

Ш. Б. Космуратова^{1*}, Л. К. Аязбаева², Ш. К. Битемирова¹, А. Б. Тусупкалиев², С. С. Исаков¹, Г. К. Губашева²,
А. Аманжолқызы², А. Е. Донаева²

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ И ВЗАИМОСВЯЗИ ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА В КРОВИ И МОЧЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

¹НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а; e-mail: rektorat@amu.kz)

²НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» (030019, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68; e-mail: info@zkm.kz)

*Шолпан Бисенгалиевна Космуратова – НАО «Медицинский университет Астана»; 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а; e-mail: sholpan.arenova.87@mail.ru

Актуальность. Физиологическое течение беременности зависит от правильного формирования плаценты, ключевым элементом которой является сосудистая система. Её развитие определяется инвазией трофобласта, васкулогенезом и ангиогенезом. Плацентарный фактор роста (PIGF) – ангиогенный белок, способствующий развитию сосудов. Его высокий уровень в плаценте связан с активным формированием сосудистой сети, достигает пика к 30 неделе, после чего постепенно уменьшается. Несмотря на многочисленные исследования биологически активных веществ в ранние сроки беременности, данных о динамике ангиогенных и антиангиогенных факторов на протяжении гестации недостаточно, и они противоречивы.

Цель. Изучить уровень и взаимосвязь плацентарного фактора роста в крови и моче при беременности.

Материалы и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование, которое включало в себя 304 беременных женщин. Проведен анализ результатов общеклинического обследования, уровня систолического и диастолического артериального давления, осуществлен забор крови и мочи для определения уровня плацентарного фактора роста.

Результаты и обсуждение. Средний возраст исследуемых составил $27,44 \pm 4,99$ г. Средняя концентрация фактора роста плаценты в крови всех участников составляла $35,5 (22,4 \pm 51,2)$ пг/мл, в моче – $20,8 (13,8 \pm 34,6)$ пг/мл. При оценке корреляции между концентрациями PIGF в крови и моче в 1 триместре беременности выявлена средняя положительная корреляция $r=0,62$ (95% СИ: 0,54; 0,68, $p<0,0001$). Проанализирована зависимость динамики систолического/диастолического артериального давления и протеинурии в зависимости от концентрации PIGF в крови и моче беременных женщин: низкая концентрация PIGF в крови и моче была значимо ассоциирована с увеличением систолического/диастолического артериального давления в 3 триместре беременности ($p<0,0001$).

Выводы. Средняя концентрация плацентарного фактора роста в крови и моче в 1 первом триместре составила 35,5 и 20,8 пг/мл соответственно. Уровень PIGF в крови имел умеренную положительную корреляционную связь с концентрацией PIGF в моче. Низкая концентрация PIGF в крови и моче была статистически значимо ассоциирована с увеличением систолического/диастолического артериального давления в 3 триместре беременности ($p<0,0001$).

Ключевые слова: беременность; факторы риска; плацентарный фактор роста в крови и моче; концентрация; плацента

ВВЕДЕНИЕ

Плацентарный фактор роста (*placental growth factor* – PIGF) – гликопротеин с молекулярной массой 45-50 кДа, относящийся к семейству сосудисто-эндотелиальных факторов (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) и является многофункциональным фактором роста, одна из главных особенностей которого – способность стимулировать процессы ангиогенеза [2, 3, 4]. PIGF может напрямую стимулировать рост сосудов, оказывая влияние на рост, миграцию, выживание эндотелиальных клеток [5, 6] и формирование сосудов, увеличивая пролиферацию и рекрутинг гладких мышечных клеток и поддерживая про-

лиферацию фибробластов [7, 8]. Кроме того PIGF способствует дифференциации и активации линий моноцитов и макрофагов, которые в состоянии оказывать дальнейшую поддержку ангиогенного стимула [9, 10]. Ангиогенез – редкое явление у взрослых с исключениями в виде репродуктивного периода у женщин и некоторых патологических состояний [1, 11, 12].

Формирование и развитие плаценты млекопитающих требует обширного ангиогенеза. Это является необходимым условием для установления подходящей сосудистой сети, чтобы обеспечить подачу кислорода и питательных веществ к плоду в течение всего периода гестации [13, 14, 15].

Сосудистая сеть образуется за счет процессов васкулогенеза (формирование первичных сосудов), который начинается в плаценте в конце 3 недели беременности и ангиогенеза, при помощи которого происходит ремоделирование уже существующих сосудов [16]. Процесс гестационного ремоделирования сосудистой системы матки включает в себя ряд клеточных процессов и механизмов, гиперплазию и гипертрофию тканей сосудов, в эндотелии происходят изменения, в результате которых реализуется процесс инвазии трофобласта [17, 18, 19].

В процессе адекватной имплантации клетки трофобласта проникают в среднюю оболочку сосуда, разрушая эластические мышечные и нервные волокна. Эти физиологические изменения вызывают формирование артериальной системы с низким сопротивлением, лишенной влияния вазопрессорных стимулов для обеспечения адекватного тока крови от матери к плоду. По данным многих авторов, должно пройти две волны инвазии (в децидуальный и миометриальный сегменты), также происходят полноценные изменения в толще стенок сосудов с деструкцией средней оболочки [20, 21, 22]. Нарушения миграции клеток трофобласта приводят к развитию различного рода осложнений беременности.

Анализ литературных данных указывает на необходимость дальнейшего изучения роли PIGF при беременности.

Цель работы – изучить уровень и взаимосвязь плацентарного фактора роста в крови и моче при беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: одномоментное поперечное исследование. Этические нормы в ходе исследовании соблюдались согласно Хельсинской 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.

Объектом исследования являлись беременные женщины. Всего в исследование были включены 322 беременные женщины, из них досрочно прекратили исследование по следующим причинам: смена постоянного места жительства – 2,8% (n=9), самопроизвольные аборты в срок до 22 нед. – 2,5% (n=8), развитие гестационной артериальной гипертензии – 2,5% (n=8), отказ от исследования – 0,9% (n=3). В результате анализу подверглись данные 302 исследуемых на сроке беременности 8-14 нед., в возрастном диапазоне от 18 до 40 лет. Участницы исследования были отобраны путем простой случайной выборки методом генерации случайных чисел, в результате чего они были определены согласно критериям включения и исключения.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет; одноплодная беременность; срок гестации менее 14 нед.; живой эмбрион без каких-либо аномалий, выявленных на этом этапе; добровольное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет и старше 40 лет; многоплодная беременность; срок гестации более 14 нед.; хронические заболевания: сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, ожирение (индекс массы тела > 30), тромбофилия, доброкачественные и злокачественные опухоли; аномалии плода: внутриутробные пороки развития плода, подозрение на хромосомную патологию.

Всем исследуемым было проведено общеклиническое обследование (определение антропометрических данных, по системное обследование, специальное акушерское обследование), оценка предыдущих событий со здоровьем. Определение уровня систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) путем измерения сфигмоманометром по стандартной методике, рекомендуемой Всемирной организацией здравоохранения. Срок беременности был определен по дате последней менструации и по данным ультразвуковой фетометрии. При разнице между данными срока беременности по дате последней менструации и ультразвуковой фетометрии > 5 дней, срок беременности принимался по данным ультразвуковой фетометрии. Проведен забор крови и мочи для определения уровня плацентарного фактора роста.

Определение уровня PIGF в крови. Забор 5,0 мл венозной крови осуществлялся в вакуумный контейнер AVATUBE (EcoPharmInternational, Казахстан) с гелем-активатором после периода ночного голодания. Проводилось центрифугирование образцов и отделение форменных элементов не позднее, чем через 30 минут после забора образца крови.

Определение уровня PIGF в моче. Забор утренней средней порции мочи осуществлялся в стерильный контейнер (GlobalRoll, КНР). Образцы крови и мочи хранили при -20 °C до проведения иммуноферментного анализа (ИФА), который проводился 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).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Персональные данные исследуемых были скрыты путем присвоения идентификационного номера и были защищены от несанкционированного доступа. Для количественных данных распределение определено с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для данных с ненормальным распределением определены Me (25-75 IQR). Непараметрический анализ корреляций между двумя количественными признаками проводили при помощи критерия корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы принимали равным вероятности не менее 95% (p<0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст исследуемых составил $27,44 \pm 4,99$ г. Медиана средней концентрации фактора роста плаценты в крови всех участников составляла $35,5$ ($22,4 \pm 51,2$) пг/мл, медиана средней концентрации фактора роста плаценты в моче – $20,8$ ($13,8 \pm 34,6$) пг/мл (рис. 1).

В исследовании J. Zhang и соавт. уровень медианы PIGF в 1 триместре беременности при неосложненной беременности были $43,61$ пг/мл [23], что отличает результаты настоящего исследования. Ближе к результатам настоящего исследования значения получены в исследовании Q. J. Ng и соавт. на китайской популяции, в котором медиана PIGF крови в 1 триместре беременности была $33,51$ пг/мл [24].

Уровень PIGF в моче изучен мало. В исследовании M. Widmer и соавт. медиана PIGF в моче составила $26,2$ ($7,3-52,7$) пг/мл [25], а в исследовании M.D. Savvidou и соавт. уровень PIGF в моче был $11,8$ ($5,5-29,8$) пг/мл [26]. В проведенном исследовании концентрации мочевого PIGF в 1 триместре беременности составили $20,8$ пг/мл.

Кроме того, проведен анализ корреляции между концентрациями PIGF в крови и моче в 1 триместре беременности, выявлена средняя положительная корреляция $r=0,62$ (95% CI: $0,54; 0,68$, $p<0,0001$) (рис. 2).

Проведен анализ зависимости динамики САД, ДАД и протеинурии в зависимости от концентрации PIGF в крови и моче беременных женщин.

Низкая концентрация PIGF в крови и моче была статистически значимо ассоциирована с увеличением

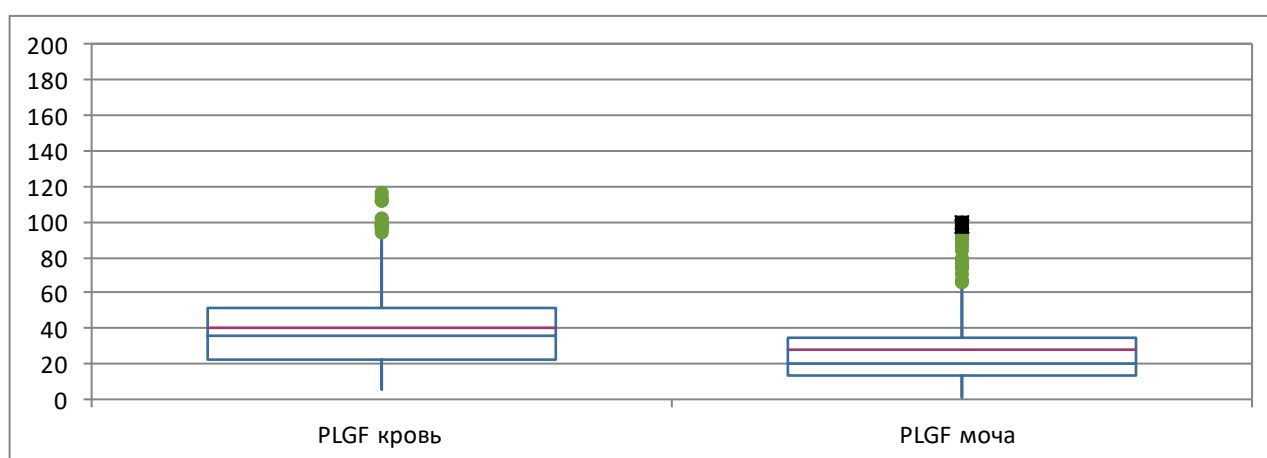


Рисунок 1 – Средние уровни плацентарного фактора роста в крови и моче в 1 триместре беременности

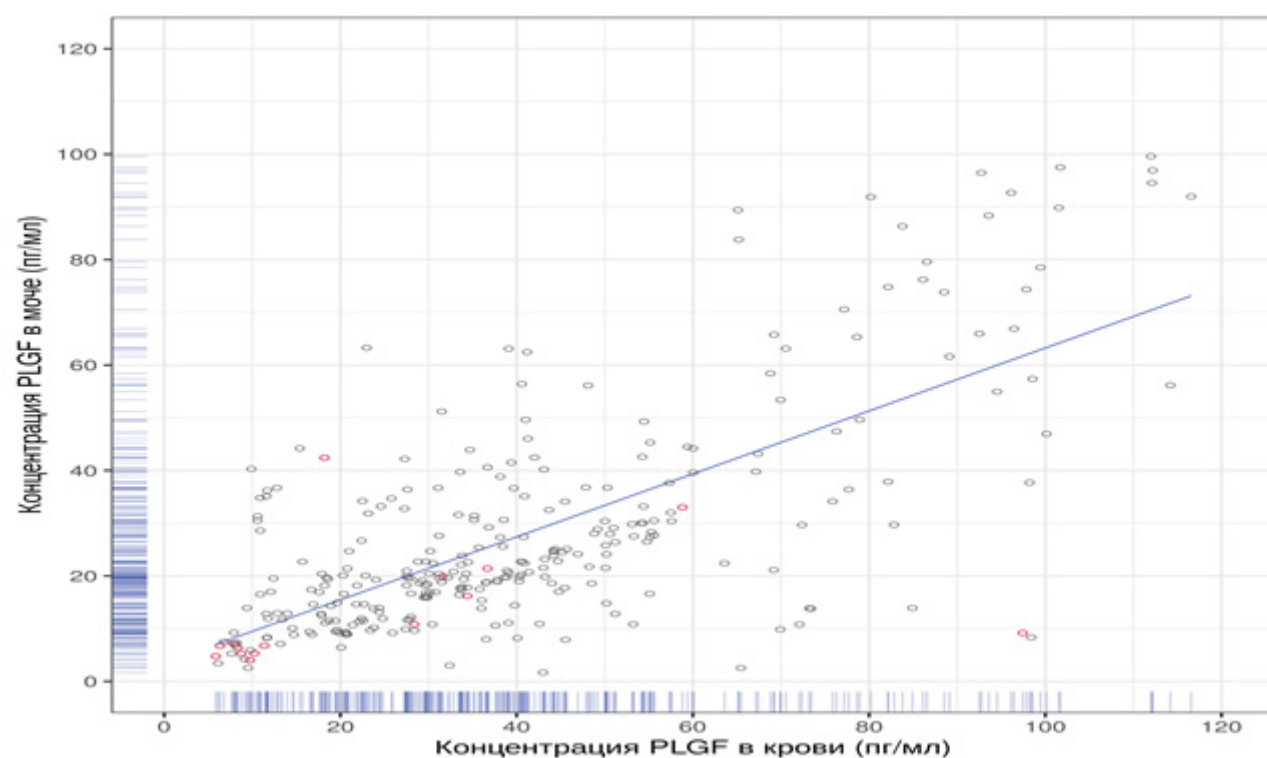


Рисунок 2 – Диаграмма рассеяния, характеризующая ассоциацию концентрации PLGF в крови и в моче

САД и ДАД на 3 триместре беременности ($p < 0,0001$). Изучены данные САД и ДАД в динамике у беременных женщин (рис. 3, 4), а также оценена динамика САД (рис. 5, 6) и ДАД в зависимости от концентрации PIGF в крови и моче (рис. 7, 8).

Низкая концентрация PIGF в крови и моче была статистически значимо ассоциирована с увеличением концентрации белка в моче на 3 триместре беременности ($p < 0,0001$). Изучены результаты оценки динамики протеинурии (рис. 9, 10, 11).

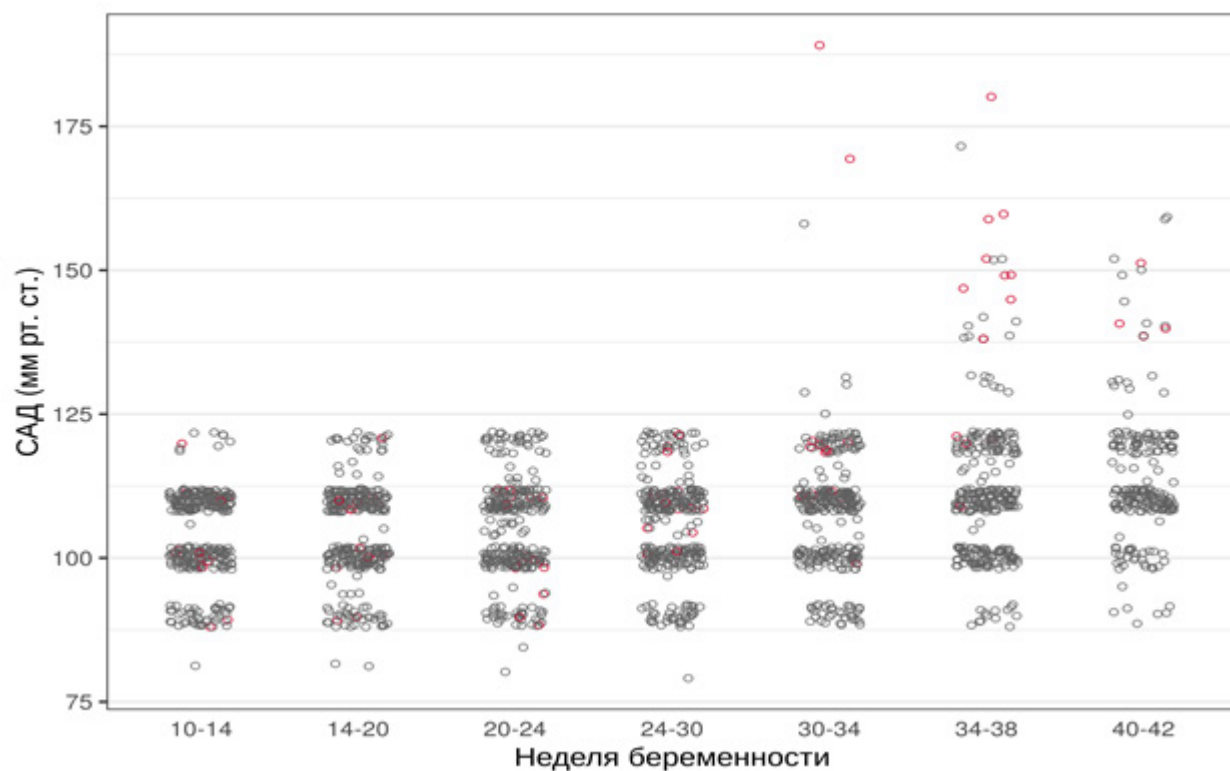


Рисунок 3 – Динамика САД у пациенток в течение беременности

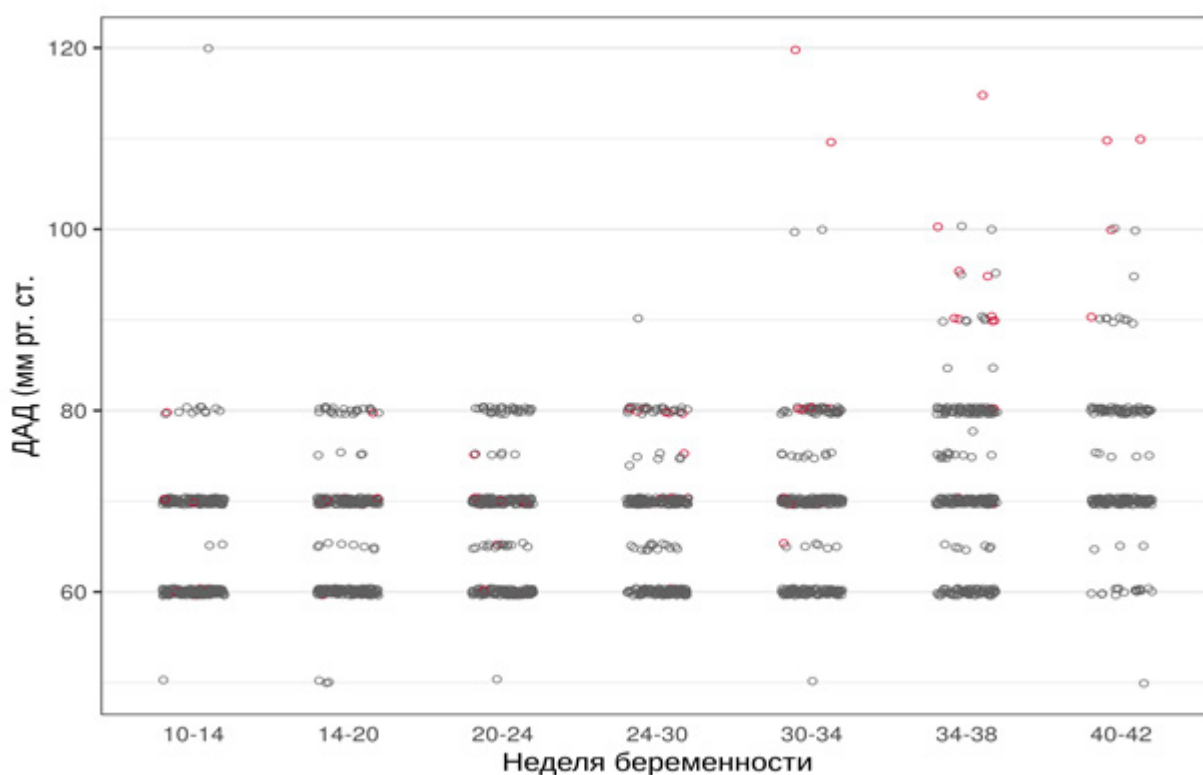


Рисунок 4 – Динамика ДАД у пациенток в течение беременности

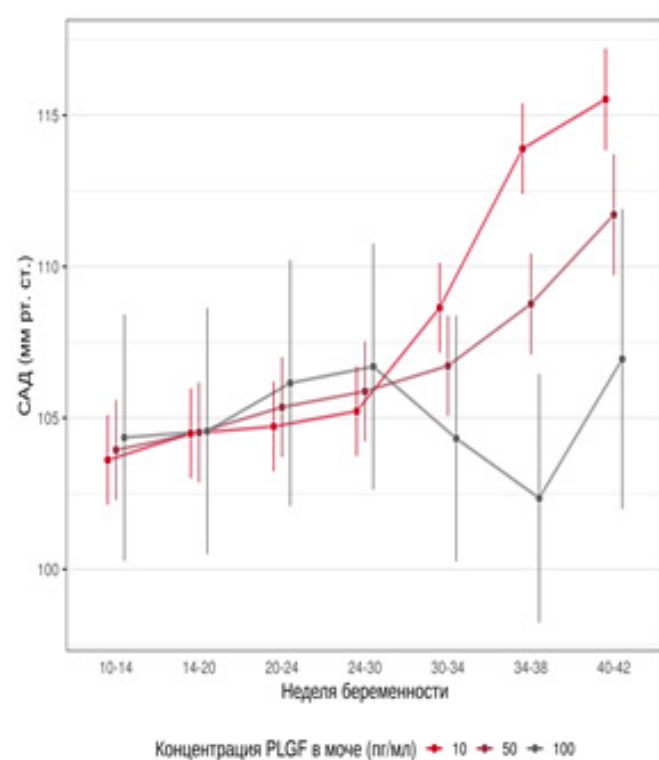
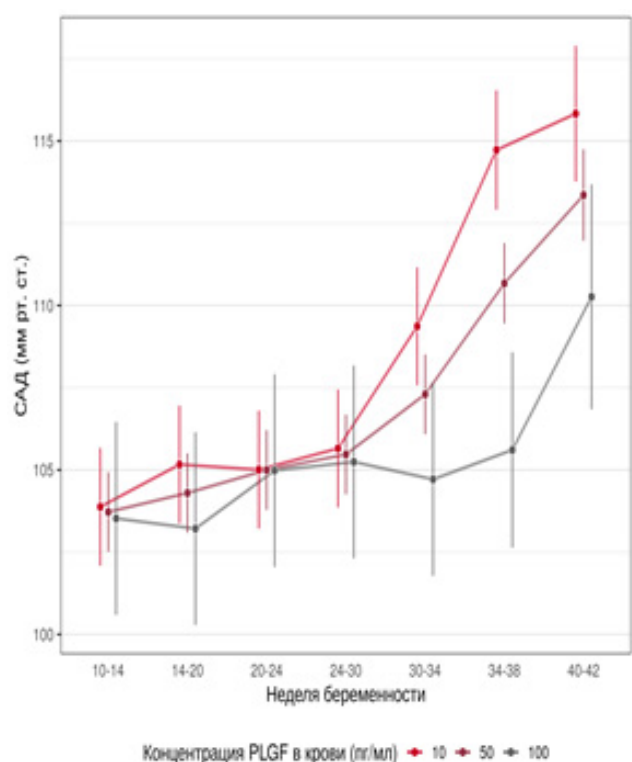


Рисунок 5 – Оценка динамики САД в течение беременности в зависимости от концентрации PLGF в крови

Рисунок 6 – Оценка динамики САД в течение беременности в зависимости от концентрации PLGF в моче

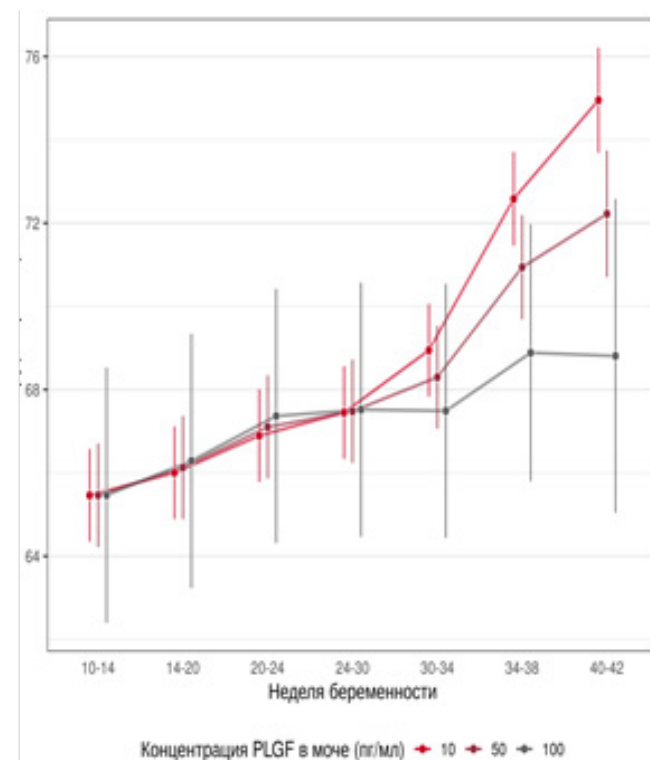
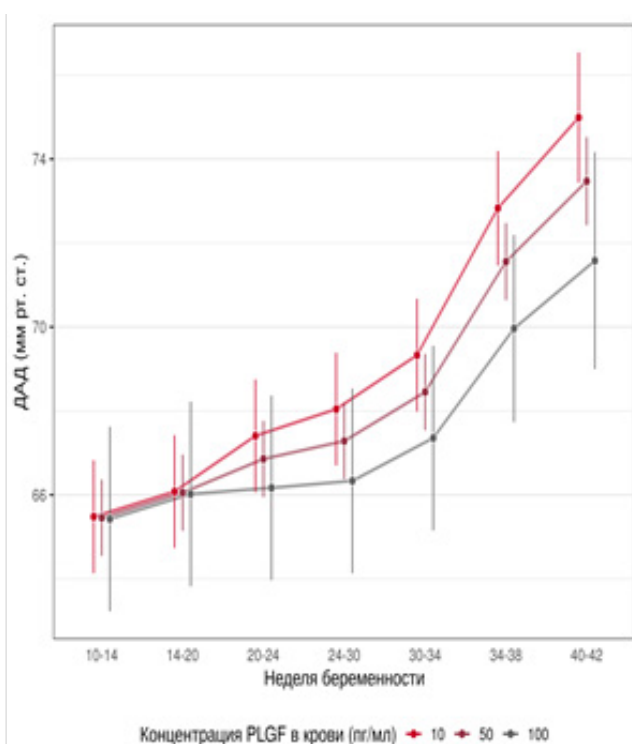


Рисунок 7 – Оценка динамики ДАД в течение беременности в зависимости от концентрации PLGF в крови

Рисунок 8 – Оценка динамики ДАД в течение беременности в зависимости от концентрации PLGF в моче

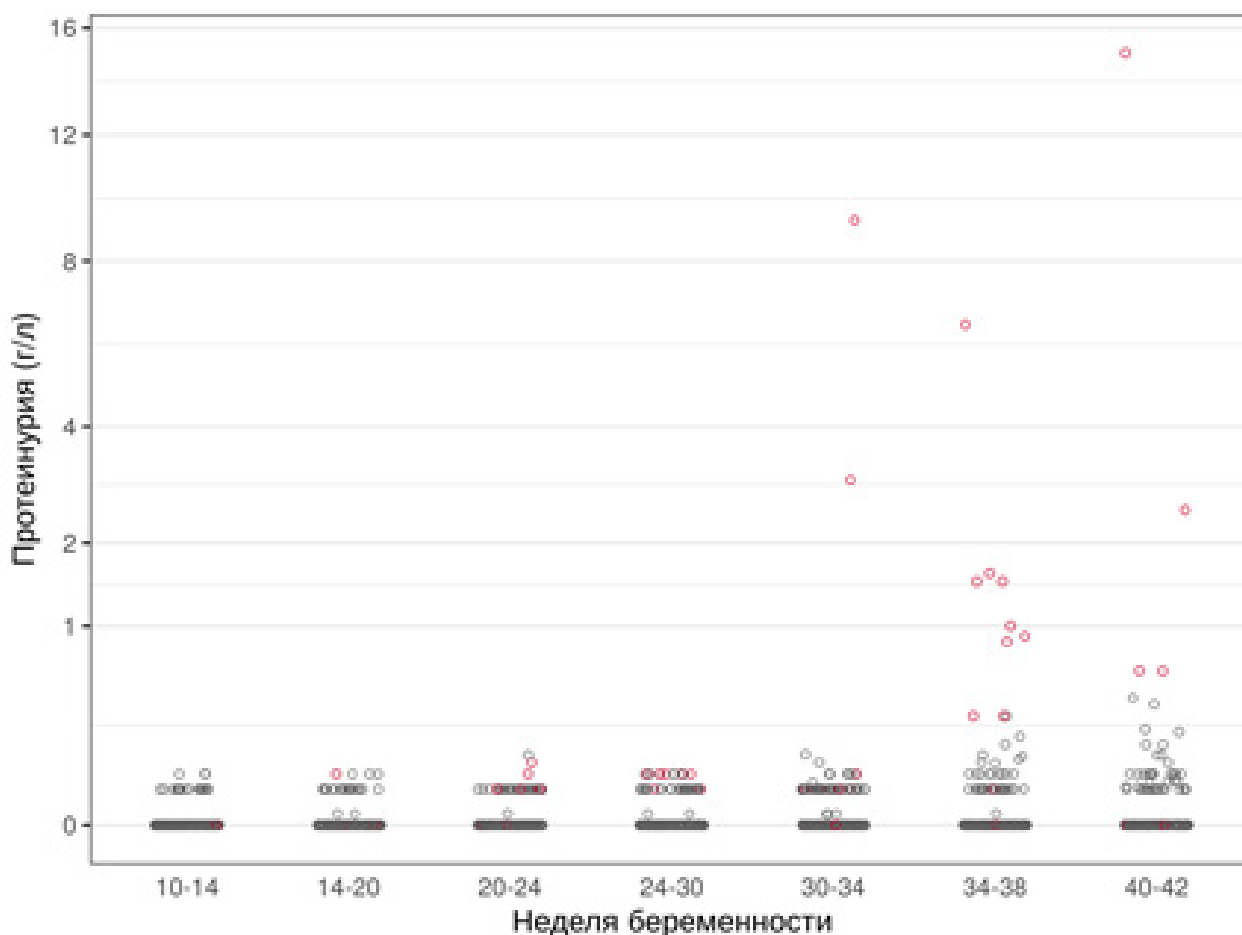


Рисунок 9 – Динамика протеинурии у пациенток в течение беременности

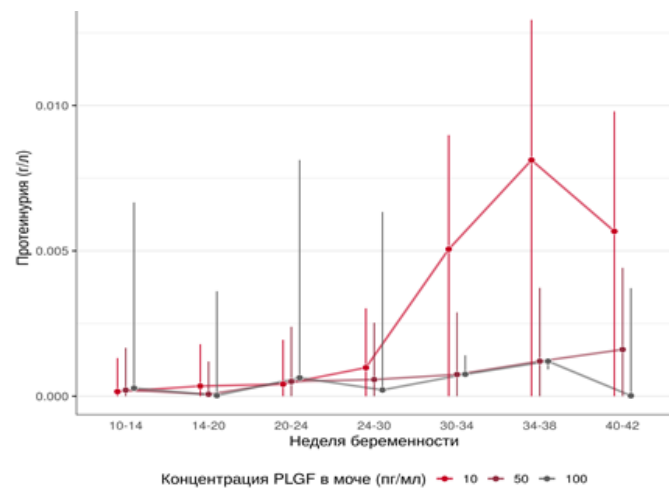
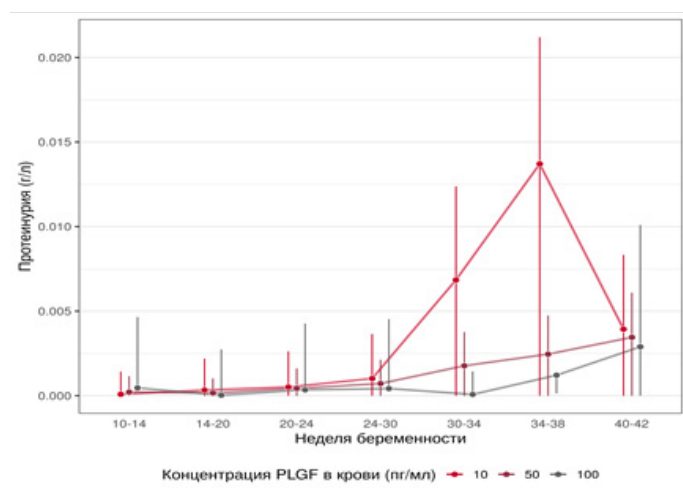


Рисунок 10 – Оценка динамики протеинурии в течение беременности в зависимости от концентрации PIGF в крови

Рисунок 11 – Оценка динамики протеинурии в течение беременности в зависимости от концентрации PIGF в моче

ВЫВОДЫ

1. Медиана уровня плацентарного фактора роста в крови в 1 первом триместре составила 35,5 пг/мл, медиана уровня PIGF в моче – 20,8 пг/мл.
2. Уровень PIGF в крови и моче имел среднюю положительную корреляционную связь $r=0,62$ ($p<0,0001$).
3. Низкая концентрация PIGF в крови и моче

была статистически значимо ассоциирована с увеличением САД и ДАД в 3 триместре беременности ($p<0,0001$).

Вклад авторов:

Ш. Б. Космуратова, Г. К. Губашева, А. Аманжолқызы, Ш. К. Битемирова – концепция и дизайн исследования.

Ш. Б. Космуратова, Л. К. Аязбаева – сбор и обработка материала.

Г. К. Губашева, Ш. Б. Космуратова, Ш. К. Битемирова – статистическая обработка.

Ш. Б. Космуратова, А. Б. Тусупкалиев, С. С. Искаков, Л. К. Аязбаева – написание текста.

С. С. Искаков, Ш. Б. Космуратова, А. Б. Тусупкалиев, А. Е. Донаева – редактирование.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Muy-Rivera M., Vadachkoria S., Woelk G.B. Maternal Plasma VEGF, sVEGF-R1, and PIGF Concentrations in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Zimbabwean Women. *Physiol. Res.* 2005; 54: 611-622.
2. Carmeliet P., Moons L., Lutun V. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat. Med.* 2001; 7: 575-583.
3. Lutun A., Tjwa M., Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat. Med.* 2002; 8: 831-840.
4. Rakic J.M., Lambert V., Devy L. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 3186-3193.
5. Adini A., Kornaga T., Firoozbakht F. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. *Cancer. Res.* 2002; 62: 2749-2752.
6. Fischer C., Jonckx B., Mazzone M. Anti-PIGF inhibits growth of VEGF(R)- inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell.* 2007; 131: 463-475.
7. Yonekura H., Sakurai S., Liu X. Placenta growth factor and vascular endothelial growth factor B and C expression in microvascular endothelial cells and pericytes. Implication in autocrine and paracrine regulation of angiogenesis. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 35172-35178.
8. Bellik L., Vinci M.C., Filippi S. Intracellular pathways triggered by the selective FLT-1- agonist placental growth factor in vascular smooth muscle cells exposed to hypoxia. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 146: 568-675.
9. Scholz D., Elsaesser H., Sauer A. Bone marrow transplantation abolishes inhibition of arteriogenesis in placenta growth factor (PIGF) -/- mice. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2003; 35: 177-184.
10. Selvaraj S.K., Giri R.K., Perelman N. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood.* 2003; 102: 1515-1524.
11. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nat. Med.* 1995; 1: 27-31.
12. Gordon J.D., Shifren J.L., Foulk R.A. Angiogenesis in the human female reproductive tract. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1995; 50: 688-697.
13. Бурлев В.А., Волков Н. И. Значение факторов роста в патогенезе эндометриоза. *Вестник.* 1999; 1: 51-57.
14. Praff A.W., Georges S., Abou-Bacar A. Toxoplasma gondii regulates ICAM-1 mediated monocyte adhesion to trophoblasts. *Immunol.* 2005; 83 (5): 483-489.
15. Gourvas V., Dalpa V., Konstantinidou A. Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (review). *Mol. Med. Report.* 2012; 6 (1): 23-27.
16. Regnault T.R.H., Galan H.L., Parkeret T.A. et al. Placental development in normal and compromised pregnancies – a review. *Placenta.* 2002; 16: 119-129.
17. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности. *Акушерство и гинекология.* 2006; 5: 11-14.
18. Авруцкая В.В., Орлов В.И., Пономарева А.Ю. Изменения в эндотелиальной системе сосудов беременных при гестозе. *Российский вестник акушерства и гинекологии.* 2007; 1: 4-6.
19. Mandala M., Osol G. Physiological remodelling of the maternal uterine circulation during pregnancy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 110 (1): 12-18.
20. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2007; 3: 129-133.
21. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. *Гестоз: теория и практика.* М.: МЕДпресс-информ; 2008: 272.
22. Herr F., Baal N., Widmer-Teske R. How to study placental vascular development? *Theriology.* 2010; 73: 817-822.
23. 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.
24. Ng Q.J., Han J.Y., Saffari S.E., Yeo G.S., Chern B., Tan K.H. Longitudinal circulating placental growth factor (PIGF) 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.
25. Widmer M., Cuesta C., Khan K.S., Conde-Agudelo A., Carroli G., Fusey S., Karumanchi S.A., Lapaire O., Lumbiganon P., Sequeira E., Zavaleta N., Frusca T., Gülmezoglu A.M., Lindheimer M.D. Accuracy of angiogenic biomarkers at ≤20 weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. *Pregnancy Hypertens.* 2015; 5 (4): 330-338.
26. Savvidou M.D., Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C., Nicolaides K.H. First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia. *BJOG.* 2009; 116 (5): 643-647.

TRANSLITERATION

1. Muy-Rivera M., Vadachkoria S., Woelk G.B. Maternal Plasma VEGF, sVEGF-R1, and PIGF Concentrations in Preeclamptic and Normotensive Pregnant Zimbabwean Women. *Physiol. Res.* 2005; 54: 611-622.
2. Carmeliet P., Moons L., Lutun V. Synergism between vascular endothelial growth factor and

placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat. Med.* 2001; 7: 575-583.

3. Luttun A., Tjwa M., Moons L. et al. Revascularization of ischemic tissues by PIGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat. Med.* 2002; 8: 831-840.

4. Rakic J.M., Lambert V., Devy L. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 3186-3193.

5. Adini A., Kornaga T., Firoozbakht F. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages. *Cancer. Res.* 2002; 62: 2749-2752.

6. Fischer C., Jonckx B., Mazzone M. Anti-PIGF inhibits growth of VEGF(R)- inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell.* 2007; 131: 463-475.

7. Yonekura H., Sakurai S., Liu X. Placenta growth factor and vascular endothelial growth factor B and C expression in microvascular endothelial cells and pericytes. Implication in autocrine and paracrine regulation of angiogenesis. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 35172-35178.

8. Bellik L., Vinci M.C., Filippi S. Intracellular pathways triggered by the selective FLT-1- agonist placental growth factor in vascular smooth muscle cells exposed to hypoxia. *Br. J. Pharmacol.* 2005; 146: 568-675.

9. Scholz D., Elsaesser H., Sauer A. Bone marrow transplantation abolishes inhibition of arteriogenesis in placenta growth factor (PIGF) -/- mice. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2003; 35: 177-184.

10. Selvaraj S.K., Giri R.K., Perelman N. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytochemokines by placenta growth factor. *Blood.* 2003; 102: 1515-1524.

11. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nat. Med.* 1995; 1: 27-31.

12. Gordon J.D., Shifren J.L., Foulk R.A. Angiogenesis in the human female reproductive tract. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1995; 50: 688-697.

13. Burlev V.A., Volkov N. I. Znachenie faktorov rosta v patogeneze jendmetrioza. *Vestnik.* 1999; 1: 51-57.

14. Praff A.W., Georges S., Abou-Bacar A. Toxoplasma gondii regulates ICAM-1 mediated monocyte adhesion to trophoblasts. *Immunol.* 2005; 83 (5): 483-489.

15. Gourvas V., Dalpa V., Konstantinidou A.

Angiogenic factors in placentas from pregnancies complicated by fetal growth restriction (review). *Mol. Med. Report.* 2012; 6 (1): 23-27.

16. Regnault T.R.H., Galan H.L., Parkeret T.A. et al. Placental development in normal and compromised pregnancies – a review. *Placenta.* 2002; 16: 119-129.

17. Klimov V. A. Jendotelij pri fiziologicheskoj beremennosti. *Akusherstvo i ginekologija.* 2006; 5: 11-14.

18. Avruckaja V.V., Orlov V.I., Ponomareva A.Ju. Izmenenija v jendotelial'noj sisteme sosudov beremennyh pri gestoze. *Rossijskij vestnik akusherstva i ginekologii.* 2007; 1: 4-6.

19. Mandala M., Osol G. Physiological remodelling of the maternal uterine circulation during pregnancy. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 110 (1): 12-18.

20. Sokolov D.I. Vaskulogenez i angiogenez v razvitii placenty. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* 2007; 3: 129-133.

21. Ajlamazjan Je.K., Mozgovaja E.V. *Gestoz: teorija i praktika.* M.: MEDpress-inform; 2008: 272.

22. Herr F., Baal N., Widmer-Teske R. How to study placental vascular development? *Theriogenology.* 2010; 73: 817-822.

23. 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.

24. Ng Q.J., Han J.Y., Saffari S.E., Yeo G.S., Chern B., Tan K.H. Longitudinal circulating placental growth factor (PIGF) 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.

25. Widmer M., Cuesta C., Khan K.S., Conde-Agudelo A., Carroli G., Fusey S., Karumanchi S.A., Lapaire O., Lumbiganon P., Sequeira E., Zavaleta N., Frusca T., Gülmezoglu A.M., Lindheimer M.D. Accuracy of angiogenic biomarkers at ≤20 weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study. *Pregnancy Hypertens.* 2015; 5 (4): 330-338.

26. Savvidou M.D., Akolekar R., Zaragoza E., Poon L.C., Nicolaides K.H. First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia. *BJOG.* 2009; 116 (5): 643-647.

Поступила 07.06.2024

Направлена на доработку 30.07.2024

Принята 14.12.2024

Опубликована online 31.03.2025

Sh. B. Kosmuratova^{1*}, L. K. Ayazbaeva², Sh. K. Bitemirova¹, A. B. Tussupkaliyev², S. S. Iskakov¹, G. K. Gubasheva², A. Amanzholkzy², A. E. Donayeva²

STUDYING THE LEVEL AND RELATIONSHIP OF PLACENTAL GROWTH FACTOR IN BLOOD AND URINE DURING PREGNANCY

¹Astana Medical University NP JSC (010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Beibitshilik st., 49 a; e-mail: rektorat@amu.kz)

²West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov Np JSC (030019, Republic of Kazakhstan, Aktobe, Maresheva st. 68; e-mail: info@zkm.kz)

***Sholpan Bisengaliyeva Kosmuratova** – Astana Medical University NP JSC; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Beibitshilik st., 49 a; e-mail: sholpan.arenova.87@mail.ru

Relevance. The physiologic course of pregnancy depends on the proper formation of the placenta, the key element of which is the vascular system. Its development is determined by trophoblast invasion, vasculogenesis and angiogenesis. Placental growth factor (PIGF) is an angiogenic protein that promotes vascular development. Its high level in the placenta is associated with active formation of the vascular network, peaks by week 30, and then gradually decreases thereafter. Despite numerous studies of biologically active substances in early pregnancy, data on the dynamics of angiogenic and antiangiogenic factors throughout gestation are insufficient and contradictory.

Aim. To study the level and relationship of placental growth factor in the blood and urine during pregnancy.

Materials and methods. A cross-sectional study was conducted, which included 304 pregnant women. A general clinical examination was analyzed, the level of systolic and diastolic blood pressure was determined. Blood and urine samples were also taken to determine the level of placental growth factor.

Results and discussion. The average age of the subjects was 27.44±4.99 years. The mean concentration of placental growth factor in the blood of all participants was 35.5 (22.4±51.2) pg/ml, and in urine was 20.8 (13.8±34.6) pg/ml. When assessing the correlation between PIGF concentrations in blood and urine in the first trimester of pregnancy, an average positive correlation of $r=0.62$ (95% CI: 0.54; 0.68, $p<0.0001$) was revealed. Next, we analyzed the dependence of the dynamics of SBP, DBP and proteinuria depending on the concentration of PIGF in the blood and urine of pregnant women: low concentration of PIGF in the blood and urine was significantly associated with an increase in systolic and diastolic blood pressure in the 3rd trimester of pregnancy ($p<0.0001$).

Conclusions. The average concentration of placental growth factor in the blood and urine in the first trimester is 35.5 pg/ml and 20.8 pg/ml, respectively. The level of PIGF in the blood has a moderate positive correlation with the concentration of PIGF in the urine. Low concentrations of PIGF in the blood and urine were statistically significantly associated with the increase in systolic and diastolic blood pressure in the 3rd trimester of pregnancy ($p<0.0001$).

Key words: pregnancy; risk factors; placental growth factor in blood and urine; concentration; placenta

Ш. Б. Космуратова^{1*}, Л. К. Аязбаева², Ш. К. Битемирова¹, А. Б. Тусупкалиев², С. С. Исаков¹, Г. К. Губашева², А. Аманжолқызы², А. Е. Донаева²

ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ ҚАН ЖӘНЕ ЗЕРДЕ ПЛАЦЕНТАЛЫҚ ӨСУ ФАКТОРЫНЫҢ ДЕҢГЕЙІ МЕН БАЙЛАНЫСЫН ЗЕРТТЕУ

¹«Астана медицина университеті» КЕАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49 а; e-mail: rektorat@amu.kz)

²«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КЕАҚ (030019, Қазақстан Республикасы, Ақтөбе қаласы, Маресьева көшесі, 68; e-mail: info@zkm.kz)

***Шолпан Бисенгалиевна Космуратова** – «Астана медицина университеті» КЕАҚ; ; 010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49 а; e-mail: sholpan.arenova.87@mail.ru

Өзектілігі: Жүктіліктің физиологиялық ағымы негізгі элементі тамыр жүйесі болып табылатын плацентаның дұрыс қалыптасуына байланысты болады. Оның дамуы трофобластың инвазиясымен, васкулогенезбен және ангиогенезбен айқындалады. Плаценталық өсу факторы (PIGF) – қан тамырларының дамуына ықпал ететін ангиогенді ақуыз. Оның плацентадағы жоғары деңгейі тамыр желісінің белсенді қалыптасуымен байланысты, 30-аптаға қарай шыңға жетеді, содан кейін біртіндеп азаяды. Жүктіліктің ерте кезеңіндегі биологиялық белсенді заттардың көптеген зерттеулеріне қарамастан, гестация бойындағы ангиогендік және антиангиогендік факторлардың динамикасы туралы деректер жеткіліксіз және олардың деректері бір-біріне қарама-қайшы.

Зерттеудің мақсаты. Жүктілік кезіндегі қан мен зәрдегі плацентарлық өсу факторының деңгейін және өзара байланысын зерттеу.

Материалдар мен әдістер. 304 жүкті әйелді қамтыған көлденең зерттеу жүргізілді. Жалпы клиникалық тексеру жүргізілді, систолалық қан қысымы (СҚҚ) және диастолалық қан қысымы (ДҚҚ) деңгейі анықталды. Плацентаның өсу факторының деңгейін анықтау үшін қан мен зәр үлгілері де алынды.

Нәтижелер және талқылау. Зерттелушілердің орташа жасы $27,44 \pm 4,99$ жасты құрады. Барлық қатысушылардың қанындағы плацентарлық өсу факторының орташа концентрациясы $35,5 (22,4 \pm 51,2)$ пг/мл, зәрде $20,8 (13,8 \pm 34,6)$ пг/мл құрады. Жүктіліктің бірінші триместріндегі қандағы және несептегі PLGF концентрациясы арасындағы корреляцияны бағалау кезінде орташа оң корреляция $r = 0,62$ анықталды (95% CI: 0,54; 0,68, $p < 0,0001$). Әрі қарай жүкті әйелдердің қанындағы және зәріндегі PLGF концентрациясына байланысты СҚҚ, ДҚҚ және протеинурия динамикасының тәуелділігін талдадық: жүктіліктің 3-ші триместрінде қандағы және зәрдегі PLGF концентрациясының төмен болуы СҚҚ және ДҚҚ жоғарылауымен айтарлықтай байланысты болды ($p < 0,0001$).

Қорытындылар. Бірінші триместрде қан мен зәрдегі плацентарлық өсу факторының орташа концентрациясы сәйкесінше $35,5$ пг/мл және $20,8$ пг/мл құрайды. Қандағы PLGF деңгейі зәрдегі PLGF концентрациясымен орташа оң корреляцияға ие. Жүктіліктің 3-ші триместрінде қандағы және зәрдегі PLGF төмен концентрациясы СҚҚ және ДҚҚ жоғарылауымен статистикалық түрде маңызды байланысты болды ($p < 0,0001$).

Кілт сөздер: жүктілік; қауіп факторлары; қан мен зәрдегі плацентарлық өсу факторы; концентрация; плацента