

УДК 618.3-06-036:577.112.088.6

Д.О. Говсєєв, Н.А. Ринда–Дзюрий, Л.І. Мартинова, О.Л. Громова

Сироваткові рівні HSP60 і GroEL як біомаркери ризику невиношування вагітності в жінок I триместру гестації

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025.3(103):23-27. doi: 10.15574/PP.2025.3(103).2327

For citation: Govsiev DO, Rynda–Dzyuriy NA, Martynova LI, Gromova OL. (2025). Serum levels of HSP60 and GroEL as biomarkers of risk for pregnancy loss in women in the first trimester of gestation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(103):23-27. doi: 10.15574/PP.2025.3(103).2327.

Невиношування вагітності (НВ) залишається однією з провідних причин репродуктивних втрат у світі та в Україні. Незважаючи на прогрес у пренатальному діагностуванні, у 40–50% випадків етіологія НВ не встановлена, що підкреслює потребу в нових біомаркерах.

Мета – оцінити сироваткові рівні білків теплового шоку 60 (HSP60) і бактеріального шапероніну GroEL у жінок I триместру вагітності; визначити прогностичну цінність цих рівнів щодо ризику НВ.

Матеріали і методи. Проведено проспективне дослідження за участю 94 вагітних (6–12 тижнів гестації). Основну групу становила 61 жінка із загрозою переривання вагітності і/або обтяженим репродуктивним анамнезом; контрольну – 33 жінки з фізіологічним перебігом вагітності. Зібрано клініко-анамнестичні дані і результати ультразвукового дослідження (довжина шийки матки, локалізація хоріона, ретрохоріальна гематома). Рівні HSP60 і GroEL визначено методом ELISA. Статистичний аналіз включав t-тест, χ^2 , кореляційний аналіз і ROC-аналіз.

Результати показали, що GroEL позитивно корелював із наявністю ретрохоріальної гематоми, а HSP60 мав слабкий зворотний зв'язок із довжиною шийки матки. Концентрації HSP60 були вищими в основній групі, а також GroEL статистично значуще перевищував показники контрольної групи. Площа під ROC-кривою для GroEL становила 0,73, що засвідчило задовільну прогностичну цінність; для HSP60 – 0,62, що відобразило обмежену діагностичну роль.

Висновки. Підвищення рівня GroEL у I триместрі асоційоване з ризиком НВ і має достатню прогностичну точність. HSP60 показує обмежену діагностичну значущість. Комбіноване оцінювання біомаркерів із клініко-інструментальними показниками поліпшує точність раннього прогнозування НВ. Визначення HSP60 і GroEL може бути рекомендоване як додатковий компонент алгоритму оцінювання ризику. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджено місцевим етичним комітетом. Від вагітних отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: HSP60, GroEL, невиношування вагітності, біомаркери, I триместр, ретрохоріальна гематома, імунологічна дисфункція, проспективне дослідження.

Serum levels of HSP60 and GroEL as biomarkers of risk for pregnancy loss in women in the first trimester of gestation

D.O. Govsiev, N.A. Rynda–Dzyuriy, L.I. Martynova, O.L. Gromova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Pregnancy loss (PL) remains a leading cause of reproductive failure worldwide and in Ukraine. Despite advances in prenatal diagnostics, in 40–50% of cases the etiology of PL remains unidentified, highlighting the need for new biomarkers.

Aim – to evaluate serum levels of Heat Shock Protein 60 (HSP60) and bacterial chaperonin GroEL in women in the I trimester and determine their prognostic value for PL risk.

Materials and methods. A prospective study included 94 pregnant women at 6–12 weeks of gestation. The main group consisted of 61 women with threatened miscarriage and/or a complicated reproductive history; the control group included 33 women with physiological pregnancies. Clinical and ultrasound data (cervical length, chorion localization, retrochorionic hematoma) were recorded. HSP60 and GroEL serum levels were measured using ELISA. Statistical analysis included t-test, χ^2 , correlation analysis, and ROC analysis.

Results. GroEL positively correlated with retrochorionic hematoma presence, whereas HSP60 showed a weak negative association with cervical length. HSP60 concentrations were higher in the main group, and GroEL levels were significantly higher in women the control group. The Area Under the ROC Curve for GroEL was 0.73, indicating satisfactory prognostic value, while HSP60 showed limited diagnostic significance – 0.62.

Conclusions. Increased GroEL levels in the I trimester are associated with PL risk and demonstrate sufficient prognostic accuracy. HSP60 has limited diagnostic value. Combined assessment of biomarkers with clinical and ultrasound parameters improves early PL prediction. Measuring HSP60 and GroEL may be recommended as an additional component of risk assessment algorithms.

The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the local ethics committee. Informed consent was obtained from the pregnant women participating in the study.

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: HSP60, GroEL, pregnancy loss, biomarkers, first trimester, retrochorionic hematoma, immunological dysfunction, prospective study.

Невиношування вагітності (НВ) залишається однією з провідних причин репродуктивних втрат у світі та в Україні. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, від 10% до 25% клінічно діагностованих вагітностей закінчуються спонтанним абортom, причому близько 80% випадків припадають на I триместр [8]. Незважаючи на значний прогрес у галузі пренатального діагностування, етіологія втрати вагітності у 40–50% жінок не встановлена [7]. Це підкреслює потребу у впровадженні нових біомаркерів і комплексних підходів до оцінювання ризику НВ [3,10].

Серед біомолекулярних механізмів особливу увагу привертають білки теплового шоку (heat shock proteins, HSP), зокрема HSP60, а також бактеріальний гомолог GroEL (Chaperonin GroEL). Ці білки виконують шаперонові функції, беручи участь у фолдингу білків, регулюванні апоптозу, імунних реакцій і процесів плацентарії [4,11]. HSP60 стабілізує мітохондріальні білки і запобігає неконтрольованому клітинному стресу, який може спричинити загибель трофобластів і порушення формування плаценти [1]. Порушення експресії HSP60 асоційоване з активацією автоімунних процесів і підвищенням рівня прозапальних цитокінів, що може порушувати імплантацію і розвиток плаценти [1,12].

GroEL, як бактеріальний аналог HSP60, бере участь у механізмах молекулярної мімікрії між мікробними та ендегенними антигенами, провокуючи імунопатологічні реакції в матері [9]. Підвищений рівень GroEL або його антитіл у сироватці вагітних корелює з розвитком ретрохоріальних гематом, патологічною локалізацією хоріона і підвищеним ризиком загрози переривання вагітності [5,9].

Незважаючи на зростаючий інтерес до цих біомаркерів, у сучасній літературі немає стандартизованих даних щодо клінічної значущості й референтних рівнів цих біомаркерів у період ранньої вагітності [5]. Визначення HSP60 і GroEL може бути перспективним підходом для інтегрованого оцінювання ризику НВ, особливо в комбінуванні з результатами ультразвукових досліджень (УЗД) (довжина шийки матки, ретрохоріальна гематома, морфологія плаценти) і клініко-анамнестичними чинниками [5,7]. Сучасні концепції патогенезу НВ підкреслюють мультифакторність цього стану, де поєднання імунних, гормональних і анатомо-фізіологічних порушень створює сприятливий

ґрунт для невиношування [2,4,11]. Біомаркери, що відображають рівень клітинного стресу та імунної активації, можуть слугувати ранніми індикаторами ризику, даючи змогу проводити превентивні втручання й оптимізувати ведення вагітних [1,6,9].

Мета дослідження – оцінити сироваткові рівні HSP60 і GroEL у жінок I триместру вагітності; визначити значення цих рівнів для прогнозування ризику невиношування.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на базі КНП «Перинатальний центр м. Києва» у 94 вагітних жінок I триместру (6–12 тижнів гестації). Основну групу становила 61 жінка із загрозою переривання вагітності і/або обтяженим репродуктивним анамнезом; контрольну – 33 жінки з фізіологічним перебігом вагітності. Зібрано клініко-анамнестичні дані (вік, кількість вагітностей, пологів, абортів) і проаналізовано дані УЗД (визначення довжини шийки матки, локалізації хоріона, наявності ретрохоріальної гематоми, біометрія плода).

Лабораторні дослідження включали визначення сироваткових рівнів HSP60 і GroEL методом імуноферментного аналізу (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA).

Статистичний аналіз передбачав порівняння між групами (t-тест, χ^2), кореляційний аналіз між HSP60, GroEL і клініко-інструментальними показниками (r), ROC-аналіз для визначення діагностичних характеристик HSP60 і GroEL (чутливість, специфічність, площа під ROC-кривою AUC (Area Under the Curve)). Дані наведено як середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm SD$), медіана та інтерквартильний розмах (IQR), рівень значущості $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Матеріали розглянуто комісією з питань етики при Інституті на етапі планування науково-дослідної роботи, протокол схвалено місцевим етичним комітетом. Від жінок отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення

У жінок основної групи спостерігали вищий середній вік і частіше обтяжений акушерський анамнез ($p < 0,05$), а також частіше виявляли ретрохоріальну гематому та патологічну локалізацію хоріона ($p < 0,01$). Рівень GroEL позитивно корелював із наявністю ретрохоріальної

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних показників жінок основної і контрольної груп

Показник	Основна група (n=61)	Контрольна група (n=33)	p
Середній вік (роки), M±SD	32,4±4,1	29,6±3,8	<0,05
Кількість вагітностей, медіана (IQR)	3 (2–4)	2 (1–3)	<0,05
Кількість абортів, медіана (IQR)	1 (0–2)	0 (0–1)	<0,05
Ретрохоріальна гематома, абс. (%)	24 (48)	6 (12)	<0,01
Патологічна локалізація хоріона, абс. (%)	19 (38)	3 (6)	<0,01

гематоми ($r=0,42$; $p<0,01$). HSP60 мав слабкий зв'язок зі зменшенням довжини шийки матки ($r=-0,21$; $p=0,08$). Концентрації HSP60 були вищими в основній групі (в жінок із ризиком НВ) ($p=0,07$), а також GroEL мав статистично вищі значення в жінок (із загрозою переривання вагітності) цієї групи ($p<0,05$). Показник площі під ROC-кривою для GroEL становив 0,73, що засвідчило його задовільну прогностичну цінність.

У жінок основної групи відзначили вищий середній вік і більшу кількість попередніх вагітностей та абортів ($p<0,05$). Частота ретрохоріальних гематом і патологічної локалізації хоріона значно перевищувала показники контрольної групи ($p<0,01$).

Отримані рівні біомаркерів (табл. 2) вказали на наявність тенденцій до підвищення рів-

На рисунку наведено криві «чутливість – специфічність» для біомаркерів HSP60 і GroEL. Криві побудовано на основі концентрацій біомаркерів у сироватці крові та наявності загрози переривання вагітності, отриманих у 94 вагітних жінок I триместру. Під час побудови ROC-кривих проаналізовано чутливість і специфічність при різних порогових значеннях концентрацій біомаркерів, що дало змогу оцінити їхню прогностичну точність у виявленні ризику невиношування.

Площа під кривою AUC (Area Under the Curve) для GroEL становила 0,73, що відповідало задовільній прогностичній здатності маркера. Для HSP60 значення AUC дорівнювало 0,62, що вказувало на обмежену діагностичну цінність. Як видно з графіка, кри-

Таблиця 2

Рівні біомаркерів у жінок основної і контрольної груп

Біомаркер	Основна група (n=61)	Контрольна група (n=33)	p
HSP60, нг/мл	14,8±3,2	13,1±2,9	0,07
GroEL, нг/мл	9,6±2,5	7,3±2,1	<0,05

нів HSP60 та статистично значуще підвищення GroEL у жінок основної групи.

Кореляційний аналіз біомаркерів із клінічними показниками наведено в таблиці 3.

За даними таблиці 3, GroEL позитивно корелював із наявністю ретрохоріальної гематоми ($r=0,42$; $p<0,01$), тоді як HSP60 мав слабкий негативний зв'язок із довжиною шийки матки ($r=-0,21$; $p=0,08$), що вказало на тенденцію, але не було статистично значущим показником.

ва GroEL розташована вище за діагональну лінію випадкових прогнозів, що підтверджує її вищу точність порівняно з HSP60.

Комбіноване визначення обох маркерів у поєднанні з клініко-інструментальними чинниками (ретрохоріальна гематома, довжина шийки матки) може підвищити ефективність раннього прогнозування ризику НВ.

Отримані результати свідчать, що GroEL має вищу прогностичну цінність за HSP60 як маркер ризику невиношування. Підвищені рів-

Таблиця 3

Кореляційний аналіз біомаркерів із клінічними показниками

Біомаркер	Параметр	r	p-значення	Інтерпретація
GroEL	Ретрохоріальна гематома	0,42	<0,01	Помірна позитивна кореляція (значуща)
HSP60	Довжина шийки матки (за даними УЗД)	-0,21	0,08	Слабкий зворотний зв'язок (тенденція)

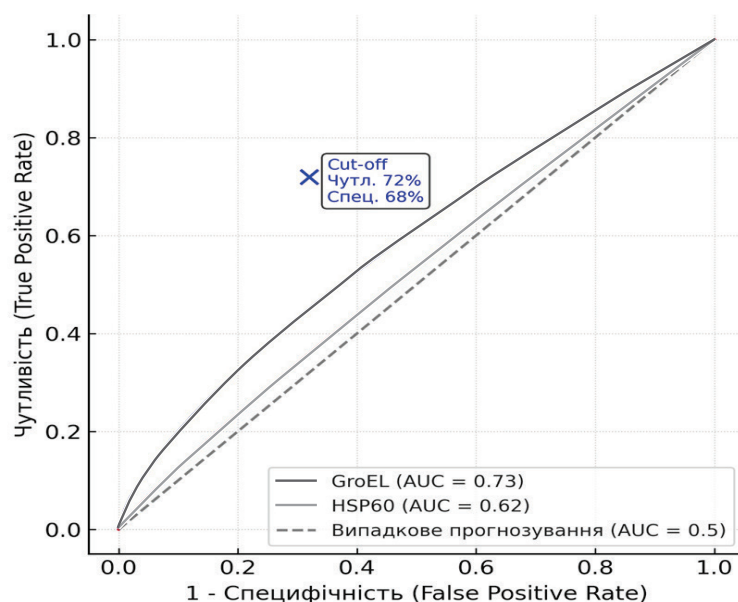


Рис. ROC (Receiver Operating Characteristic) криві для біомаркерів HSP60 і GroEL у жінок основної групи в I триместрі вагітності

ні GroEL можуть відображати імунопатогенетичні процеси, пов'язані з молекулярною мімікрією й активацією запальних реакцій у ранній вагітності. HSP60 демонструє тенденцію до підвищення при ускладненому перебігу вагітності, проте самостійно не має значної прогностичної цінності.

Поєднання визначення рівнів HSP60 і GroEL із класичними УЗД-показниками (довжина шийки матки, ретрохоріальна гематома) значно підвищує точність прогнозування. Для впровадження маркерів у рутинну клінічну практику необхідні подальші багатопрофільні дослідження з більшою вибіркою і визначенням референтних порогів.

Висновки

У жінок I триместру вагітності з ризиком НВ відзначається підвищення рівня GroEL у сироватці крові. GroEL має задовільну прогностичну цінність (AUC=0,73), тоді як HSP60 показує обмежену діагностичну роль. Інтегральне оцінювання біомаркерів у поєднанні з клініко-інструментальними чинниками (ретрохоріальна гематома, довжина шийки матки) підвищує точність раннього прогнозування НВ. Визначення рівнів HSP60 і GroEL може бути рекомендоване як додатковий компонент алгоритму діагностування ризику невиношування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Endo H, Okamoto A, Yamada K, Nikaido T, Tanaka T. (2005). Changed expression of heat shock proteins in various pathological findings in placentas with intrauterine fetal growth restriction. *Int J Mol Med*. 16(1): 79-84. doi: 10.3892/ijmm.16.1.79.
2. Fang T, Ji X, Su Z et al. (2024). Risk factors associated with pregnancy outcomes in patients with recurrent pregnancy loss after treatment. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 24: 827. doi: 10.1186/s12884-024-07048-z.
3. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. (2007). The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 62(5): 335-347. doi: 10.1097/01.ogx.0000261644.89300.df
4. Kampinga HH, Craig EA. (2010). The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 11(8): 579-592. doi: 10.1038/nrm2941.
5. Łukaszewicz M, Banasik M, Zajac A et al. (2021). GroEL chaperonin as a potential bacterial factor in pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 86(4): e13446. doi: 10.1111/aji.13446.
6. Mu F, Wang C, Li X, Wang F. (2025, Feb). The Relationship Between the Average Decreased Times of Estradiol and Early Miscarriage: An Observational Study. *Reproductive Sciences*. 32: 358-365. doi: 10.1007/s43032-024-01570-3.
7. Perez N, Ostojic S, Kapovic M, Peterlin B. (2017). Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 107(1): 150-159. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.007.
8. Slome Cohain J, Buxbaum R, Mankuta D. (2017). Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with one or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth*. 17: 437. doi: 10.1186/s12884-017-1620-1.
9. Sotiriou S, Liatsos K, Ladopoulos I, Arvanitis DL. (2004). A comparison in concentration of heat shock proteins (HSP) 70 and 90 on chorionic villi of human placenta in normal pregnancies and in missed miscarriages. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 31(3): 185-190.
10. Zhang Q, Yang D, Han X, Ren Y, Fan Y, Zhang C et al. (2024). Alarmins and their pivotal role in the pathogenesis of spontaneous abortion: insights for therapeutic intervention. *Eur J Med Res*. 29: 640. doi: 10.1186/s40001-024-02236-1.
11. Ziegert M, Witkin SS, Sziller I, Alexander H, Brylla E, Härtig W. Heat shock proteins and heat shock protein-antibody complexes in placental tissues. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1999;7(4):180-185. doi:10.1002/(SICI)1098-0997(1999)7:4<180::AID-IDOG3>3.0.CO;2-7.
12. Žižka Z, Žižková M, Smetana K Jr et al. (2016). Expression of HSP60 in human placenta during normal and pathological pregnancies. *Histochem Cell Biol*. 146(2): 189-199. doi: 10.1007/s00418-016-1428-7.

Відомості про авторів:

Говсєєв Дмитро Олександрович – д.мед.н., проф., засл. лікар України, лікар вищої квал. кат., зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця; директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Ринда-Дзюрий Наталія Анатоліївна – аспірант каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2, тел.: +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0009-0003-5244-8413>.

Мартінова Лілія Іванівна – к.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2, тел.: +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0003-4190-3292>.

Громова Олександра Леонідівна – д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2, тел.: +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0003-3963-3940>.

Стаття надійшла до редакції 11.07.2025 р.; прийнята до друку 15.09.2025 р.