



KAPITEL 11 / CHAPTER 11 ⁴⁵

ENDOCRINAL AND MOLECULAR GENETIC FEATURES OF MISSION OF PREGNANCY ON THE BACKGROUND OF OBESITY

DOI: 10.30890/2709-2313.2022-10-03-011

Вступ.

Починаючи з другої половини ХХ сторіччя в економічно розвинених країнах виникла зовсім нова проблема – швидкий ріст захворювань, пов'язаних з ожирінням [2].

Надмірна вага є серйозною медико-соціальною та економічною проблемою, актуальність якої визначається, в першу чергу, високою частотою ожиріння. Так в економічно розвинених країнах світу чверть населення має надлишкову масу тіла [5]. За прогнозами експертів ВООЗ, при збереженні існуючих темпів зростання захворюваності до 2025 р. у світі буде налічуватися понад 300 млн. осіб з діагнозом «ожиріння» [7].

Зростаюча кількість ожиріння серед населення планети поставила нові питання до акушер-гінекологів, які потребували та потребують до сих пір нагальної відповіді. Як американські так і європейські асоціації виробили та удосконалюють свої алгоритми ведення вагітних із ожирінням з метою профілактики великої кількості ускладнень, що чатують на них під час вагітності.

У березні 2010 року побачило світ керівництво, створене спільно Centre for Maternal and Child Enquiries та Royal College of Obstetricians and Gynaecologists під назвою «CMACE/RCOG JOINT GUIDELINE MANAGEMENT OF WOMEN WITH OBESITY IN PREGNANCY». Матеріали керівництва складені на основі аналізу даних інформаційних баз Medline, EMBASE and the Cochrane Database of Systematic Reviews. Рекомендації охоплюють заходи до зачаття, під час і після вагітності у жінок із ожирінням.

Ожиріння є результатом впливу здебільшого комплексу чинників – надмірного харчування і порушення регуляції обміну речовин на тлі зниженої фізичної активності [2]. При цьому, зміни всіх видів обміну і головним чином, жирового виражаються в надлишковому накопиченні жиру, підвищення його надходження з їжею, утворення та порушення використання. Ці порушення зумовлені розладом не тільки регуляторних механізмів жирового обміну, а й дисфункцією загальних регуляторних механізмів організму [6]. Ожиріння є лише місцевим проявом загальних реакцій, що розвиваються в цілісному організмі [2,5].

Є дані про те, що екстрагенітальна патологія відзначається у 43% жінок з ожирінням, що вдвічі вище, ніж у вагітних з нормальною масою тіла [2, 10]. При цьому, частота екстрагенітальної патології збільшується з наростанням ступеня ожиріння [2,8]. Це є додатковим преморбідним фоном, що зумовлює ускладнений перебіг вагітності. Вагітні з ожирінням хворіють на грип та інші вірусні захворювання в 1, 3 рази частіше, ніж вагітні з нормальною масою тіла.

⁴⁵Authors: Bulyk Tatiana Sergeevna



Причину цього вбачають у зниженні імунологічної реактивності організму [67].

На думку багатьох дослідників, ожиріння не тільки взаємопов'язано, але і є незалежним чинником ризику розвитку несприятливих перинатальних наслідків, які включають підвищення артеріального тиску під час вагітності [9,11], гестаційний цукровий діабет [7], макросомію плода [9], розродження шляхом операції кесарів розтин [1,14].

У вагітних з підвищеною масою тіла мають місце виражені зміни метаболічних процесів, які поглиблюються в процесі гестації. У зв'язку з цим, ведення жінок з ожирінням є важливою акушерською проблемою. Високий рівень патології під час вагітності та в пологах, в післяпологовий період, материнська і дитяча смертність при ожирінні свідчать про необхідність подальшого вивчення патогенезу розладів, що відбуваються в організмі матері і плода, а також розробки науково обґрунтованих методів корекції та профілактики акушерських ускладнень.

Враховуючи високу частоту порушення репродуктивної функції, ускладнень вагітності, пологів, метаболічних змін, патології новонароджених у жінок із ожирінням, можна вважати, що воно не є особливістю морфотипу, його слід розглядати як синдром із системними змінами функцій ЦНС та ендокринних органів на мембранно-клітинному рівні.

На тлі як ізольованою, так і поєднаної ендокринної патології вагітність ускладнюється первинною (ранньою) плацентарною дисфункцією (до 16 тижнів вагітності). Вона формується в період імплантації, раннього ембріогенезу і плацентації під впливом генетичних, ендокринних і інших чинників. Первинна плацентарна дисфункція сприяє розвитку вроджених вад у плода та завмерлої вагітності. Клінічно вона проявляється картиною загрози переривання вагітності та мимовільного аборту в ранні терміни. В окремих випадках первинна плацентарна дисфункція переходить у вторинну, яка з'являється на тлі сформувався плаценти після 16-ї нед вагітності під впливом несприятливих факторів.

Частим ускладненням вагітності при ожирінні є порушення матково-плацентарного кровообігу, що виражається зміною кровотоку в ділянці великих маткових судин, зниження швидкості кровотоку як в усьому матково-плацентарному басейні, так і в міжворсинчатому просторі. Виражене порушення матково-плацентарного кровообігу свідчить про прогресування плацентарної дисфункції (ПД) та зрив компенсаторних механізмів [1,8]. Загроза внутрішньоутробної гіпоксії плода спостерігається в 9%, а антенатальна загибель плода в – 3% випадків [5,7].

Ожиріння матері значно підвищує ризик розвитку дистресу плода, як наслідку формування ПД [3]. Ендокринні порушення, характерні для ожиріння, впливають на фетоплацентарний кровообіг, сприяючи розвитку патології плаценти (формування кіст, дрібновогнищевих інфарктів, кальцифікатів тощо). При цьому частота порушень адаптації у новонароджених досягає 68% [5].

Дослідження останнього десятиріччя підтвердили зв'язок між дискоординацією метаболізму при ожирінні у матері і ПД [11,14]. Серед причин виникнення даної патології - порушення формування спіральних артерій ,



оксидативний стрес, гіперкоагуляція. Відомо, що ожиріння є чинником ризику для розвитку гіпертензії під час вагітності з усіма властивими їй ускладненнями [1]. Одночасно з порушенням ліпідного обміну відбуваються порушення вуглеводного та водно-електролітного обміну, підвищення активності перекисного окиснення ліпідів і системні зміни клітинних мембран.

Сучасне уявлення про морфофункціональні ознаки ПД засноване на оцінці стану компенсаторно-приспосувальних реакцій плаценти [3,13]. Залежно від ступеня ожиріння знижується об'єм і маса плаценти, змінюється плацентарний кровотік. Надмірне кальцинування плаценти в 60-80% при ускладненому перебігу вагітності та пологів супроводжується формуванням гіпотрофії плода і є ехографічною ознакою ПД.

Поліетіологічний симптомокомплекс загрожуючого викидня можна розцінювати як прояв дисбаланса в співфункціонуванні репродуктивної системи та інших систем організму. Висока частота загрози викидня в ранні терміни вагітності у жінок з ожирінням формує стан хронологічної коморбідності, в умовах якої відбувається становлення плаценти.

На сучасному етапі не викликає сумніву той факт, що в розвитку плода головна роль належить функції фетоплацентарного комплексу, основним морфологічним субстратом якого є плацента. Продукція плацентою великої кількості біологічно активних речовин білкової та стероїдної структури сприяє «виживанню» чужерідного плода в організмі матері.

Формування плацентарних порушень починається ще з ранніх термінів вагітності, коли реалізується вплив генетичних детермінант [7,9,10]. Втілення здобутків генетичної та молекулярної медицини дозволило використовувати нові підходи до проблеми ПД [12, 14]. Визначені гени-кандидати, асоційовані з невиношуванням [14], гестозом [11], синдромом втрати плода [1]. Мережа генів схильності до ПД продовжує розширюватися, більшість з них належать до групи генів-тригерів та генів рецепторів [11,12,14]. Метаболічні особливості, характерні для кожного окремого генетичного поліморфізму, можуть суттєво вплинути на становлення та функціонування плацентарного комплексу.

Незважаючи на поліетіологічність ПД, основним фокусом для дослідників є плацентарні судини, проблеми яких є, власне, субстратом ПД [3]. Найбільш вивченим геном-кандидатом, що обумовлює морфо-функціональні зміни судинної системи є ген ангіотензинперетворювального ферменту (АСЕ) [11,14]. Багато проспективних досліджень вказує на те, що в значному ступені визначають розвиток судинних порушень і гіпофібринолітичні стани, обумовлені алельними варіантами 4G/5G за геном інгібітора активатора плазміногену 1 типу (РАІ-1) [8,10]. Результати досліджень зв'язку поліморфних алелів генів АСЕ та РАІ-1 з розвитком гестаційних ускладнень в різних популяціях носить суперечливий характер [8,9,10,11,12].

Контроль змін гормонального фону та активності тромбоцитарно-судинного гемостазу і фібринолізу, як пристосувально-адаптивної реакції під час вагітності, є, на думку європейських експертів, одним із пріоритетних напрямків наукових досліджень з проблем охорони здоров'я жінок та немовлят. Синтезовані ранньою плацентою білки та гормони, зокрема плацентарний α -1



мікроглобулін (ПАМГ-1), α -2 мікроглобулін фертильності (АМГФ), прогестерон (ПГ) і трофобластичний β -глікопротеїд (ТБГ), перепрограмовують фізіологію майбутньої матері для задоволення потреб плода, однак молекулярно-генетичні закономірності цього складного переходу залишаються мало дослідженими [11]. Встановлено, що людський плацентарний лактоген (ПЛ) протягом всієї вагітності збільшується майже в 30 разів і стимулює вивільнення додаткової кількості інсуліну з підшлункової залози, призводячи до появи компенсованої периферичної інсулінорезистентності, змінює ліпідний метаболізм через адипонектиновий та цитокіновий механізми, а також посилює синтез ПГ, покращуючи інвазію трофобласта в ділянці плацентарного ложа в першому триместрі і зменшує імунологічний конфлікт "мати-плід". До 8-10 тижня вагітності знижується синтез хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) і рання плацента починає синтезувати ПГ, перебираючи на себе роль жовтого тіла і забезпечуючи сприятливі умови для завершення інвазії трофобласту [4]. Однак, особливості молекулярних механізмів формування "гормонального та білкового балансу" під час вагітності у жінок із ожирінням [2], у т.ч. за активної участі плаценти, що формується, потребують деталізації та подальшого вивчення. Також не до кінця вирішеною є проблема ранньої діагностики та профілактики плацентарної дисфункції з урахуванням генетично-гормональних закономірностей появи даного ускладнення. Потребує особливої уваги формування груп високого ризику дисметаболических, тромбоцитарно-геморагічних та гормональних порушень у вагітних на тлі ожиріння у зв'язку із функціональною активністю фетоплацентарного комплексу залежно від алельного стану гену ангіотензин-перетворюючого ферменту (АСЕ) (I/D) та гену інгібітора активатора плазміногену 1 типу PAI-1 (4G5G), експресія яких приймає в цьому процесі пряму та опосередковану участь.

Основна група представлена 72 вагітними жінками з аліментарно-конституційним ожирінням ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) до контрольної групи увійшли практично здорові жінки (21 чол.). Обстеження проводились в ембріональному періоді гестації (термін вагітності 6-10 тиж.).

Включення в основну групу досліджень було проведено на підставі встановлення у вагітних жінок діагнозу аліментарно-конституціонального ожиріння (носить сімейний характер, розвивається, як правило, при систематичному переїданні, порушенні режиму харчування, недостатній фізичній активності) [10], відповідно до прийнятих критеріїв ВООЗ 1997 р. ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) [39].

Основна група розділена на 3 підгрупи:

- 1а підгрупа: жінки з аліментарно-конституційним ожирінням I ст. ($IMT 30 - 34,9 \text{ кг/м}^2$) – 54 особи.

- 1б підгрупа: жінки з аліментарно-конституційним ожирінням ($IMT 35 - 39,9 \text{ кг/м}^2$) – 14 осіб.

- 1в підгрупа: жінки з аліментарно-конституційним ожирінням ($IMT > 40 \text{ кг/м}^2$) – 4 особи.

Включення в основну групу досліджень було проведено на підставі



встановлення у вагітних жінок діагнозу аліментарно-конституціонального ожиріння (носить сімейний характер, розвивається, як правило, при систематичному переїданні, порушенні режиму харчування, недостатній фізичній активності) [10], відповідно до прийнятих критеріїв ВООЗ 1997 р. ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$).

Критерії включення:

1. $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ (ВООЗ 1997)
2. Аліментарно-конституційне ожиріння

Критерії виключення:

1. $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ (ВООЗ 1997)
2. Ендокринне ожиріння
3. Цукровий діабет 1 або 2 типу, гестаційний діабет.
4. Інфекційний анамнез
5. Багатоплідна вагітність

Середній вік вагітних основної групи, склав $28,7 \pm 0,6$ років, а контрольної групи - $25,7 \pm 0,8$ років. В обстежуваній групі першовагітними були 24 (33,3%), повторновагітними – 48 (66,7%), в контрольній групі – 38,1% і 61,9% відповідно. Таким чином, по віку і паритету порівнювані групи були однорідними.

Матеріально-побутові умови у всіх обстежених були задовільні. Жодна з жінок, як основної, так і контрольної груп не зловживала алкогольними напоями та не палила. Епізоди вживання наркотичних речовин заперечувалась усіма пацієнтками. Ніхто з обстежуваних вагітних впродовж свого життя не проживали у зоні Чорнобильської АЕС та не працювали на роботі зі шкідливими умовами праці.

Як свідчать отримані дані істотних відмінностей у сімейному положенні в обох групах не виявлено. Разом з тим, звертає увагу, що в основній групі більша частина жінок працюють, що створює умови для порушення режиму раціонального харчування, в порівнянні з контролем, де переважають домогосподарки. Також в основній групі більшість жінок має вищу освіту – 30 (41,7%).

Середня вага обстежених основної групи жінок до вагітності склала $88,89 \pm 0,72$ кг, в контрольній – $63,71 \pm 1,92$ кг. Середнє значення індекса маси тіла (IMT) у жінок основної групи – $33,14 \pm 0,54 \text{ кг/м}^2$, а у жінок контрольної групи – $23,57 \pm 0,17 \text{ кг/м}^2$.

Ми детально вивчили анамнез пацієнток – перенесені захворювання, стан менструальної та репродуктивної функції, гінекологічну патологію. Оцінка репродуктивної функції обстежених пацієнток базувалась на анамнезтичних даних. При вивченні акушерського анамнезу був проаналізований характер менструального циклу жінок.

Середній вік менархе в основній групі склав $13,56 \pm 1,23$ років, в контрольній – $12,8 \pm 0,89$ років. В основній групі 65 (90,3%) пацієнток мали регулярний 24-32-денний цикл, тривалість менструацій склала 3-6 днів. У 7 (9,7%) жінок менструальний цикл був нерегулярним: порушення менструації з затримками від 35 днів до 6 місяців. У 19 (26,4%) жінок основної групи була альгодисменорея. Характер менструальної функції обстежених жінок наведений



на рис. 2.1-2.3.

При вивченні акушерсько-гінекологічного анамнезу встановлено, що більш обтяженим він був у групі жінок з ожирінням. Ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез відмічався у 61 (84,2%) вагітних із ожирінням проти 4 (19,1%) в контрольній. У структурі гінекологічних захворювань найбільш поширені: ерозія шийки матки – (22,2%), запальні захворювання матки і придатків – 21 (29,2%), в той час, як в контрольній групі 2 (9,5%) та 3 (14,3%) відповідно.

Аналіз акушерського анамнезу виявив достатньо високу частоту таких акушерських ускладнень, як ранні викидні 10 (13,9%). Також звертає увагу на себе, що у 5% цих пацієток невиношування мало звичний характер. У 7 (9,72%) вагітних із ожирінням в анамнезі було первинне безпліддя, у 5 (6,94%) - вторинне безпліддя. Пацієнтки з III ступенем ожиріння мали найбільш обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, що є небезпечним тлом для перебігу майбутньої вагітності.

Виявлено високий відсоток соматичних захворювань у вагітних з ожирінням. Серед серцево-судинних захворювань, що найбільш часто траплялися: вегето-судинна дистонія за гіпертонічним типом – 32 (44,4%), варикозна хвороба - 21 (29,2%), гіпертонічна хвороба 18 (25%). Окремо слід сказати, що пролапс мітрального клапану – патологічний стан, який характерний як для основної (43,1%), так і контрольної групи, але в меншому відсотку (19,1%). В останній усі випадки реєструвались, як гемодинамічно невагомі.

За інформованою згодою пацієнтам було проведено комплекс лабораторно-генетичних досліджень (визначення генного поліморфізму за генами ACE та PAI-1), ліпидограма та визначення рівня гормонів (прогестерон, естрадіол, плацентарний лактоген, хоріонічний гонадотропін людини) та білків зони вагітності (трофобластичний бета1-глікопротеїн, плацентарний альфа мікроглобулін та альфа-1 мікроглобулін фертильності).

Статистичну обробку проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, Primer of Biostatistics® 6.05 та Statistica® 7.0 (StatSoft Inc., США). Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента (розподіл за тестом Колмогорова-Смирнова був близьким до нормального); кореляційні зв'язки – за коефіцієнтами Pearson та рангової кореляції Spearman; аналіз якісних ознак – за критерієм χ^2 (за частоти менше 5 – точний тест Фішера). Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

11.1. Вивчення показників білків зони вагітності та гормонального статусу вагітних обстежуваних груп з загрозою переривання вагітності у ранні терміни залежно від алельного стану генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G5G)

Гормональний профіль вагітних з загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від ступенів ожиріння наведено у таблиці 1. Встановили зменшення сироваткового ПГ та ПЛ у вагітних основної групи у 2,1-2,6 разу та



3,8-6,9 разу, відповідно, ніж у групі контролю ($p < 0,001$). При цьому, дані показники у осіб із ОЖ III ст. вірогідно менші за такі у жінок із ОЖ I ст. на 18,9% ($p < 0,05$) для ПГ та на 45,5% ($p = 0,004$) для ПЛ.

Таблиця 1 - Гормональний профіль вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від ступенів ожиріння

Гормональний профіль	Група контролю, n=21 (вагітні без ожиріння)	Ступені ожиріння вагітних, n=72		
		I ст., n=54	II ст., n=14	III ст., n=4
Прогестерон, нмоль/л	112,1±0,12	52,4±2,48 $p < 0,001$	43,6±6,10 $p < 0,001$	42,5±3,40 $p < 0,001$, $p_1 < 0,05$
Естрадіол, пмоль/л	205,3±8,15	49,7±3,89 $p < 0,001$	37,3±4,57 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	26,1±6,53 $p < 0,001$ $p_1 = 0,009$
Плацентарний лактоген, мг/л	0,83±0,07	0,22±0,01 $p < 0,001$	0,19±0,03 $p < 0,001$	0,12±0,06 $p < 0,001$, $p_1 = 0,004$
Хоріонічний гонадотропін, ОД	88625,0±5157,0	45580,0±6001,0 $p < 0,001$	39280,0±3339,0 $p < 0,001$	32780,0±6528,0 $p < 0,001$
ТБГ, нг/мл	7830,3±269,5	3428,0±175,6 $p < 0,001$	2837,0±262,8 $p < 0,001$ $p_1 = 0,051$	1660,0±203,1 $p, p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,018$
ПАМГ, нг/мл	1,08±0,15	2,04±0,07 $p < 0,001$	2,39±0,26 $p < 0,001$	2,64±0,41 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
АМГФ, нг/мл	8568,1±723,4	3465,0±152,2 $p < 0,001$	3497,0±343,7 $p < 0,001$	3020,0±124,9 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$

Примітки: 1. ТБГ – трофобластичний β-глікопротеїд; ПАМГ – плацентарний α1-мікроглобулін; АМГФ – α-2-мікроглобуліну фертильності 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю; p_1 – вірогідність різниць показників відносно таких у вагітних із ожирінням I ступеня; p_2 – вірогідність різниць показників відносно таких у вагітних із ожирінням II ступеня.

Вміст естрадіолу та ТБГ теж менші у небезпечних вагітних у 4,1-7,9 разу та 2,3-4,7 разу, відповідно, ніж у групі контролю ($p < 0,001$). У жінок із ОЖ II і III ст. сироватковий естрадіол та ТБГ були вірогідно нижчими, ніж у таких із ОЖ I ст. на 24,9% ($p < 0,05$) і 47,5% ($p = 0,009$) та 17,2% ($p = 0,051$) і 51,6% ($p < 0,001$), відповідно, із найменшими показником ТБГ у вагітних із ОЖ III ст. ($p_2 = 0,018$) (табл.1). Важливим є те, що рівень естрадіолу у вагітних основної групи за наявності ОЖ II і III ст. та вміст ТБГ у всіх вагітних основної групи загалом були нижчими за референсні значення для даного періоду, що засвідчує гормональний та білковий дисбаланс та потенційну небезпеку фетоплацентарної дисфункції та раннього переривання вагітності.

Концентрація ХГЛ (табл.1) знаходилась у межах референтних значень, достовірно зменшуючись у небезпечних вагітних, ніж у таких групи контролю у 1,9-2,7 разу ($p < 0,001$).

Рівень ПАМГ у обстежуваних, як ключового регулятора біоактивності інсуліноподібного фактора росту, знаходився в межах нормальних показників для даного періоду вагітності, що також опосередковано свідчить про відсутність грубих порушень децидуалізації стромальних клітин фетоплацентарного



комплексу загалом та нормальну модуляцію активності вуглеводного обміну. При цьому ПАМГ у вагітних із ОЖ перевищував такий у вагітних контрольної групи у 1,9-2,4 разу ($p < 0,001$) із найбільшою кількістю за наявності ОЖ III ст. ($p < 0,05$). З огляду на це та враховуючи, що ПАМГ є «власним» структурним білком гравідарного ендометрію, що контролює проліферацію та інвазію трофобласту, то виявлений статистичний факт вказує на тенденцію до обмеження глибини інвазії у жінок із загрозою переривання вагітності в ранніх термінах на тлі ожиріння, що створює підґрунтя для формування плацентарної дисфункції.

Вміст АМГФ, хоча і коливався в межах нормальних значень, за наявності у вагітних ОЖ був меншим, ніж у групі контролю у 2,45-2,8 разу ($p < 0,001$), що опосередковано засвідчує про більш поверхову трофобластичну інвазію і загрозу затримки завершення формування матково-плацентарного кровообігу із наступним можливим неадекватним гемохоріальним харчуванням власне зародку, а відтак і ембріону, особливо за ОЖ III ст., де АМГФ був найнижчим ($p < 0,05$).

АМГФ відноситься до прогестеронзалежних білків, оскільки саме опосередкована дія прогестерона через АМГФ перешкоджає відторгненню зародка. Рівень прогестерона у вагітних основної групи також суттєво знижувався зі зростанням ступеню ожиріння – $52,4 \pm 2,48$ нмоль/л ($p < 0,001$), $43,6 \pm 6,10$ нмоль/л ($p < 0,001$) та $42,5 \pm 3,40$ нмоль/л ($p < 0,001$) відповідно.

Показники гормонального статусу залежно від I/D поліморфізму гена ACE наведено у таблиці 2. У осіб контрольної групи носіїв D-алеля вміст естрадіолу перевищував такий у вагітних із II-генотипом у 1,8 ($p < 0,01$) і 2,0 ($p < 0,001$) разу, відповідно, а АМГФ навпаки був вищим у осіб із DD-генотипом, ніж у носіїв I-алеля у 1,2 і 1,3 разу ($p < 0,05$). За рештою показників односпрямованих вірогідних змін не спостерігали. Отриманий результат опосередковано свідчить, що DD-генотип є протективним у здорових вагітних щодо формування гормонального підґрунтя плацентарної дисфункції. У дослідній групі концентрація ПГ, естрадіолу, ПЛ, ХГЛ, ТБГ та АМГФ були вірогідно нижчими, ніж у осіб контрольної групи ($p < 0,001$), що чітко демонструє вплив порушеного жирового обміну на зниження потенційної здатності ранньої плаценти синтезувати гормони та підтримувати належний гормональний фон. При цьому генетичну залежність виявили за меншим рівнем естрадіолу у носіїв DD-генотипу, ніж у гомозиготних вагітних із I-алелем на 36,9% ($p = 0,028$) та нижчим ТБГ у осіб із D-алелем, ніж у опасистих жінок із II-генотипом на 21,1% ($p < 0,05$) і 26,4% ($p = 0,012$), відповідно. За рештою показників у дослідній групі односпрямованих змін не спостерігали (табл. 2).

Показники гормонального фону залежно від 4G/5G поліморфізму гена PAI-1 наведено у таблиці 3. Сироваткові рівні ПГ та ПЛ у контрольній групі були достовірно меншими у гетерозиготних носіїв мутантної 4G-алелі на 8,8% і 11,0% відповідно, ($p < 0,05$). Синергічні зміни спостерігали у групі вагітних із ОЖ, де власниці 4G-алеля мали вірогідно нижчі концентрації окремих гормонів, ніж жінки із "диким" 5G5G-генотипом: ПГ – на 32,4% і 19,2% ($p < 0,05$), естрадіолу – на 43,4% ($p < 0,01$) і 26,9% ($p = 0,025$) відповідно, ТБГ – на 31,2% і 15,6% ($p < 0,05$),



Таблиця 2 - Окремі показники гормонального фону вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від генотипів гена ACE(I/D)

Показники гормонального статусу	Група контролю, n=21			Дослідна група вагітних, n=72		
	II, n=6 (28,6%)	I/D,n=11 (52,4%)	DD, n=4 (19,0%)	II, n=9(12,5%)	I/D, n=13 (18,1%)	DD, n=50 (64,4%)
	1 група	2 група	3 група	1 група	2 група	3 група
Прогестерон, нмоль/л	102,5±3,18	116,3±3,77 p ₁ <0,05	111,0±9,3	42,8±5,36 p<0,001	50,8±4,77 p<0,001	44,1±2,74 p<0,001
Естрадіол, пмоль/л	112,5±38,5	199,5±16,0 p ₁ <0,01	226,2±44,5 p ₁ <0,001	41,7±6,82 p<0,001	33,3±6,08 p<0,001	26,3±2,73 p<0,001 p ₁ =0,028
Плацентарний лактоген, мг/л	0,85±0,04	0,83±0,23	0,85±0,03	0,21±0,04 p<0,001	0,20±0,03 p<0,001	0,19±0,02 p<0,001
Хоріонічний гонадотропін, ОД	86080,0±4615,0	85950,0±3301,0	91400,0±8683,0	34480,0±3812,0 p<0,001	35810,0±3715,0 p<0,001	33580,0±2051,0 p<0,001
ТБГ, нг/мл	7218,0±472,1	7834,0±476,0	7912,0±260,9	4003,0±347,8 p<0,001	3158,0±238,4 p<0,001 p ₁ <0,05	2946,0±182,1 p<0,001 p ₁ =0,012
ПАМГ, нг/мл	0,96±0,18	1,26±0,17	0,92±0,16	2,31±0,17 p<0,001	2,57±0,21 p<0,001	2,22±0,11 p<0,001 p ₂ =0,05
АМГФ, нг/мл	8605,0±431,4	7887,0±477,1	10100,0±617,1 p ₁₋₂ <0,05	3315,0±310,4 p<0,001	3163,0±263,5 p<0,001	3761,0±136,6 p<0,001 p ₂ <0,05

Примітки: 1. ТБГ – трофобластичний β-глобулін; ПАМГ – плацентарний α1-мікроглобулін; АМГФ – α-2-мікроглобуліну фертильності. 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю окремо за кожним генотипом; p₁ – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів 1 групи (гомозигот за II-генотипом гена ACE); p₂ – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів 2 групи (гетерозигот).

АМГФ – на 39,5% (p<0,01) і 17,1% (p<0,05) відповідно. Показник ПАМГ навпаки достовірно переважав у носіїв 5G-алеля, коливаючись у межах норми, над таким у осіб із 4G4G-генотипом у 2,0 і 1,6 разу. Вище отримані результати засвідчують, що 4G-алель гена PAI-1 є чинником ризику гормонально- плацентарного дисбалансу у першому триместрі у вагітних із ОЖ.

Сироватковий вміст ПГ та естрадіолу у вагітних обстежених груп залежно від гаплотипів генів ACE та PAI-1 наведено у таблиці 4. Рівень прогестерону у жінок контрольної групи за наявності D-алеля гена ACE та 5G-алеля гена PAI-1 (ID/4G5G, DD/5G5G) був більшим, ніж у носіїв II/5G5G-гаплотипу, але вірогідно тільки за ID/4G5G-комбінації на 14,7% (p<0,05). У вагітних із ОЖ при поєднанні DD-генотипу гена ACE та 4G-алеля гена PAI-1 (DD/4G4G, DD/4G5G) концентрація ПГ навпаки була нижчою, ніж у таких із II/5G5G та DD/5G5G гаплотипами у 1,2-2,6 разу (p<0,05). При цьому вірогідно найменший рівень ПГ серед обстежуваних дослідної групи спостерігали у DD/4G4G носіїв (табл. 4).



Таблиця 3 - Окремі показники гормонального фону вагітних першому триместрі залежно від генотипів гена PAI-1(4G/5G)

Показники гормонально-го дзеркала	Група контролю, n=21		Дослідна група вагітних, n=72		
	4G5G, n=9 (42,9%)	5G5G, n=12(57,1%)	4G4G, n=4 (5,5%)	4G5G, n=32 (44,4%)	5G5G, n=36 (50,0%)
	2 група	3 група	1 група	2 група	3 група
Прогестерон, нмоль/л	102,5±3,18	112,4±2,99 p ₂ <0,05	35,5±8,50	42,4±2,34p<0,001	52,5±2,87 p<0,001 p ₁₋₂ <0,05
Естрадіол, пмоль/л	216,7±22,0	202,1±21,8	19,75±3,67	25,5±3,32 p<0,001	34,9±3,40 p<0,001 p ₁ <0,01 p ₂ =0,025
Плацентарний лактоген, мг/л	0,73±0,04	0,82±0,02 p ₂ <0,05	0,19±0,04p<0,001	0,24±0,02p<0,001	0,22±0,02 p<0,001
Хоріонічний го-надотропін, ОД	77010,0±8829,0	76030,0±3647,0	41100,0±7947,0	37180,0±2087,0p<0,001	35750,0±1931,0 p<0,001
ТБГ, нг/мл	6947,0±601,5	6078,0±320,2	2699,0±308,2	3309,0±221,6 p<0,001 p ₁ <0,05	3923,0±178,9p<0,001 p ₁₋₂ <0,05
ПАМГ, нг/мл	1,45±0,11	1,39±0,14	1,22±0,36	2,50±0,12 p, p ₁ <0,001	1,96±0,11 p<0,01 p ₁₋₂ <0,05
АМГФ, нг/мл	7732,0±377,4	6948,0±504,2	3130,0±546,6	4290,0±216,7 p<0,001 p ₁ =0,031	5174,0±238,7 p, p ₁ <0,01 p ₂ <0,05

Примітки: 1. ТБГ – трофобластичний β-глікопротеїд (β-глобулін); ПАМГ – плацентарний α1-мікроглобулін; АМГФ – α-2-мікроглобуліну фертильності. 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю окремо за кожним генотипом; p₁ – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів 1 групи (гомозигот за 4G4G-генотипом гена PAI-1); p₂ – вірогідність різниць показників відносно пацієнтів 2 групи (гетерозигот).

Аналогічну тенденцію за зниженням вмісту сироваткового естрадіолу виявили у опасистих вагітних за наявності у гаплотипі DD-генотипу у 1,4-2,3 разу (p<0,05), незалежно від алельного стану гена PAI-1 (DD/4G4G, DD/4G5G, DD/5G5G) із вірогідно найнижчим рівнем при поєднанні гомозиготних "мутантних" D-алелі гена ACE та 4G-алелі гена PAI (DD/4G4G-гаплотип)(p<0,05).

Сироватковий вміст ПЛ та ХГЛ у вагітних основної групи залежно від поєднань генотипів аналізованих генів наведено у таблиці 5. Концентрація ХГЛ була вірогідно нижчою у гомозиготних носіїв несприятливих D-алеля гена ACE та 4G-алеля гена PAI-1 дослідної групи (DD/4G4G), ніж за комбінації II/5G5G на 32,7% (p<0,05). Окрім того, поєднання "мутантного" DD-генотипу гена ACE, незалежно від алельного стану гена PAI-1 (DD/4G4G, DD/4G5G, DD/5G5G гаплотипи) визначило несприятливе зниження ТБГ (таблиця 6), ніж у осіб із комбінацією протективних I-алеля та 5G-алеля (II/5G5G, ID/4G5G, ID/5G5G гаплотипи) на 21,4-41,3% (p<0,05).



Таблиця 4 - Вміст прогестерону та естрадіолу у плазмі крові вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від гаплотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Групи, n (%)	Комбінація генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)					
	II/4G4G, n=0 (%)		II/4G5G, n=2 (%)		II/5G5G, n=13(%)	
	ПГ, нмоль/л	Естрадіол, пг/мл	ПГ, нмоль/л	Естрадіол, пмоль/л	ПГ, нмоль/л	Естрадіол, пмоль/л
Вагітні контрольної групи, n=6 (6,5)	0		110,0	270,0	99,0±4,98	201,0±45,1
Вагітні дослідної групи, n=9 (9,7)	0		10,0	15,0	53,1±5,08 p<0,001	46,3±5,73 p=0,001
	ID/4G4G, n=0		ID/4G5G, n=15 (%)		ID/5G5G, n=9 (%)	
Вагітні контрольної групи, n=11 (11,8)	0		113,6±2,39 II/5G5G	195,0±21,3	118,5±11,1	207,5±27,1
Вагітні дослідної групи, n=13 (14,0)	0		52,0±7,36 p<0,001	33,8±12,2 p<0,001	38,8±8,77 p<0,001	39,2±6,10 p<0,001
	DD/4G4G, n=4(%)		DD/4G5G, n=24(%)		DD/5G5G, n=26(%)	
Вагітні контрольної групи, n=4 (4,3)	0		107,0	315,0	112,3±13,0	196,7±47,0
Вагітні дослідної групи, n=50 (54,8)	20,5±5,69 II/5G5G	19,8±5,14 II/5G5G	42,1±3,83 II/5G5G	21,6±8,51 II/5G5G	50,9±2,70 p<0,001	33,4±3,99 p<0,001 II/5G5G

Примітки: 1. ПГ – прогестерон. 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю окремо за кожним гаплотипом; вірогідність різниць показників відносно певного гаплотипу піднесено до ступеня (p<0,05).

Спостерігали вірогідно нижчий ПАМГ у осіб із II/5G5G гаплотипом, ніж у решти осіб контрольної групи у 1,2-2,6 разу (p<0,05) (табл. 6). А у жінок дослідної групи, всупереч очікуваному, вміст ПАМГ виявився найменшим серед вагітних із ОЖ за несприятливого DD/4G4G поєднання у 2,4-2,8 разу (p<0,05) відповідно, що опосередковано свідчить про різке пригнічення функціональної активності децидуальних клітин.

Зміни сироваткового вмісту АМГФ із урахуванням гаплотипів аналізованих генів ACE та PAI-1 наведено у таблиці 7. Спостерігали достовірне зменшення АМГФ за наявності у гаплотипі D-алеля гена ACE (особливо DD-генотипу) та 4G-алеля гена PAI-1, ніж у осіб із II/5G5G поєднанням, у 1,5 разу (p<0,05).



Таблиця 5 - Вміст плацентарного лактогену та хоріонічного гонадотропіну людини у плазмі крові вагітних залежно від гаплотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Групи, n (%)	Комбінація генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)					
	II/4G4G, n=0 (%)		II/4G5G, n=2 (%)		II/5G5G, n=13(%)	
	ПЛ, мг/л	ХГЛ, Од	ПЛ, мг/л	ХГЛ, Од	ПЛ, мг/л	ХГЛ, Од
Вагітні контрольної групи, n=6 (6,5)	0		0,92	97400	0,84±0,04	91960,0 ±5567,0
Вагітні дослідної групи, n=9 (9,7)	0		0,02	27800	0,23±0,03 p<0,001	38650,0±642,0 p<0,001
	ID/4G4G, n=0		ID/4G5G, n=15 (%)		ID/5G5G, n=9 (%)	
Вагітні контрольної групи, n=11 (11,8)	0		0,86±0,02	85980,0 ±6186,0	0,77±0,05	86320,0 ±5531,0
Вагітні дослідної групи, n=13 (14,0)	0		0,23±0,04p<0,001	34360,0 ±6195,0 p<0,001	0,15±0,06 p<0,001	26610,0 ±6852,0p<0,001
	DD/4G4G, n=4(%)		DD/4G5G, n=24(%)		DD/5G5G, n=26(%)	
Вагітні контрольної групи, n=4 (4,3)	0		0,81	117000,0	0,85±0,35	82870,0 ±2270,0
Вагітні дослідної групи, n=50 (54,8)	0,17±0,06	26000, ±5062,0 II/5G5G	0,19±0,03	33330,0 ±2787,0	0,21±0,02 p<0,001	31930,0 ±3054,0 p<0,001

Примітки: 1. ПЛ – плацентарний лактоген; ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини. 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю окремо за кожним гаплотипом; вірогідність різниць показників відносно певного гаплотипу піднесено до ступеня (p≤0,05).

Таблиця 6 - Вміст трофобластичного β-глікопротеїду та плацентарного α1-мікроглобуліну у плазмі крові вагітних залежно від гаплотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Групи, n (%)	Комбінація генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)					
	II/4G4G, n=0 (%)		II/4G5G, n=2 (%)		II/5G5G, n=13(%)	
	ТБГ, нг/мл	ПАМГ, нг/мл	ТБГ, нг/мл	ПАМГ, нг/мл	ТБГ, нг/мл	ПАМГ, нг/мл
Вагітні контрольної групи, n=6 (6,5)	0		6850	1,13	7582,0 ±622,4	0,69±0,06



Вагітні дослідної групи, n=9 (9,7)	0	4780	2,58	3794,0 ±468,8 p<0,001	2,52±0,34 p=0,002
	ID/4G4G, n=0		ID/4G5G, n=15 (%)		ID/5G5G, n=9 (%)
Вагітні контрольної групи, n=11 (11,8)	0	8036,0 ±725,3	0,85±0,08 ^{II/5G5G} ID/5G5G	7708,0 ±1080,0	1,81±0,21 ^{II/5G5G} G
Вагітні дослідної групи, n=13 (14,0)	0	3915,0 ±456,3 p<0,001	2,54±0,32 p<0,001	3292,0 ±288,0 p=0,002	2,61±0,25 p<0,001
	DD/4G4G, n=4(%)		DD/4G5G, n=24(%)		DD/5G5G, n=26(%)
Вагітні контрольної групи, n=4 (4,3)	0	7200,0	1,25	8150,0 ±152,7	0,81±0,17 ID/5G5G
Вагітні дослідної групи, n=50 (54,8)	2699,0 ±308,2 II/5G5G ID/4G5G	0,97±0,25 ^{II/5G5G} ID/4G5G ID/5G5G DD/4G5G DD/5G5G	2587,0 ±255,6 II/5G5G ID/4G5G ID/5G5G	2296,0 ±440,6 p<0,001 II/5G5G ID/4G5G ID/5G5G	2,36±0,19 p<0,001

Примітки: 1. ТБГ – трофобластичний β-глікопротеїд; ПАМГ – плацентарний α1-мікроглобулін. 2. p – вірогідність різниць показників відносно контролю окремо за кожним гаплотипом; вірогідність різниць показників відносно певного гаплотипу піднесено до ступеня (p≤0,05).

Таблиця 7 - Вміст α-2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ, нг/мл) у плазмі крові залежно від гаплотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Групи, n (%)	Комбінація генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)		
	II/4G4G, n=0 (%)	II/4G5G, n=2 (%)	II/5G5G, n=13(%)
Вагітні контрольної групи, n=6 (6,5)	0	8400	8846,0±657,3
Вагітні дослідної групи, n=9 (9,7)	0	2920	4229,0±467,3 p<0,001
	ID/4G4G, n=0		ID/5G5G, n=9 (%)
Вагітні контрольної групи, n=11 (11,8)	0	8346,0±578,6	8040,0±1630,0
Вагітні дослідної групи, n=13 (14,0)	0	2802,0±320,7 ^{II/5G5G} p<0,001	3470,0±270,7 p<0,001
	DD/4G4G, n=4(%)		DD/5G5G, n=26(%)
Вагітні контрольної групи, n=4 (4,3)	0	10880,0	9837,0±791,0
Вагітні дослідної групи, n=50 (54,8)	2880,0±680,2 ^{II/5G5G}	2822,0±275,4 ^{II/5G5G}	3130,0±546,6 p<0,001

Примітка. P – вірогідність різниць показників відносно контролю окремо за кожним гаплотипом; вірогідність різниць показників відносно певного гаплотипу піднесено до ступеня (p<0,05).



11.2. Аналіз кореляційних зв'язків показників гормонального фону та білків зони вагітності з показниками ліпідограми у вагітних обстежуваних груп залежно від генного поліморфізму ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Вірогідних кореляційний зв'язків показників гормонального фону із рівнем ЗХС і ТГ у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від ступенів ожиріння не встановили (таблиця 8).

Таблиця 8 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону із рівнем загального холестеролу (ЗХС) і триацилгліцеролів (ТГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від ступенів ожиріння

Показники	ОЖ I ст		ОЖ II ст		ОЖ III ст	
	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ
ПГ	r=-0,22 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=0,36 p>0,05	r=-0,70 p>0,05	r=-0,62 p>0,05
Естрадіол	r=0,05 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=0,07 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=0,21 p>0,05	r=0,54 p>0,05
ПЛ	r=-0,10 p>0,05	r=-0,02 p>0,05	r=0,11 p>0,05	r=-0,32 p>0,05	r=0,20 p>0,05	r=0,21 p>0,05
ХГЛ	r=-0,08 p>0,05	r=-0,05 p>0,05	r=0,20 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,49 p>0,05	r=0,64 p>0,05
ТБГ	r=0,01 p>0,05	r=-0,001 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=-0,16 p>0,05	r=-0,31 p>0,05
ПАМГ	r=0,06 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=-0,23 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=-0,35 p>0,05
АМГФ	r=-0,05 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=0,76 p>0,05	r=0,82 p>0,05

ХС ЛПНГ та ХС ЛПВГ різноспрямовано впливали на рівень естрадіолу (r=-0,99, p=0,013 та r=0,97, p=0,029, відповідно) у вагітних із ОЖ III ст. (таблиця 9). Також, у цих же пацієток ХГЛ прямо залежав від вмісту ХС ЛПВГ (r=0,92, p=0,048). У жінок із ОЖ I ст. ХС ЛПВГ негативно визначав рівень ПАМГ (r=-0,35, p=0,009).

За геном ACE (таблиці 10-11) спостерігали вірогідний зворотній зв'язок ПГ, естрадіолу, ПЛ і ТБГ із ЗХС та ХС ЛПНГ у носіїв DD-генотипу (r=-0,36-0,42, p≤0,01-0,002; r=-0,38-0,43, p≤0,02-0,006; r=-0,28-0,32 p≤0,047-0,022 та r=-0,33-0,43, p≤0,02-0,002, відповідно). У вагітних із DD-генотипом ТГ прямо визначали рівень ПАМГ (r=0,30, p=0,02), а ХС ЛПНГ зворотно впливав на АМГФ (r=-0,40, p=0,004).



Таблиця 9 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону із рівнем холестеролу ліпопротеїнів низької та високої густини (ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від ступенів ожиріння

Показники	ОЖ I ст		ОЖ II ст		ОЖ III ст	
	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ
ПГ	r=0,14 p>0,05	r=-0,20 p>0,05	r=0,03 p>0,05	r=-0,27 p>0,05	r=-0,20 p>0,05	r=-0,50 p>0,05
Естрадіол	r=0,10 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=-0,18 p>0,05	r=-0,99 p=0,013	r=0,97 p=0,029
ПЛ	r=-0,01 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=0,25 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=-0,68 p>0,05	r=0,89 p>0,05
ХГЛ	r=-0,13 p>0,05	r=-0,05 p>0,05	r=0,24 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=-0,89 p>0,05	r=0,92 p=0,048
ТБГ	r=0,10 p>0,05	r=-0,08 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=0,31 p>0,05	r=-0,23 p>0,05	r=-0,59 p>0,05
ПАМГ	r=0,05 p>0,05	r=-0,35 p=0,009	r=-0,35 p>0,05	r=-0,28 p>0,05	r=0,87 p>0,05	r=0,75 p>0,05
АМГФ	r=-0,04 p>0,05	r=-0,26 p=0,058	r=0,13 p>0,05	r=-0,07 p>0,05	r=-0,78 p>0,05	r=-0,73 p>0,05

Таблиця 10 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону із рівнем загального холестеролу (ЗХС) і триацилгліцеролів (ТГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожирінням залежно від I/D поліморфізму гена ACE

Показники	II		ID		DD	
	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ
ПГ	r=-0,12 p>0,05	r=0,55 p>0,05	r=-0,03 p>0,05	r=-0,22 p>0,05	r=-0,36 p=0,01	r=-0,27 p>0,05
Естрадіол	r=0,27 p>0,05	r=0,35 p>0,05	r=-0,38 p>0,05	r=-0,23 p>0,05	r=-0,43 p=0,002	r=-0,21 p>0,05
ПЛ	r=0,03 p>0,05	r=0,50 p>0,05	r=-0,17 p>0,05	r=-0,02 p>0,05	r=-0,28 p=0,047	r=-0,18 p>0,05
ХГЛ	r=-0,35 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=-0,33 p>0,05	r=-0,40 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=-0,12 p>0,05
ТБГ	r=0,35 p>0,05	r=0,52 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=-0,33 p=0,02	r=-0,21 p>0,05
ПАМГ	r=-0,14 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=0,36 p>0,05	r=0,34 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=0,30 p=0,036
АМГФ	r=0,12 p>0,05	r=0,55 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=0,19 p>0,05	r=-0,21 p>0,05	r=-0,24 p>0,05



Таблиця 11 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону із рівнем холестеролу ліпопротеїнів низької та високої густини (ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від I/D поліморфізму гена ACE

Показники	II		ID		DD	
	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ
ПГ	r=-0,65 p=0,057	r=0,15 p>0,05	r=-0,21 p>0,05	r=0,37 p>0,05	r=-0,42 p=0,002	r=-0,14 p>0,05
Естрадіол	r=-0,53 p>0,05	r=-0,21 p>0,05	r=-0,26 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=-0,38 p=0,006	r=-0,10 p>0,05
ПЛ	r=-0,50 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=-0,32 p=0,022	r=-0,03 p>0,05
ХГЛ	r=0,04 p>0,05	r=-0,11 p>0,05	r=-0,24 p>0,05	r=0,20 p>0,05	r=-0,11 p>0,05	r=0,05 p>0,05
ТБГ	r=0,32 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=0,03 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=-0,43 p=0,002	r=0,09 p>0,05
ПАМГ	r=-0,03 p>0,05	r=0,56 p>0,05	r=0,43 p>0,05	r=-0,34 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=-0,14 p>0,05
АМГФ	r=-0,34 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=-0,16 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=-0,40 p=0,004	r=0,13 p>0,05

За геном PAI-1 (таблиці 12-13) спостерігали вірогідний зворотній зв'язок ЗХС та ТГ із ХГЛ та прямий вплив на ПАМГ у носіїв 4G4G-генотипу (r=-0,99, p=0,01 і r=-0,90, p=0,04, відповідно, та r=0,89, p=0,038 і r=0,85, p=0,046, відповідно). ТГ негативно асоціювали із рівнем ТБГ (r=-0,49, p=0,005), позитивно – із ПАМГ (r=0,50, p=0,004) у носіїв 4G5G-генотипу гена PAI-1.

Таблиця 12 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з рівнем загального холестеролу (ЗХС) і триацилгліцеролів (ТГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від 4G/5G поліморфізму гена PAI-1

Показники	4G4G		4G5G		5G5G	
	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ
ПГ	r=0,05 p>0,05	r=0,32 p>0,05	r=-0,05 p>0,05	r=-0,21 p>0,05	r=0,19 p>0,05	r=0,26 p>0,05
Естрадіол	r=-0,16 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=-0,26 p>0,05	r=-0,26 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,29 p>0,05
ПЛ	r=-0,23 p>0,05	r=-0,07 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=-0,17 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=0,20 p>0,05
ХГЛ	r=-0,99 p=0,01	r=-0,90 p=0,04	r=-0,25 p>0,05	r=-0,22 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=0,11 p>0,05
ТБГ	r=-0,04 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=-0,31 p>0,05	r=-0,49 p=0,005	r=-0,04 p>0,05	r=0,09 p>0,05



ПАМГ	r=0,89 p=0,038	r=0,85 p=0,046	r=0,19 p>0,05	r=0,50 p=0,004	r=0,14 p>0,05	r=-0,16 p>0,05
АМГФ	r=-0,35 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=-0,16 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=0,21 p>0,05

ХС ЛПНГ визначав рівень ПАМГ у носіїв 4G-алеля гена PAI-1 (r=0,91, p=0,042 і r=0,34, p=0,055 відповідно), зворотно впливаючи у вагітних із 4G5G-генотипом на ПЛ (r=-0,43, p=0,014), ТБГ (r=-0,47, p=0,006) і АМГФ (r=-0,36, p=0,045). ХС ЛПВГ погранично корелював із вмістом ХГЛ (r=0,85, p=0,05) у жінок із 4G4G-генотипом та із ТБГ (r=0,38, p=0,03) у жінок із 4G5G-генотипом гена PAI-1.

Таблиця 13 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з рівнем холестеролу ліпопротеїнів низької та високої густини (ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ) у вагітних із ожирінням із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від 4G/5G поліморфізму гена PAI-1

Показники	4G4G		4G5G		5G5G	
	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ
ПГ	r=-0,15 p>0,05	r=-0,15 p>0,05	r=-0,18 p>0,05	r=-0,11 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=-0,22 p>0,05
Естрадіол	r=-0,18 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=-0,33 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=0,07 p>0,05	r=-0,39 p=0,019
ПЛ	r=-0,78 p>0,05	r=-0,22 p>0,05	r=-0,43 p=0,014	r=0,01 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=-0,25 p>0,05
ХГЛ	r=-0,64 p>0,05	r=0,83 p=0,05	r=-0,26 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=0,03 p>0,05
ТБГ	r=0,53 p>0,05	r=0,41 p>0,05	r=-0,47 p=0,006	r=0,38 p=0,03	r=-0,10 p>0,05	r=-0,25 p>0,05
ПАМГ	r=0,91 p=0,042	r=-0,53 p>0,05	r=0,34 p=0,055	r=-0,06 p>0,05	r=0,24 p>0,05	r=0,18 p>0,05
АМГФ	r=-0,73 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=-0,36 p=0,045	r=-0,02 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=-0,01 p>0,05

ЗХС у пацієнтів із П/5G5G-гаплотипом (таблиці 14-15) вірогідно впливав на рівень ПГ (r=0,79, p=0,02), ПЛ (r=0,71, p=0,048) і ХГЛ (r=0,74, p=0,037). ХС ЛПНГ негативно визначав у даних пацієнток білок-синтезуючу функцію плаценти за ТБГ (r=-0,71, p=0,049), а ХС ЛПВГ прямо корелював із ХГЛ (r=0,81, p=0,016) (табл. 15). У осіб із ID/5G5G-гаплотипом АМГФ різноспрямовано достовірно корелював із ХС ЛПНГ (r=-0,73, p=0,041) та ХС ЛПВГ (r=0,94, p<0,001).



Таблиця 14 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з рівнем загального холестеролу (ЗХС) і триацилгліцеролів (ТГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожирінням залежно від комбінації генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Показники	II/5G5G		ID/5G5G		ID/4G5G	
	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ
ПГ	r=0,79 p=0,02	r=-0,37 p>0,05	r=-0,16 p>0,05	r=-0,15 p>0,05	r=0,27 p>0,05	r=-0,20 p>0,05
Естрадіол	r=0,22 p>0,05	r=-0,13 p>0,05	r=-0,11 p>0,05	r=-0,10 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=-0,15 p>0,05
ПЛ	r=0,71 p=0,048	r=-0,01 p>0,05	r=0,35 p>0,05	r=0,37 p>0,05	r=-0,13 p>0,05	r=-0,19 p>0,05
ХГ	r=0,74 p=0,037	r=-0,43 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=-0,46 p>0,05	r=-0,64 p>0,05
ТБГ	r=0,09 p>0,05	r=0,13 p>0,05	r=0,42 p>0,05	r=0,43 p>0,05	r=0,20 p>0,05	r=0,27 p>0,05
ПАМГ	r=0,18 p>0,05	r=-0,20 p>0,05	r=-0,18 p>0,05	r=-0,20 p>0,05	r=0,21 p>0,05	r=0,53 p>0,05
АМГФ	r=0,28 p>0,05	r=-0,23 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,03 p>0,05	r=0,64 p>0,05

Таблиця 15 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з рівнем холестеролу ліпопротеїнів низької та високої густини (ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від комбінації генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Показники	II/5G5G		ID/5G5G		ID/4G5G	
	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ
ПГ	r=-0,26 p>0,05	r=0,53 p>0,05	r=0,26 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=0,48 p>0,05	r=-0,46 p>0,05
Естрадіол	r=-0,03 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=0,07 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=-0,12 p>0,05	r=0,02 p>0,05
ПЛ	r=-0,51 p>0,05	r=0,61 p>0,05	r=0,28 p>0,05	r=0,13 p>0,05	r=-0,18 p>0,05	r=-0,16 p>0,05
ХГЛ	r=0,08 p>0,05	r=0,81 p=0,016	r=0,18 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=-0,08 p>0,05	r=-0,18 p>0,05
ТБГ	r=-0,71 p=0,049	r=0,17 p>0,05	r=0,63 p>0,05	r=-0,15 p>0,05	r=0,51 p>0,05	r=-0,18 p>0,05
ПАМГ	r=-0,48 p>0,05	r=0,19 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=-0,27 p>0,05	r=0,01 p>0,05	r=0,02 p>0,05
АМГФ	r=-0,30 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=0,51 p>0,05	r=-0,25 p>0,05	r=-0,73 p=0,041	r=0,94 p<0,001



ЗХС і ТГ зворотно впливали на ХГЛ у жінок із прогностично несприятливим DD/4G4G-гаплотипом ($r=-0,99$, $p=0,001$ і $r=-0,91$, $p=0,031$ відповідно), на ТБГ у вагітних із DD/4G5G-гаплотипом ($r=-0,43$, $p=0,042$ і $r=-0,46$, $p=0,029$ відповідно) та на естрадіол у осіб із DD/5G5G-гаплотипом ($r=-0,44$, $p=0,036$ і $r=-0,44$, $p=0,035$ відповідно) (таблиця 16). ПАМГ прямо залежав від ЗХС, ТГ та ХС ЛПНГ (таблиця 17) у жінок із DD/4G4G-поєднанням ($r=0,89$, $p=0,01$; $r=0,85$, $p=0,049$ і $r=0,91$, $p=0,009$ відповідно) та від ТГ у вагітних із DD/4G5G-комбінацією ($r=0,53$, $p=0,009$) (табл. 16).

Таблиця 16 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з рівнем загального холестеролу (ЗХС) і триацилгліцеролів (ТГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від комбінації генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Показники	DD/4G4G		DD/4G5G		DD/5G5G	
	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ	ЗХС	ТГ
ПГ	$r=0,05$ $p>0,05$	$r=0,33$ $p>0,05$	$r=-0,18$ $p>0,05$	$r=-0,28$ $p>0,05$	$r=-0,23$ $p>0,05$	$r=-0,02$ $p>0,05$
Естрадіол	$r=-0,16$ $p>0,05$	$r=0,14$ $p>0,05$	$r=-0,32$ $p>0,05$	$r=-0,21$ $p>0,05$	$r=-0,44$ $p=0,036$	$r=-0,44$ $p=0,035$
ПЛ	$r=-0,23$ $p>0,05$	$r=-0,07$ $p>0,05$	$r=-0,24$ $p>0,05$	$r=-0,22$ $p>0,05$	$r=-0,23$ $p>0,05$	$r=-0,11$ $p>0,05$
ХГЛ	$r=-0,99$ $p=0,001$	$r=-0,91$ $p=0,031$	$r=-0,17$ $p>0,05$	$r=-0,18$ $p>0,05$	$r=-0,28$ $p>0,05$	$r=-0,15$ $p>0,05$
ТБГ	$r=-0,04$ $p>0,05$	$r=0,16$ $p>0,05$	$r=-0,43$ $p=0,042$	$r=-0,46$ $p=0,029$	$r=-0,13$ $p>0,05$	$r=-0,39$ $p>0,05$
ПАМГ	$r=0,89$ $p=0,01$	$r=0,85$ $p=0,049$	$r=0,16$ $p>0,05$	$r=0,53$ $p=0,009$	$r=0,17$ $p>0,05$	$r=-0,001$ $p>0,05$
АМГФ	$r=-0,35$ $p>0,05$	$r=-0,14$ $p>0,05$	$r=-0,13$ $p>0,05$	$r=-0,32$ $p>0,05$	$r=-0,03$ $p>0,05$	$r=-0,21$ $p>0,05$

ХС ЛПНГ у вагітних із DD/4G5G гаплотипом зворотно визначав рівень ПЛ ($r=-0,54$, $p=0,008$), ТБГ ($r=-0,58$, $p=0,003$), АМГФ ($r=-0,59$, $p=0,003$), у жінок із DD/5G5G поєднанням – концентрацію ТБГ ($r=-0,48$, $p=0,019$). ХС ЛПВГ прямо сильно впливав на ХГЛ у осіб із DD/4G4G гаплотипом ($r=0,83$, $p=0,048$) (табл. 17)



Таблиця 17 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності із рівнем холестеролу ліпопротеїнів низької та високої густини (ХС ЛПНГ, ХС ЛПВГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від комбінації генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Показники	DD/4G4G		DD/4G5G		DD/5G5G	
	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ХС ЛПВГ
ПГ	r=-0,15 p>0,05	r=-0,15 p>0,05	r=-0,39 p>0,05	r=-0,001 p>0,05	r=-0,07 p>0,05	r=-0,05 p>0,05
Естрадіол	r=-0,18 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=-0,38 p>0,05	r=-0,16 p>0,05	r=-0,41 p=0,054	r=0,03 p>0,05
ПЛ	r=-0,78 p>0,05	r=-0,22 p>0,05	r=-0,54 p=0,008	r=0,09 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=-0,08 p>0,05
ХГЛ	r=-0,64 p>0,05	r=0,83 p=0,048	r=-0,34 p>0,05	r=0,01 p>0,05	r=-0,16 p>0,05	r=-0,35 p>0,05
ТБГ	r=0,53 p>0,05	r=0,41 p>0,05	r=-0,58 p=0,003	r=0,31 p>0,05	r=-0,48 p=0,019	r=0,11 p>0,05
ПАМГ	r=0,91 p=0,009	r=-0,53 p>0,05	r=0,41 p>0,05	r=-0,02 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=0,17 p>0,05
АМГФ	r=-0,73 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=-0,59 p=0,003	r=0,16 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=-0,01 p>0,05

11.3. Аналіз кореляційних показників гормонального статусу та білків зони вагітності та тромбоцитарно-судинного гемостазу у жінок із загрозою переривання вагітності у ранні терміни на тлі ожиріння залежно від генного поліморфізму ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Кореляційні зв'язки показників гормонального статусу та білків зони вагітності та тромбоцитарно-судинного гемостазу наведено у таблицях 18-28. ПАМГ та АМГФ асоціювали із часовим гемостазіологічним параметром ЧР у вагітних із ОЖ I ст. (r=0,30, p=0,029 і r=-0,30, p=0,025 відповідно) із пограничним зворотним впливом вмісту ПГ на ПІ у жінок із ОЖ II ст. (r=-0,52, p=0,054) та сильною негативною залежність ПЛ і ПІ у осіб із ОЖ III ст. (r=-0,93, p=0,047) (табл.18).

Спостерігали пряму пограничну залежність вмісту ТБГ від АЧР вагітних із ОЖ III ст. (r=0,90, p=0,05) (табл.19). Кореляційного зв'язку гематокриту із досліджуваними показниками гормонів та білків в обстежуваних дослідної групи не виявили.



Таблиця 18 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з протромбіновим індексом (ПІ) та часом рекальцифікації (ЧР) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від ступенів ожиріння

Показники	ОЖ I ст.		ОЖ II ст		ОЖ III ст	
	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР
ПІ	r=-0,01 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=-0,52 p=0,054	r=-0,19 p>0,05	r=-0,29 p>0,05	r=-0,21 p>0,05
Естрадіол	r=-0,06 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=-0,005 p>0,05	r=0,27 p>0,05	r=-0,60 p>0,05	r=-0,33 p>0,05
ПЛ	r=0,005 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=0,25 p>0,05	r=0,27 p>0,05	r=-0,93 p=0,047	r=0,20 p>0,05
ХГЛ	r=0,03 p>0,05	r=0,01 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=-0,83 p>0,05	r=0,05 p>0,05
ТБГ	r=0,008 p>0,05	r=-0,25 p>0,05	r=0,07 p>0,05	r=0,15 p>0,05	r=-0,78 p>0,05	r=0,36 p>0,05
ПАМГ	r=0,03 p>0,05	r=0,30 p=0,029	r=0,05 p>0,05	r=-0,45 p>0,05	r=0,07 p>0,05	r=0,80 p>0,05
АМГФ	r=-0,15 p>0,05	r=-0,30 p=0,025	r=0,10 p>0,05	r=-0,07 p>0,05	r=-0,79 p>0,05	r=0,22 p>0,05

Таблиця 19 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з активованим часом рекальцифікації плазми (АЧР) і фібриногеном А (ФБГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від ступенів ожиріння

Показники	ОЖ I ст		ОЖ II ст		ОЖ III ст.	
	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ
ПІ	r=-0,06 p>0,05	r=-0,03 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,62 p>0,05	r=-0,85 p>0,05
Естрадіол	r=-0,17 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=-0,07 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=-0,03 p>0,05	r=0,17 p>0,05
ПЛ	r=-0,18 p>0,05	r=-0,12 p>0,05	r=-0,37 p>0,05	r=0,33 p>0,05	r=0,59 p>0,05	r=-0,29 p>0,05
ХГЛ	r=0,001 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=-0,50 p>0,05	r=0,48 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=0,19 p>0,05
ТБГ	r=-0,16 p>0,05	r=0,03 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=0,07 p>0,05	r=0,90 p=0,05	r=-0,74 p>0,05
ПАМГ	r=0,12 p>0,05	r=0,25 p>0,05	r=0,11 p>0,05	r=-0,18 p>0,05	r=0,40 p>0,05	r=-0,22 p>0,05
АМГФ	r=-0,16 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=-0,25 p>0,05	r=0,30 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,43 p>0,05



При аналізі кореляційних зв'язків показників гормонального статусу та білків зони вагітності та гемостазу за генотипом АСЕ (таблиці 20-21) встановили негативний вірогідний вплив ПАМГ у носіїв ІІ-генотипу на підсилення ІІ фази гемокоагуляції за ІІІ ($r=-0,72$, $p=0,028$) із пограничним зворотнім впливом на підсилення утворення протромбінового комплексу за ЧР ($r=-0,65$, $p=0,058$).

Таблиця 20 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з протромбіновим індексом (ІІ) та часом рекальцифікації (ЧР) у вагітних в першому триместрі залежно від І/Д поліморфізму гена АСЕ

Показники	ІІ		ІД		DD	
	ІІІ	ЧР	ІІІ	ЧР	ІІІ	ЧР
ІІГ	$r=-0,48$ $p>0,05$	$r=0,29$ $p>0,05$	$r=0,01$ $p>0,05$	$r=0,39$ $p>0,05$	$r=0,15$ $p>0,05$	$r=0,06$ $p>0,05$
Естрадіол	$r=-0,05$ $p>0,05$	$r=0,52$ $p>0,05$	$r=-0,04$ $p>0,05$	$r=0,31$ $p>0,05$	$r=-0,08$ $p>0,05$	$r=0,001$ $p>0,05$
ІІЛ	$r=-0,49$ $p>0,05$	$r=0,10$ $p>0,05$	$r=-0,16$ $p>0,05$	$r=0,46$ $p>0,05$	$r=0,03$ $p>0,05$	$r=-0,01$ $p>0,05$
ХГЛ	$r=-0,40$ $p>0,05$	$r=-0,03$ $p>0,05$	$r=0,02$ $p>0,05$	$r=0,39$ $p>0,05$	$r=0,12$ $p>0,05$	$r=0,06$ $p>0,05$
ТБГ	$r=0,17$ $p>0,05$	$r=-0,60$ $p>0,05$	$r=-0,23$ $p>0,05$	$r=0,45$ $p>0,05$	$r=0,10$ $p>0,05$	$r=0,06$ $p>0,05$
ПАМГ	$r=-0,72$ $p=0,028$	$r=-0,65$ $p=0,052$	$r=-0,17$ $p>0,05$	$r=-0,19$ $p>0,05$	$r=-0,12$ $p>0,05$	$r=0,16$ $p>0,05$
АМГФ	$r=-0,11$ $p>0,05$	$r=0,12$ $p>0,05$	$r=-0,29$ $p>0,05$	$r=-0,16$ $p>0,05$	$r=-0,07$ $p>0,05$	$r=-0,04$ $p>0,05$

Спостерігали прямий зв'язок ХГЛ із містом ФБГ у вагітних із ІІ-генотипом ($r=0,67$, $p=0,048$) та зворотній зв'язок АМГФ теж із ФБГ у носіїв ІД-генотипу ($r=-0,69$, $p=0,008$) (табл. 21). Вірогідної залежності Нt від показників гормонального фону з урахуванням І/Д поліморфізму гена АСЕ не встановили.

Таблиця 21 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з активованим часом рекальцифікації плазми (АЧР) і фібриногеном А (ФБГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни залежно від І/Д поліморфізму гена АСЕ

Показники	ІІ		ІД		DD	
	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ
ІІГ	$r=0,12$ $p>0,05$	$r=0,09$ $p>0,05$	$r=0,17$ $p>0,05$	$r=-0,29$ $p>0,05$	$r=0,04$ $p>0,05$	$r=-0,04$ $p>0,05$
Естрадіол,	$r=0,04$ $p>0,05$	$r=0,14$ $p>0,05$	$r=0,17$ $p>0,05$	$r=-0,01$ $p>0,05$	$r=0,06$ $p>0,05$	$r=-0,14$ $p>0,05$
ІІЛ	$r=-0,20$ $p>0,05$	$r=0,23$ $p>0,05$	$r=0,05$ $p>0,05$	$r=-0,05$ $p>0,05$	$r=0,08$ $p>0,05$	$r=-0,17$ $p>0,05$



Показники	II		ID		DD	
	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ
ХГЛ	r=0,16 p>0,05	r=0,67 p=0,048	r=-0,03 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=-0,11 p>0,05	r=-0,03 p>0,05
ТБГ	r=-0,63 p>0,05	r=0,43 p>0,05	r=0,49 p>0,05	r=-0,35 p>0,05	r=0,03 p>0,05	r=0,02 p>0,05
ПАМГ	r=-0,29 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=-0,42 p>0,05	r=0,13 p>0,05	r=0,11 p>0,05
АМГФ	r=-0,03 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=-0,69 p=0,008	r=-0,05 p>0,05	r=-0,15 p>0,05

За геном PAI-1 (табл.22-23) спостерігали вірогідний прямий зв'язок ПІ із ХГЛ у носіїв 4G4G-генотипу (r=0,96, p=0,045) та із ПАМГ у вагітних із 5G5G-генотипом (r=0,36, p=0,031) (табл. 22).

Таблиця 22 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з протромбіновим індексом (ПІ) та часом рекальцифікації (ЧР) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від 4G/5G поліморфізму гена PAI-1

Показники	4G4G		4G5G		5G5G	
	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР
ПІ	r=0,34 p>0,05	r=0,19 p>0,05	r=0,26 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=0,06 p>0,05
Естрадіол	r=0,55 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=0,03 p>0,05	r=-0,02 p>0,05	r=-0,02 p>0,05
ПЛ	r=0,41 p>0,05	r=0,82 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=-0,08 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=0,08 p>0,05
ХГЛ	r=0,96 p=0,045	r=0,18 p>0,05	r=0,18 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,03 p>0,05	r=-0,08 p>0,05
ТБГ	r=0,35 p>0,05	r=-0,72 p>0,05	r=0,28 p>0,05	r=0,20 p>0,05	r=0,13 p>0,05	r=-0,02 p>0,05
ПАМГ	r=-0,81 p>0,05	r=-0,57 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=0,19 p>0,05	r=0,36 p=0,031	r=0,21 p>0,05
АМГФ	r=0,58 p>0,05	r=0,68 p>0,05	r=0,001 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=0,09 p>0,05

ХГЛ і ПАМГ різноспрямовано визначали активність тромбіногенезу у носіїв 4G4G-генотипу, впливаючи на АЧР (r=0,96, p=0,04 і r=-0,98, p=0,018 відповідно) (табл. 23). Залежності рівня ПІ від показників гормонального фону з урахуванням алельного стану гена PAI-1 не встановили.



Таблиця 23 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з активованим часом рекальцифікації плазми (АЧР) і фібриногеном А (ФБГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від 4G/5G поліморфізму гена PAI-1

Показники	4G4G		4G5G		5G5G	
	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ
ПГ	r=-0,002 p>0,05	r=0,33 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=0,10 p>0,05
Естрадіол	r=0,16 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=0,31 p>0,05	r=-0,05 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=0,14 p>0,05
ПЛ	r=0,43 p>0,05	r=0,53 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=0,21 p>0,05	r=-0,01 p>0,05
ХГЛ	r=0,96 p=0,04	r=-0,59 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=0,11 p>0,05	r=-0,007 p>0,05	r=0,06 p>0,05
ТБГ	r=-0,17 p>0,05	r=-0,47 p>0,05	r=0,26 p>0,05	r=-0,12 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,14 p>0,05
ПАМГ	r=-0,98 p=0,018	r=0,24 p>0,05	r=-0,03 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=-0,05 p>0,05
АМГФ	r=0,50 p>0,05	r=0,36 p>0,05	r=0,02 p>0,05	r=-0,02 p>0,05	r=0,05 p>0,05	r=-0,21 p>0,05

ПАМГ у пацієток із II/5G5G-гаплотипом (табл.24) вірогідно негативно впливав на активність ПГ (r=-0,85, p=0,007), а ТБГ визначав у даних осіб схильність до геморагічних ускладнень за ЧР (r=0,76, p=0,029).

Таблиця 24 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з протромбіновим індексом (ПІ) та часом рекальцифікації (ЧР) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни від комбінації генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Показники	II/5G5G		ID/5G5G		ID/4G5G	
	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР
ПГ	r=-0,20 p>0,05	r=0,24 p>0,05	r=-0,16 p>0,05	r=0,53 p>0,05	r=0,40 p>0,05	r=-0,23 p>0,05
Естрадіол	r=0,57p >0,05	r=0,54p >0,05	r=- 0,51p>0, 05	r=0,54p >0,05	r=0,23p >0,05	r=- 0,39p>0, 05
ПЛ	r=0,37 p>0,05	r=0,31 p>0,05	r=-0,79 p>0,05	r=0,32 p>0,05	r=0,30 p>0,05	r=-0,60 p>0,05
ХГЛ	r=-0,10 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=-0,71 p>0,05	r=0,42 p>0,05	r=0,40 p>0,05	r=0,03 p>0,05
ТБГ	r=-0,23 p>0,05	r=0,76p =0,029	r=-0,42 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=-0,33 p>0,05
ПАМГ	r=-0,85 p=0,007	r=0,08 p>0,05	r=0,84 p>0,05	r=-0,21 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=0,14 p>0,05



Показники	II/5G5G		ID/5G5G		ID/4G5G	
	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР
АМГФ	r=0,05 p>0,05	r=0,38 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=0,17 p>0,05	r=-0,41 p>0,05	r=-0,04 p>0,05

У опасистих вагітних із ID/5G5G-гаплотипом ПІ достовірно прямо корелював із АЧР (r=0,93, p=0,023) (табл. 25). Показник Нt зворотно залежав у носіїв II/5G5G від ПІ (r=-0,72, p=0,044), естрадіолу (r=-0,71, p=0,05), ТБГ (r=-0,76, p=0,028); у ID/5G5G носіїв теж від естрадіолу (r=-0,94, p=0,018).

Таблиця 25 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з активованим часом рекальцифікації плазми (АЧР) і фібриногеном А (ФБГ) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від комбінації генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Показники	II/5G5G		ID/5G5G		ID/4G5G	
	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ
ПІ	r=-0,25 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=0,93 p=0,023	r=0,41 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=0,22 p>0,05
Естрадіол,	r=0,11 p>0,05	r=-0,01 p>0,05	r=0,67 p>0,05	r=0,16 p>0,05	r=0,24 p>0,05	r=0,15 p>0,05
ПІІ	r=-0,30 p>0,05	r=-0,03 p>0,05	r=0,31 p>0,05	r=0,43 p>0,05	r=-0,006 p>0,05	r=0,11 p>0,05
ХГЛ	r=-0,33 p>0,05	r=0,41 p>0,05	r=0,45 p>0,05	r=0,29 p>0,05	r=-0,11 p>0,05	r=0,66 p>0,05
ТБГ	r=0,22 p>0,05	r=-0,28 p>0,05	r=0,54 p>0,05	r=0,61 p>0,05	r=0,32 p>0,05	r=-0,11 p>0,05
ПАМГ	r=0,09 p>0,05	r=-0,09 p>0,05	r=0,24 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=-0,08 p>0,05	r=-0,41 p>0,05
АМГФ	r=0,11 p>0,05	r=0,43 p>0,05	r=0,77 p>0,05	r=0,26 p>0,05	r=0,63 p>0,05	r=-0,53 p>0,05

У носіїв прогностично несприятливого DD/4G4G-гаплотипу (табл.26-27) ХГЛ прямо впливав на ПІ та АЧР, посилюючи тромбіногенез (r=0,96, p<0,045-0,04). ПАМГ помірно, але вірогідно визначав також активність ПІ у вагітних із DD/5G5G гаплотипом (r=0,47, p=0,023).



Таблиця 26 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з протромбіновим індексом (ПІ) та часом рекальцифікації (ЧР) у вагітних із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від комбінації генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Показники	DD/4G4G		DD/4G5G		DD/5G5G	
	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР	ПІ	ЧР
ПІ	r=0,35 p>0,05	r=0,19 p>0,05	r=0,23 p>0,05	r=0,29 p>0,05	r=-0,19 p>0,05	r=-0,05 p>0,05
Естрадіол	r=0,55 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=-0,18 p>0,05	r=-0,08 p>0,05	r=-0,22 p>0,05	r=-0,07 p>0,05
ПЛ	r=0,41 p>0,05	r=0,82 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=-0,006 p>0,05	r=-0,38 p>0,05	r=-0,002 p>0,05
ХГЛ	r=0,96 p=0,045	r=0,18 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=0,04 p>0,05	r=-0,19 p>0,05
ТБГ	r=0,35 p>0,05	r=-0,72 p>0,05	r=0,26 p>0,05	r=0,01 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=0,05 p>0,05
ПАМГ	r=0,81 p>0,05	r=-0,57 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=0,32 p>0,05	r=0,47 p=0,023	r=0,35 p>0,05
АМГФ	r=0,58 p>0,05	r=0,68 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=-0,26 p>0,05	r=-0,27 p>0,05	r=0,23 p>0,05

ПАМГ негативно сильно визначав активність АЧР у жінок із несприятливим DD/4G4G гаплотипом (r=-0,98, p=0,018); АМГФ помірно сильно корелював із вмістом ФБГ у носіїв DD/5G5G гаплотипу (r=-0,52, p=0,011) (табл. 27). Показник Нt не мав чіткої вірогідної залежності від гормонального фону за наявності в гаплотипі DD-генотипу гена ACE

Таблиця 27 - Кореляційні зв'язки (r) показників гормонального фону та білків зони вагітності з активованим часом рекальцифікації плазми (АЧР) і фібриногеном А (ФБГ) у жінок із загрозою переривання вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння залежно від комбінації генотипів генів ACE (I/D) та PAI-1 (4G/5G)

Показники	DD/4G4G		DD/4G5G		DD/5G5G	
	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ
ПІ	r=0,002 p>0,05	r=0,31 p>0,05	r=0,10 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=0,13 p>0,05	r=-0,03 p>0,05
Естрадіол	r=0,17 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=-0,14 p>0,05	r=0,31 p>0,05	r=-0,11 p>0,05
ПЛ	r=0,42 p>0,05	r=0,50 p>0,05	r=0,11 p>0,05	r=-0,04 p>0,05	r=0,30 p>0,05	r=-0,26 p>0,05
ХГЛ	r=0,96 p=0,04	r=-0,57 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=-0,08 p>0,05	r=-0,06 p>0,05	r=0,006 p>0,05



Показники	DD/4G4G		DD/4G5G		DD/5G5G	
	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ	АЧР	ФБГ
ТБГ	r=-0,19 p>0,05	r=-0,49 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,14 p>0,05	r=0,22 p>0,05	r=0,12 p>0,05
ПАМГ	r=-0,98 p=0,018	r=0,26 p>0,05	r=0,06 p>0,05	r=0,12 p>0,05	r=0,09 p>0,05	r=0,13 p>0,05
АМГФ	r=0,52 p>0,05	r=0,35 p>0,05	r=-0,17 p>0,05	r=0,08 p>0,05	r=0,26 p>0,05	r=-0,52 p=0,011

Висновки.

Наявність ОЖ у вагітних супроводжується плацентарно-гормональним дисбалансом у першому триместрі (особливо за вмістом естрадіолу та ТБГ), що опосередковано засвідчує поверхову трофобластичну інвазію, незрілий матково-плацентарний кровообіг та потенційну гемохоріальну дисфункцію. DD-генотип є протективним у здорових вагітних (за рівнем естрадіолу та АМГФ) щодо формування гормонального підґрунтя плацентарної дисфункції. У вагітних із ожирінням DD-генотипом навпаки асоціює з нижчим рівнем естрадіолу та ТБГ на 21,1-36,9% ($p < 0,05$), що є додатковим чинником ризику порушення матково-плацентарного кровообігу. 4G-алель гена PAI-1 є чинником ризику гормонально-плацентарного дисбалансу у першому триместрі у вагітних із ОЖ за зниженням рівнів ПГ, естрадіолу, ТБГ і АМГФ на 17,1-43,4% ($p < 0,05$) та у жінок без ОЖ – за нижчим вмістом ПГ і ПЛ ($p < 0,05$). Наявність D-алеля гена ACE та 5G-алеля гена PAI-1 у гаплотипі здорових вагітних є протективним щодо гормонального дисбалансу за вмістом ПГ. У опасистих вагітних наявність у гаплотипі DD-генотипу, незалежно від алельного стану гена PAI-1 (DD/4G4G, DD/4G5G, DD/5G5G), асоціює зі зниженням естрадіолу у 1,4-2,3 рази ($p < 0,05$), ТБГ – на 21,4-41,3% ($p < 0,05$), особливо за поєднання гомозиготних "мутантних" D-алелі гена ACE та 4G-алелі гена PAI (DD/4G4G-гаплотип), у котрих ПАМГ був на рівні чутливості тест-системи, що опосередковано засвідчує різке пригнічення функціональної активності децидуальних клітин та інсуліноподібних факторів росту. Наявність у гаплотипі D-алеля гена ACE (особливо DD-генотипу) та 4G-алеля гена PAI-1 супроводжується зменшенням АМГФ у 1,5 рази ($p < 0,05$).

Естрадіол у вагітних першого триместру вірогідно зворотно корелює із ХС ЛПНГ у осіб із ОЖ III ст., носіїв DD-генотипу гена ACE ($r = -0,99$ - $0,38$, $p \leq 0,013$ - $0,006$), із ЗХС у жінок із DD-генотипом гена ACE та DD/5G5G гаплотипом ($r = -0,43$ - $0,44$, $p \leq 0,036$ - $0,002$) і прямо із ХС ЛПВГ у осіб із ОЖ III ст. ($r = 0,97$, $p = 0,029$).

Прогестерон і плацентарний лактоген зворотно визначають рівень ЗХС і ХС ЛПНГ у вагітних дослідної групи із DD-генотипом гена ACE ($r = -0,36$ - $0,28$, $p \leq 0,047$ - $0,01$ та $r = -0,42$ - $0,32$, $p \leq 0,022$ - $0,002$ відповідно) і прямо впливають на ЗХС у осіб зі сприятливим II/5G5G-гаплотипом ($r = 0,71$ - $0,79$, $p \leq 0,048$ - $0,02$). Плацентарний лактоген також негативно корелює з ХС ЛПНГ у носіїв 4G5G-генотипу гена PAI-1 і DD/4G5G гаплотипу ($r = -0,43$ - $0,54$, $p \leq 0,014$ - $0,008$) та з ПІ у вагітних із ОЖ III ст. ($r = -0,93$, $p = 0,047$). Прогестерон прямо сильно впливає на активність АЧР у обстежуваних із ID/5G5G гаплотипом ($r = 0,93$, $p = 0,023$).



Хоріонічний гонадотропін людини прямо асоціює з ХС ЛПВГ у жінок із ОЖ III ст., носіїв 4G4G-генотипу гена PAI-1, II/5G5G та DD/4G4G гаплотипів ($r=0,92-0,81$, $p\leq 0,05-0,016$), із ЗХС у осіб зі сприятливим II/5G5G поєднанням ($r=0,74$, $p=0,037$), із вмістом ФБГ у вагітних із II-генотипом гена ACE ($r=0,67$, $p=0,048$), із активністю ПІ та АЧР у носіїв 4G4G-генотипу гена PAI-1 ($r=0,96$, $p\leq 0,045-0,04$), зворотно із ЗХС і ТГ у власниць 4G4G-генотипу гена PAI-1 та патологічного DD/4G4G гаплотипу ($r=-0,99-0,90$, $p\leq 0,04-0,001$).

Трофобластичний β -глікопротеїд асоціює зі зменшенням ЗХС і ХС ЛПНГ у вагітних із DD-генотипом гена ACE, 4G5G-генотипом гена PAI-1 та II/5G5G, DD/4G5G і DD/5G5G поєднаннями ($r=-0,33-0,71$, $p\leq 0,049-0,002$), зниженням ТГ у носіїв 4G5G-генотипу гена PAI-1 і DD/4G5G гаплотипу ($r=-0,49-0,46$, $p\leq 0,029-0,005$), зростанням ХС ЛПВГ у жінок із 4G5G-генотипом гена PAI-1 ($r=0,38$, $p=0,03$), схильністю до геморагій у носіїв II/5G5G гаплотипу за ЧР ($r=0,76$, $p=0,029$), підсиленням тромбіногенезу за АЧР у жінок із ОЖ III ст. ($r=0,90$, $p=0,05$).

Плацентарний $\alpha 1$ -мікроглобулін негативно впливає на ХС ЛПВГ у жінок із ОЖ I ст. ($r=-0,35$, $p=0,009$), асоціює зі зростанням ЗХС і ТГ у носіїв 4G4G-генотипу гена PAI-1, DD/4G4G гаплотипу ($r=0,89-0,85$, $p\leq 0,049-0,01$), тільки ТГ у власниць DD-генотипу гена ACE, 4G5G-генотипу гена PAI-1 та DD/4G5G комбінації ($r=0,30-0,53$, $p\leq 0,036-0,004$), збільшенням ХС ЛПНГ у вагітних із 4G-алелем гена PAI-1 та DD/4G4G гаплотипом ($r=0,34-0,91$, $p\leq 0,05-0,009$); слабо впливає на появу геморагічних ускладнень за ЧР у жінок із ОЖ I ст. та ПІ у носіїв 5G5G-генотипу гена PAI-1 і DD/5G5G поєднання ($r=0,30-0,47$, $p\leq 0,031-0,023$) зменшуючи їх ймовірність у носіїв II-генотипу гена ACE за ЧР, ПІ ($r=-0,65-0,72$, $p\leq 0,052-0,028$) та АЧР у власниць несприятливих 4G4G генотипу та DD/4G4G комбінації ($r=-0,98$, $p=0,018$).

Зростання $\alpha 2$ -мікроглобуліну фертильності супроводжується зменшенням ХС ЛПНГ у вагітних із DD-генотипом гена ACE, 4G5G-генотипом гена PAI-1, ID/4G5G та DD/4G5G гаплотипами ($r=-0,36-0,73$, $p\leq 0,045-0,003$), збільшенням ХС ЛПВГ у жінок із ID/4G5G гаплотипом ($r=0,94$, $p<0,001$). АМГФ негативно слабо впливає на ЧР у обстежуваних із ОЖ I ст., посилюючи незначно тромбіногенез ($r=-0,30$, $p=0,025$) та фібриногенез у носіїв ID-генотипу гена ACE та DD/5G5G гаплотипу, дещо послаблюючи його ($r=-0,52-0,69$, $p\leq 0,011-0,008$).

Отже, фенотипічна реалізація успадкованих генетичних змін ускладненого перебігу вагітності в ранні терміни на тлі ожиріння характеризується появою плацентарно-гормонального дисбалансу асоційованого із наявністю DD-генотипу гена ACE (за нижчим рівнем естрадіолу і ТБГ) та 4G-алеля гена PAI-1 (за зменшенням рівнів ПІ, естрадіолу, ТБГ і АМГФ). Зміни гормонального фону у обстежуваних вагітних характеризуються переважно антиатерогенним захисним впливом естрадіолу, прогестерону, плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну, ТБГ, ПАМГ та АМГФ на ліпідний профіль особливо у жінок із ожирінням III ступеня, носіїв DD-генотипу гена ACE, 4G4G-генотипу гена PAI-1, а також корегуючим впливом на активність фібрино- і тромбіногенезу за зовнішнім механізмом, що на нашу думку носить компенсаторно-приспосувальний характер.