0,182, $p_{1:3}$=0,580, $p_{2:3}$=0,385

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

єднання генетичної схильності до підвищеної експресії *PAI-1* і системної прозапальної активації (IL-6) підвищує ризик ранніх втрат вагітності.

Отже, отримані результати підтверджують доцільність розгляду IL-6 як інтегративного маркера повторних гестаційних втрат і потенційного медіатора взаємодії між імунними і гемостатичними порушеннями в жінок із поліморфізмом гена *PAI-1*. Навіть за відсутності формальної статистичної значущості міжгенотипних відмінностей (p≈0,05) виявлені тенденції мають клініко-біологічну значущість і потребують інтерпретації в контексті багатофакторної природи НВ [25,40].

За результатами аналізу характеристик гуморальної ланки імунітету не виявлено достовірних розбіжностей між показниками жінок тематичних груп (табл. 4).

Згідно з метою дослідження, оцінено активність субпопуляції лімфоцитів у крові досліджуваних жінок (табл. 5).

Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між субпопуляціями лімфоцитів CD3+ і В-лімфоцитами (CD19+) – rs=0,389 (p<0,001). Цей зв'язок між Т і В-лімфоцитами свідчить про скоординовану активацію адаптивної імунної системи у відповідь на абортивний стрес.

Таблиця 6

Функціональна активність імунних клітин / циркулюючих імунних комплексів, M±m (95% ДІ)

Показник	I група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм гена *PAI-1* (675 4G>4G) (n=42)	Референтний інтервал	Відмінності між групами*
Фагоцитарна активність нейтрофілів (НСТ-тест):					
- спонтанна, опт. од.	112,1±1,7 (108,6–115,6)	111,2±1,8 (107,5–114,9)	110,8±1,2 (108,2–113,3)	80,0–125,0	p_F=0,867, $p_{1:2}$=0,696, $p_{1:3}$=0,602, $p_{2:3}$=0,867
- індукована, опт. од.	245,0±8,4 (227,4–262,6)	234,9±4,6 (225,6–244,2)	237,2±4,3 (228,5–245,8)	150,0–380,0	p_F=0,470, $p_{1:2}$=0,224, $p_{1:3}$=0,316, $p_{2:3}$=0,770
- фагоцитарний індекс	2,10±0,05 (1,99–2,20)	2,12±0,04 (2,05–2,20)	2,14±0,03 (2,07–2,21)	1,5–3,0	p_F=0,747, $p_{1:2}$=0,614, $p_{1:3}$=0,455, $p_{2:3}$=0,769
Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) із мітогеном Кон. А, опт. од.	1,39±0,04 (1,31–1,47)	1,36±0,03 (1,31–1,42)	1,35±0,02 (1,31–1,39)	1,2–1,68	p_F=0,585, $p_{1:2}$=0,461, $p_{1:3}$=0,310, $p_{2:3}$=0,729
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, великі), опт. од.	6,70±0,53 (5,58–7,82)	6,39±0,55 (5,28–7,51)	6,57±0,40 (5,77–7,37)	До 20	p_F=0,922, $p_{1:2}$=0,702, $p_{1:3}$=0,863, $p_{2:3}$=0,813
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, середні), опт. од.	76,4±2,1 (71,9–80,9)	71,2±2,3 (66,7–75,8)	74,5±1,3 (71,8–77,2)	60,0–90,0	p_F=0,200, $p_{1:2}$=0,091, $p_{1:3}$=0,509, $p_{2:3}$=0,258
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, дрібні), опт. од.	168,3±2,0 (164,2–172,3)	164,8±3,8 (157,1–172,6)	170,9±1,2 (168,4–173,4)	130,0–160,0	p_F=0,246, $p_{1:2}$=0,412, $p_{1:3}$=0,526, $p_{2:3}$=0,172

Установлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем CD4+ і рівнем *PAI-1* у сироватці крові rs=0,296 (p=0,002). Отже, вищі рівні CD4+ асоціюються зі сформованим дисбалансом гемостазу при поліморфізмах у гені *PAI-1*, що може свідчити про імунну активацію, як відповідь на тромботичний ризик.

Більш активні CD4+ лімфоцити (за результатами РБТЛ-тесту) прямо корелюють із підвищеним рівнем IL-6, підтверджуючи прозапальний статус цих пацієнток – rs=0,468 (p<0,001).

У ході статистичного аналізу встановлено значний кореляційний зв'язок між показником імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) і ранніми втратами вагітності – rs=0.344 (p<0,001). Вищий імунорегуляторний індекс (тобто переважання хелперних функцій над цитотоксичними) статистично асоціюється з більшою частотою втрат на ранніх термінах. Це свідчить про дисбаланс між Th1 і Th2-типами імунної відповіді, зміщеною в бік Th2, що недостатньо для підтримання імуносупресії на ранніх термінах вагітності.

Найсильніший виявлений обернений зв'язок виявлено між субпопуляціями імунних клітин – NK-клітини (CD3-/CD56+) і B-лімфоцити (CD19+): rs=-0,689 (p<0,001). Зростання кількості NK-клітин прямо пов'язано зі зниженням B-лімфоцитів, що вказує на їхню конкурентну активацію в імунній відповіді на рівні адаптивного імунітету.

Помірна позитивна кореляція між NK-клітинами і CD14+ моноцитами (rs=0,267, p=0,004) показує скоординовану активацію природженої імунної відповіді на рівні «цитокін-залежної синхронізації». Своєю чергою, позитивний кореляційний зв'язок CD3+CD56+ і CD4+ хелпери – rs=0.468 (p<0,001) показує кооперативну імунну відповідь: цитотоксичні Т-клітини активуються паралельно з CD4+ Т-хелперами.

За результатами аналізу функціональної активності імунних клітин, наведеного в таблиці 6, не виявлено вірогідних розбіжностей по групах.

Отже, втрата вагітності в I триместрі є наслідком комплексної взаємодії генетичних, імунних і гемостатичних факторів, що призводить до дисбалансу між ними системою гемостазу та імуносупресією, а не ізольованої тромбофілічної або імунологічної патології.

Висновки

Втрату вагітності в I триместрі слід розглядати як наслідок комплексної взаємодії генетичних, імунних і гемостатичних факторів.

PAI-1 є не лише ключовим антифібринолітичним фактором, але й білком гострої фази та медіатором імунозапальних реакцій, що впливає на клітинну міграцію, ремоделювання позаклітинного матриксу й тканинну інвазію.

Генетична детермінованість рівня *PAI-1* значною мірою пов'язана з функціональним поліморфізмом його гена, який впливає на транскрипційну активність промотора гена. Наявність алеля 4G асоціюється з підвищеним базальним та індукованим рівнем *PAI-1* і розглядається як фактор ризику повторних втрат вагітності.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, Pirtea P, Franasiak JM. (2021). Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril. 115(3): 561-566. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.017.
2. Ali S, Majid S, Ali MN, Taing S, Rehman MU, Arafah A. (2021). Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism for recurrent pregnancy loss. Int. Immunopharmacol. 90: 107-118. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107118.
3. Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S et al. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum. Reprod. Open. 2018: y4. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
4. Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Sheena L, Middeldorp S et al. (2023). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum. Reprod. Open. 2023(1): hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
5. Chambers M, Rees A, Cronin JG, Nair M, Jones N, Thornton CA. (2020). Macrophage plasticity in reproduction and environmental influences on their function. Front. Immunol. 11: 607328. doi: 10.3389/fimmu.2020.607328.
6. Cuadrado-Torroglosa I, Garcia-Velasco JA, Alecsandru D. (2024). The impacts of inflammatory and autoimmune conditions on the endometrium and reproductive outcomes. J. Clin. Med. 13(13): 3724. doi: 10.3390/jcm13133724.
7. De Ziegler D, Frydman RF. (2021). Recurrent pregnancy losses, a lasting cause of infertility. Fertil. Steril. 115: 531-532. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.004.
8. Ding J, Zhang Y, Cai X et al. (2022). Decidual immune cells and their roles at the maternal–fetal interface. Front. Immunol. 13: 901747. doi: 10.3389/fimmu.2022.901747.
9. Duka YuM, Panov VV. (2025). Kharakterystyka aktyvnosti pryrodnikh antykoahuliantiv u zhinok iz nevynoshuvanniam vahitnosti zalezhno vid vyiavlenoho polimorfizmu hena PAI-1 (675 5G/4G). Perspektyvy ta innovatsii nauky (Seriia «Psykholohiia», Seriia «Pedahohika», Seriia «Medytsyna»). (1): 2152-2165. doi: 10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165.
10. Duka YuM. (2016). Patohenetychne obhruntuvannia diahnostyky, likuvalnoi taktyky ta profilaktyky vynyknennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu masoiu tila. Dys. … d-ra med. nauk. Dnipro: 339.
11. Floridon C, Nielsen O, Holund B et al. (2000). Does plasminogen activator inhibitor-1 inhibit trophoblast invasion? Placenta. 21(7): 754-759.
12. Fu YY, Ren CE, Qiao PY, Meng YH. (2021). Uterine natural killer cells and recurrent spontaneous abortion. Am. J. Reprod. Immunol. 86: e13433. doi: 10.1111/aji.13433.
13. Gabay C. (2006). Interleukin-6 and chronic inflammation. Arthritis Res. Ther. 8(Suppl 2): S3. doi: 10.1186/ar1917.
14. Guan D, Sun W, Gao M, Chen Z, Ma X. (2024). Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: molecular mechanisms and therapeutic interventions. Biomed. Pharmacother. 177: 117082. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117082.
15. Hohensinner PJ, Kaun C, Rychli K et al. (2017). STAT6-dependent regulation of PAI-1 expression in alternatively activated macrophages. Blood. 130(5): 507-518. doi: 10.1182/blood-2017-02-768242.
16. Hong LY, Marren A. (2018). Recurrent pregnancy loss: a summary of international evidence-based guidelines and practice. Aust. J. Gen. Pract. 47: 432-436. doi: 10.31128/AJGP-01-18-4459.
17. Huang HL, Yang HL, Lai ZZ, Yang SL, Li MQ, Li DJ. (2021). Decidual IDO(+) macrophage promotes the proliferation and restricts the apoptosis of trophoblasts. J. Reprod. Immunol. 148: 103364. doi: 10.1016/j.jri.2021.103364.
18. Italiani P, Boraschi D. (2014). From monocytes to M1/M2 macrophages: Phenotypical vs. functional differentiation. Front. Immunol. 5: 514. doi: 10.3389/fimmu.2014.00514.
19. Jardine L, Haniffa M. (2020). Reconstructing human DC, monocyte and macrophage development in utero using single cell technologies. Mol. Immunol. 123: 1-6. doi: 10.1016/j.molimm.2020.04.023.
20. Jena MK, Nayak N, Chen K, Nayak NR. (2019). Role of macrophages in pregnancy and related complications. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 67: 295-309. doi: 10.1007/s00005-019-00552-7.
21. Jiang X, Du MR, Li M, Wang H. (2018). Three macrophage subsets are identified in the uterus during early human pregnancy. Cell. Mol. Immunol. 15: 1027-1037. doi: 10.1038/s41423-018-0008-0.
22. Jiang X, Wang H. (2020). Macrophage subsets at the maternal-fetal interface. Cell. Mol. Immunol. 17: 889-891. doi: 10.1038/s41423-020-0435-6.
23. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. (2001). Interleukin-6 and haemostasis. Br. J. Haematol. 115(1): 3-12. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03061.x.
24. Kishimoto T. (2006). Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology. Annu. Rev. Immunol. 24: 1-23. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021704.115806.
25. Li X, Liu Y, Zhang R et al. (2015). Association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy

loss: a meta-analysis. Am. J. Reprod. Immunol. 73(4): 292-300. doi: 10.1111/aji.12321.
26. Maghsudlu M, Noroozi Z, Zokaei E, Motevaseli E. (2024). Systematic review and meta-analysis of association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. Thrombosis J. 22: 44. doi: 10.1186/s12959-024-00612-9.
27. Medcalf RL. (2007). Fibrinolysis, inflammation and regulation of the plasminogen activating system. J. Thromb. Haemost. 5(Suppl 1): 132-142. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02464.x.
28. Mor G, Aldo P, Alvero AB. (2022). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. Nat. Rev. Immunol. 22(8): 469-482. doi: 10.1038/s41577-022-00679-3.
29. Pajkrt D, Camoglio L, Tiel-van Buul MC et al. (1997). Attenuation of procoagulant response by recombinant human interleukin-10 in humans. Blood. 90(10): 4162-4167.
30. Panov VV, Duka YuM. (2025). Patohenetychno obgruntovani napriamky vtorynnoi profilaktyky rannikh reproduktyvnykh vtrat u zhinok iz nevynoshuvanniam vahitnosti ta nosiistvom polimorfizmu hena PAI-1 (675 5G/4G). Perspektyvy ta innovatsii nauky (Seriia «Psykholohiia», Seriia «Pedahohika», Seriia «Medytsyna»). 5(51): 3048-3066. doi: 10.52058/2786-4952-2025-5(51)-3048-3066.
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss. Fertil. Steril. 113: 533-535. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025.
32. Prins JR, Gomez-Lopez N, Robertson SA. (2012). Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. J. Reprod. Immunol. 95(1-2): 1-14. doi: 10.1016/j.jri.2012.05.009.
33. Qiu Y, Li M, Wang S et al. (2025). Immune imbalance at the maternal–fetal interface contributes to first-trimester pregnancy loss. Reprod. Biol. Endocrinol. 23: 12.
34. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J et al. (2021). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. Lancet. 397(10285): 1658-1667. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
35. Raghupathy R. (2013). Cytokines as key players in the pathophysiology of pregnancy complications. Am. J. Reprod. Immunol. 69(1): 8-17. doi: 10.1111/aji.12015.
36. Rasmark RE, Christiansen OB, Kallen K, Hansson SR. (2021). Women with a history of recurrent pregnancy loss are a high-risk population for adverse obstetrical outcome: a retrospective cohort study. J. Clin. Med. 10: 179. doi: 10.3390/jcm10020179.
37. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F et al. (2018). Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. J. Cell. Physiol. 233: 6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429.
38. Sillen M, Declerck PJ. (2021). Targeting PAI-1 in pathological thrombosis and fibrosis. Int. J. Mol. Sci. 22(8): 4085. doi: 10.3390/ijms22084085.
39. Stephanie EA, Michael SD, Carolyn BC. (2019). Immune responses at the maternal-fetal interface. Sci. Immunol. 4: eaat6114. doi: 10.1126/sciimmunol.aat6114.
40. Thaxton JE, Sharma S. (2010). Interleukin-6: a mediator of inflammation and immune tolerance in pregnancy. Am. J. Reprod. Immunol. 63(6): 539-548. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x.
41. Ticconi C, Pietropolli A, Specchia M, Nicastri E, Chiaramonte C, Piccione E et al. (2020). Pregnancy-related complications in women with recurrent pregnancy loss: a prospective cohort study. J. Clin. Med. 9: 2833. doi: 10.3390/jcm9092833.
42. Tsao FY, Wu MY, Chang YL, Wu CT, Ho HN. (2018). M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions. J. Formos. Med. Assoc. 117: 204-211. doi: 10.1016/j.jfma.2017.03.01.
43. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M et al. (2020). Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. Hum. Reprod. Update. 26: 356-367. doi: 10.1093/humupd/dmz048.
44. Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, Toth B. (2021). Immunological risk factors in recurrent pregnancy loss: guidelines versus current state of the art. J. Clin. Med. 10(4): 869. doi: 10.3390/jcm10040869.
45. Wheeler KC, Jena MK, Pradhan BS, Nayak N, Das S, Hsu CD et al. (2018). VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua. PLoS One. 13: e0191040. doi: 10.1371/journal.pone.0191040.
46. Whyte CS, Mutch NJ. (2023). Plasminogen activator inhibitor-1 and regulation of fibrinolysis in inflammatory disease. J. Thromb. Haemost. 21(2): 234-247. doi: 10.1111/jth.16089.
47. Yi X, Zhang J, Liu H, Yi T, Ou Y, Liu M et al. (2019). Suppressed immune-related profile rescues abortion-prone fetuses: a novel insight into the CBA/J × DBA/2J mouse model. Reprod. Sci. 26: 1485-1492. doi: 10.1177/1933719119828042.
48. Zhao QY, Li QH, Fu YY, Ren CE, Jiang AF, Meng YH. (2022). Decidual macrophages in recurrent spontaneous abortion. Front. Immunol. 13: 994888. doi: 10.3389/fimmu.2022.994888.

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 08.07.2025 р.; прийнята до друку 16.09.2025 р.