

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.23-30>

УДК: 618.2

## Уровень плацентарного фактора роста в крови и моче в первой половине беременности: поперечное исследование

*М. Куспанова<sup>1</sup>, А. Гайдай<sup>1</sup>, С. Саханова<sup>1</sup>, С. Бермагамбетова<sup>1</sup>, Ж. Амирбекова<sup>2</sup>,  
Г. Оралатаева<sup>3</sup>, А. Тусупкалиев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр», Семей, Республика Казахстан

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Оценка уровня плацентарного фактора роста (PLGF) как в сыворотке крови, так и в моче может быть полезна для оценки референтных значений для разработки экспресс-тест систем для оценки уровня PLGF, ассоциированного с осложнениями беременности.

**Цель исследования** – оценка уровня PLGF в крови и моче в первой половине ( $\leq 20$  недель) беременности у беременных низкого риска и взаимосвязи данных показателей.

**Материалы и методы:** Проведено мультицентровое поперечное исследование с участием 555 женщин низкого риска осложнений в сроке 4-20 недель беременности. Всем исследуемым было проведено общеклиническое обследование, оценка предыдущих событий со здоровьем. Срок беременности был определен по дате последней менструации и по ультразвуковой фетометрии. Концентрации PLGF в крови и моче определены иммуноферментным анализом.

**Результаты:** Концентрации PLGF в крови в первом триместре (4-13 недель) беременности у исследуемых составили 29,8 (17,9-45,6) пг/мл и был выше уровня PLGF в моче 22,7 (13,9-39,4) пг/мл ( $p < 0,001$ ). Во втором триместре беременности не было обнаружено значимых отличий уровней PLGF в крови и моче ( $p=0,207$ ), средняя концентрация которых составила 28,8 (19,1-48,1) пг/мл и 33,7 (19,8-47,4) пг/мл, соответственно.

Оценка корреляционной связи уровней сывороточного и мочевого PLGF выявила умеренную положительную связь ( $r = 0,403$ ) как на протяжении всей первой половины беременности, так и при ранжировании данных на первый ( $r = 0,411$ ) и второй ( $r = 0,406$ ) триместры беременности. Не было обнаружено какой-либо корреляционной связи между сроком беременности и концентрацией сывороточного и мочевого PLGF.

**Заключение:** Средняя концентрация PLGF в крови и моче в первом триместре беременности составляет 29,8 (17,9-45,6) пг/мл и 22,7 (13,9-39,4) пг/мл, соответственно. Во втором триместре беременности концентрация PLGF в крови и моче составила 28,8 (19,1-48,1) пг/мл и 33,7 (19,8-47,4) пг/мл, соответственно. Уровни PLGF в крови и моче в первой половине беременности значительно не изменяют свою концентрацию. Концентрация PLGF в моче имеет умеренную положительную корреляционную связь с концентрацией PLGF в крови.

**Ключевые слова:** беременность, первый триместр, второй триместр, плацентарный фактор роста, PLGF, кровь, моча.

**Для цитирования:** Куспанова М., Гайдай А., Саханова С., Бермагамбетова С., Амирбекова Ж., Оралатаева Г., Тусупкалиев А. Уровень плацентарного фактора роста в крови и моче в первой половине беременности: поперечное исследование // Репрод. Мед. — 2023. — №4(57). — С. 25-34. <https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.23-30>

## Placental growth factor level in blood and urine in the first half of pregnancy: cross-sectional study

*M. Kuspanova<sup>1</sup>, A. Gaiday<sup>1</sup>, S. Sakhanova<sup>1</sup>, S. Bermagambetova, Zh. Amirbekova<sup>2</sup>,  
G. Oralatayeva<sup>3</sup>, A. Tussupkaliyev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>«West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Medical University of Karaganda» NSJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>«Regional Perinatal Center» SCE on REM, Semey, the Republic of Kazakhstan

### ABSTRACT

**Relevance:** Assessment of the level of placental growth factor (PLGF) both in blood serum and in urine can be useful for evaluating reference values for developing rapid test systems for assessing the level of PLGF associated with pregnancy complications.

**The study aimed to** assess levels of placental growth factor (PLGF) in blood and urine in the first half ( $\leq 20$  weeks) of pregnancy in low-risk pregnant women and the relationship between these indicators.

**Materials and Methods:** a multicenter cross-sectional study was conducted. The study included 555 women at low risk of complications at 4-20 weeks of pregnancy. All the subjects underwent a general clinical examination assessment of previous health events. The gestation period was determined by the date of the last menstruation and by ultrasound fetometry. PLGF concentrations in blood and urine were determined by enzyme immunoassay.

**Results:** Concentrations of PLGF in the blood in the first trimester (4-13 weeks) of pregnancy in the subjects amounted to 29.8 (17.9-45.6) pg/ml and was higher than the level of PLGF in urine 22.7 (13.9-39.4) pg/ml ( $p < 0.001$ ). In the second trimester of pregnancy, there were no significant differences in the levels of PLGF in blood and urine ( $p=0.207$ ), the average concentration of which was 28.8 (19.1-48.1) pg/ml

and 33.7 (19.8-47.4) pg/ml, respectively. Evaluating the correlation between serum and urinary PLGF levels revealed a moderate positive relationship ( $r = 0.403$ ) throughout the entire first half of pregnancy and when ranking data for the first ( $r = 0.411$ ) and second ( $r = 0.406$ ) trimesters of pregnancy. No correlation was found between the gestation period and the concentration of serum and urinary PLGF.

**Conclusion:** The average concentration of PLGF in blood and urine in the first trimester of pregnancy is 29.8 (17.9-45.6) pg/ml and 22.7 (13.9-39.4) pg/ml, respectively. In the second trimester of pregnancy, the concentration of PLGF in blood and urine was 28.8 (19.1-48.1) pg/ml and 33.7 (19.8-47.4) pg/ml, respectively. In the first half of pregnancy, PLGF levels in blood and urine do not significantly change their concentration. The concentration of PLGF in urine has a moderate positive correlation with the concentration of PLGF in the blood.

**Keywords:** pregnancy, first trimester, second trimester, placental growth factor, PLGF, blood, urine.

**How to cite:** Kusanova M, Gaiday A, Sakhanova S, Bermagambetova S, Amirbekova Zh, Oralatayeva G, Tussupkaliyev A. Placental growth factor level in blood and urine in the first half of pregnancy: cross-sectional study. *Reprod. Med.* 2023;(4):25-34.

<https://doi.org/10.37800/RM.4.2023.23-30>

## Жүктіліктің бірінші жартысындағы қан мен зәрдегі плацентарлы өсу факторының деңгейі: көлденең зерттеу

М.Кусанова<sup>1</sup>, А.Гайдай<sup>1</sup>, С.Саханова<sup>1</sup>, С.Бермагамбетова<sup>1</sup>, Ж.Амирбекова<sup>2</sup>,  
Г.Оралатаева<sup>3</sup>, А.Тусупкалиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Облыстық перинаталдық орталық» ШЖҚ МКК, Семей, Қазақстан Республикасы

### АНДАТПА

**Өзектілігі:** Қан сарысуындағы да, зәрдегі де плацентарлы өсу факторының (PLGF) деңгейін бағалау, жүктіліктің асқынуымен байланысты PLGF деңгейін, экспресс-тест жүйелерін әзірлеуге арналған анықтамалық мәндерді бағалау үшін пайдалы болуы мүмкін.

**Зерттеудің мақсаты** – қауіптілігі төмен жүкті әйелдерде жүктіліктің бірінші жартысында ( $\leq 20$  апта) қан мен зәрдегі PLGF деңгейін және осы көрсеткіштер арасындағы байланысты бағалау.

**Материалдар мен әдістері:** Көпорталықты көлденең зерттеу жүргізілді. Зерттеуге жүктіліктің 4 және 20 апталары арасында асқыну қаупі төмен 555 әйел қатысты. Барлық зерттелушілер жалпы клиникалық тексеруден және бұрынғы денсаулық оқиғаларын бағалаудан өтті. Жүктілік мерзімі соңғы етеккір күнімен және ультрадыбыстық фетометриямен анықталды. Қандағы және зәрдегі PLGF концентрациясы иммундық ферментті талдау арқылы анықталды.

**Нәтижелері:** Зерттелетін адамдарда жүктіліктің бірінші триместрінде (4-13 апта) қандағы PLGF концентрациясы 29,8 (17,9-45,6) пг/мл құрады және несептегі PLGF деңгейінен 22,7 (13,9-39,4) пг/мл ( $p < 0,001$ ) жоғары болды. Жүктіліктің екінші триместрінде қандағы және зәрдегі PLGF деңгейінде айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ ( $p = 0,207$ ), оның орташа концентрациясы 28,8 (19,1-48,1) пг/мл және 33,7 (19,8-47,4) пг/мл-ді құрады.

Қан сарысуы мен зәрдегі PLGF деңгейлері арасындағы корреляциялық байланысты бағалау жүктіліктің бүкіл бірінші жартысы ішінде, сондай-ақ жүктіліктің бірінші ( $r = 0,411$ ) және екінші ( $r = 0,406$ ) триместріндегі деректерді саралау кезінде орташа оң қатынасты ( $r = 0,403$ ) анықтады. Жүктілік мерзімі мен қан сарысуындағы және несептегі PLGF концентрациясы арасында корреляциялық байланыс табылған жоқ.

**Қорытынды:** Жүктіліктің бірінші триместрінде қандағы және несептегі PLGF орташа концентрациясы сәйкесінше 29,8 (17,9-45,6) пг/мл және 22,7 (13,9-39,4) пг/мл құрайды. Жүктіліктің екінші триместрінде қандағы және несептегі PLGF концентрациясы сәйкесінше 28,8 (19,1-48,1) пг/мл және 33,7 (19,8-47,4) пг/мл құрады. Қан мен зәрдегі PLGF деңгейі жүктіліктің бірінші жартысында өзінің концентрациясын айтарлықтай өзгертпейді. Зәрдегі PLGF концентрациясы қандағы PLGF концентрациясымен орташа оң мәнді корреляциялық байланысқа ие.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, бірінші триместр, екінші триместр, плацентарлық өсу факторы, PLGF, қан, зәр.

**Введение:** Плацентарный фактор роста (PLGF) является представителем семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и преимущественно экспрессируется в плаценте и в невысоких концентрациях в сердце, легких, щитовидной железе, печени, скелетных мышцах и костях [1]. Ген PLGF человека расположен в хромосоме 14q14 [2] и кодирует 4 изоформы, благодаря альтернативному сплайсингу [3]. Белок секретируется в виде гликозилированного гомодимера, а PLGF-1 и -3 представляют собой диффундирующие изоформы, тогда как PLGF-2 и PLGF-4

имеют гепарин-связывающие домены [2]. Эти изоформы различаются размером, аффинностью связывания гепарина, связыванием с рецептором VEGF и характером тканевой экспрессии. PLGF связывается с рецепторами фактора роста эндотелия сосудов-1 (VEGFR-1) или fms-связанной тирозинкиназой-1 (Flt-1) и его растворимым вариантом растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1). Он также связывается с рецепторами нейропилина-1 (NP-1) и -2 (NP-2), присутствующими в нейронах [4].

Ангиогенез является жизненно важным процессом эмбрионального развития, который регулируется сложным взаимодействием множества факторов, включая семейство VEGF. [5, 6]. Новые кровеносные сосуды образуются путем ремоделирования существующей сосудистой сети с прорастанием новых ветвей с последующим неветвящимся ангиогенезом – удлинением и расширением [1, 7]. Трофобласты экспрессируют и сами регулируются специфическими ангиогенными факторами. В частности, было установлено, что VEGF и PLGF играют важную роль в стимулировании неоваскуляризации, в то время как sFlt-1 действует как ингибирующий фактор [8, 9]. VEGF необходим для развития сосудов плаценты, влияя на пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и проницаемость сосудов, а PLGF, в большей степени экспрессируется в плаценте и действует путем усиления действия VEGF. В тоже время sFlt-1 играет важную роль в регуляции ангиогенного гомеостаза во время беременности, путем антиангиогенного действия. Нарушение баланса между про- и антиангиогенными факторами (соотношение sFlt-1/PLGF) приводит к общему антиангиогенному состоянию и благоприятствует развитию плацентарной дисфункции [10]. В свою очередь, плацентарная дисфункция вовлечена в целый ряд акушерских состояний в первой и второй половинах беременности, включая преэклампсию, задержку внутриутробного развития плода, отслойку плаценты [11], выкидыши [12], HELLP-синдрома [13]. Концентрация PLGF увеличивается примерно до 20 пг/мл в первом триместре беременности, достигая своего максимума около 500 пг/мл в сроке 30 недель [14], в то время как физиологические концентрации вне беременности находятся на уровне около 5 пг/мл [15]. Несмотря на большое количество данных о взаимосвязи PLGF с неблагоприятными исходами беременности, на сегодняшний день оценка уровня PLGF в сыворотке крови может быть затруднительна в странах с ограниченными ресурсами или в отдаленных от специальных лабораторий районах. Было также отмечено, что в азиатской популяции (Южная и Восточная Азия) уровень PLGF в сыворотке крови может отличаться от европейской популяции [16]. В то же время, на сегодняшний день нет сведений об уровнях PLGF в крови и моче беременных низкого риска в Центральной Азии, включая Республику Казахстан. Оценка уровня PLGF в первом триместре беременности как в сыворотке крови, так и в моче может быть полезна для дополнения сведений по популяции Центральной Азии, в том числе Казахстана, и оценки референтных значений для разработки систем экспресс-тестов и оценки уровня PLGF, ассоциированного с осложнениями беременности. В нашем предыдущем исследовании, посвященном оценке PLGF в крови и моче в первом триместре беременности, имелись некоторые ограничения, связанные с небольшим количеством исследуемых беременных, ограничением сроков первым триместром беременности и диапазоном сроков беременности 10-14 недель [17].

**Цель исследования** – оценка уровня плацентарного фактора роста (PLGF) в крови и моче в первой половине ( $\leq 20$  недель) беременности у беременных низкого риска и взаимосвязи данных показателей.

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

**Материалы и методы:** Исследование проведено с марта 2018г по август 2023 года в рамках научного проекта «Плацентарный фактор роста-1 как скрининг преэклампсии», финансируемого Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова, одобренного Локальным этическим комитетом Протокол №20 от 11.09.2017г. и научно-технического проекта

«Прогнозирование преэклампсии на основе концентраций PLGF и sFlt-1 в моче: многоцентровое когортное исследование», финансируемого Министерством науки и образования Республики Казахстан, ИРН AP14869445, одобрено Локальной комиссией по биоэтике Протокол №3 от 25.03.2022г. Дизайн исследования представлен мультицентровым поперечным исследованием. Соблюдение этических норм в исследовании обеспечено 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.

#### *Отбор участников исследования*

В исследование были включены беременные в сроке от 4 до 20 недель беременности, которые были отобраны методом простой случайной выборки с использованием генерации случайных чисел, с исключением беременных с общепринятыми критериями высокого риска осложнений [18]. Критерии включения предполагали исследование на беременных возрастом от 18 до 40 лет, с одноплодной беременностью, беременность которых закончилась рождением живого ребенка в сроке  $\geq 37$  недель.

#### *Оценка клинических данных*

Всем исследуемым было проведено общеклиническое обследование (клиническая оценка состояний органов и систем) согласно общепринятым стандартам Республики Казахстан и рекомендациям ВОЗ по оценке и обследованию беременных в первом и втором триместрах 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. Срок беременности был определен: по дате последней менструации по правилу Naegele [19] или по данным трансвагинального или трансабдоминального ультразвукового сканирования на аппарате Mindray DC N6 (Mindray, КНР) конвексным датчиком C5-Z с диапазоном центральной частоты 2,5/3,1 МГц, и сопоставлением результатов с табличными значениями [20]. При разнице между данными в сроке беременности по дате последней менструации и ультразвуковой фетометрии более 5 дней, срок беременности принимался по данным ультразвуковой фетометрии.

#### *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  $-20^{\circ}\text{C}$  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 дан-

ным оптической плотности с использованием метода стандартной кривой в соответствии с ранее опубликованным протоколом [21].

*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., США). Для количественных данных вид распределения определен тестом Шапиро-Уилка. 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-теста Манна-Уитни, для более двух независимых групп использован тест Краскела-Уоллиса с оценкой межгрупповой статистической значимости с помощью критерия наименьшей значимой разницы Фишера (LSD). Для зависимых переменных двух групп использован тест Вилкоксона. Оценка корреляционной связи двух количественных переменных с распределением, отличным от нормального проведена с помощью теста ранговой корреляции Спирмена. Статистическая значимость для всех тестов была принята на уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты:** Всего в исследование было включено 555 беременных диапазон срока беременности которых находился в пределах 4-20 недель (28-146 дней). Средний возраст исследуемых составил 29,0 (24,0-34,0) лет, индекс массы тела (ИМТ) 22,7 (20,9-25,4) кг/м<sup>2</sup>, возраст наступления менархе 13,0 (13,0-14,0) лет, количество предыдущих родов 1,0 (0-3,0). При ранжировании исследуемых на

подгруппы в зависимости от срока беременности не выявлено статистических различий по возрасту, социальному статусу, ИМТ, количеству предыдущих родов и спонтанных аборт (p>0,05).

Средняя концентрация PLGF в крови в первом триместре беременности составила 29,8 (17,9-45,6) пг/мл и была статистически значимо выше концентраций PLGF в моче 22,7 (13,9-39,4) пг/мл ( $p < 0,0001$ ). Во втором триместре беременности концентрации PLGF в крови и моче составили 28,8 (19,1-48,1) пг/мл и 33,7 (19,8-47,4) пг/мл соответственно и не отмечалось значимой разницы ( $p=0,207$ ). В целом между первым и вторым триместрами беременности не отмечалось статистической разницы в концентрациях сывороточного PLGF в крови между первым и вторым триместрами беременности ( $p=0,836$ ), однако концентрация PLGF в моче во втором триместре беременности была статистически выше на 48,5% в сравнении с первым триместром ( $p=0,006$ ).

При анализе концентраций PLGF в крови по срокам беременности (недели) отмечалось статистически значимое их увеличение с 10 до 14 недель по сравнению с исходными концентрациями в сроках 4-9 недель ( $p < 0,05$ ), и с 18 по 20 неделю беременности ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями первого триместра беременности Рисунок 1. Стоит отметить снижение концентраций PLGF в крови на 35,4% с 14 по 17 неделю беременности по сравнению с показателями первого триместра беременности ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1).

Динамика изменений концентраций PLGF в моче в разные сроки беременности в целом имеет стабильный

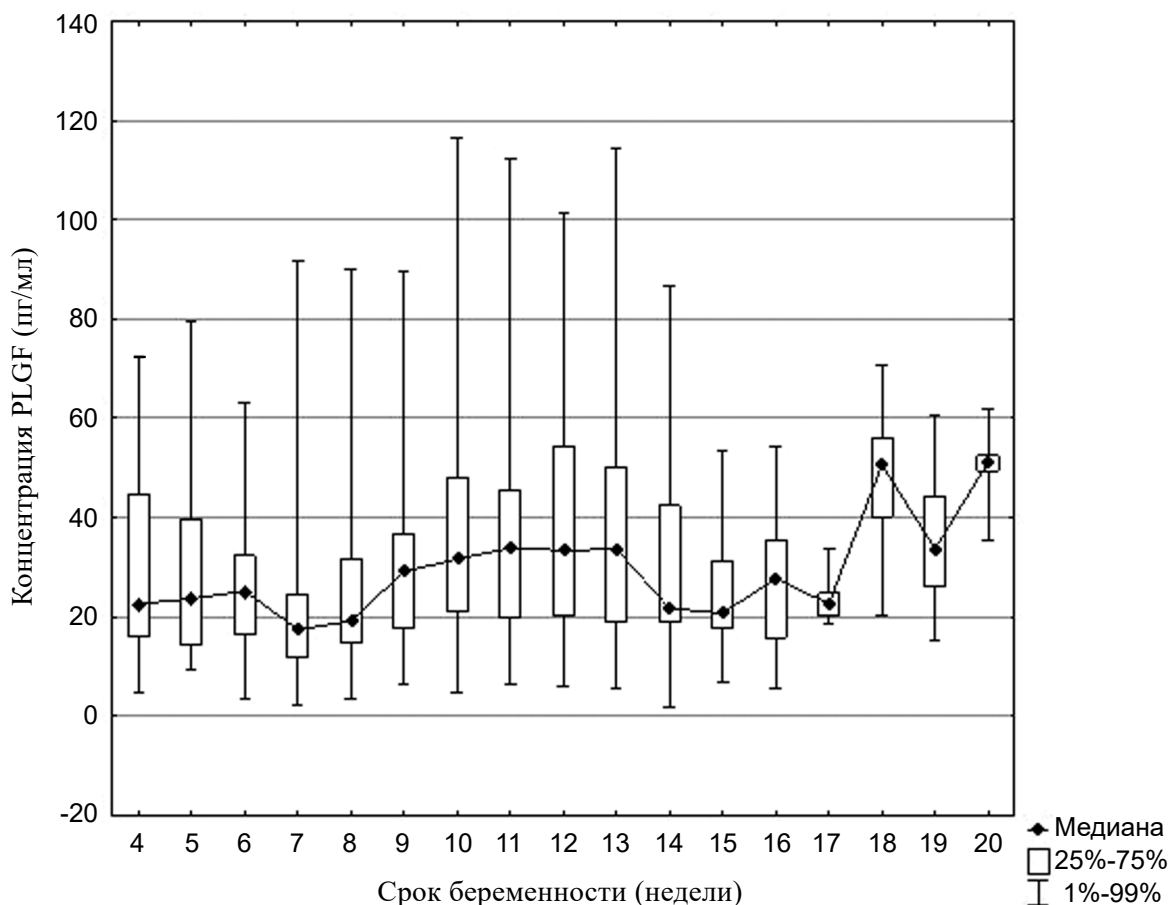


Рисунок 1 – Концентрации PLGF в крови в зависимости от срока беременности  
Figure 1 – PLGF concentrations in the blood by week of pregnancy

характер и только к концу первой половины беременности, в 19 и 20 недель, отмечались более высокие показатели ( $p > 0,05$ ). Несмотря на пики снижения концентраций в 7, 11 и 17 недель (рисунок 2), последние также не имели статистически значимых отличий ( $p > 0,05$ ).

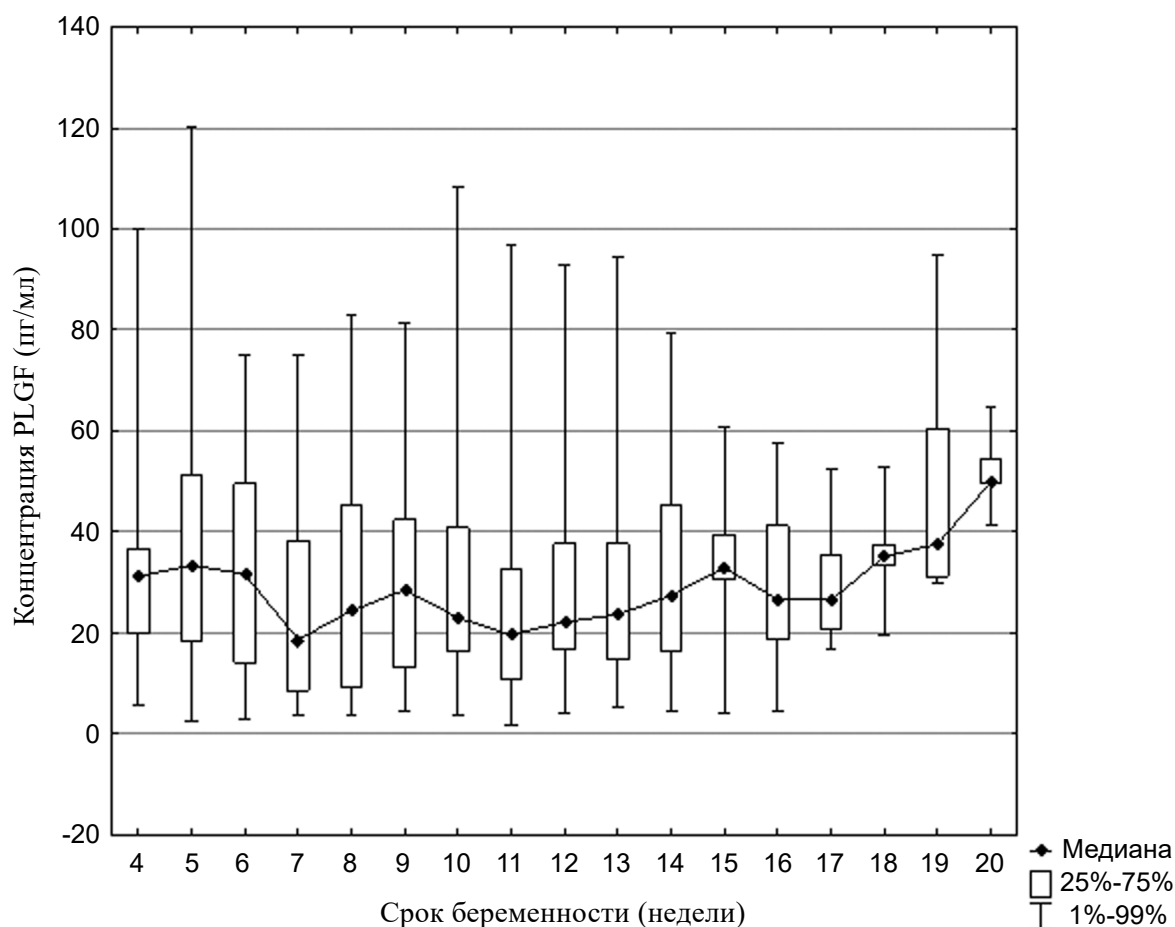


Рисунок 2 – Концентрации PLGF в моче в зависимости от срока беременности

Figure 2 – Concentrations of PLGF in the urine by week of pregnancy

При сравнении концентраций PLGF в крови и моче, в изучаемых сроках беременности, не было найдено статистически значимых различий в диапазоне сроков беременности 4-9 и 15-20 недель ( $p > 0,05$ ), а в сроках 10-14 недель концентрации PLGF в моче были значимо, в среднем на 33%, ниже в сравнении с сывороточным PLGF.

Оценка корреляционной связи уровней сывороточного и мочевого PLGF выявила умеренную положительную связь  $r = 0,403$ ,  $p < 0,05$  на как протяжении всей первой половине беременности, так и при ранжировании данных на первый  $r = 0,411$  и второй  $r = 0,406$  триместры беременности. Мы не обнаружили какой-либо корреляционной связи между сроком беременности и концентрацией сывороточного и мочевого PLGF.

**Обсуждение:** Как известно из современных исследований, PLGF используется как маркер прогнозирования преэклампсии [22, 23], недостаточного роста плода [24], самопроизвольного прерывания беременности [12], однако все еще остается открытым вопрос о роли мочевого PLGF в прогнозировании осложнений беременности.

В нашем предыдущем исследовании на беременных низкого риска, мы обнаружили, что концентрации PLGF в крови были 35,45 (22,4 - 51,1) пг/мл и 20,75 (13,79

- 34,75) пг/мл в моче [17], однако исследование было ограничено сроками беременности 10-14 недель. В настоящем исследовании были расширены сведения о концентрациях PLGF в первом триместре беременности (4-14 недель), при этом PLGF составил 29,8 (17,9-45,6) пг/мл в крови и 22,7 (13,9-39,4) пг/мл в моче. Только в одном исследовании, проведенном на казахской популяции Мейрамовой с соавт. в 2018 г., средняя концентрация сывороточного PLGF была 16,25 (12,2-54,5) пг/мл [25]. В исследовании J. Zhang с соавт. 2019 г. на азиатской популяции, уровень медианы PLGF в первом триместре беременности при несложной беременности были 43,61 (30,71–58,18) пг/мл [26], что также отличает результаты настоящего исследования. Более близкие к настоящему исследованию значения получены в исследовании Q.J. Ng с соавт. 2019 года на китайской популяции, в котором медиана PLGF крови в первом триместре беременности была 33,51 (25,02–46,37) пг/мл, во втором триместре беременности 33,51 (25,02–46,37) [27]. В исследовании C. Saffer с соавт. 2013 г были выявлены более низкие концентрации сывороточного PLGF 21,7 (147-324) пг/мл [28]. В мультицентровом исследовании M. Widmer с соавт. 2015 года [27] авторы указывают на уровень сывороточного PLGF в сроке <20

недель беременности 84,6 (35,4-167,8) пг/мл, что также значительно отличает показатели, полученные в настоящем исследовании.

Уровень PLGF в моче является менее изученным показателем во время беременности. В мультицентровом исследовании M. Widmer с соавт. медиана PLGF в моче в сроках беременности 10-14 недель составила 26,2 (7,3-52,7) пг/мл [29], а в исследовании M.D. Savvidou с соавт. 2009 года уровень PLGF в моче был 11,8 (5,5–29,8) пг/мл [30]. Стоит отметить, что указанные исследования были проведены на беременных высокого и низкого риска и включали как азиатскую, так и европейскую популяции. В настоящем исследовании концентрации мочевого PLGF в первом триместре беременности составили 22,7 (13,9-39,4) пг/мл и были близки к результатам M. Widmer с соавт. [29].

Несмотря на статистические различия уровней PLGF в крови и моче, на протяжении первой половины беременности, где уровень PLGF в моче был значимо ниже, была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между данными показателями  $r=0,403$ , что говорит о зависимости концентрации PLGF в моче от концентрации PLGF в крови, причем значимая корреляционная связь сохраняется при ранжировании данных на первый и второй триместры беременности. В исследовании M. Hebert-Schuster с соавт. 2018 года на беременных с ПЭ была выявлена значимая положительная корреляционная связь между уровнями концентрации PLGF в крови и моче  $r=0,983$ ,  $p < 0,0001$  [31]. В тоже время, 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 соответствующем диапазоне гестационного возраста с 10 до 14 недель.

Из полученных данных настоящего исследования, а также результатов предыдущих исследований следует, что концентрации сывороточного и мочевого PLGF не однородны и на данный момент невозможно сделать однозначный вывод о референсных значениях. Неоднородность данных возможно связана с популяционными особенностями, а также с методологией исследований. Необходимы дальнейшие крупные исследования концентраций сывороточного и мочевого PLGF с учетом популяционной принадлежности.

Настоящее исследование имеет следующие ограничения: исследование в большей степени проведено на казахской популяции Актюбинской области, что не дает полного отражения концентраций PLGF в крови и моче для беременных низкого риска Республики Казахстан; исследование проведено на беременных низкого перинатального риска, что все еще оставляет открытым вопрос о концентрации PLGF в крови и моче при высоком перинатальном риске, в особенности патологии органов и систем, участвующих в метаболизме PLGF; нами не оценивалась скорость клубочковой фильтрации исследуемых, что может влиять на риски смещения результатов концентраций мочевого PLGF.

**Заключение:** Средняя концентрация PLGF в крови и моче в первом триместре беременности составляет 29,8 (17,9-45,6) пг/мл и 22,7 (13,9-39,4) пг/мл соответственно. Во втором триместре беременности концентрация PLGF в крови и моче составила 28,8 (19,1-48,1) пг/мл и 33,7 (19,8-47,4) пг/мл соответственно. Уровни PLGF в крови и моче в первой половине беременности значимо не изменяют свою концентрацию. Концентрация PLGF в моче имеет умеренную положительную корреляционную связь с концентрацией PLGF в крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chau K., Hennessy A., Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia // *J. Hum. Hypertens.* – 2017. – Vol. 31(12). – P. 782-786. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.61>
2. Newell L.F., Holtan S.G. Placental growth factor: What hematologists need to know // *Blood Rev.* – 2017. – Vol. 31(1). – P. 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.08.004>
3. Maglione D., Guerriero V., Viglietto G., Ferraro M.G., Aprelikova O., Alitalo K., Del Vecchio S., Lei K.J., Chou J.Y., Persico M.G. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14 // *Oncogene.* – 1993. – Vol. 8(4). – P. 925-931. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7681160/>
4. Arad A., Nammouz S., Nov Y., Ohel G., Bejar J., Vadasz Z. The Expression of Neuropilin-1 in Human Placentas From Normal and Preeclamptic Pregnancies // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2017. – Vol. 36(1). – P. 42-49. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000283>
5. Jauniaux E., Hempstock J., Greenwood N., Burton G.J. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 162(1). – P. 115-125. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63803-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63803-5)
6. Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Мухаммад И., Усеева М.С., Шарафутдинова К.Н., Бисембаев Т.Б. Плацента как важный компонент медико-биологической системы «мать-плацента-плод»: обзор литературы // *Репродуктивная медицина.* – 2023. – №3(56). – С. 72-79. [Tusupbekova M.M., Stabaeva L.M., Muhammad I., Useeva M.S., Sharafutdinova K.N., Bisembaev T.B. Placenta kak vazhnyj komponent mediko-biologicheskoy sistemy «mat'-placenta-plod»: obzor literatury // *Reproduktivnaja medicina.* – 2023. – №3(56). – S. 72-79. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.72-79>
7. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Шукирбаева А.С., Кубесова М.О., Зият Л., Сапаралиева А.М., Исина Г.М. Состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток после применения ВРТ // *Репродуктивная медицина.* – 2020. – №1(42). – 1-3. [Issenova S.Sh., Bodykov G.Zh., Shukirbaeva A.S., Kubesova M.O., Zijat L., Saparaliev A.M., Isina G.M. Sostojanie fetoplacentalnogo kompleksa u pacientok posle primeneniya VRT // *Reproduktivnaja medicina.* – 2020. – №1(42). – 1-3. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/rm2020-1-3>
8. Ahmed A., Perkins J. Angiogenesis and intrauterine growth restriction // *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14(6). – P. 981-998. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0139>
9. Wa Law L., Sahota D.S., Chan L.W., Chen M., Lau T.K., Leung T.Y. Serum placental growth factor and fms-like tyrosine kinase 1 during first trimester in Chinese women with pre-eclampsia—a case-control study // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2011. – Vol.24(6). – P. 808-811. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.531309>

10. Stepan H., Hund M., Andrzejczak T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 75(4). – P. 918-926. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>
11. Friedman A.M., Cleary K.L. Prediction and prevention of ischemic placental disease // *Semin. Perinatol.* – 2014. – Vol. 38(3). – P. 177-182. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.002>
12. Pillai R.N., Konje J.C., Tincello D.G., Potdar N. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. – 2016. – Vol.22(2). – P. 228-239. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv054>
13. 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. – Vol. 243. – P. 93-96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.021>
14. Verlohren S., Herraiz I., Lapaire O., Schlembach D., Zeisler H., Calda P., Sabria J., Markfeld-Erol F., Galindo A., Schoofs K. 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. – Vol. 63(2). – P. 346-352. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787>
15. Thomas-Schoemann A., Blanchet B., Boudou-Rouquette P., Golmard J.L., Noe G., Chenevier-Gobeaux C., Lebbe C., Pages C., Durand J.P., Alexandre J. Soluble VEGFR-1: a new biomarker of sorafenib-related hypertension (i.e., sorafenib-related is the compound adjective?) // *J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 55(4). – P. 478-479. <https://doi.org/10.1002/jcph.429>
16. Chaemsaitong P., Sahota D., Pooh R.K., Zheng M., Ma R., Chaiyasit N., Koide K, Shaw S.W., Seshadri S., Choolani M. First-trimester pre-eclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 56(2). – P. 206-214. <https://doi.org/10.1002/uog.21905>
17. 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 Kaz. Med. J.* – 2020. – №2 (62). – С. 185-191 [Tusupkaliyev A., Gajday A., Bermagambetova S., Zhumagulova S., Arenova Sh., Kaldygulova L., Dinets A. Koncentraciya placentarnogo faktora rosta v krvi i moche u beremennykh nizkogo riska kazahskoy populjatsii v pervom trimestre beremennosti: poperechnoe issledovanie // *West Kaz. Med. J.* – 2020. – №2 (62). – S. 185-191 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/kontsentratsiya-platsentarnogo-faktora-rosta-v-krovi-i-moche-u-beremennyh-nizkogo-riska-kazahskoy-populyatsii-v-pervom-trimestre>
18. Holness N. High-Risk Pregnancy // *Nurs. Clin. North Am.* – 2018. – Vol. 53(2). – P. 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.010>
19. Lawson G.W. Naegele's rule and the length of pregnancy – A review // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2021. – Vol.61(2). – P. 177-182. <https://doi.org/10.1111/ajo.13253>
20. Mei J.Y., Afshar Y., Platt L.D. First-Trimester Ultrasound // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2019. – Vol. 46(4). – P. 829-852. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.07.011>
21. Dinets A., Pernemalm M., Kjellin H., Sviatoha V., Sofiadis A., Juhlin C.C., 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. – Vol. 10(5). – P. e0126472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126472>
22. Lim S., Li W., Kemper J., Nguyen A., Mol B.W., Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 137(1). – P. 72-81. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004149>
23. Agrawal S., Shinar S., Cerdeira A.S., Redman C., Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74(5). – P. 1124-1135. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360>
24. Chen W., Wei Q., Liang Q., Song S., Li J. Diagnostic capacity of sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis // *Placenta*. – 2022. – Vol. 127. – P. 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.020>
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 Med. News*. – 2018. – Vol. 279. – P. 29-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035718/>
26. 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. – Vol.19(1). – P. 304. <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2455-8>
27. Ng Q.J., Han J.Y., Saffari S.E., Yeo G.S., Chern B., Tan K.H. 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. – Vol. 9(5). – P. e028321. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028321>
28. Saffer C., Olson G., Boggess K.A., Beyerlein R., Eubank C., Sibai B.M., Group N.S. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia // *Pregnancy Hypertens.* – 2013. – Vol. 3(2). – P. 124-132. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.01.004>
29. 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 ≤20weeks' gestation in predicting the risk of pre-eclampsia: A WHO multicentre study // *Pregnancy Hypertens.* – 2015. – Vol. 5(4). – P. 330-338. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2015.09.004>
30. 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. – Vol. 116(5). – P. 643-647. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.02074.x>
31. 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. – Vol. 12. – P. 82-83. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.03.011>

## REFERENCES

1. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017;31(12):782-786. <https://doi.org/10.1038/jhh.2017.61>
2. Newell LF, Holtan SG. Placental growth factor: What hematologists need to know? *Blood Rev*. 2017;31(1):57-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.08.004>
3. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Ferraro MG, Aprelikova O, Alitalo K, Del Vecchio S, Lei KJ, Chou JY, Persico MG. Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene on chromosome 14. *Oncogene*. 1993;8(4):925-931. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7681160/>
4. Arad A, Nammouz S, Nov Y, Ohel G, Bejar J, Vadasz Z. The Expression of Neuropilin-1 in Human Placentas from Normal and Pre-eclamptic Pregnancies. *Int J Gynecol Pathol*. 2017;36(1):42-49. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000283>
5. Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies. *Am J Pathol*. 2003;162(1):115-125. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63803-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63803-5)
6. Тусупбекова М.М., Стабаева Л.М., Мухаммад И., Усева М.С., Шарафутдинова К.Н., Бисембаев Т.Б. Плацента как важный компонент медико-биологической системы «мать-плацента-плод»: обзор литературы. *Penpod. Med*. 2023;3(56):72-79. Tusupbekova MM, Stabaeva LM, Mukhammad I, Useeva MS, Sharafutdinova KN, Bisembaev TB. The placenta as an important component of the medical and biological system "mother-placenta-fetus": a review of the literature. *Reprod. Med*. 2023;3(56):72-79. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/RM.3.2023.72-79>
7. Исенова С.Ш., Бодыков Г.Ж., Шукирбаева А.С., Кубесова М.О., Зият Л., Сапаралиева А.М., Исина Г.М. Состояние фетоплацентарного комплекса у пациенток после применения ВРТ. *Penpod. Med*. 2020;1(42):1-3. Isenova SSh, Bodykov GZh, Shukirbaeva AS, Kubesova MO, Zijat L, Saparaliev AM, Isina GM. The state of the fetoplacental complex in patients after ART. *Reprod. Med*. 2020;1(42):1-3. (In Russ.). <https://doi.org/10.37800/rm2020-1-3>
8. Ahmed A., Perkins J. Angiogenesis and intrauterine growth restriction. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(6):981-998. <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0139>
9. Wa Law L, Sahota DS, Chan LW, Chen M, Lau TK, Leung TY. Serum placental growth factor and fms-like tyrosine kinase 1 during first trimester in Chinese women with pre-eclampsia--a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(6):808-811. <https://doi.org/10.3109/14767058.2010.531309>
10. Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining Biomarkers to Predict Pregnancy Complications and Redefine Preeclampsia: The Angiogenic-Placental Syndrome. *Hypertension*. 2020;75(4):918-926. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13763>
11. Friedman AM., Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014;38(3):177-182. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.002>
12. Pillai RN, Konje JC, Tincello DG, Potdar N. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Hum Reprod Upd*. 2016;22(2):228-239. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv054>
13. 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>
14. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K. 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>
15. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Boudou-Rouquette P, Golmard JL, Noe G, Chenevier-Gobeaux C, Lebbe C, Pages C, Durand JP, Alexandre J. 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>
16. Chaemsaitong P, Sahota D, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, Koide K, Shaw SW, Seshadri S, Choolani M. First-trimester preeclampsia biomarker profiles in Asian population: multicenter cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):206-214. <https://doi.org/10.1002/uog.21905>
17. 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 Kaz Med J*. 2020;2(62):185-191. Tusupkaliyev A, Gajday A, Bermagambetova S, Zhumagulova S, Arenova Sh, Kaldygulova L, Dinets A. Concentration of placental growth factor in blood and urine in low-risk pregnant women of the Kazakh population in the first trimester of pregnancy: a cross-sectional study. *West Kaz Med J*. 2020;2(62):185-191. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/kontsentratsiya-platsentarnogo-faktora-rosta-v-krovi-i-moche-u-beremennyh-nizkogo-riska-kazahskoy-populyatsii-v-pervom-trimestre>
18. Holness N. High-Risk Pregnancy. *Nurs Clin North Am*. 2018. – Vol. 53(2). – P. 241-251. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.010>
19. Lawson GW. Naegle's rule and the length of pregnancy – A review. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*. 2021;61(2):177-182. <https://doi.org/10.1111/ajo.13253>
20. 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>
21. 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>
22. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021;137(1):72-81. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004149>
23. Agrawal S, Shinar S, Cerdeira AS, Redman C, Vatish M. Predictive Performance of PlGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2019;74(5):1124-1135. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360>



24. Chen W, Wei Q, Liang Q, Song S, Li J. Diagnostic capacity of sFlt-1/PlGF ratio in fetal growth restriction: A systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2022;127:37-42.  
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.020>
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 Med News*. 2018;279:29-33.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30035718/>
26. 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>
27. Ng QJ, Han JY, Saffari SE, Yeo GS, Chern B, 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>
28. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM, Group NS. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2013;3(2):124-132.  
<https://doi.org/10.1016/j.preghy.2013.01.004>
29. 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, Gülmezoglu AM, Lindheimer MD. Accuracy of angiogenic biomarkers at  $\leq 20$  weeks' 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>
30. 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>
31. 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>

#### Данные авторов:

**Куспанова М.** – докторант, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: [dr\\_kuspanova@mail.ru](mailto:dr_kuspanova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6586-721X>

**Гайдай А. (корреспондирующий автор)** – PhD, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: [a.gaiday@mail.ru](mailto:a.gaiday@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-8737>

**Саханова С.** – д.м.н., руководитель научно-практического центра, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: [ssk1968@mail.ru](mailto:ssk1968@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9786-6326>

**Бермагамбетова С.** – к.м.н., руководитель кафедры гигиенических дисциплин с профессиональными болезнями, НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: [b.saule74@mail.ru](mailto:b.saule74@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5018-0498>

**Амирбекова Ж.** – PhD, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел.: +7 (7212) 50-39-30, e-mail: [zh-amirbekova@mail.ru](mailto:zh-amirbekova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

**Оралтаева Г.** – к.м.н., эксперт, ГКП на ПХВ «Областной перинатальный центр» Семей, Республика Казахстан, тел.: +7 (7222) 44-40-03, e-mail: [gulmanabaeva@mail.ru](mailto:gulmanabaeva@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

**Тусупкалиев А.** – к.м.н., руководитель кафедры акушерства и гинекологии №2, Заменить на: НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +7 (7132) 56-34-25, e-mail: [akotuss1972@mail.ru](mailto:akotuss1972@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-7390>

**Адрес для корреспонденции:** Гайдай А., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», ул. Маресьева 68, Актобе, 030012, Республика Казахстан

#### Вклад авторов:

вклад в концепцию – Тусупкалиев А., Гайдай А., Куспанова М.

научный дизайн – Тусупкалиев А., Гайдай А., Куспанова М.

исполнение заявленного научного исследования – Куспанова М., Саханова С., Амирбекова Ж., Оралтаева Г., Бермагамбетова С.

интерпретация заявленного научного исследования – Тусупкалиев А., Гайдай А., Бермагамбетова С.

создание научной статьи – Гайдай А., Куспанова М.

**Финансирование:** Исследование проведено в рамках научного проекта «Плацентарный фактор роста-1 как скрининг преэклампсии», финансируемого Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова и научно-технического проекта «Прогнозирование преэклампсии на основе концентраций PLGF и sFlt-1 в моче: многоцентровое когортное исследование», финансируемого Министерством науки и образования Республики Казахстан, ИРН AP14869445.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Authors' details:**

**Kuspanova M.** – Ph.D. student, «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 56-34-25, e-mail: [dr\\_kuspanova@mail.ru](mailto:dr_kuspanova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-6586-721X>

**Gaiday A. (corresponding author)** – PhD, Associate Professor of the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 56-34-25, e-mail: [a.gaiday@mail.ru](mailto:a.gaiday@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-8737>

**Sakhanova S.** – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific and Practical Center of «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 56-34-25, e-mail: [ssk1968@mail.ru](mailto:ssk1968@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9786-6326>

**Bermagambetova S.** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Hygienic Disciplines with Occupational Diseases Department, «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 56-34-25, e-mail: [b.saule74@mail.ru](mailto:b.saule74@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5018-0498>

**Amirbekova Zh.** – PhD, Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department of «Medical University of Karaganda» NSJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7212) 50-39-30, e-mail: [zh-amirbekova@mail.ru](mailto:zh-amirbekova@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-1094>

**Oralataeva G.** – Candidate of Medical Sciences, Expert of «Regional Perinatal Center» SCE on REM, Semey, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7222) 44-40-03, e-mail: [gulmanabaeva@mail.ru](mailto:gulmanabaeva@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8217-7680>

**Tussupkaliyev A.** – Candidate of Medical Sciences, Head of Obstetrics and Gynecology Department No. 2, «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan, tel. 8(7132) 563425, e-mail: [akotuss1972@mail.ru](mailto:akotuss1972@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-7390>

**Address for correspondence:** Gaiday A., «West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NSJSC, Mares'ev Str. 68, Aktobe 030012, the Republic of Kazakhstan.

**Authors' contributions:**

contribution to the concept – Tussupkaliyev A., Gaiday A., Kuspanova M.

study design – Tussupkaliyev A., Gaiday A., Kuspanova M.

execution of the study – Kuspanova M., Sakhanova S., Amirbekova Zh., Oralataeva G., Bermagambetova S.

interpretation of the study – Tussupkaliyev A., Gaiday A.

preparation of the manuscript – Gaiday A., Kuspanova M.

**Funding:** The study was carried out as part of the scientific project «Placental growth factor-1 as a screening for preeclampsia», financed by the West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University and the scientific and technical project «Prediction of preeclampsia based on concentrations of PLGF and sFlt-1 in urine: a multicenter cohort study», financed by the Ministry of Science and Education of the Republic of Kazakhstan, IRN AP14869445.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Study transparency:** The authors are solely responsible for the content of this article.