

НОВІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ВИКИДНЯ, ЩО НЕ ВІДБУВСЯ

ЛПКО О.П.^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-6462-3563>

¹ Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня №27»
Харківської міської ради, м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет,
кафедра акушерства і гінекології № 1, м. Харків, Україна

Втрата вагітності у ранні терміни гестації досягає від 1 до 7%, та має тенденцію до зростання у зв'язку з воєнними діями, які відбуваються зараз на території України. У 50% пацієнток причини викидня що не відбувся залишається не з'ясованими. Метою даного дослідження було вивчення рівнів металопротеїназ (ММП) 2 та 9, та ендотеліну-1 та їх ролі в виникненні викидня, що не відбувся. Матеріали та методи. Обстежено 31 жінку у терміну вагітності- 5-10 тижнів, у яких вагітність перебігала без ускладнень, та 23 вагітні з викиднем, що не відбувся, також у термінах 5-10 тижнів. Окрім традиційних клініко-лабораторних обстежень, регламентованих діючими наказами МОЗ усім жінкам додатково було проведено визначення у крові ММП 2 та ММП 9, а також ендотеліну-1. Результати. У пацієнток, які увійшли до основної групи, були виключені інші причини (медико-соціальні, ендокринологічні, гемостазіологічні), які могли б призвести до викидня, що не відбувся і таким чином це були жінки з нез'ясованими причинами викидня, що не відбувся. Встановлено достовірне зниження ММП 2 та ММП 9, та підвищення ендотеліну-1 у жінок з викиднем, що не відбувся, у порівнянні з жінками у яких вагітність протікала без ускладнень. Висновки. Підвищення рівня ендотеліну-1 та зниження ММП 2, ММП 9 у сукупності приводить до розвитку гіпоксії плоду та його загибелі за рахунок порушень інвазії трофобласту, ремоделювання спіральних артерій, накопичення колагену.

Ключеві слова: вагітність, викидень, що не відбувся, ММП 2, ММП 9, ендотелін-1, патогенез.

Втрата вагітності є важливою проблемою сучасного акушерства, частота якої за даними різних авторів складає від 1 до 7 %. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я з цієї проблемою зустрічається 10-25 % жінок [1, 3, 5].

При цьому, згідно даних різних авторів приблизно у 50% пацієнток причини, які призвели до викидня, що не відбувся, залишаються повністю нез'ясованими, хоча відомо багато факторів, які призводять до цього стану [12, 13]. Серед них такі, як харчові, генетичні, анатомічні, ендокринні, імунні, інфекційні та багато інших. Крім цього є дані, які вказують на те, що у 30% жінок у віці більше 40 років вагітність закінчується викиднем.

Давно відомо, що велика кількість ускладнень вагітності пов'язана з порушенням інвазії синцитіотрофобласту, ремоделюванням спіральних артерій та дисбалансом про- та антиангіогенних факторів [6, 7, 8, 10].

В цих процесах безпосередню участь приймають матриксні металопротеїнази (ММП) 2, 3, 7, 9, 13 типів, які можуть руйнувати компоненти екстрацелюлярного матрикса та брати участь у ремоделюванні спіральних артерій, впливають на втрату рецепторів клітинної поверхні та обробку різних сигнальних молекул [3, 4, 5, 9, 10, 11].

Найбільш важливими у цих процесах вважають ММП 2 та ММП-9, які забезпечують руйнування ендотеліна, який призводить до спазму спіральних артерій, тому деградація ендотеліну викликає вазодилатацію спіральних артерій та забезпечує адекватний фето-плацентарний кровоток [11].

Крім того належна збалансована експресія ММП 2 (желатиназа А) та ММП9 (желатиназа В) та їх інгібіторів ТІМР 1 та 2 необхідна для підтримки нормального розвитку вагітності [3].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ: вивчення рівнів ММП 2, ММП-9 та ендотеліну при викидні, що не відбувся.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення мети нами було обстежено 31 жінка у терміні вагітності- 5-10 тижнів, у яких вагітність перебігала без ускладнень, та 23 вагітні з викиднем, що не відбувся, також у термінах 5-10 тижнів.

Жінки з викиднем, що не відбувся, були обстежені згідно клінічного протоколу з акушерської допомоги «Невиношування вагітності», який затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 624 від 03.11.2008 р. Жінки з нормальною вагітністю обстежені згідно наказу МОЗ України від 09.08.2022 № 1437, але крім цього додатково усім жінкам було проведено визначення у крові ММП 2, ММП 9 та ендотеліну-1.

Для визначення ММП 2, ММП 9 та ендотеліну-1, кров збирали натщесерце та проводили визначення показників методом імуноферментного аналізу (ELISA) згідно протоколу виробника (Cloud – Biomedica, Австрія Clone Corp.Houston, USA). Використовувалися набори для кількісного визначення ММП 2 (SeA 100 Ну, мінімально виявлені концентрації 0,27 нг/мл) та ММП-9 (SeA 553 Ну, мінімально виявлені концентрації 0,055 нг/мл) та ендотеліну-1 (мінімально виявлені концентрації 0,01пг/мл).

Статистичний аналіз проводився з використанням програми IBM SPSS Statistics 26.0. Кількісні показники оцінювалися за допомогою критерія Шапіро -Уїлка, використовувалися середні арифметичні величини (M) та стандартне відхилення (SD). Порівняння двох груп виконувалося за допомогою t- критерія Стьюдента. Відмінність показників вважалися достовірними при рівні значимості $p < 0,05$. При відсутності ознак нормального розподілу, оцінку статистичної значимості відмінностей проводили з використанням U-критерія Манна-Уїтні. Статистично значимими вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежено було 31 жінку у терміні вагітності 5-10 тижнів без ускладнень вагітності, які склали контрольну групу, та 23 вагітні у терміні 5-10 тижнів з викиднем що не відбувся, які увійшли до основної групи. Середній вік жінок основної та контрольної груп статистично не відрізнявся та складав від 25 до 39 років. В контрольній групі першовагітних

було 21 (67,7%), а у основній- 17 (73,9%), повторногагітних 10 (32,3%) у контрольній та 6 (22,1%) у основній групах.

Серед повторногагітних у 8 (25,8%) контрольної групи попередні вагітності закінчилися нормальними пологам, у 2 (6,4%) – штучним абортom у терміні вагітності 7-8 тижнів, а у 3 (11,1%) основної групи попередні вагітності також були викиднями, що не відбувся, у 3 (11,1%) були проведені штучні аборти у термін вагітності 6-8 тижнів. Серед обстежених жінок 17 (54,8%) в контрольній групі та 14 (60,7%) в основній групі в минулому хворіли на Covid-19, у 8 (25,8%) контрольної групи та 6 (26,1%) основної були раніше виявлені та проліковані хламідії, чи уреоплазми.

Усі вагітні контрольної та основної та основної групи були резус-позитивні. Шкідливих факторів, пов'язаних з професійною та робочою діяльністю у жодної із обстежених жінок зафіксовано не було.

Порушень менструальної функції, наявність ендокринних порушень, пов'язаних з функцією щитовидної залози, підшлункової залози, яєчників, та гіпоталамо-гіпофізаріо надниркової системи у всіх обстежених жінок не спостерігалось, що дало нам можливість сформувати клінічні групи, в яких практично була виключена ендокринна причина викидня, що не відбувся. У процесі підбору пацієнтів ті вагітні, які у ранньому терміні вагітності перенесли різні вірусні та інфекційні захворювання також не включалися до клінічних груп. Жодна пацієнтка не використовувала дієту під час вагітності, у жодної пацієнтки зі сторони жіночих статевих органів не було виявлено будь-яких аномалій будови жіночих статевих органів. У жодної не було порушень у системи гемостазу, не виявлено факторів тромбофілії та порушень в імунологічних показниках (C-3 фракції комплексу гетерофільних гемолізних, блокуючому факторі сироватки крові та лімфоцитотоксичних антитіл).

Наведені данні свідчать про те, що у пацієнток, які увійшли до основної групи були виключені інші причини, які могли б призвести до викидня, що не відбувся і таким чином це були жінки з нез'ясованими причинами викидня, що не відбувся.

Наше дослідження показало (табл. 1), що у вагітних з викиднем що не відбувся концентрації ММП 2 та ММП 9 достовірно нижче, чим у контрольній групі ($p < 0,05$) а рівень ендотеліну-1, навпаки, достовірно вищий ($p < 0,05$)

Отримані результати можливо пояснити з наступних позицій: ММП 2 та ММП 9 відповідальні за руйнування колагенового матриксу та успішну

інвазію цитотрофобласта в ендометрії [9, 10]. Крім того, ММП-9 приймає участь у гестаційному пере-

будуванні спіральних артерій [2].

Таблиця. Показники ММП-2, ММП-9 та ендотеліну у жінок досліджувальних груп, нг/мл

Показники	Основна група (n=23)	Контрольна група (n=31)	P
ММП2	74±27,3	172,0±69,4	<0,05
ММП9	639±212	1332±421	<0,05
Ендотелін-1	0,93±0,027	0,36±0,09	<0,05

У роботі Lin C et all [10] була виявлена кореляція між зниженням ММП 2, ММП 9 та дефектом інвазії трофобласту, накопиченням колагену та порушенням ангиогенезу у щурів у перші тижні вагітності. Ці дані, вірогідно, і пояснюють, що зниження ММП 2, та ММП 9 у вагітних з викиднем, що не відбувся, є патогенетичною ланкою, виникнення цього ускладнення за рахунок порушення інвазії трофобласту, ремодуляції спіральних артерій та виникнення ішемії.

Що стосується ендотеліну-1, то він достовірно вищий в основній групі у порівнянні з контрольною (p<0,05). Підвищення ендотеліну-1, який призводить до спазму судин та виникнення гіпоксії тканин, може також пояснювати один із ланцюгів загибелі плода на ранніх термінах гестації.

ВИСНОВКИ

В наведеному клінічному дослідженні встановлена роль ММП 2, ММП 9 та ендотеліну-1 у патогенезі викидня, що не відбувся.

Виявлено підвищення рівня ендотеліну-1 та зниження ММП 2, ММП 9, що у сукупності приводить до розвитку гіпоксії плоду та його загибелі за рахунок порушень інвазії трофобласту, ремодуляції спіральних артерій, накопичення колагену та інші.

Проведене клінічне дослідження диктує необхідність подальшого вивчення цієї проблеми для пошуку медикаментозної терапії, яка би дозволила впливати на рівень вказаних вище металопротеїназ та ендотеліну-1, що, можливо, призведе до підвищення ефективності лікування даної патології вагітності. Крім того вищезазначені критерії необхідно використовувати при обстеженні вагітних з викиднем, що не відбувся, що вірогідно знизить частоту нез'ясованих причин втрати плоду, а також дозволить профілакувати виникнення цього ускладнення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ринда-Дзюрий Н. А. Визначення та характеристика факторів ризику виникнення невиношування вагітності в жінок першого триместру гестації / Н. А. Ринда-Дзюрий, Д.О. Говсєєв // Український журнал здоров'я жінки. – 2025. – № 1(176). – С. 59-64. [https://doi.org/10.15574/NW.2025.1\(176\).5964](https://doi.org/10.15574/NW.2025.1(176).5964).
2. Echeverria C. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / C. Echeverria, F. Eltit, J. F. Santibanez, S. Gatica, C. Cabello-Verrugio, F. Simon // *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease.* – 2020. – Vol. 1866, N 2. – P. 165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.009>.
3. Bischof P. Biochemistry and molecular biology of trophoblast invasion / P. Bischof, A. Meisser, A. Campana // *Annals of the New York Academy of Science.* – 2001. – Vol. 943. – P. 157-162. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03799.x>.
4. Forbes K. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth / K. Forbes, M. Westwood // *The Journal of endocrinology.* – 2010. – Vol. 207, N 1. – P. 1-16. <https://doi.org/10.1677/JOE-10-0174>.
5. Poon L. C. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. C. Poon, A. Shennan, J. A. Hyett [et al.] // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* – 2019. – Vol. 145, Suppl 1. – P. 1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
6. Laskowska M. Altered Maternal Serum Matrix Metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in Severe Early- and Late-Onset Preeclampsia / M. Laskowska // *BioMed research international.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 6432426. <https://doi.org/10.1155/2017/6432426>.
7. Su M. T. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9 / M. T. Su, P. Y. Tsai, H. L. Tsai, Y. C. Chen, P. L. Kuo // *BioFactors (Oxford, England).* 2017. – Vol. 43, N 2. – P. 210-219. <https://doi.org/10.1002/biof.1325>.
8. Plaks V. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction / V. Plaks, J. Rinkenberger, J. Dai [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2013. – Vol. 110, N 27. – P. 11109-11114. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309561110>.
9. Feng H. Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected pre-eclampsia / H. Feng, L. Wang, M. Zhang, Z. Zhang, W. Guo, X. Wang // *Bioscience Reports.* 2017. – Vol. 37, N 2. – P. BSR20160508. <https://doi.org/10.1042/BSR20160508>.
10. Lin C. Decreased uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy / C. Lin, H. He, N. Cui, Z. Ren, M. Zhu, R. A. Khalil // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2020. – Vol. 318, N 1. – P. H165-H180. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00602.2019>.
11. Yan Y. Association of MMP2 and MMP9 gene polymorphisms with the recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis / Y. Yan, L. Fang, Y. Li [et al.] // *Gene.* 2021. – Vol. 767.

– P. 145173. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145173>.

12. Dubyk L. V. Early pregnancy and endothelial dysfunction / L. V. Dubyk, O. M. Yuzko, N. V. Chernetska, T. R. Kolotylo // Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland). – 2020. – Vol. 73, N 4. – P. 743-745. PMID: 32731708.
13. Tekin S. Comparison of inflammatory markers in women experiencing both missed abortion and healthy pregnancy: A self-controlled case study / S. Tekin, A. Ocal, F. Yarsilikal Guleroglu [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2025. – Vol. 104, N 25. – P. e42938. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000042938>.

REFERENCES

1. Rynda-Dzuriiy NA, Govsiev DO. Identification and characterization of risk factors for miscarriage in women of the first trimester of gestation. Ukrainian Journal Health of Woman. 2025;1(176): 59-64. Ukrainian. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.1\(176\).5964](https://doi.org/10.15574/HW.2025.1(176).5964).
2. Echeverria C, Eltit F, Santibanez JF, Gatica S, Cabello-Verrugio C, Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease. 2020;1866(2):165414. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.02.009>.
3. Bischof P, Meisser A, Campana A. Biochemistry and molecular biology of trophoblast invasion. Annals of the New York Academy of Science. 2001;943:157-62. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03799.x>.
4. Forbes K, Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. The Journal of endocrinology. 2010;207(1):1-16. <https://doi.org/10.1677/JOE-10-0174>.
5. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2019;145(Suppl 1):1-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
6. Laskowska M. Altered Maternal Serum Matrix Metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in Severe Early- and Late-Onset Preeclampsia. BioMed research international. 2017;2017:6432426. <https://doi.org/10.1155/2017/6432426>.
7. Su MT, Tsai PY, Tsai HL, Chen YC, Kuo PL. miR-346 and miR-582-3p-regulated EG-VEGF expression and trophoblast invasion via matrix metalloproteinases 2 and 9. BioFactors (Oxford, England). 2017;43(2):210-219. <https://doi.org/10.1002/biof.1325>.
8. Plaks V, Rinkenberger J, Dai J, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency phenocopies features of preeclampsia and intrauterine growth restriction. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110(27):11109-11114. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309561110>.
9. Feng H, Wang L, Zhang M, Zhang Z, Guo W, Wang X. Ratio of matrix metalloproteinase-2 to -9 is a more accurate predictive biomarker in women with suspected pre-eclampsia. Bioscience Reports. 2017;37(2):BSR20160508. <https://doi.org/10.1042/BSR20160508>.
10. Lin C, He H, Cui N, Ren Z, Zhu M, Khalil RA. Decreased

uterine vascularization and uterine arterial expansive remodeling with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 in hypertensive pregnancy. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2020;318(1):H165-H180. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00602.2019>.

11. Yan Y, Fang L, Li Y, et al. Association of MMP2 and MMP9 gene polymorphisms with the recurrent spontaneous abortion: A meta-analysis. Gene. 2021;767:145173. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145173>.
12. Dubyk LV, Yuzko OM, Chernetska NV, Kolotylo TR. Early pregnancy and endothelial dysfunction. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland). 2020;73(4):743-745. PMID: 32731708.
13. Tekin S, Ocal A, Yarsilikal Guleroglu F, et al. Comparison of inflammatory markers in women experiencing both missed abortion and healthy pregnancy: A self-controlled case study. Medicine (Baltimore). 2025;104(25):e42938. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000042938>.

SUMMARY

NEW LINKS OF THE PATHOGENESIS OF MISSEG MISCARRIAGE

LIPKO O.P.

*Early pregnancy loss ranges from one to seven percent and is on the rise due to the war in Ukraine. In 50% of patients, the reasons for the missed miscarriage remain unclear. **The purpose** of this study was to investigate the levels of metalloproteinases (MMP) 2 and 9 and endothelin-1 and their role in the occurrence of missed miscarriage. **Materials and methods** To achieve the goal, 31 women were examined at 5-10 weeks of pregnancy without complications, and 23 pregnant women with a misseg miscarriage at 5-10 weeks of pregnancy also. In addition to traditional clinical and laboratory examinations regulated by current orders, all women were additionally tested for MMP 2 and 9, as well as endothelin-1 in the blood. **Results.** In patients included in the main group, other causes (medical and social, endocrinological, hemostatic) that could lead to a missed miscarriage were excluded, and thus these were women with unexplained causes of a missed miscarriage. A significant decrease in MMP-2 and MMP-9 and an increase in endothelin-1 were found in women with missed miscarriage compared to women whose pregnancy proceeded without complications. **Conclusions:** Increased levels of endotin-1 and decreased levels of MMP-2 and MMP-9 lead to the development of fetal hypoxia and its death due to impaired trophoblast invasion, spiral artery remodeling, collagen accumulation.*

Key words: pregnancy, Missed miscarriage, MMP2, MMP9, endothelin-1, pathogenesis

Надійшла 03.12.2025.

Прийнята до друку 10.12.2025.

Опубліковано 29.12.2025.