

УДК 618.3
МРНТИ 76.29.48

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА В КРОВИ И МОЧЕ У БЕРЕМЕННЫХ НИЗКОГО РИСКА КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. ТУСУПКАЛИЕВ¹, А. ГАЙДАЙ¹, С. БЕРМАГАМБЕТОВА¹, С. ЖУМАГУЛОВА¹,
Ш. АРЕНОВА¹, Л. КАЛДЫГУЛОВА¹, А. ДИНЕЦ²

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актөбе, Казахстан

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Тусупкалиев А. – <https://orcid.org/0000-0002-2956-7524>; SPIN 5405-1563
Гайдай А. – <https://orcid.org/0000-0001-7629-8737>; SPIN 6236-4289
Бермагамбетова С. – <https://orcid.org/0000-0002-5018-0498>; SPIN 7553-5739
Жумагулова С. – <https://orcid.org/0000-0003-0109-2560>
Аренова Ш. – <https://orcid.org/0000-0002-4886-2713>; SPIN 5133-8014
Калдыгулова Л. – <https://orcid.org/0000-0001-9866-8444>
Динец А. – <https://orcid.org/0000-0001-9680-7519>

Citation/
библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Tusupkaliev A, Gaidai A, Bermagambetova S, Zhumagulova S, Arenova S, Kaldygulova L, Dinets A. Concentration of placental growth factor in blood and urine of pregnant women in the first trimester of pregnancy of a low risk Kazakh population: cross-sectional study. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(2):185–191.

Тусупкалиев А, Гайдай А, Бермагамбетова С, Жумагулова С, Аренова Ш, Калдыгулова Л, Динец А. Жүктіліктің бірінші триместрінде қазақ популяциясының қаупі төмен жүкті әйелдерде қан мен несептегі плацентарлық өсу факторының концентрациясы: көлденең зерттеу. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(2):185–191.

Тусупкалиев А, Гайдай А, Бермагамбетова С, Жумагулова С, Аренова Ш, Калдыгулова Л, Динец А. Концентрация плацентарного фактора роста в крови и моче у беременных низкого риска казахской популяции в первом триместре беременности: поперечное исследование. West Kazakhstan Medical Journal. 2020;62(2):185–191.

Concentration of placental growth factor in blood and urine of pregnant women in the first trimester of pregnancy of a low risk Kazakh population: cross-sectional study

A. Tusupkaliev¹, A. Gaidai¹, S. Bermagambetova¹, S. Zhumagulova¹, S. Arenova¹, L. Kaldygulova¹, A. Dinets²

¹West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Kazakhstan

²Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Purpose: to assess the level of placental growth factor (PLGF) in the blood and the urine of pregnant women in the first trimester of pregnancy of a low risk Kazakh population and their interconnection.

Methods: 304 women at 10-14 week of pregnancy, chosen by the method of the simple random sampling with the exception of high-risk factors for complications were included in this study. A cross-sectional study was carried out. Affiliation to the Kazakh population is determined by the method of questionnaire collection of genealogical information of three previous generations. Medical examination and previous health condition were carried out in target groups. The pregnancy period was determined by the date of the last menstruation and ultrasound fetometry. PLGF levels in blood and urine were determined by enzyme immunoassay on the Dialab elx808iu analyzer (Dialab, Austria) using reagents for scientific research Human Placental Growth Factor ELISA Kit for serum, plasma cell culture supernatant and urine (Sigma Aldrich, Germany).

Results. PLGF level in the blood at the first trimester (10-14 weeks) of pregnancy in the target groups was 35.45 (22.4 - 51.1) pg/ml, compared with PLGF level in the urine 20.75 (13.79 - 34.75) pg/ml, $p < 0.0001$. There were no statistical differences in PLGF level in both blood and urine between gestation periods of 10, 11, 12, 13, 14 weeks $p > 0.05$, but significant differences were found between PLGF in blood and urine $p < 0.05$ in these gestation periods. It was not revealed that the PLGF level in the urine has a significant positive correlation with the levels of PLGF level in the blood $r = 0.616$, $p < 0.05$.

Conclusions. PLGF level in pregnant women (10-14 weeks of pregnancy) of a low risk Kazakh population is higher in blood compared to PLGF in urine significantly. PLGF level in the blood and the urine in the gestational age (10-14 weeks) does not change its concentration. PLGF concentration in the urine has a significant positive correlation with the PLGF concentration in the blood.

Keywords: pregnancy, first trimester, placental growth factor, blood, urine, Kazakh population.



Гайдай А.
e-mail: a.gaiday@mail.ru

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
24.01.2020

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
02.06.2020.

ISSN 2707-6180 (Print)
© 2020 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
Medical University

Жүктіліктің бірінші триместрінде қазақ популяциясының қауіп төмен жүкті әйелдерде қан мен несептегі плацентарлық өсу факторының концентрациясы: көлденең зерттеу

А. Тусупкалиев¹, А. Гайдай¹, С. Ермагамбетова¹, С. Жумагулова¹, Ш. Аренова¹, Л. Калдыгулова¹, А. Динец²

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

²А.А. Богомолец атындағы ұлттық медицина университеті, Киев, Украина

Мақсаты. Қазақ популяциясының төмен қауіп бар жүкті әйелдерде жүктіліктің бірінші триместрінде қан мен несептегі плацентарлық өсу факторы (placental growth factor – PLGF) деңгейін және олардың өзара байланысын бағалау.

Әдістері. Көлденең зерттеу жүргізілді. Зерттеуге 10-14 апта жүктілік кезеңіндегі 304 әйел енгізілді, олар асқынудың жоғары қауіп факторларын қоспағанда қарапайым кездейсоқ таңдау әдісімен алынды. Қазақ популяциясына жататындар алдыңғы үш буынның генеалогиялық мәліметтері сауалнамалық жинау әдісімен анықталды. Барлық зерттелушілерге жалпы клиникалық тексеру, денсаулығына байланысты басынан өткен жағдайларды бағалау жүргізілді. Жүктілік мерзімі соңғы етеккір күні және ультрадыбыстық фетометрия бойынша анықталды. Қан мен несептегі PLGF деңгейлері Human Placental Growth Factor ELISA Kit for serum, plasma cell culture supernatant and urine (Sigma Aldrich, Германия) ғылыми зерттеулерге арналған реактивтерді пайдалана отырып, Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия) анализаторында иммуноферменттік талдаумен анықталды.

Нәтижелері. Зерттелушілерде жүктіліктің бірінші триместрдегі (10-14 апта) қандағы PLGF деңгейі 35,45 (22,4 - 51,1) пг/мл, несептегі PLGF-мен салыстырғанда 20,75 (13,79 -34,75) пг/мл, $p < 0,0001$ құрады. 10, 11, 12, 13, 14 апталық жүктілік мерзімдерінде қандағы және несептегі PLGF деңгейлерінде статистикалық айырмашылық анықталмады $p > 0,05$, алайда осы жүктілік мерзімінде қан мен несептегі PLGF арасындағы маңызды айырмашылық анықталды $p < 0,05$. Несептегі PLGF деңгейі қандағы PLGF деңгейімен елеулі оң мәнді корреляция бар екені анықталды $r = 0,616$, $p < 0,05$.

Қорытынды. Бірінші триместрдегі (10-14 апта) қазақ популяциясының төмен қауіп бар жүкті әйелдерде несептегі PLGF-пен салыстырғанда қандағы PLGF деңгейі едәуір жоғары. 10-14 апта гестациялық мерзімде қан мен несептегі PLGF деңгейлері өзінің концентрациясын өзгертпейді. Несептегі PLGF концентрациясы қандағы PLGF концентрациясымен елеулі оң корреляциялық байланыс бар.

Негізгі сөздер: жүктілік, бірінші триместр, плацентарлық өсу факторы, қан, несеп, қазақ популяциясы.

Концентрация плацентарного фактора роста в крови и моче у беременных низкого риска казахской популяции в первом триместре беременности: поперечное исследование

А. Тусупкалиев¹, А. Гайдай¹, С. Ермагамбетова¹, С. Жумагулова¹, Ш. Аренова¹, Л. Калдыгулова¹, А. Динец²

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Ақтөбе, Казахстан

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Целью данного исследования являлась оценка уровня плацентарного фактора роста (placental growth factor – PLGF) в крови и моче в первом триместре беременности у беременных низкого риска казахской популяции и оценка их взаимосвязи.

Методы: проведено поперечное исследование. В исследование были включены 304 женщины в сроке 10-14 недель беременности, которые были отобраны методом простой случайной выборки с исключением факторов высокого риска осложнений. Принадлежность к казахской популяции определена методом анкетного сбора генеалогических сведений трех предыдущих поколений. Всем исследуемым было проведено общеклиническое обследование, оценка предыдущих событий со здоровьем. Срок беременности был определен по дате последней менструации и по ультразвуковой фетометрии. Уровни PLGF в крови и моче определены иммуноферментным анализом на анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия) с использованием реактивов для научных исследований Human Placental Growth Factor ELISA Kit for serum, plasma cell culture supernatant and urine (Sigma Aldrich, Германия).

Результаты. Уровень PLGF в крови в первом триместре (10-14 недель) беременности у исследуемых составил 35,45 (22,4 - 51,1) пг/мл, в сравнении с PLGF в моче 20,75 (13,79 - 34,75) пг/мл, $p < 0,0001$. Не было выявлено статистических различий уровней PLGF как в крови, так в моче между сроками беременности 10, 11, 12, 13, 14 недель, $p > 0,05$, однако выявлены значимые различия между PLGF в крови и моче, $p < 0,05$, на данных сроках беременности. Было выявлено, что уровень PLGF в моче имеет значимую положительную корреляцию с уровнями PLGF в крови: $r = 0,616$, $p < 0,05$.

Выводы: уровень PLGF в первом триместре (10-14 недель) у беременных низкого риска казахской популяции в крови значимо выше в сравнении с PLGF в моче. Уровни PLGF в крови и моче в диапазоне гестационного возраста 10-14 недель не изменяют свою концентрацию. Концентрация PLGF в моче имеет значимую положительную корреляционную связь с концентрацией PLGF в крови.

Ключевые слова: беременность, первый триместр, плацентарный фактор роста, кровь, моча, казахская популяция.

Введение.

Физиология беременности характеризуется значительной гемодинамической перестройкой и адаптацией сердечно-сосудистой системы. Основные изменения включают увеличение сердечного выброса, увеличение объема циркулирующей крови за счет задержки натрия и воды, снижение артериального давления за счет снижения общего сосудистого сопротивления [1, 2]. Механизм дилатации сосудов во время беременности до конца не изучен, однако некоторые исследования указывают на снижение чувствительности сосудов к ангиогенным факторам – ангиотензину II и норадреналину, и повышению чувствительности к релаксирующему эндотелиальному и плацентарному факторам роста и оксиду азота [2, 3]. Важным физиологическим процессом, обеспечивающим нормальную перфузию плаценты, является инвазия ворсин трофобласта и перестройка цитотрофобласта из эпителиального в эндотелиальный фенотип, что называется псевдоваскулогенезом [1, 4, 5]. В дальнейшем происходит ремоделирование спиральных артерий, при этом цитотрофобласт усиливает экспрессию эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF) и плацентарного фактора роста (placental growth factor – PLGF) [6]. PLGF является ангиогенным фактором, который принадлежит к семейству сосудистых эндотелиальных факторов роста. Он играет важную роль в нормальной функции плаценты и его значительное повышение может быть обнаружено в сыворотке беременной уже в первом триместре беременности [7]. Концентрация PLGF увеличивается примерно до 20 пг/мл в первом триместре беременности, и достигает своего максимума около 500 пг/мл в сроке беременности около 30 недель [8], в то время как физиологические концентрации вне беременности находятся около 5 пг/мл [9].

Как известно, PLGF в сыворотке крови, определенный в первом триместре беременности, может быть использован как прогностический маркер некоторых таких серьезных осложнений беременности, как гипертензивные состояния, в том числе преэклампсия (ПЭ) [10-12], задержка внутриутробного роста пло-

да (ЗВУР) [12, 13], HELLP – синдром [14], отслойка плаценты [13]. Однако оценка уровня PLGF в сыворотке крови может быть затруднительна в странах с ограниченными ресурсами или в отдаленных районах, так как требует приобретения специального лабораторного оборудования и реактивов, а также обучения персонала. Было так же отмечено, что в Азиатской популяции (Южная и Восточная Азия) уровень PLGF в сыворотке крови может быть различен с Европейской популяцией [15].

В то же время на сегодняшний день нет сведений об уровне PLGF в крови и моче для популяции беременных низкого риска Центральной Азии, включая Республику Казахстан.

Оценка уровня PLGF в первом триместре беременности, как в сыворотке крови, так и в моче может быть полезна как для дополнения сведений для популяции Центральной Азии, в том числе и Казахстана, так и для оценки референтных значений для разработки экспресс-тест систем, для оценки уровня PLGF, ассоциированного с осложнениями беременности, таких как ПЭ и ЗВУР.

Целью исследования являлась оценка уровня PLGF в крови и моче в первом триместре беременности у беременных низкого риска казахской популяции и оценка их взаимосвязи.

Задачами исследования были: 1. Оценка уровня PLGF в крови в первом триместре беременности низкого риска; 2. Оценка уровня PLGF в моче в первом триместре беременности низкого риска; 3. Оценка взаимосвязи уровней PLGF в крови и моче в первом триместре беременности низкого риска.

Методы

1. Тип исследования. Данное исследование является разделом научно-исследовательского проекта «Плацентарный фактор роста-1 как скрининг преэклампсии», финансируемого Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова, одобренного Локальным этическим комитетом (Протокол № 20 от 11.09.2017 г.) и Областным управлением здравоохранения (Протокол № 1-7-18/1326 от 05.03.2018 г.). Исследование зарегистрировано в На-

циональном Центре Государственной Научно-Технической экспертизы (0119РКИ0262) и проведено с марта 2018 по ноябрь 2019 года в местных амбулаториях города Актобе и в Областном перинатальном центре города Актобе. Дизайн исследования представлен поперечным исследованием. Соблюдение этических норм в исследовании обеспечено согласно Хельсинкской декларации и законодательству Республики Казахстан. Все исследуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, после получения полной устной и письменной информации о сути и методах исследования, возможных рисках. Персональные данные исследуемых были перекодированы и защищены от несанкционированного доступа, и не использовались исследовательской группой для публикации или в интересах, не связанных с исследованием.

2. Отбор участников исследования. В исследование были включены беременные в сроке 10-14 недель беременности, проживающие в городе Актобе, которые были отобраны методом простой случайной выборки с использованием генерации случайных чисел, с использованием критериев исключения, которые соответствовали высокому риску осложнений [16]. Принадлежность к казахской популяции определена методом анкетного сбора генеалогических сведений трех предыдущих поколений, согласно критериям: принадлежность к казахской популяции, этнической группе и нации, постоянное проживание на территории Казахстана, принадлежность к казахской культуре. В результате была сформирована выборка из беременных казахской популяции в возрасте от 18 до 35 лет с одноплодной беременностью, с индексом массы тела (ИМТ) < 30, не имеющих аутоиммунных и эндокринологических заболеваний, хронических заболеваний внутренних органов, доброкачественных или злокачественных опухолевых заболеваний, аномалий внутренних и половых органов, не курящих, не употребляющих алкоголя или наркотиков, а так же не имеющих хроническую артериальную гипертензию или осложнения при предыдущих беременностях, гипертензивные состояния во время беременности, ЗВУР плода, HELLP-синдрома, бесплодия и инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

3. Оценка клинических данных. Всем исследуемым было проведено общеклиническое обследование (клиническая оценка состояний органов и систем) согласно общепринятым правилам Республики Казахстан и рекомендациям ВОЗ по оценке и обследованию беременных в первом триместре беременности. Также проведена оценка предыдущих событий со здоровьем, в том числе репродуктивного, наследственности, наличия хронических заболеваний внутренних органов, течения предыдущих беременностей, родов и послеродового периода. Одноплодная беременность была подтверждена ультразвуковым исследованием плода [17], индекс массы тела был оценен по формуле Кетле [18], уровень артериального давления оценивался

стандартной методикой с помощью сфигмоманометра (CS Medica CS-106, Россия). Срок беременности был определен: по дате последней менструации по формуле Naegele: от первого дня последней менструации вычиталось три месяца и прибавлялось 7 дней, что соответствовало 40 неделям беременности; по ультразвуковой фетометрии: проводилось трансабдоминальное сканирование на аппарате Mindray DC N6 конвексным датчиком C5-Z с диапазоном центральной частоты 2,5/3,1 МГц, в результате чего определен копчико-теменной размер, который был сравнен с табличными значениями [17]. При разнице между данными в сроке беременности по дате последней менструации и ультразвуковой фетометрии более 5 дней, срок беременности принимался по данным ультразвуковой фетометрии.

4. Оценка лабораторных показателей. Определение уровня PLGF в крови: проводился забор 5,0 мл венозной крови в вакуумный контейнер AVATUBE (Eco Pharm International, Казахстан) с гелем активатором, после периода ночного голодания, после чего проводилось центрифугирование образцов при скорости 1500 оборотов в минуту и отделение форменных элементов, не позднее чем через 30 минут от забора образца крови. Определение уровня PLGF в моче: проводился забор утренней средней порции мочи в стерильный контейнер (Global Roll, Китай).

Образцы крови и мочи хранились при температуре не выше -20°C до проведения иммуноферментного анализа (ИФА), но не более 8 недель. ИФА проведен на анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия) с использованием реактивов для научных исследований Human Placental Growth Factor ELISA Kit for serum, plasma cell culture supernatant and urine (Sigma Aldrich, Германия). Оптическая плотность измерялась с помощью микропланшетов, поставляемых с реактивами (Sigma Aldrich, Германия) на анализаторе Dialab ELX808IU (Dialab, Австрия). Концентрация белка рассчитывалась по данным оптической плотности с использованием метода стандартной кривой в соответствии с ранее опубликованным протоколом [19].

5. Статистическая оценка показателей. Расчет выборки проведен программой статистической обработки Epi Info (CDC, США). Данные исследования были обработаны программой статистической обработки Statistica 12.0 (Stat Soft Inc.). Для количественных данных вид распределения определен тестом Shapiro-Wilk. Для данных с распределением, отличным от нормального определены медианы (Me), 25 и 75 межквартильные интервалы (IQR). Оценка статистической значимости для независимых переменных проведена с помощью U-test Mann-Whitney, для более двух независимых групп использован Kruskal-Wallis тест с оценкой межгрупповой статистической значимости с помощью Tukey post-hoc теста. Для зависимых переменных двух групп использован Wilcoxon тест. Для качественных данных определены доли (%), для оценки статистической значимости использован критерий

χ^2 с поправкой Yates. Оценка корреляционной связи двух количественных переменных с распределением, отличным от нормального проведена с помощью теста ранговой корреляции Spearman. Статистическая значимость для всех тестов была принята на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Всего в исследование включено 304 беременных в сроке от 10 до 14 недель беременности. Беременные были ранжированы в зависимости от срока беременности на группы: 10 недель 15,5% (n = 47), 11 недель 20,4% (n = 62), 12 недель 25% (n = 76), 13 недель 21,4% (n = 65), 14 недель 17,7% (n = 54), которые в дальнейшем подверглись анализу. Группы были сопоставимы по возрасту, паритету родов, социальному статусу, началу менструации и половой жизни, абортам и выкидышам в анамнезе, ИМТ ($p > 0,05$) (Таблица 1).

Уровень PLGF в крови в первом триместре (10-14 недель) беременности у исследуемых составил 35,45 (22,4-51,1 IQR) пг/мл, в сравнении с PLGF в моче 20,75 (13,79-34,75 IQR) пг/мл, $p < 0,0001$. Анализ уровня PLGF в крови не выявил статистически значимых различий, определенные в сроке беременности

10-14 недель, в то же время уровень PLGF в крови был статистически значимо выше уровня PLGF в моче в сроках 10, 11-14 недель беременности Таблица 2, Рисунок 1. Уровень PLGF в моче был статистически значимо различим только между сроками 11 и 12 недель беременности (Таблица 2, Рисунок 1).

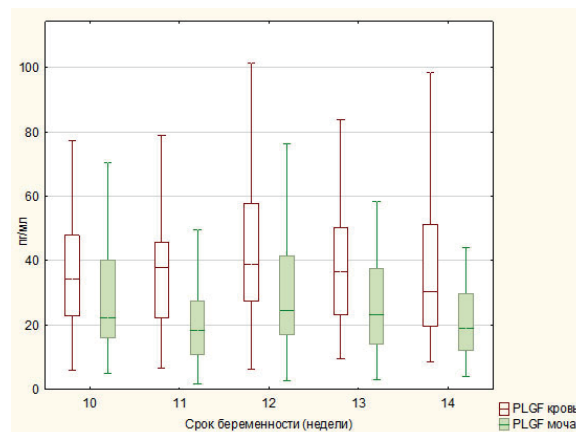


Рисунок 1. Уровни концентрации PLGF в крови и моче в зависимости от срока беременности

Таблица 1. Общая характеристика исследуемых беременных

Клинические данные	Группы в соответствии со сроком гестации					p
	10 недель n = 47	11 недель n = 62	12 недель n = 76	13 недель n = 65	14 недель n = 54	
Возраст (лет)	26,0	26,5	25,0	27,0	27,5	0,219 ^a
Me (IQR)	(23,0-32,0)	(24,0-32,0)	(23,0-29,5)	(24,0-31,0)	(25,0-30,0)	
Первые роды, % (n)	27,7 (13)	37,1 (23)	32,9 (25)	40,0 (26)	40,7 (22)	0,6 ^b
Повторные роды, % (n)	72,3 (34)	62,9 (39)	67,1 (51)	60,0 (39)	59,3 (32)	
Социальный статус, % (n)						0,327 ^b
Работающие	38,3 (18)	58,1 (36)	46,1 (35)	49,2 (32)	51,9 (28)	
Не работающие	61,7 (29)	41,9 (26)	53,9 (41)	50,8 (33)	48,1 (26)	
Менархе (лет)	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	0,2 ^a
Me (IQR)	(13,0-14,0)	(13,0-14,0)	(13,0-15,0)	(13,0-14,0)	(13,0-14,0)	
Начало половой жизни (лет)	21,0	21,0	21,0	21,0	20,0	0,931 ^a
Me (IQR)	(20,0-22,0)	(19,0-22,0)	(19,0-22,0)	(20,0-22,0)	(19,0-23,0)	
Аборты в анамнезе, % (n)	27,7 (13)	20,9 (13)	13,2 (10)	20,0 (13)	20,4 (11)	0,404 ^b
Выкидыши в анамнезе, % (n)	19,1 (9)	6,5 (4)	13,2 (10)	20,0 (13)	14,8 (8)	
ИМТ (кг/м ²)	22,5	22,5	22,1	22,0	22,0	0,881 ^a
Me (IQR)	(19,1-23,6)	(20,8-24,4)	(20,6-23,5)	(20,0-24,6)	(20,7-23,8)	

^a – Kruskal - Wallis тест^b - χ^2 с поправкой Yates

Таблица 2. Уровни PLGF в крови и моче в зависимости от срока беременности

PLGF	10 недель n = 47 Me (IQR)	11 недель n = 62 Me (IQR)	12 недель n = 76 Me (IQR)	13 недель n = 65 Me (IQR)	14 недель n = 54 Me (IQR)	p
PLGF кровь (пг/мл)	34,28 (22,7-47,85)	37,7 (22,13-45,7)	38,72 (27,45-57,8)	36,55 (23,17-50,3)	30,2 (19,4-51,2)	0,198 ^a
PLGF моча (пг/мл)	22,1 (15,9-40,2)	18,24* (10,6-27,4)	24,31* (16,9-41,39)	23,2 (13,9-37,63)	18,98 (11,9-29,68)	0,008 ^b
p - значение	<0,001 ²	<0,001 ²	<0,001 ²	<0,001 ²	<0,001 ²	

^a – Kruskal - Wallis тест.

^b – Wilcoxon тест.

* – $p < 0,05$ Tukey post-hoc test.

Оценка корреляционной связи уровней PLGF мочи и крови выявила умеренную положительную связь как при общем анализе данных первого триместра (10-14 недель) $r=0,616$, $p < 0,05$, так и при ранжировании данных по срокам гестации: 10 недель – $r = 0,73$, $p < 0,05$; 11 недель – $r = 0,691$, $p < 0,05$; 12 недель – $r = 0,528$, $p < 0,05$; 13 недель – $r = 0,539$, $p < 0,05$; 14 недель – $r = 0,688$, $p < 0,05$.

Обсуждение результатов

Уровень PLGF в крови, определенный в первом триместре беременности, хорошо изученный показатель у беременных как низкого, так и высокого риска перинатальных осложнений и в основном используется как прогностический маркер ПЭ [4, 6, 10, 11]. В исследовании Zhang с соавт. 2019 г. на Азиатской популяции, был выявлен уровень медианы PLGF в первом триместре беременности при неосложненной беременности 43,61 (30,71–58,18) пг/мл [20], что отличается от значений, полученных в настоящем исследовании 35,45 (22,4–51,1) пг/мл. Более близкие к настоящему исследованию значения получены в исследовании Qiu Ju Ng с соавт. 2019 г. на Китайской популяции, в котором медиана PLGF крови в первом триместре беременности была 33,51 (25,02–46,37) пг/мл [21]. Уровень PLGF в моче является менее изученным показателем во время беременности. Полученные данные в настоящем исследовании указывают на статистически значимые низкие показатели уровня PLGF в моче в сравнении с показателем PLGF в крови. В мультицентровом исследовании Widmer с соавт. 2015 г., медиана PLGF в моче в сроках беременности 10-14 недель составила 26,2 (7,3–52,7) пг/мл [22], а в исследовании Savvidou с соавт. 2009 г. уровень PLGF в моче был 11,8 (5,5–29,8) пг/мл [23], что отличает результаты настоящего исследования 20,75 (13,79–34,75) пг/мл, однако стоит отметить, что указанные исследования были проведены на беременных высокого и низкого риска и включали как Азиатскую, так и Европейскую популяции. Не было обнаружено статистически значимых различий уровней PLGF как в крови, так и в моче между сроками беременности 10-14 недель, что говорит о незначимых изменениях его показателей и возможности его равнозначной оценки в диапазоне гестационного возраста с 10 до 14 недель. Несмотря на статистические различия уровней PLGF в крови и

моче, в первом триместре беременности, где уровень PLGF в моче был значимо ниже, была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между данными показателями $r=0,616$, что говорит о зависимости концентрации PLGF в моче от концентрации PLGF в крови, причем значимая корреляционная связь сохраняется при ранжировании по срокам беременности в 10-14 недель. В исследовании Hebert – Schuster с соавт. 2018 г. на беременных с ПЭ была выявлена значимая положительная корреляционная связь между уровнями концентрации PLGF в крови и моче $r=0,983$, $p < 0,0001$ [24]. В других исследованиях Мейрамовой с соавт. 2018 г., проведенной на казахской популяции средняя концентрация PLGF в крови также была относительно низкой 16,25 (12,2–54,5) пг/мл по сравнению с настоящим и другими исследованиями [25].

Мы не обнаружили исследований, изучавших концентрации PLGF в моче в первом триместре беременности как у женщин, как с высоким, так и с низким уровнем перинатальных рисков в казахской популяции, а также изучавших взаимосвязи PLGF в крови и моче в группах низкого риска. Тем не менее, PLGF в моче рассматривается как многообещающий фактор прогнозирования таких осложнений как ПЭ и ЗВУР. Большинство исследований имели гетерогенность по факторам перинатальных рисков, что могло иметь влияние на смещение результатов.

В то же время, настоящее исследование имело некоторые ограничения: исследование проведено на казахской популяции Актюбинского региона, что не дает полного отражения уровней PLGF в крови и моче для беременных низкого риска Республики Казахстан; исследование проведено на беременных низкого перинатального риска, что оставляет открытым вопрос о концентрации PLGF в крови и моче при высоком перинатальном риске, в особенности патологии органов и систем, участвующих в метаболизме PLGF.

Выводы

Уровень PLGF в первом триместре (10-14 недель) у беременных низкого риска, в крови значимо выше в сравнении с PLGF в моче. Уровни PLGF в крови и моче в диапазоне гестационного возраста 10-14 недель не изменяют свою концентрацию. Концентрация PLGF в моче имеет значимую положительную корреляционную связь с концентрацией PLGF в крови.

Список литературы:

- Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol.* 2017;232(1):R27–R44. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0340>
- Bamfo JE, Kametas NA, Nicolaides KH, Chambers JB. Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8(5):360–368. <https://doi.org/10.1016/j.euje.2006.12.004>
- Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy: Evidence of Maladaptation to Chronic Volume Overload. *Hypertension.* 2016;67(4):754–762. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06667>
- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46(5):1077–1085. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000187899.34379.b0>
- Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta.* 2004;25(2-3):114–126. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2003.10.009>
- Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, Akolekar R, Konstantinidou L, Tsavdaridou M, Galeva S, Ajdacka U, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Greco E, Papaioannou

- G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186–195. <https://doi.org/10.1002/uog.19112>
7. Cerdeira AS, Kandzija N, Pargmae P, Tome M, Zhang W, Cooke WR, Agrawal S, James T, Redman C, Vatish M. In vivo evidence of significant placental growth factor release by normal pregnancy placentas. *Sci Rep.* 2020 Jan 10;10(1):132. doi: 10.1038/s41598-019-56906-w
 8. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension.* 2014;63(2):346–352. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787>
 9. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Boudou-Rouquette P, Golmard JL, Noe G, Chenevier-Gobeaux C, Lebbe C, Pages C, Durand JP, Alexandre J, Goldwasser F, Guibourdenche J, Vidal M. Soluble VEGFR-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension (i.e., sorafenib-related is the compound adjective?). *J Clin Pharmacol.* 2015;55(4):478–479. <https://doi.org/10.1002/jcph.429>
 10. Veisani Y, Jenabi E, Delpisheh A, Khazaei S. Angiogenic factors and the risk of preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2019;17(1). <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i1.3815>
 11. Sherrell H, Dunn L, Clifton V, Kumar S. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;225:26–34. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.059>
 12. Herraiz I, Simon E, Gomez-Arriaga PI, Quezada MS, Garcia-Burguillo A, Lopez-Jimenez EA, Galindo A. Clinical implementation of the sFlt-1/PlGF ratio to identify preeclampsia and fetal growth restriction: A prospective cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:279–285. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.06.017>
 13. Chang YS, Chen CN, Jeng SF, Su YN, Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS. The sFlt-1/PlGF ratio as a predictor for poor pregnancy and neonatal outcomes. *Pediatr Neonatol* 2017;58(6):529–533. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.10.005>
 14. Trottmann F, Baumann M, Amylidi-Mohr S, Surbek D, Risch L, Mosimann B, Raio L. Angiogenic profiling in HELLP syndrome cases with or without hypertension and proteinuria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:93–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.021>
 15. Chaemsaitong P, Sahota D, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Koide K, Shaw SW, Seshadri S, Choolani M, Panchalee T, Yapan P, Sim WS, Sekizawa A, Hu Y, Shiozaki A, Saito S, Leung TY, Poon LC. First-trimester pre-eclampsia biomarker profiles in Asian population: a multicenter cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019. <https://doi.org/10.1002/uog.21905>
 16. Holness N. High-Risk Pregnancy. *Nurs Clin North Am* 2018;53(2):241–251. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.010>
 17. Mei JY, Afshar Y, Platt LD. First-Trimester Ultrasound. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46(4):829–852. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.011>
 18. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet.* 2004;363(9403):157–163. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)15268-319](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)15268-319)
 19. Dinets A, Pernemalm M, Kjellin H, Sviatoha V, Sofiadis A, Juhlin CC, Zedenius J, Larsson C, Lehtio J, Hoog A. Differential protein expression profiles of cyst fluid from papillary thyroid carcinoma and benign thyroid lesions. *PLoS One* 2015;10(5):e0126472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126472>
 20. Zhang J, Han L, Li W, Chen Q, Lei J, Long M, Yang W, Li W, Zeng L, Zeng S. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):304. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2455-8>
 21. Ng QJ, Han JY, Saffari SE, Yeo GS, Chern BSM, Tan KH. Longitudinal circulating placental growth factor (PlGF) and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) concentrations during pregnancy in Asian women: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2019;9(5):e028321. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028321>
 22. Widmer M, Cuesta C, Khan KS, Conde-Agudelo A, Carroli G, Fusey S, Karumanchi SA, Lapaire O, Lumbiganon P, Sequeira E, Zavaleta N, Frusca T, Gulmezoglu AM, Lindheimer MD. Accuracy of angiogenic biomarkers at 20weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. *Pregnancy Hypertens.* 2015;5(4):330–338. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.09.004>
 23. Savvidou MD, Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Nicolaides KH. First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia. *BJOG.* 2009;116(5):643–647. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02074.x>
 24. Hebert-Schuster M, Ranaweera T, Fraichard C, Gaudet-Chardonnet A, Tsatsaris V, Guibourdenche J, Lecarpentier E. Urinary sFlt-1 and PlGF levels are strongly correlated to serum sFlt-1/PlGF ratio and serum PlGF in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:82–83. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.011>
 25. Meiramova A, Smagulova A, Akhetova N, Ukybasova T, Ainabekova B. Placental growth factor and maternal characteristics in the first trimester among pregnant women of kazakh nationality. *Georgian Medical News.* 2018;279:29–33.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: Тусупкалиев А., Гайдай А., Бермагамбетова С., Динец А.

Сбор данных: Тусупкалиев А., Гайдай А., Жумагулова С., Аренова Ш., Калдыгулова Л.

Статистический анализ и интерпретация данных: Тусупкалиев А., Гайдай А., Динец А.

Подготовка и редактирование статьи: Гайдай А., Динец А.

Руководство исследованием: Тусупкалиев А., Бермагамбетова С.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Авторы выражают благодарность Западно-Казахстанскому медицинскому университету имени Марата Оспанова за финансирование и помощь в проведении исследования.