

УДК 618.3-036:612.018:618.177-071.1

**Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць**

## **Показники деяких статевих гормонів та кортизолу в динаміці вагітності в жінок, які мали різні види безплідності в анамнезі**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 2(159): 9-13; doi 10.15574/HW.2022.159.9

**For citation:** Tumanova LE, Kolomietz OV. (2022). Indicators of some sex hormones and cortisol in pregnancy dynamics in women who had a history of various types of infertility. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(159): 9-13; doi 10.15574/HW.2022.159.9.

Зміни ендокринно-метаболічного балансу в жінок із різними видами безплідності в анамнезі є настільки важливими, що визначають не тільки характер порушень менструальної та репродуктивної функцій, але в подальшому значно спотворюють перебіг гестаційного періоду.

**Мета** — вивчити деякі показники статевих гормонів та стресового гормона кортизолу в жінок у динаміці вагітності, які мали різні види безплідності в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Вивчені деякі показники гормонального профілю: індекс вільного тестостерону (ІВТ), дигідротестостерон (ДГТ) і кортизол у жінок із різними видами безплідності в анамнезі в 11–12 тижнях і 36–38 тижнях вагітності. Обстежено 84 жінки віком від 20 до 49 років. Із цих жінок до I групи увійшло 26 вагітних, які мали ендокринну безплідність в анамнезі; до II групи — 25 вагітних, які мали в анамнезі трубно-перитонеальну безплідність; до III групи — 13 вагітних, які мали в анамнезі поєднання ендокринного та трубно-перитонеального факторів; до IV (контрольної) групи — 20 пацієнток, які самостійно завагітніли без безплідності.

**Результати.** Відмічалося підвищення концентрації кортизолу вже на початку вагітності у першому триместрі у I (80,8%), II (80%) та III (76,9%) групах жінок, тоді як у контрольній групі цей показник був достовірно нижчим і знаходився у 90% пацієнток на рівні фізіологічної норми. У третьому триместрі спостерігалося подальше підвищення кортизолу, як у жінок із безплідністю в анамнезі (I–III групи), так і в тих, які не мали безплідності в минулому (IV група).

ІВТ у вагітних I та III груп, як у першому (65,4% і 76,9%), так і в третьому триместрах (69,2% і 84,6%), був значно підвищений порівняно з показниками жінок II та IV груп.

ДГТ у вагітних I та III груп, як у першому (61,5% і 84,6%), так і в третьому триместрах (65,4% і 92,3%) перевищував норму порівняно з показниками жінок II та IV груп.

**Висновки.** Виявлені відхилення в концентрації стрес-асоційованого гормона кортизолу з великою долею вірогідності можуть свідчити про підвищено стресове навантаження, яке у вагітних після застосування лікувальних циклів і допоміжних репродуктивних технологій маніфестирує вже від початку вагітності.

ІВТ та ДГТ у вагітних I та III груп були значно підвищенні порівняно з показниками жінок II та IV груп.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеной в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітні з різними видами безплідності в анамнезі, дигідротестостерон, індекс вільного тестостерону, кортизол.

### **Indicators of some sex hormones and cortisol in pregnancy dynamics in women who had a history of various types of infertility**

**L.E. Tumanova, O.V. Kolomietz**

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Changes in the endocrine-metabolic balance in women with a history of various types of infertility are so weighty that they determine not only the nature of menstrual and reproductive disorders, but subsequently significantly distort the course of the gestational period.

**Purpose** — to study some indicators of sex hormones and stress hormone cortisol in women in pregnancy dynamics who had a history of different types of infertility.

**Materials and methods.** Some hormonal profile indicators have been studied: free testosterone index (FTI), dihydrotestosterone (DHT) and cortisol in women with a history of different types of infertility at 11–12 weeks and 36–38 weeks of pregnancy. 84 women aged 20 to 49 years were examined. Among these women to the group I were included 26, these are pregnant women who had a history of endocrine infertility; to the group II — 25 pregnant women with a history of tubular-peritoneal infertility; to the group III — 13 pregnant women who had a history of a combination of endocrine and tube-peritoneal factors; to the group IV (the control group) — 20 patients who independently became pregnant without infertility.

**Results.** There was an increase in cortisol concentration already at the beginning of gestation in the first trimester in pregnant women of the group I (80.8%), II (80%) and III (76.9%), while in the control group this indicator was significantly lower and was in 90% of patients at the level of physiological normal. In the third trimester, a further increase in cortisol was observed, both in women with a history of infertility (groups I–III) and in those who did not have infertility in the past (group IV).

FTI in pregnant women of groups I and III was significantly increased, both in the first trimester (65.4% and 76.9%) and in the third trimester (69.2% and 84.6%), compared to the indicators in groups II and IV.

DHT in pregnant women I and III, both in the first trimester (61.5% and 84.6%) and in the third trimester (65.4% and 92.3%), exceeded the norm compared to the rates in the groups II and IV.

**Conclusions.** The detected deviations in the concentration of the stress-associated hormone cortisol with a high degree of probability may indicate an increased stress load, which in pregnant women after the use of treatment cycles and assisted reproductive technologies has been manifested since the beginning of pregnancy.

FTI and DHT in pregnant groups I and III were significantly increased compared to those in groups II and IV.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** pregnant women with a history of various types of infertility, dihydrotestosterone, free testosterone index, cortisol.

## Вступ

**З**міни ендокринно-метаболічного балансу в жінок із різними видами бесплідності в анамнезі є настільки вагомими, що визначають не тільки характер порушень менструальnoї та репродуктивної функцій, але в подальшому значно спотворюють перебіг гестаційного періоду. Незначна кількість вітчизняних і за-кордонних публікацій залишає відкритими для дискусії положення про вплив гормонального дисбалансу та обмінно-метаболічних і судинно-ендотеліальних порушень матері на інтра- і постнатальний стан плода, про закономірності формування менструальної та генеративної функцій, як відбиток комплексу нейроендокринних порушень в онтогенезі, про особливості формування певного соматотипу залежно від гормонального характеру.

Жінки з бесплідністю в анамнезі становлять групу ризику щодо розвитку ускладнень і неприятливих результатів вагітності.

Беручи до уваги те, що головним ускладненням перебігу вагітності в жінок із бесплідністю є невиношування, слід з'ясувати ті патофізіологічні механізми, які з ранніх етапів гестаційного процесу і до пологів визначають характер перебігу вагітності. Проблема невиношування вагітності залишається однією з основних проблем перинатальної медицини. Постійне вдосконалення методів діагностики, особливо стосовно жінок, які протягом тривалого часу лікувалися від ендокринної та трубно-перитонеальної бесплідності, прогнозування і лікування невиношування сприяють зниженню частоти цієї патології. Основний внесок у формування репродуктивних втрат припадає на перші 12 тижнів гестації. У зв'язку з тим є актуальним пошук надійних доклінічних методів діагностики загрозливих станів вагітності ранніх термінів і прогнозування її подальшого перебігу [1,2].

Нижче наведено вивчення в динаміці вагітності декількох андрогенів — дигідростестостерону (ДГТ) та індексу вільного тестостерону (ІВТ), а також основного стресового гормона — кортизолу.

Кортизол — стероїдний гормон, який продукується пучковою зоною кори наднирників. Секреція кортизолу стимулюється адренокортикотропним гормоном передньої долі гіпофізу. У крові кортизол зв'язаний з білками; становить 75–90% кортикостероїдів, які циркулюють у крові.

У здорових людей вміст кортизолу максимальний у ранкові години ( $6^{00}$ – $8^{00}$ ) і в 2–5 разів

нижчий о  $22^{00}$ – $24^{00}$ . Добовий ритм виділення кортизолу порушується в пацієнтів із синдромом Кушинга і під час вагітності.

Стрес, що людина пережила, не «триває кілька років». Але хронічний стрес справді має серйозні наслідки: пригнічення деяких ланок імунної системи, накопичення жиру на животі (абдомінальне ожиріння), гірше засвоєння нутрієнтів у кишечнику. Сильний стрес матері під час вагітності — війна, стихійне лихо, смерть близької людини — впливає на здоров'я та розумові здібності дитини і навіть онуків. Високі дози кортизолу буквально лишають слід на активності низки генів — це явище називають епігенетичним успадкуванням.

Розглядаючи вагітність після лікування бесплідності з точки зору стресового навантаження на організм майбутньої матері, слід визначати рівень стресового гормона — кортизолу в динаміці I та III триместрів вагітності [1,2].

Питання про функціональний стан кори наднирникових залоз матері і плода під час вагітності має вагоме теоретичне і практичне значення, оскільки глюкокортикоїди визначають рівень адаптаційних реакцій, що розвиваються в обох організмах, та відіграють важливу роль в антенатальному розвитку плода. Особливо-го значення набуває дослідження цієї системи у вагітних із підвищеним ризиком передчасних пологів і розвитку дисфункції плаценти [3,6]. Одержані результати підтверджують існуючу думку, що вміст кортизолу поступово підвищується в міру прогресування вагітності. Зростання секреції кортизолу, на нашу думку, спрямоване на підтримку нормальних фізіологічних процесів під час вагітності. Деякі дослідники [4,5] це пов'язують із підвищенням синтезу естрогенів і транскортину, який уповільнює метаболізм кортизолу.

Будучи підвищеним у вагітних жінок, кортизол є основною складовою системи адаптації у зв'язку зі стресовими реакціями організму в цей період. За даними літератури, під час нормального перебігу вагітності підвищується рівень усіх кортикостероїдів, а порушення синтезу цих гормонів може бути першим сигналом «страйдання» плода або вказувати на тяжку генетичну патологію [2,6].

Отже, хронічний стрес, який продовжує діяти під час вагітності за рахунок підвищення вимог до організму жінки, може призводити до порушення у фетоплацентарному комплексі. Крім того, підвищення вмісту кортизолу можна розрізнювати як адаптативну реакцію, спрямо-

вану на збереження синтезу естрогенів за умов їх дефіциту, що спостерігається в цього контингенту пацієнток, оскільки відома здатність кортизолу активувати 17- $\alpha$ -гідроксилазу плаценти, яка бере участь у синтезі естрогенів [2,7].

Для фізіологічного перебігу вагітності характерний баланс позитивних і негативних ефектів дії кортизолу. У I триместрі вагітності кортизол активує продукцію хоріонічного гонадотропіну людини, чинить супресивний вплив на клітинний і гуморальний імунітет, стимулює ріст та інвазію трофобласти. З іншого боку, кортизол обмежує функціонування цитокін-простагландинової системи, інгібує ріст плаценти й зародка внаслідок активації інгібітора-1, а також забезпечує індукцію апоптозу [2,4]. Отже, для підтримки гомеостазу під час вагітності необхідною є саме адекватна продукція й концентрація кортизолу. Ураховуючи те, що концентрація кортизолу в міометрії зростає в 9 разів за підвищення його концентрації в плазмі крові у 3 рази [3,6], більшість ускладнень під час вагітності пов'язують із порушенням біосинтезу саме цього глюкокортикоїду.

Розглядаючи вагітність як провокуючий фактор, який уперше виявляє приховану дисфункцію стероїдогенезу, а гіперандрогенію як фактор ризику репродуктивних втрат, ми у дослідженні зробили спробу оцінити значущість зміни рівнів ІВТ та ДГТ у формуванні андрогензалежніх ускладнень періоду гестації.

До найбільш інформативних показників у діагностиці гіперандрогенії, згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів (European Endocrine Society, ESS) [2], належить ІВТ. Окрім вільний і загальний тестостерон мають відносно низьку чутливість. ІВТ належить до більш достовірних методів оцінки гіперандрогенії в жінок. Приблизно 97–99% тестостерону циркулює в крові у зв'язаному стані: 54% – з альбуміном, близько 44% – із глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, і тільки близько 1–3% – у вільній, не зв'язаній формі (вільний тестостерон).

Цей показник корелює з вмістом біологічно доступного тестостерону і застосовується як інформативний маркер андрогенного статусу. ІВТ застосовують для оцінки функціонального циркулюючого тестостерону в жінок із симптомами гіперандрогенії [4,5].

Також нас зацікавив ДГТ як метаболіт тестостерону. Він утворюється в периферичних тканинах із тестостерону за участю 5-альфа-редуктази.

Дигідротестостерон є первинним активним внутрішньоклітинним метаболітом тестостерону, що реалізує його андрогенні ефекти («тканинний посередник»). Він застосовується для диференційної діагностики гіперандрогенії і є маркером активного метаболіту тестостерону, що визначає чоловічі статеві ознаки [3,7].

**Мета** дослідження – вивчити деякі показники статевих гормонів і кортизолу в жінок у динаміці вагітності, які мали різні види безплідності в анамнезі.

### Матеріали та методи дослідження

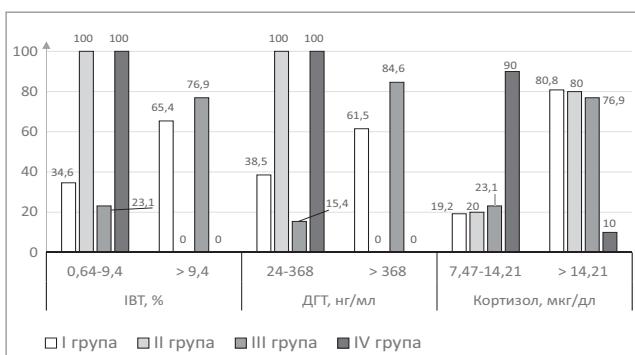
Вивчено деякі показники гормонального профілю: ІВТ, ДГТ та кортизолу в жінок із різними видами безплідності в анамнезі у 11–12 тижнів і 36–38 тижнів вагітності. Обстежено 84 жінки віком від 20 до 49 років: із них I групу становили 26 вагітних, які мали ендокринну безплідність в анамнезі; II групу – 25 вагітних, які мали в анамнезі трубно-перитонеальну безплідність; III групу – 13 вагітних, які мали в анамнезі поєднання ендокринного та трубно-перитонеального факторів; IV (контрольну) групу – 20 пацієнток, які самостійно завагітніли, не маючи періоду безплідності в анамнезі.

Середній вік вагітних із безплідністю в анамнезі становив 38,5 року.

Оскільки причиною підвищення рівня гормона кортизолу в жінок може бути сама вагітність, тому під час виношування дитини рівень кортизолу буде постійно збільшуватися, бо сама вагітність для жінки є стресовою ситуацією, а в організмі майбутньої мами відбуваються психологічні та фізіологічні зміни. У нормі може спостерігатися така кількість гормона: I триместр – рівень гормона може коливатися у межах 206–392 нмоль/л, або 7,47–14,21 мкг/дл; II триместр (13–28-й тижні) – кількість кортизолу підвищується в 2 рази і може становити 392–536 нмоль/л, або 14,21–19,43 мкг/дл; III триместр (після 28 тижнів) – діапазон становить 536–1141 нмоль/л, або 19,43–41,36 мкг/дл.

Методом визначення концентрації кортизолу є хемілюмінесцентний імуноаналіз (прилад «Atellica Solution»). Референтні значення: ранок ( $7^{00}$ – $9^{00}$ ) – 4,30–22,40 мкг/дл. Коефіцієнт перерахунку мкг/дл  $\times$  27,586 = нмоль/л.

Також визначено ІВТ – розрахунковий показник, який визначає співвідношення молярної концентрації загального тестостерону до молярної концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСС, СЗГ, виражене у від-



**Рис.** Деякі гормональні показники в першому триместрі вагітності із різними видами безплідності в анамнезі (%)

сотках) і є маркером оцінки андрогенного статусу. Цей показник корелює з рівнем біологічно доступного тестостерону та широко використовується як інформативний маркер андрогенного статусу. Референтні значення — 0,64–9,4%. Методом вимірювання загального тестостерону та СЗГ є хемілюмінесцентний імунохімічний аналіз на приладі «DXI-800».

Визначення кортизолу та IBT проведено електрохемілюмінесцентним імуноаналізом «ECLIA» з використанням автоматичних аналізаторів і реагентів фірми «Roche Diagnostics» (Німеччина) та імуноферментним методом із використанням стандартних наборів фірми «Immunotech» (Чехія).

Методом вимірювання DGT є твердофазний імуноферментний аналіз, прилад — сорі тест ІФА. Референтні значення DGT — 24–368 пг/мл.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Під час порівняння вмісту досліджуваних показників у жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєданою безплідністю відмітили достовірну різницю в концентраціях у

сироватці крові IBT, DGT та кортизолу порівняно з контрольною групою (рис., табл.).

Проведені дослідження показали прогресивне зростання кортизолу в сироватці крові жінок усіх обстежуваних груп зі збільшенням терміну вагітності. Проте концентрація IBT та DGT особливо не залежала від терміну вагітності.

Результати визначення кортизолу в обстежених групах виявили підвищення його концентрації вже на початку гестації в першому триместрі у вагітних I (80,8%), II (80%) та III (76,9%) груп, тоді як у контрольній групі цей показник був достовірно нижчим і знаходився у 90% пацієнток на рівні фізіологічної норми, що свідчить про високий рівень стресового напруження в жінок із безплідністю в анамнезі (рис.).

За даними таблиці, вміст кортизолу в третьому триместрі вагітності в жінок з ендокринною, трубно-перитонеальною та поєданою безплідністю в анамнезі був вищим порівняно з здоровими вагітними: у I та III групах — у 92,3% жінок, у II групі — у 92%, у IV групі — у 50%. Таке значне напруження в кортизолпродукуючих системах у третьому триместрі вагітності слід розіцнювати як стрес-реакцію на акушерські ускладнення, яка розвивається в жінок перших трьох груп упродовж вагітності.

Індекс вільного тестостерону у вагітних I та III груп, як у першому (рис.) — 65,4% і 76,9%, так і в третьому триместрах (табл.) — 69,2% і 84,6%, був значно підвищений порівняно з показниками жінок II та IV груп.

Дигідротестостерон у вагітних I та III груп, як у першому (рис.) — 61,5% і 84,6%, так і в третьому триместрах (табл.) — 65,4% і 92,3%, перевищував норму порівняно з показниками жінок II та IV груп.

### Висновки

Виявлено відхилення в концентрації стрес-асоційованого гормона кортизолу, що з великою долею вірогідності може свідчити про підвище-

Таблиця

Деякі показники гормонограми у третьому триместрі вагітності в жінок із різними видами безплідності в анамнезі, абс. (%)

Група обстежених	Гормони за нормами показників					
	IBT, %		DGT, пг/мл		кортизол, мкг/дл	
	0,64–9,4	>9,4	24–368	>368	19,43–32,4	>32,4
I, n=26	8 (30,8) <sup>Δ0*</sup>	18 (69,2) <sup>Δ0*</sup>	9 (34,6) <sup>Δ0*</sup>	17 (65,4) <sup>Δ0*</sup>	2 (7,7)*	24 (92,3)*
II, n=25	25 (100)*	0 (0)*	25 (100)	0 (0)	2 (8)*	23 (92)*
III, n=13	2 (15,4)*	11 (84,6)*	1 (7,7)	12 (92,3)	1 (7,7)*	12 (92,3)*
IV, n=20	20 (100)	0 (0)	20 (100)	0 (0)	10 (50)	10 (50)

Примітки: \* — дані достовірні щодо показників IV (контрольної) групи; <sup>0</sup> — дані достовірні щодо показників II групи ( $p<0,05$ ),  $\Delta$  — дані достовірні щодо показників III групи ( $p<0,05$ ).

не стресове навантаження, яке у вагітних після застосування лікувальних циклів і допоміжних репродуктивних технологій маніфестує вже від початку вагітності.

Відмічено підвищення концентрації кортизолу вже на початку гестації в першому триместрі у вагітних I (80,8%), II (80%) та III (76,9%) груп, тоді як у контрольній групі цей показник був достовірно нижчим і знаходився у 90% пацієнток на рівні фізіологічної норми. У третьому триместрі виявлено подальше підвищення кортизолу, як у жінок із безплідністю в

анамнезі (I–III групи), так і в тих, які не мали безплідності в минулому (IV група).

Індекс вільного тестостерону у вагітних I та III груп, як у першому (65,4% і 76,9%), так і в третьому триместрах (69,2% і 84,6%), був значно підвищений порівняно з показниками жінок II та IV груп.

Дигідротестостерон у вагітних I та III груп, як у першому (61,5% і 84,6%), так і в третьому триместрах (65,4% і 92,3%) перевищував норму порівняно з показниками жінок II та IV груп.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Dreval' AV. (2016). Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachey. Moskva: GEOTAR-Media: 148–157. [Древаль АВ. (2016). Эндокринология. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 148–157].
2. ESHRE. (2019). Guideline on the management of recurrent pregnancy loss). Early Pregnancy Guideline Development Group: 2.
3. Kalugina LV, Tatarchuk TF. (2018). Novi mozhl'yosti korektsiyi metabolichny'x porushen' u zhinok z SPKYa. Reproduktyvna endokry'nologiya. 39: 27–32. [Калугіна ЛВ, Татарчук ТФ. (2018). Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок з СПКЯ. Репродуктивна ендокринологія. 39: 27–32].
4. Mezhdunarodny'e rekomendacii po oczenivaniyu i upravleniyu SPKYa-2018. (2018). Novy'e rekomendacii po menedzhmentu pacientok s sindromom polikistoznykh yaichnikov (SPKYa). Slovo o zdorove: 16. [Международные рекомендации по оцениванию и управлению СПКЯ-2018. (2018). Новые рекомендации по менеджменту пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Слово о здоровье: 16].
5. Molchanova EV. (2015). Profilaktika akusherskih i perinatal'ny'kh oslozhnenij u zhenshhin posle e'kstrakorporal'nogo oplodotvoreniya metodom intracitoplazmaticheskogo vvedeniya spermatozoidov v yajczekletku: avtoref. dis. kand. med. nauk. Kiev: 18. [Молчанова ЕВ. (2015). Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у женщин после экстракорпорального оплодотворения методом интрацитоплазматического введения сперматозоидов в яйцеклетку: автореф. дис. канд. мед. наук. Киев: 18].
6. Naciona'l'nyj konsensus po vedeniyu pacientov s giperandrogeniej. (2016). Reproduktivnaya endokrinologiya. Kiev. 4 (30): 15. [Национальный консенсус по ведению пациентов с гиперандrogenией. (2016). Репродуктивная эндокринология. Киев. 4 (30): 15].
7. Pirogova VI. (2019). Sovremennyye trendy' v lechenii sindroma polikistoznykh yaichnikov. Zdorov'e Ukrayini. 2 (34): 28–29. [Пирогова ВИ. (2019). Современные тренды в лечении синдрома поликистозных яичников. Здоровье Украины. 2 (34): 28–29].

### Відомості про авторів:

**Туманова Лариса Євгеніївна** — д.мед.н., проф., керівник відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад.

О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майданська, 8. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>.

**Коломієць Олена Володимирівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені імені акад.

О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майданська, 8; тел.: +38(044)483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.

Стаття надійшла до редакції 11.02.2022 р.; прийнята до друку 27.04.2022 р.