

# ДИНАМІКА РІВНІВ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ТА АЛЬБУМІНУ В ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ У ПРОГРАМАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.58-66>



## О.О. ХАНЧА

к. мед. н., асистент кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету, м. Кропивницький  
ORCID: 0000-0001-6383-7885

## О.М. НОСЕНКО

д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету, м. Одеса  
ORCID: 0000-0002-7089-2476

## Контакти:

Носенко Олена Миколаївна  
ОНМедУ, кафедра акушерства та гінекології, КНП «Пологовий будинок № 7» ОМР  
65080, м. Одеса,  
вул. Космонавтів, 11/13  
Тел.: +38 (050) 638-38-28  
Email: nosenko.olena@gmail

## ВСТУП

Вагітність викликає низку фізіологічних змін, і лабораторні показники вагітної та здорової невагітної жінки-донора відрізняються. Об'єм циркулювальної крові, а також її в'язкість зазнають суттєвих змін під час виношування дитини. У середині III триместру об'єм крові збільшується до 40%, а в'язкість крові знижується [1]. Під час вагітності виникають відчутні імунологічні зміни, оскільки імунна система матері стикається з чужорідними антигенами, отриманими від напівалогенного плоду та плаценти [2]. Імунна реактивність змінюється в динаміці гестаційного процесу. З біологічної точки зору I триместр вагітності є прозапальним, щоб полегшити імплантацію бластоцисти та плацентажію. Другий триместр – період інтенсивного внутрішньоутробного розвитку – характеризується протизапальним середовищем Т-хелперів типу 2 [2]. Впродовж III триместру відбувається перемикання імунної реактивності на прозапальну відповідь Т-хелперів типу 1, яка необхідна для народження [3–7].

В останні роки було виявлено, що рівень циркулювальних прозапальних молекул підвищений у пацієнток із повторними викиднями та повторною невдачею імплантації. Продемонстровано, що порушення балансу про- та протизапальних чинників може бути підґрунтям репродуктивної недостатності [8].

Однією з найважливіших прозапальних молекул є С-реактивний білок (СРБ). Він належить до еволюційно збереженого сімейства пентраксинів, виробляється гепатоцитами у відповідь на прозапальні цитокіни – головним чином на інтерлейкін (ІЛ) типу 6 і незначною мірою на ІЛ-1 $\beta$ . Концентрація СРБ в крові може збільшуватися від менше ніж 1 мг/л до 600–1000 мг/л [9, 10]. Таке швидке і суттєве підвищення рівня СРБ робить його корисним маркером для моніторингу запальної активності при хронічних захворюваннях. Інфекції під час вагітності досить поширені, і СРБ часто вимірюється як сурогатний маркер їхньої наявності [3–7]. На жаль, досліджень, які б вивчали поздовжні рівні СРБ під час індукованої вагітності, особливо у жінок пізнього репродуктивного віку, мало.

Сироватковий альбумін може служити «негативним» білком гострої фази запалення [11, 12]. Прозапальні цитокіни (такі як чинник некрозу пухлини типу  $\alpha$  та ІЛ-6) пригнічують його синтез. Альбумін може забезпечити зв'язок між внутрішньоклітинною, позаклітинною і тканинною рідиною та підтримувати баланс колоїдно-осмотичного тиску крові. Це пояснюється тим, що на альбумін припадає близько 70–80% загального осмотичного тиску в плазмі, і він є основним регулятором розподілу рідини в порожнинах тіла [13]. Альбумін розглядається як позаклітинна молекула головним чином тому, що він виділяється за межі клітини так само швидко, як цитокіни після синтезу в гепатоцитах. Водночас численні типи клітин (зокрема ендотеліальні клітини та гепатоцити) здатні поглинати альбумін шляхом рецептор-опосередкованого ендцитозу та розщеплювати його лізосомами. Відтак альбумін має численні біологічні ефекти, і його неколоїдну функцію не можна ігнорувати на додаток до колоїдної функції. Неонкотичні функції альбуміну в основному об'єднують антиоксидантну, протизапальну дію, молекулярний транспорт, ендотеліальну стабілізацію, антитромботичну та імунну регуляцію [11, 12, 14], що вказує на важливу роль цього білка для фізіологічного перебігу вагітності. Характеристики альбуміну, виявлені в останні роки, свідчать про те, що цей основний білок плазми крові, якому донедавна відводилася «скромна» роль осмотично активного компонента, насправді є молекулярним «ядром», сполучною ланкою між різними тканинами та органами, що свідчить про здоров'я всього організму і багато в чому визначає це здоров'я [15]. Вагітність характеризується зниженням рівня альбуміну плазми з гестаційним віком [16, 17].

Останнім часом у центрі уваги знаходяться дослідження щодо виявлення зв'язку між альбуміном і СРБ при запальних станах. Отримані результати носять суперечливий характер. Декотрі дослідники спостерігали зниження альбуміну, яке супроводжувалося значним підвищенням СРБ [14, 18]. Проте інше дослідження показало, що альбумін під-

вищувався при запальних станах [19]. Була встановлена статистично значуща зворотна кореляція між сироватковими рівнями СРБ й альбуміну, що ілюструє дивергентний зв'язок «позитивного» і «негативного» білка гострої фази [20].

Підвищення рівня СРБ у сироватці пов'язують зі зниженою фертильністю та поганими результатами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [21, 22]. У роботі Н. Zhang et al. (2023) [8] показано, що частота клінічної вагітності в програмах ДРТ була значно нижчою в групі пацієнок із високим базальним рівнем СРБ порівняно з групою жінок із низьким СРБ (50,0% проти 63,4%;  $p < 0,0167$ ), що сприяло значному зниженню рівня народжуваності (39,8% проти 53,8%;  $p < 0,0167$ ) [8]. R.G. Radin et al. (2015) [23] довели, що високі рівні СРБ до або після імплантації знижують виживаність ембріонів чоловічої статі у жінок, які намагаються завагітніти природним шляхом, і що щоденне лікування низькими дозами ацетилсаліцилової кислоти до зачаття може знизити концентрацію СРБ у сироватці крові та відновити нормальне співвідношення статей потомства. Ця шкідлива дія вищого материнського запалення на ембріони чоловічої статі узгоджується з результатами досліджень на тваринах *in vivo* [23].

Деякі дослідження свідчать, що репродуктивне старіння пов'язане зі станом хронічного запалення низького ступеня та підвищенням рівня запальних маркерів у сироватці крові, наприклад, СРБ [24]. Незважаючи на численні клінічні випробування, механізм, що стоїть за цим підвищенням ще не повністю зрозумілий. Проте передбачається, що більш високі рівні маркерів запалення пов'язані зі збільшенням об'єму жирової тканини (особливо вісцеральної), зниженням рівня статевих гормонів і посиленням окислювального пошкодження – усе це є поширеним явищем серед людей пізнього репродуктивного та похилого віку [24].

Таким чином, вагітність є запальним станом, який посилюється у пізньому репродуктивному віці. Зниження фертильності в жінок, особливо за необхідності проведення ДРТ, також пов'язано з посиленням запалення, особливо за наявності таких чинників безпліддя, як трубно-перитонеальний фактор, ендометрит, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, ожиріння. Важливими маркерами запалення в організмі жінки, доступними для лабораторної діагностики в широкій клінічній практиці, є сироваткові рівні СРБ та альбуміну.

**Мета дослідження:** визначення сироваткових рівнів СРБ та альбуміну в жінок пізнього репродуктивного віку в динаміці вагітності, індукованої в програмах ДРТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося на базі кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету з 2020 по 2023 роки, є фрагментом науково-дослідної роботи «Вдосконалення методів профілактики, діагностики та лікування захворювань репродуктивної системи жінки із застосуванням новітніх медичних та молекулярно-генетичних технологій» (№ д/р 0117U007494). Клінічними базами дослідження були ТОВ «Клініка репродуктивної медицини "Надія Одеса"» м. Одеси, ТОВ «Профільна лікарня AIRMED» м. Одеси, КНП «Пологовий будинок № 7» Одеської міської

ради. Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 31 від 31 травня 2021 р.), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень. Від усіх учасниць було отримано письмову інформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

Спостереження охоплювало 123 жінки з вилікуваним у циклах ДРТ безпліддям, із яких:

- 65 вагітних пізнього репродуктивного віку увійшли до групи I;
- 58 жінок активного репродуктивного віку увійшли до групи II.

До контрольної групи К увійшли 57 вагітних пізнього репродуктивного віку після природної концепції. У всіх жінок вагітність закінчилася пологами.

Зразки периферичної крові натщесерце були зібрані у вагітних у термінах 7–8, 11–12, 18–20 і 29–31 тижнів за допомогою вакутайнерів з ЕДТА. Сироватку відокремлювали після центрифугування (3 500 об/хв) протягом 10 хв упродовж перших 24 год після отримання, зберігали в аліквотах в морозильній камері за температури  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведення визначення. Рівень СРБ визначався імунотурбідиметричним методом із латексним посиленням на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) за допомогою оригінальних тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Використовувався аглютинат СРБ людського походження з частинками латексу, покритими моноклональними антитілами проти СРБ. Агрегати аналізувалися турбідиметрично. Рівень альбуміну визначався методом колориметричного аналізу на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) за допомогою оригінальних тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія).

Статистичну обробку отриманих даних було виконано за допомогою електронної програми Excel із визначенням достовірності відмінностей при значенні  $p < 0,05$ . Визначалися середнє значення (M), помилка стандартного відхилення ( $\pm$  SEM). Для зіставлення груп за кількісними ознаками був використаний U-критерій Манна-Уїтні.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Середній вік обстежених жінок групи I був  $38,71 \pm 0,54$  року ( $p_{I-II} < 0,01$ ,  $p_{I-K} > 0,05$ ), групи II –  $30,86 \pm 0,38$  року ( $p_{II-K} < 0,01$ ), групи К –  $37,65 \pm 0,29$  року, індекс маси тіла відповідно –  $24,32 \pm 0,58$  кг/м<sup>2</sup> ( $p_{I-K} > 0,05$ ),  $23,47 \pm 0,66$  кг/м<sup>2</sup> ( $p_{II-K} > 0,05$ ),  $24,27 \pm 0,73$  кг/м<sup>2</sup>.

Встановлено, що з течією гестаційного процесу рівень СРБ в сироватці крові збільшувався і статистично був значуще нижчим у I триместрі порівняно з II і III триместрами у всіх групах. У вагітних пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю відмічалися більш високі рівні СРБ порівняно з жінками активного репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю та вагітними пізнього репродуктивного віку після природної концепції. У терміні 7–8 тижнів гестації сироваткові рівні СРБ були збільшені у вагітних групи I порівняно з групою II у 1,44 раза і в осіб групи К – у 1,79 раза (відповідно  $2,89 \pm 0,08$  проти

# ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

2,01 ± 0,14 пг/мл (p < 0,01) і 1,62 ± 0,08 пг/мл (p < 0,01)), у терміні 11–12 тижнів – відповідно у 1,42 і 1,83 раза (6,02 ± 0,19 проти 4,24 ± 0,29 пг/мл (p < 0,01) і 3,29 ± 0,18 пг/мл (p < 0,01)), у терміні 18–20 тижнів – у 1,26 і 1,97 раза (7,32 ± 0,24 проти 5,79 ± 0,40 пг/мл (p < 0,01) і 3,72 ± 0,22 пг/мл (p < 0,01) пг/мл), у терміні 29–31 тиждень – у 1,30 і 1,91 раза (9,29 ± 0,30 проти 7,16 ± 0,50 пг/мл (p < 0,01) і 4,87 ± 0,27 пг/мл (p < 0,01) (рис. 1).

Вміст альбуміну в сироватці крові у I триместрі вагітності був статистично значуще вищим порівняно з II і III триместрами у всіх групах вагітних. У жінок пізнього репродуктивного віку з індукованою в програмах ДРТ вагітністю спостерігалися більш низькі рівні альбуміну порівняно з вагітними пізнього репродуктивного віку після природної концепції та з вагітними активного репродуктивного віку після ДРТ. Так, сироваткові концентрації альбуміну були знижені у вагітних групи I порівняно з групою II у 1,24 раза і у групі K – у 1,32 раза (відповідно 40,19 ± 0,44 проти 49,97 ± 0,48 г/л (p < 0,01) і 53,21 ± 0,50 г/л (p < 0,01)), у терміні 11–12 тижнів – відповідно у 1,20 і 1,31 раза (37,29 ± 0,41 проти 44,62 ± 0,75 г/л (p < 0,01) і 49,01 ± 0,42 г/л (p < 0,01)), у терміні 18–20 тижнів – у 1,15 і 1,38 раза (33,86 ± 0,44 проти 38,82 ± 1,08 г/л (p < 0,01) і 46,76 ± 0,55 г/л (p < 0,01)), у терміні 29–31 тиждень – у 1,14 і 1,40 раза (31,90 ± 0,44 проти 36,22 ± 1,14 г/л (p < 0,01) і 44,55 ± 0,59 г/л (p < 0,01) (рис. 2).

Проведене дослідження встановило зворотну кореляцію між концентрацією альбуміну та рівнем СРБ (r = -0,37, p < 0,01). Статистично значущі кореляції також були виявлені між альбуміном і СРБ у першому (r = -0,32, p < 0,01) і в другому (r = -0,23, p = 0,03) триместрах, але не в третьому (r = -0,03, p > 0,05). Стать плода не впливала на рівні СРБ та альбуміну протягом жодного з триместрів. Не було виявлено значущих кореляцій між рівнями СРБ протягом будь-яко-

го з триместрів і вагою плода при народженні, а також між рівнями СРБ протягом будь-якого з триместрів і тривалістю народження плода.

## ОБГОВОРЕННЯ

У літературі вказується, що як ендогенні, так і екзогенні гормони репродуктивної системи можуть впливати на синтез білків печінкою. Встановлено, що ендогенний прогестерон може підвищувати рівень СРБ у сироватці крові під час нормального менструального циклу. Повідомляється, що 10-кратне підвищення рівня прогестерону було пов'язане з 19,4% збільшенням рівня СРБ у сироватці крові в лютеїнової фазі. Було також помічено, що концентрація СРБ корелює з рівнем естрадіолу впродовж менструального циклу. Пероральний естрадіол, який застосовується за підтримки індукованої вагітності у I триместрі, може швидко і повністю всмоктуватися через шлунково-кишковий тракт і досягати печінки у високих концентраціях через портальну кров. Цей так званий «ефект першого проходження» відповідає за посилення печінкового синтезу білків [25].

Виявлені у дослідженні зміни експресії СРБ та альбуміну при індукованій в програмах ДРТ вагітності порівняно з вагітністю після природної концепції можна пов'язати із запальними чинниками безпліддя, проведенням інтенсивної гормональної підтримки під час вагітності, а в жінок пізнього репродуктивного віку – ще й з репродуктивним старінням.

## ВИСНОВКИ

Індукована у програмах ДРТ вагітність у жінок пізнього репродуктивного віку характеризується підвищеними рівнями СРБ та зниженими рівнями альбуміну в сироватці пе-

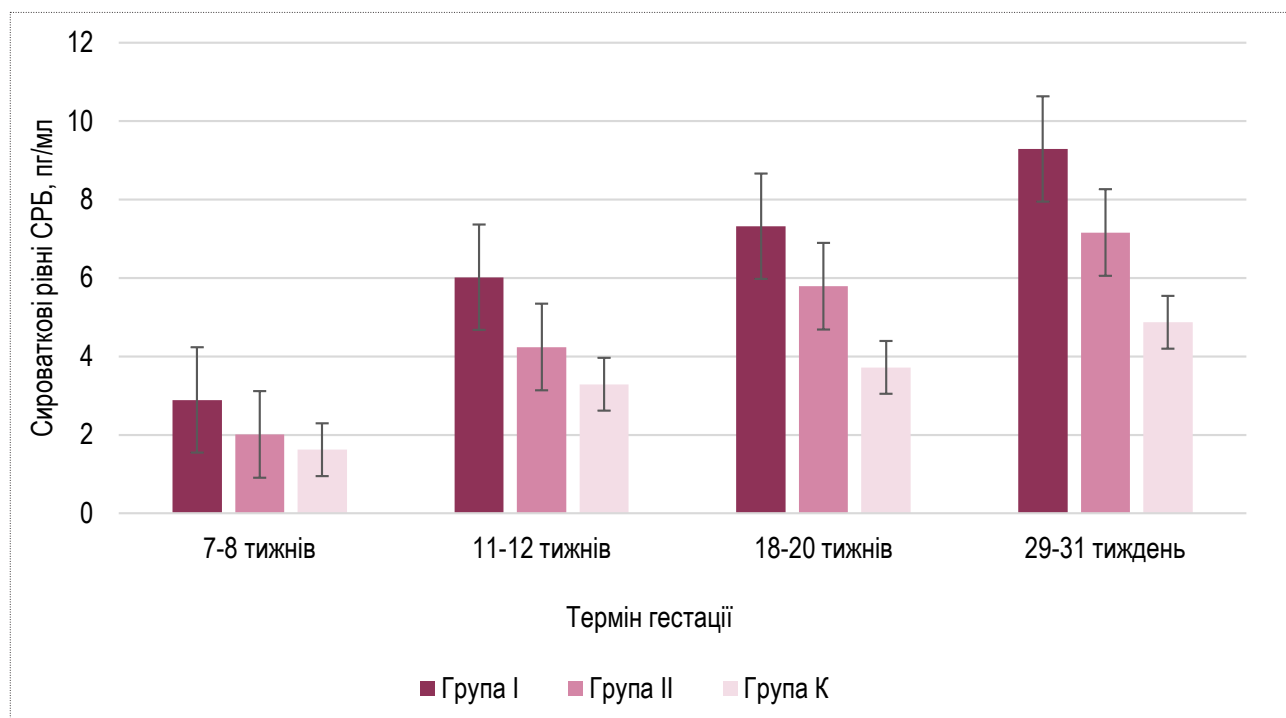


Рисунок 1. Рівні сироваткового СРБ у жінок досліджуваних груп у динаміці вагітності

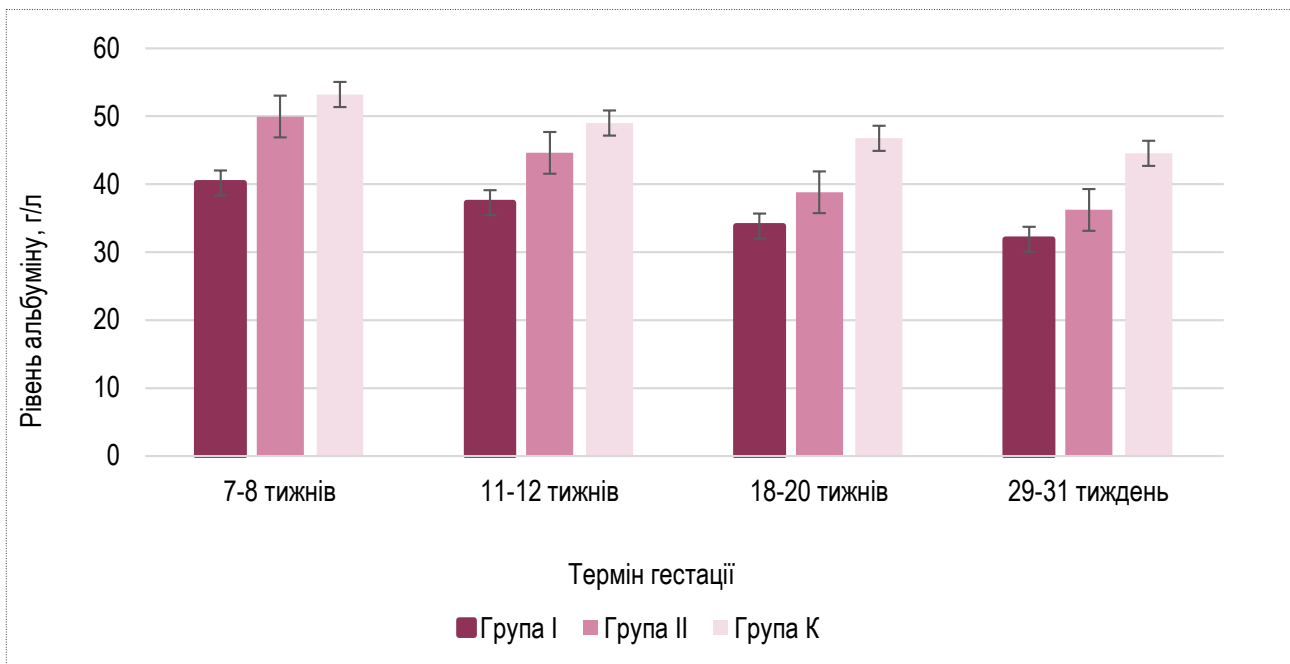


Рисунок 2. Рівні сироваткового альбуміну в жінок досліджуваних груп у динаміці вагітності

риферичної крові, що потребує відповідної лікувально-профілактичної корекції під час ведення вагітності.

Кількісна оцінка СРБ може бути потенційним маркером результату ДРТ, але її прогностичну цінність ще потрібно дослідити у великих проспективних дослідженнях. Надалі кількісне визначення циркулюювального СРБ перед початком ДРТ може допомогти виявити пацієнок із поганим прогнозом ДРТ, що дозволить скасувати цикл ДРТ або лікуван-

ня до зачаття задля мінімізації медичних ризиків і витрат. Вивчення взаємозв'язку між альбуміном і СРБ може стати інструментом скринінгу запалення для спрямування терапевтичного втручання та уникнення надмірної корекції запалення у пацієнок.

### Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.