

**МАРАТ ОСПАНОВ АТЫНДАҒЫ «БАТЫС ҚАЗАҚСТАН  
МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ**

**№2 АКУШЕРИЯ ЖӘНЕ ГИНЕКОЛОГИЯ КАФЕДРАСЫ**

**PhD докторлық диссертациялық зерттеудің  
АННОТАЦИЯСЫ**

**Тақырыбы: «Қазақ әйелдеріндегі плацентарлық өсу факторының деңгейі және  
*PIGF* генінің rs1042886 полиморфизмімен байланысты преэклампсия»**

**Мамандығы: 6D110100 - «Медицина»**

**Білім беру бағдарламаларының тобы D 141 «Медицина»**

**Докторант: Аренова Ш.Б.**

**Орындау мерзімі: 2018-2021жж.**

**Ғылыми кеңесші: №2 акушерия және гинекология  
кафедрасының жетекшісі,  
м.ғ.к., профессор  
Тусупкалиев А. Б.**

**Ғылыми шетелдік кеңесші: Тарас Шевченко атындағы Киев  
ұлттық университеті, Киев қаласы,  
«Биология және медицина институты» оқу-ғылыми орталығы,  
хирургия кафедрасының доценті, PhD  
Динец А.В**

Ақтөбе қаласы  
2021 жыл

**Мәселенің өзектілігі:** Преэклампсия – бұл барлық жүктіліктің 4-8% асқынуымен болатын мультижүйелік бұзылу, ана және неонаталды өлім-жітім мен сырқаттанушылықтың негізгі себебі болып табылады [1,2,3,4]. Осы салада қарқынды зерттеулер жүргізіліп жатқанына қарамастан, преэклампсияның патофизиологиясы әлі күнге дейін түсініксіз болып қалуда. Ең кең таралған гипотезалардың бірі - трофобластың талшықтан тыс беткей инвазиясы, кейіннен аналық қан тамырлы құрылымының толық емес қайта құрылуы нәтижесінде преэклампсияның пайда болуы болып табылады, ол өз кезегінде жатырлық-плацентарлық жетіспеушілік пен ұрықтың құрсақ ішілік даму кідірісіне алып келеді [5,6,7,8].

Бүгінгі таңда преэклампсия дамуының ерте сатысындағы сарысулық предикторлары ретінде про- және антиангиогендік факторлардың маңызы өте жақсы зерттелуде [9].

Плацентарлық өсу факторы (PIGF - Placental Growth Factor)- бұл тамырлы-эндотелиальды өсу факторының (VEGF) тұқымдастығына жататын протеин және плацентаның қалыптасуы мен оның талшықтарының васкуляризациясын маңызды реттеушілердің бірі болып табылады [10]. Адам ағзасында PIGF 4 изоформасы болады: PIGF -1, PIGF -2, PIGF -3, PIGF -4 [11]. VEGF немесе PIGF сияқты ангиогендік фактор және ангиогенезге кедергі болатын фактор - еритін ФМС - секілді тирозин киназа-1 (sFLT1) факторлардың дисбалансы преэклампсияның патогенезінде іргелі рөл атқарады [12,13].

Жүкті әйелдерде бос PIGF концентрациясының төмендеуі мен sFlt-1-нің ұлғаюы ақаулы плацентацияның және преэклампсияның маркері болып табылады. PIGF эмбриогенездің қалыпты дамуында маңызды роль атқаратындығына қарамастан, осы геннің бір нуклеотидтік полиморфизмінің (SNP -Single nucleotide polymorphism) болуымен байланысты жүктіліктің патологиясы туралы азда болса да ақпарат бар. *PIGF* гені 14q24,3 хромосомасында орналасқан. *PIGF* генінің SNP плацентацияның, эмбриогенездің патологиясын дамытуға байланысы болуы мүмкін. Мысалы, Шри-Ланка әйелдерінің арасында *PIGF* генінің rs1042886 полиморфизмі преэклампсиямен байланысты [1,14]. Muetze S және басқа авторлармен бірге өз зерттеулерінде құрсақ ішілік даму кідірісі мен *PIGF*, *Flt1*, *IGF-I*, және *IGF-IR* гендерінің нүктелік мутациясының байланысын көрсетті, алайда, гендердің кез-келгенінде мұндай байланыс табылған жоқ [14,15].

Преэклампсияның дамуында молекулярлы-генетикалық ақаулар, соның ішінде SNP геннің болуы маңызды рөл атқарады. Преэклампсияға молекулярлы-генетикалық маркерлердің идентификациясын зерттеу гравидарлық алды сатыда болжауға және преэклампсияның дамуы бойынша жоғары қауіп тобын уақытында қалыптастыруға, және де бұл рутинді клиникалық тәжірибеде қолдануға мүмкіндік береді. Бірақ бұл болжау механизмі зерттелуде [16].

Преэклампсияның молекулярлық механизмдерін зерттеудегі кейбір жетістіктерге қарамастан, әртүрлі зерттеушілердің осы ауруға генетикалық бейімділікті зерттеудегі нәтижелері әр түрлі этникалық топтар үшін жиі бір-біріне қайшы келуде. Кейбір авторлар осы қарам-қайшылықтың басты себебі ретінде нақты халықтың демографиялық тарихының нәтижесінде қалыптасатын әртүрлі популяциялық үлгілер арасында преэклампсияның тұқым қуалаушылық құрылымының өзгермелілігін қарастырады.

Сондықтан да, этностықты ескере отырып, преэклампсияға тұқымқуалаушылық бейімділіктің құрылымын зерттеу және осы патологияның жалпы және этносарнайылық генетикалық маркерлерін іздеу өте маңызды болып табылады [17].

Генетикалық маркерлердің деңгейін анықтау преэклампсияның дамуын ерте неғұрлым дәл болжауды, преэклампсияның ерте дамуы бойынша жүкті әйелдерді оқшаулау мүмкіндігін айтарлықтай арттырады. Ал бұл, өз кезегінде, ана мен баланың асқынуының алдын-алуға мүмкіндік береді. Сондықтан осы тақырыпты зерттеу қажеттілігі туындайды.

**Ғылыми-зерттеу жұмысының мақсаты:** Қазақ әйелдерінде преэклампсия және *PIGF* гені SNP rs1042886 полиморфизмі арасындағы өзара байланысты бағалау, *PIGF* преэклампсияның әлеуетті болжам маркері ретінде клиникалық маңызын зерттеу.

**Ғылыми-зерттеу жұмысының міндеттері:**

1. Жүктіліктің бірінші триместрінде қандағы және зәрдегі плацентарлық өсу факторының (*PIGF*) деңгейін анықтау.
2. Қазақ әйелдерінде *PIGF* генінің SNP rs1042886 полиморфизмінің болуын және жиілігін анықтау.
3. Қазақ әйелдерінде жүктіліктің бірінші триместрінде *PIGF* деңгейі және преэклампсия арасындағы өзара байланысты анықтау.
4. Қазақ әйелдерінде преэклампсия және *PIGF* генінің SNP rs1042886 полиморфизмі арасындағы өзара байланысты анықтау.

**Ғылыми жаңалығы:**

1. Бірінші рет қазақ әйелдерінде *PIGF* генінің rs1042886 полиморфизмі зерттелді.
2. Бірінші рет қазақ әйелдерінде жүктіліктің 1 триместрінде қандағы және зәрдегі *PIGF* деңгейі мен преэклампсия арасындағы өзара байланыс зерттелді.
3. Бірінші рет қазақ әйелдерінде преэклампсия мен *PIGF* генінің rs1042886 полиморфизмі арасындағы өзара байланыс зерттелді.

**Теориялық және практикалық маңыздылығы:**

Қазақ әйелдерінде жүктілік нәтижесін болжауды бағалау үшін қолданылуы мүмкін математикалық модельдеу нәтижесінде алынған клиникалық - зертханалық мониторинг нәтижелері мен қандағы және зәрдегі *PIGF* деңгейлерін қамтитын жүктіліктің ерте мерзімінде преэклампсияны болжау моделі жасалынды.

**Жұмыстың апробациясы**

Диссертациялық жұмыстың негізгі қағидалары Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университетінің ғылыми проблемалық комиссиясының кеңейтілген отырысында баяндалды.

Зерттеу нәтижелері ғылыми - практикалық конференцияларда баяндалды:

- 1). THE III INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL CONFERENCE // MINERVA MEDICA //АКТОБЕ, KAZAKHSTAN, APRIL 25-26, 2019.
- 2). The IX Annual International Scientific-Practical Conference “Medicine Pressing Questions” May 6-8, 2020, Baku, AZERBAIJAN.
- 3). Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің студенттік ғылыми қоғамының 60 жылдығына арналған халықаралық қатысумен студенттер мен жас ғалымдардың LVIX ғылыми конференциясы (24 сәуір, 2019 ж.)
- 4). Жас медицина ғалымдарының XIV Халықаралық ғылыми - практикалық конференциясы // Қазан – 2020ж.
- 5). Дүниежүзілік остеопорозға қарсы күрес күніне арналған Қазақстанның, жақын және алыс шетелдердің медициналық оқу орындары арасында «СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА:НОВЫЙ ПОДХОД И АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы// Ақтөбе-2021ж.

## ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ МЕН МАТЕРИАЛДАРЫ

### Зерттеудің жалпы сипаттамасы

Жұмыстың негізі №2 акушерия және гинекология кафедрасында орындалды.

Клиникалық бөлімі қалалық емханаларда жүргізілді: «№1 ҚЕ» ШЖҚ МКК Ақтөбе қаласы, Маресьев көшесі 1Б, «№2 ҚЕ» ШЖҚ МКК Ақтөбе қаласы, Ахтанов көшесі 50, «№3 ҚЕ» ШЖҚ МКК Ақтөбе қаласы, 12мкр. 51Д, «№4 ҚЕ» ШЖҚ МКК Ақтөбе қаласы, А.Жубановтар көшесі, 293Б, «№5 ҚЕ» ШЖҚ МКК Ақтөбе қаласы, Набережная көшесі 79, «№6 ҚЕ» ШЖҚ МКК Ақтөбе қаласы, Әбілқайыр хан даңғылы 87, «Қарғалы қалалық ауруханасы» ШЖҚ МКК, Ақтөбе қаласы, Қарғалы ауылы, Кургулов көшесі 19/Б, «Ақтөбе облыстық консультативтік-диагностикалық орталығы» ШЖҚ МКК, Ақтөбе қаласы, Бөгенбай батыр көшесі 50, «Ақтөбе облыстық клиникалық ауруханасы» ШЖҚ МКК, Ақтөбе қаласы, а. Жанақоныс 8Е, «Облыстық перинаталдық орталығы» ШЖҚ МКК, Ақтөбе қаласы, Алтынсарин көшесі, 3А.

Диссертациялық жұмыстың зертханалық бөлімі Ақтөбе қ., Б.Алтынсарин көшесі, 3А мекен – жайында орналасқан ОПО клиникалық-диагностикалық зертханасы базасында, ал генетикалық бөлімі Ақтөбе қ., Маресьева көшесі 74 мекен-жайындағы ғылыми-тәжірибелік орталықта орындалды.

Ғылыми - зерттеу жұмыс Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан мемлекеттік медицина университетінің №2 акушерия және гинекология кафедрасының, мемлекеттік тіркеу нөмірі 0119РКИ0262 " Плацентарный фактор роста -1 как скрининг преэклампсии" тақырыбындағы ғылыми-практикалық бағдарлама (НТП) шеңберінде орындалды.

### Зерттеу дизайны:

1 саты-Обсервационды проспективті когортты зерттеу;

2 саты- «Жағдай-бақылау» зерттеуі.

**Зерттеу объектісі:** жүктілер болып табылды. Іріктеме көлемі 1 саты n=304 пациент, 2 саты n=218 пациент (жағдай-101 және бақылау -117), 18 ден 40 жас аралығындағы жастық диапазон. Зерттеудің генетикалық бөлімі тек үш ұрпақ бойынша этникалық қазақ әйелдеріне жүргізілді, себебі преэклампсияның молекулярлық механизмдерін зерттеудегі кейбір жетістіктерге қарамастан, әртүрлі зерттеушілердің осы ауруға генетикалық бейімділікті зерттеудегі нәтижелері әр түрлі этникалық топтар үшін жиі бір-біріне қайшы келуде. Сондықтан да, этностықты ескере отырып, преэклампсияға тұқымқуалаушылық бейімділіктің құрылымын зерттеу және осы патологияның жалпы және этносарнайылық генетикалық маркерлерін іздеу өте маңызды болып табылады. Зерттеуде зерттеу объектісі немесе ұрықтың денсаулығына қауіп төндіретін шаралар жүргізуді ұсынбайды және ауырсынудың жоғарғы немесе орта деңгейін ұсынбайды.

**Зерттеу жоспары:** зерттеу қатысушылары зерттеуге қосу және алып тастау критерийлері бойынша анықтау нәтижесінде кездейсоқ сандардың генерациясы әдісімен қарапайым кездейсоқ іріктеу жолымен таңдалды.

### Зерттеуге қосу критерийлері:

1 сатысында: 1. Қазақ әйелдер. 2. Жасы 18-ден 40 жас аралығы. 3. Бір ұрықты жүктілік. 4. Жүктілік мерзімі 14 аптадан төмен. 5. Осы сатыда анықталған қандайда бір ақаусыз тірі эмбрион. 6. Пациенттің зерттеуге ерікті ақпараттандырылған келісімі.

2 сатысында : 1. Қазақ әйелдер. 2. Жасы 18-ден 40 жас аралығы. 3. Бір ұрықты жүктілік. 4. Жетілген жүктілік мерзімі. 5. Осы сатыда анықталған қандайда бір ақаусыз тірі эмбрион. 6. Пациенттің зерттеуге ерікті ақпараттандырылған келісімі.

### Зерттеуден алып тастау критерийлері:

1 сатысында: 1. Басқа этникалық топтағы әйелдер. 2. Жасы кем дегенде 18 жасқа дейінгі және 40 жастан асқан. 3. Көпұрықты жүктілік. 4. Мерзімі гестации 14 апта асқан жүктілік. 5. Созылмалы аурулар: жүрек-тамыр аурулары, созылмалы бүйрек аурулары, қант диабеті, аутоиммундық аурулар, семіздік (ДСИ>30), тромбофилия, қатерсіз және

қатерлі ісіктер. 6.Ұрық ақауы: ұрықтың құрсақ ішілік даму ақауы, хромосомалық ауруға күдік. 7.Өлі ұрық

2 сатысында : 1. Басқа этникалық топтағы әйелдер. 2.Жасы кем дегенде 18 жасқа дейінгі және 40 жастан асқан. 3.Көпұрықты жүктілік. 4.Жетілмеген жүктілік мерзімі. 5.Созылмалы аурулар: жүрек-тамыр аурулары, созылмалы бүйрек аурулары, қант диабеті, аутоиммундық аурулар, семіздік (ДСИ>30), тромбофилия, қатерсіз және қатерлі ісіктер. 6.Ұрық ақауы: ұрықтың құрсақ ішілік даму ақауы, хромосомалық ауруға күдік. 7.Өлі ұрық

### **Зерттеудің клиникалық бөлімі**

#### **Зерттеу бірнеше сатыда жүргізілді.**

**1 сатысында** - Клинико-анамнездік көрсеткіштер мен гинекологиялық қарау мәліметтері талданды, сонымен қатар плацентарлық өсу факторының деңгейін анықтау үшін қан және зәр алынды.

1.Сұрастыру. Паспорттық және анамнез, үш ұрпақ бойынша этникалық деректерін, басынан өткізген ауруларды сұрау, репродуктивті денсаулығын және репродуктивтік қызметі туралы, алдыңғы жүктіліктің ағымы мен соңы, осы жүктіліктің ағымы туралы нақтылау, мәліметтерді сауалнамаға енгізу жүргізілді.

2.Жалпы клиникалық зерттеу: антропометриялық мәліметті анықтау (салмақ, бойы, салмақ-бой индексі), жүйе бойынша тексеру, арнайы акушерлік тексеру. ДДҰ ұсынған стандартты әдісі бойынша сфигмоманометр пайдалана отырып систолалық артериялық қан қысымы (САҚК) және диастолалық артериялық қан қысымының (ДАҚК) деңгейі анықталды.

3.Асептикалық және антисептикалық шараларды сақтаумен AVATUBE (ЭкоФармИнтернейшнл, Қазақстан) вакутейнерінде вакуумдық алу әдісімен венепункция арқылы PLGF деңгейін анықтау үшін бос асқазанда (түнгі 8 сағаттық аштықтан соң) бір реттік тәртіппен 5,0 мл көлемінде қан сарысуы алынды.

4.Сандық әдіспен протеинурия деңгейін анықтау мақсатында зәрді жинауға арналған контейнерге зәр жиналды.

5. Human PIGF Quantitine ELISA Kit реактивін пайдалана отырып имунноферментті талдау әдісімен қандағы және зәрдегі PIGF деңгейі анықталды.

6. Презклампсия диагностикасының қосымша әдісі ретінде қандағы тромбоциттер деңгейі анықталды.

7.Презклампсия диагностикасының қосымша әдісі ретінде АЛТ және АСТ трансаминаза деңгейлері анықталды.

8.Ұрықтың құрсақ ішілік даму кідірісін жоққа шығару немесе нақтылау мақсатында ұрық УДЗ: ұрық фетометриясы жүргізілді-ұрықтың бас шеңбері мен бипариетельды өлшемі, іш шеңбері мен жамбас сүйегінің ұзындығы анықталды; амниотикалық сұйықтық индексі (АСИ) анықталды.

Содан кейін босануға дейін презклампсия болу фактісін анықтау мақсатында проспективті бақылау жүргізілді. Босанғаннан кейін жаңа туған нәрестелер туылғаннан соң бірден Апгар шкаласы бойынша бағаланды, салмағы мен бойы, туа пайда болған даму ақаулары, реанимация бөліміне аудару көрсеткішінің бар-жоқтығы анықталды.

Сонымен қатар жүктілік ағымында келесідей асқынулар бақыланды: гипертензивті жағдайлар: гестационды артериялық гипертензия, презклампсия, HELLP-синдром; ұрықтың құрсақ ішілік даму кідірісі; мерзімінен бұрын босану; қалыпты орналасқан плацентаның мерзімінен бұрын ажырауы; суаздық/ суегіздік; құрсақ ішілік ұрық өлімі; жаңа туған нәресте жағынан асқынулар: реанимация бөліміне аудару, ауыр неонатальды асфикция, туылған кездегі нәрестенің аз салмағы.

**2 сатысында** - *PIGF* генінің rs1042886 полиморфизмі анықталды. «Жағдай-бақылау» дизайнына сай босанудың III кезеңінде 218 босанушылардан нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция (ПТР) әдісімен *PIGF* генінің rs1042886 полиморфизмін анықтау үшін 5,0 мл активатор-гельмен (ЭкоФармИнтернейшнл, Қазақстан) AVATUBE вакуумдық түтіктерге кіндік баудан қан алу жүргізілді. Қаннан

ДНК бөліп алу үшін магнитті штативімен «ДНК-Кровь-М-100» қаннан нуклеин қышқылын бөлуге арналған реагент жиындығы пайдаланылды, ал *PIGF* генінің SNP rs1042886 полиморфизмін талдау үшін ДНК-Технологиясы құрылғысына арналған 200 тест (300 реакция) *PIGF* генінің rs1042886 полиморфты маркері мен мутациясын генотиптеуге реагент үшін жиындық қолданылды.

**3 сатысында** – Қазақ әйелдерінде жүктілік нәтижесін болжауды бағалау үшін қолданылатын математикалық модельдеу нәтижесінде алынған клиникалық - зертханалық мониторинг нәтижелері мен қандағы және зәрдегі плацентарлық өсу факторы деңгейлерін қамтитын жүктіліктің ерте мерзімінде преэклампсияны болжау моделі жасалынды, ол өз кезегінде преэклампсия пайда болуы бойынша жоғары қауіпті топтағы жүктілерді анықтауға мүмкіншілік береді.

**Статистикалық талдау әдістері.** Статистикалық талдау және алынған деректерді визуализациялау статистикалық есептеулерге арналған R 4.1.0 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия) ортаны пайдалану арқылы жүзеге асырылды.

Сипаттамалық статистика сапалы айнымалылар үшін бақылау саны бақыланушы (салыстырмалы жиілік) ретінде және сандық айнымалылар үшін орташа (стандартты ауытқу) және медиана (1-ші және 3-ші квантильдер) ретінде ұсынылды.

Категориялық айнымалылардың ассоциациясын зерттеу үшін Фишердің нақты тесті пайдаланылды. Сандық айнымалыларды салыстыру үшін Манн-Уитни тесті қолданылды. Сандық айнымалылардың корреляциялық талдауы Спирменнің дәрежелік корреляция коэффициенті ( $\rho$ ) арқылы жүргізілді. Ассоциация сенімділік деңгейі  $p < 0,05$  болғанда статистикалық маңызды деп саналды.

Зерттелетін нәтижелердің ықтимал предикторлармен байланысын талдау үшін жалпылама сызықтық регрессия модельдері: бинарлы нәтижелер үшін – бинарлы логистикалық регрессия (әсер көлемін бағалау ретінде сенімділік интервалы (СИ) 95% сәйкес қатынас мүмкіндігі (ОШ) (OR), реттік нәтижелер үшін – пропорционалды мүмкіндік моделі (әсер көлемін бағалау ретінде СИ 95% сәйкес пропорционалды мүмкіндік қатынасы) пайдаланылды.

Сандық көрсеткіштер динамикасына предикторлардың әсерін бағалау үшін өзара әрекеттесу терминін қоса отырып аралас сызықтық регрессия үлгілері қолданылды, әрекеттесу коэффициенті үшін сенімділік деңгейі  $p < 0,05$  болғанда статистикалық маңызды деп саналды.

Негізгі зерттеу нәтижесімен (преэклампсияның дамуы) статистикалық маңызды байланыс табылған кезде сандық айнымалылар үшін олардың болжамдық сипаттамалары (AUC) бағаланды және де сонымен қатар бұл айнымалылар классификация ағашының үлгілеріне қосылды, содан кейін сезімталдық (Se), арнайылық (Sp), теріс болжамдық мән (NPV) және оң (PPV) нәтижелер және 95% сәйкес биномиалды СИ бағаланды.

Болжамдық үлгідегі айнымалыларды кезенді таңдау (қосу – алып тастау әдісі) Акаике ақпараттық критерийі (AIC) негізінде жүзеге асырылды. Сонымен қатар, предикторлардың мультиколлинеарлылығы бақыланды, айнымалыны соңғы үлгіге қосу үшін 1,5-тен төмен дисперсиялық инфляция коэффициентінің (VIF) мәні маңызды болды. Таңдалған предикторлар өзара әрекеттесусіз бинарлы логистикалық регрессия үлгісіне қосылды. Нәтижедегі модельдің болжамдық сипаттамалары үшін көрсеткіштер ретінде сезімталдық (Se), арнайылық (Sp), оң және теріс болжамдық мәндер, оң ықтималдық коэффициенті және теріс ықтималдық коэффициенті және сәйкесінше 95% СИ қолданылды.

## ЗЕРТТЕУДЕН АЛЫНҒАН НӘТИЖЕЛЕР

Жалпы зерттеу жұмысының барысында аталғандай, проспективті когорттық зерттеудің нәтижесінде плацентарлық өсу факторының қандағы концентрациясының медианасы – 35,5 (диапазон 22,4–51,2) пг/мл, ал зәрдегі плацентарлық өсу факторы

концентрациясының медианасы – 20,8 (диапазон 13,8–34,6) пг/мл болды. Қандағы мен зәрдегі PIGF концентрацияларының арасындағы корреляциялық байланысты бағалау кезінде орташа оң мәндегі корреляциялық байланыс анықталды  $r = 0,62$  (95% СИ: 0,54; 0,68,  $p < 0,0001$ ).

Жүктілік кезіндегі преэклампсия дамуына байланысты зерттелушілер 2 топқа бөлінді: ПЭ тобы (I топ) және қалыпты топ (II топ). Зерттелушілердің орташа жасы I топта 27,0 (диапазон 25,0–34,0) жас, II топта 26,0 (диапазон 24,0–31,0) жас болды. Зерттеуге қосу кезінде жүктілік мерзімінің медианасы екі топтада 12 (диапазон 11–13) аптаға сай келді. Салмақ-бой индексі бойынша орташа мәндері семіздікке дейінгі шекті мәннен (СБИ  $> 25$  және  $< 30$  кг/м<sup>2</sup>) аспады және I топта 22,47 (3,60), II топта 22,49 (3,00) құрады ( $p > 0,05$ ). I топта жұмыс жасайтындар 40% және жұмыс жасамайтындар 60% жағдайда, тиісінше II топта жұмыс жасайтындар 49% және жұмыс жасамайтындар 50,41% жағдайда кездесті және топтар арасында ( $p > 0,05$ ) статистикалық айырмашылық анықталмады. Тұқым қуалаушылық, яғни жанұя анамнезінде АГ болуы бойынша I топта 13% жағдай, II топта 3,1% жағдайда кездесті ( $p > 0,05$ ). Және де II топта жанұя анамнезінде қант диабет 2,8% жағдайда кездесе, бірінші топта анықталмады. Менархе жасының медианасы екі топтада 13 жас болып табылды ( $p > 0,05$ ). Жыныстық қатынастың басталу жасының медианасы I топта 22,00 (диапазон 20,50–24,00) жасты, II топта 21,00 (диапазон 19,00–22,00) жасты құрады және статистикалық айырмашылық анықталды ( $p < 0,05$ ). Созылмалы экстрагенитальды аурулары бойынша миопия I топта 6,7%, ал II топта 3,1% жағдайда кездесті, тек II топта мастопатия 1,0% , бронхит пен гастрит 0,7%, сирек гипотериоз, пиелонефрит, тонзиллит, сүт безінің фибroadеномасы, цистит, эпилепсия бір ретті жағдайда анықталды. Веналардың варикозды кеңеюі бойынша аяқ веналардың варикозды кеңеюі I топта 6,7%, II топта 1,7% жиілікте кездесе, тек II топта сыртқы жыныс мүшелері веналардың варикозды кеңеюі 1,0% ( $n=3$ ), аяқ және сыртқы жыныс мүшелері веналардың варикозды кеңеюі 0,7% ( $n=2$ ) жағдайда кездесті және статистикалық айырмашылық анықталмады ( $p > 0,05$ ). Гинекологиялық аурулардан екі топта жатыр мойны эрозиясы 20% ( $n=3$ ) және 21% ( $n=60$ ) жағдайда, тек II топта аналық без кистасы, аналық бездің поликистозды синдромы, эндометрий полипі, эндометрит, аднексит бір ретті жағдайда анықталды. Сонымен қатар басынан өткізген аурулардан I топта жедел аппендицит 13% ( $n=2$ ), II топта 14% ( $n=40$ ) жағдайда, тек II топта желшешек - 3,1%, гепатит А - 4,2%, зәр шығару жолдарының инфекциясы - 0,7%, калькулезды холецистит – 0,3% жиілікте анықталды. Басынан өткізген оперативті араласулар бойынша аппендэктомия I топта 13%, II топта 14% жағдайда, тек II топта кесар тілігі 3,1% жағдайда анықталды, ал цистэктомия, мастэктомия, холецистэктомия тек бір ретті жағдайдан ғана кездесті ( $p > 0,05$ ). Босану паритетін талдауда топ арасында да маңызды айырмашы-лықтар анықталмады ( $p > 0,05$ ). Алғаш босанушылар I топта 53% жағдайда, II топта 35% жағдайда кездесті. Қайталап босанушылар I топта 47% жиілікте, ал II топта 65% жиілікте анықталды. Алдыңғы жүктілігін талдауда медициналық түсіктер I топтағы зерттелушілерде 13% ( $n=2$ ) жағдайда, ал II топтағы зерттелушілерде 20% ( $n=58$ ) жағдайда анықталды. Ал медициналық түсік I топта 13% жиілікте, ал II топта 14% жиілікте кездесті. Осы жүктіліктің ағымын талдау барысында систолалық артериялық қан қысымы мен диастолалық артериялық қан қысымының орташа деңгейлері топтар арасында қандайда бір статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталмады ( $p > 0,05$ ). САҚҚ орташа мәні I топта  $103,3 \pm 8,2$  (диапазон 100–110), II топта  $103,8 \pm 7,7$  (диапазон 100–110) мм.с.б.болды. Ал ДАҚҚ орташа мәні I топта  $66,0 \pm 6,3$  (диапазон 60–70), II топта  $65,4 \pm 6,6$  (диапазон 60–70) мм.с.б. құрады. Сонымен қатар, I топта жүктілік мерзімінің өсуімен САҚҚ деңгейлері жоғарылау үрдісі болды және 24 апта мерзімнен бастап статистикалық түрде ерекшеленді ( $p < 0,05$ ). САҚҚ жоғарылауының ( $\geq 142$  мм.с.б.) клиникалық көріністері көбінесе жүктіліктің 34 аптасынан бастап анықталды. Ал жүктіліктің ағымын талдау барысында зерттелушілерде жүктіліктің 24 апта мерзімінен бастап диастолалық артериялық қан қысымның деңгейлерінде маңызды статистикалық

айырмашылықтар анықталды ( $p < 0,05$ ). ДАҚҚ жоғарылауының ( $\geq 102$  мм.с.б.) клиникалық көріністері көбінесе жүктіліктің 40 аптасынан бастап байқалды. Преэклампсия және оның ауырлық дәрежесінің диагностикасы және/немесе ажырату диагностикасы үшін қолданылатын протеинурия деңгейі екі топ арасында жүктіліктің 20 апта мерзімінен бастап маңызды статистикалық айырмашылықтар анықталды ( $p < 0,05$ ). Жүктіліктің 24 аптасына дейін I топ зерттелушілерінде II топпен салыстырғанда протеинурияның жоғары деңгейі анықталды, алайда бұл көрсеткіш жүктіліктің 30 аптасынан бастап клиникалық маңызды деңгейден ( $< 0,3$  г/л) жоғары болып табылды. Преэклампсия диагностикасының қосымша әдісі ретінде жүктіліктің I триместрінде барлық зерттелушілерден АЛТ және АСТ трансаминаза, тромбоциттер деңгейлері анықталды. Зерттеу нәтижелерін талдауда топ арасында қандай да бір маңызды статистикалық айырмашылықтар анықталмады ( $p > 0,05$ ). АЛТ орташа мәні I топта  $16,9 \pm 5,0$  (диапазон 12,0–19,0) бірлік/литр, II топта  $14,1 \pm 7,0$  (диапазон 9,3–16,5) бірлік/литр болса, АСТ трансаминазаның орташа мәні I топта  $27 \pm 8,0$  (диапазон 23–31) бірлік/литр, II топта  $26 \pm 14,0$  (диапазон 20–29) бірлік/литр болды. Ал тромбоциттердің орташа концентрациясы I топта  $235 \pm 65,0$  (диапазон 200–263)  $\cdot 10^9$ /л, II топта  $238 \pm 50,0$  (диапазон 200–264)  $\cdot 10^9$ /л құрады. Босану кезіндегі жүктілік мерзімі орташа I топта 38,0 (диапазон 37,0–40,0) аптаға, ал II топта 39,0 (диапазон 38,0–40,0) аптаға сай келді. Сонымен қатар I топта мерзімінде босану 73%, мерзімінен бұрын босану 27% жиілікте болса, II топта мерзімінде босану 95%, мерзімінен бұрын босану 5% жиілікте кездесті. Салыстырмалы талдау кезінде босану кезіндегі жүктілік мерзімі мен босану түрі, яғни мерзімінде/мерзімінен бұрын босану бойынша топтар арасында статистикалық айырмашылық анықталды, бұл преэклампсия кезінде мерзімінен бұрын босануға /индукцияға/ байланысты болуы мүмкін. Ал оперативті босану I топта 20 %, II топта 9,4% жиілікте болды, топтар арасында маңызды статистикалық айырмашылықтар анықталмады ( $p > 0,05$ ). Зерттелуші аналардан туылған жаңа туылған нәрестелердің туылған кездегі салмағы мен бой ұзындығы және жаңа туылған нәрестенің жағдайын Апгар шкаласы бойынша 1 минутта/ 5 минутта бағалау бойынша I топты II топпен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан айырмашылық анықталды ( $p < 0,05$ ).

ПЭ тобындағы зерттелушілерде PIGF деңгейлерінің салыстырмалы талдау кезінде плацентарлық өсу факторының қандағы концентрациясының медианасы – 11,4 (диапазон 8,6–33,0) пг/мл, зәрдегі плацентарлық өсу факторы концентрациясының медианасы – 7,2 (диапазон 5,8–18,0) пг/мл болды. Сәйкесінше II топта плацентарлық өсу факторының қандағы концентрациясының медианасы – 36,5 (диапазон 22,9–52,2) пг/мл, зәрдегі плацентарлық өсу факторы концентрациясының медианасы – 21,4 (диапазон 14,4–35,1) пг/мл құрады. Қанда да, зәрде де PIGF ақуызының статистикалық тұрғыдан төмен концентрациясы анықталды ( $p < 0,05$ ). Қандағы және зәрдегі PIGF деңгейлері мен сандық анамнестикалық көрсеткіштердің (жүкті әйелдің жасы, менархе жасы, жыныстық қатынас бастаған жасы) арасында корреляциялық талдауы нәтижесінде қандағы PLGF концентрациясы мен жүкті әйелдің жасы арасында статистикалық тұрғыдан теріс корреляциялық байланыс анықталды ( $\rho = -0,17$ , 95% СИ: -0,27; -0,05,  $p = 0,0039$ ), ал осы көрсеткішпен зәрдегі PIGF концентрациясы арасында статистикалық маңызды корреляция болмады ( $\rho = -0,06$ , 95% СИ: -0,17; 0,05,  $p = 0,2797$ ).

Бірфакторлы логистикалық регрессиялық модельдерді пайдалана отырып, анамнездік және клиникалық деректердің ПЭ даму қаупімен байланысын бағалау нәтижесінде жыныстық қатынас басталған жасына қатысты статистикалық маңызды байланыс анықталды: жыныстық қатынас басталған жасы әрбір 1 жылға жоғарлаған сайын орта есеппен ПЭ даму мүмкіндігі 1,2 есе өсті.

Сонымен бірге **бірфакторлы логистикалық регрессиялық модельдерді пайдалана отырып, қандағы және зәрдегі PLGF концентрациясының ПЭ даму қаупімен байланысын талдау** кезінде екі болжаушы үшін де статистикалық маңызды байланыс табылды, ал ол өз кезегінде модельге жасты ковариат ретінде қосу кезінде әсердің



мөлшері өзгермеді. Қандағы PIGF концентрациясының әрбір 10 пг/мл-ге төмендеуімен ПЭ даму ықтималдығы орта есеппен 1,54 есе жоғарлайды; зәрдегі PIGF концентрациясы әрбір 10 пг/мл үшін төмендегенде, ПЭ даму мүмкіндігі орта есеппен 2,7 есе жоғарлайды деген болжам жасалды. Қандағы PIGF концентрациясының AUC мәні 0,74 [95% СИ: 0,58; 0,90], зәрдегі PLGF концентрациясы үшін - 0,79 [95%СИ:0,64; 0,93].

Қандағы және зәрдегі PIGF деңгейін «асқынуларсыз <ГАГ>жсеңіл ПЭ<ауыр ПЭ <эклампсия» ретінде қалыптасқан реттік нәтижемен байланысын талдау кезінде қандағы PIGF концентрациясының жоғарылауы ауырлық дәрежесінің және асқынудың даму қаупінің төмендеуімен байланысты екендігі анықталды (әрбір 10 пг/мл қатынас мүмкіндігі (ОШ) 0,68-ті құрады, 95 % СИ: 0,52; 0,84,  $p = 0,0001$ ), ал зәрдегі PIGF концентрациясының жоғарылауы ауырлық дәрежесінің және асқынудың даму қаупінің төмендеуімен байланысты екені анықталды (әрбір 10 пг/мл қатынас мүмкіндігі (ОШ) 0,46, 95 %СИ: 0,29; 0,67,  $p < 0,0001$ ).

Зерттеу нәтижелерін статистикалық талдау барысында қандағы және зәрдегі PIGF концентрациясының 1 минуттағы Апгар көрсеткішімен (қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 1,01, 95 %СИ: 0,91; 1,12,  $p = 0,9047$  және қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 1,08, 95 %СИ: 0,95; 1,24,  $p = 0,2283$ , тиісінше) және 5 минутта (қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 1,00, 95 %СИ: 0,91; 1,11,  $p = 0,9275$  және қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 1,08, 95 %СИ: 0,96; 1,24,  $p = 0,224$ , тиісінше) болса, ал мерзімінен бұрын босану қаупімен статистикалық маңызды байланысы жоқ (қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 0,96, 95% СИ: 0,77; 1,16,  $p = 0,7075$  және қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 1,04, 95% СИ: 0,82; 1,27,  $p = 0,7049$ , тиісінше). Туа біткен даму ақаулардың қаупімен статистикалық маңызды байланысы болмады (қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 0,96, 95% СИ: 0,58; 1,38,  $p = 0,8541$  және қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 1,14, 95% СИ: 0,71; 1,62,  $p = 0,496$ , тиісінше). Нәрестелер туралы деректерді талдау кезінде жаңа туған нәрестені жаңа туған нәрестелер патология бөлімі немесе жаңа туған нәрестелер реанимациясы бөліміне аудару қаупімен статистикалық маңызды байланысы болмады (қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 0,90, 95% СИ: 0,70; 1,10,  $p = 0,3226$  және қатынас мүмкіндігі (ОШ) = 0,93, 95% СИ: 0,69; 1,17,  $p = 0,577$ , тиісінше), жаңа туған нәрестелердің бой ұзындығымен ( $\rho = -0,03$  [-0,15; 0,08],  $p = 0,5624$  және  $\rho = 0,06$  [-0,06; 0,17],  $p = 0,3328$ , тиісінше), дене салмағымен ( $\rho = -0,09$  [-0,20; 0,02],  $p = 0,1256$  және  $\rho = -0,04$  [-0,15; 0,08],  $p = 0,5113$ , тиісінше) статистикалық тұрғыдан маңызды болмады, ал тромбоциттер санымен ( $\rho = 0,04$  [-0,07; 0,15],  $p = 0,4852$  және  $\rho = -0,03$  [-0,15; 0,08],  $p = 0,563$ , тиісінше), АЛТ трансаминаза деңгейімен ( $\rho = -0,14$  [-0,46; 0,22],  $p = 0,4608$  және  $\rho = -0,31$  [-0,60; 0,04],  $p = 0,082$ , тиісінше) және АСТ трансаминаза деңгейімен ( $\rho = -0,10$  [-0,43; 0,26],  $p = 0,5959$  және  $\rho = -0,20$  [-0,51; 0,16],  $p = 0,2818$ , тиісінше) статистикалық маңызды байланыста болмады.

Сонымен қатар жүкті әйелдердің қанындағы және зәріндегі PLGF концентрациясына байланысты САҚҚ, ДАҚҚ және протеинурия динамикасының тәуелділігін талдау жүргізілді. Қандағы және зәрдегі PLGF төмен концентрациясы жүктіліктің 3 триместр ағымындағы САҚҚ және ДАҚҚ жоғарылауымен статистикалық тұрғыдан маңызды байланыста ( $p < 0,0001$ ), ал протеинурия концентрациясының жоғарылауымен статистикалық тұрғыдан маңызды байланыста болды ( $p < 0,0001$ ).

Әрі қарай диссертациялық жұмыстың 1 сатысының мәліметтері бойынша **болжамдық модельді әзірлеу үшін** Акаике ақпараттық критерийі негізінде предикторлардың екі жақты бағыттағы кезенді таңдауы жасалынды. Екі жақты бағыттағы кезенді таңдау кезінде алынған регрессиялық модель коэффициенттерін бағалау нәтижесінде барлық көрсеткіштерден тек *зәрдегі плацентарлық өсу факторы мен жыныстық қатынас басталған жасы* ғана ПЭ даму ықтималдығын бағалауға арналған модельге қатыстырылды. Шекті мән ретінде ПЭ = 10%-дық ықтималдылықты бағалауды пайдаланған кезде модельдің дәлдігі 88,4% [95% СИ: 84,2; 91,8], сезімталдылығы 66,7% [95% СИ: 38,4; 88,2], оң нәтижелігі (PPV) – 25% [95% СИ: 12,7; 41,2], ерекшелігі – 89,5% [95% СИ: 85,4; 92,8], теріс болжамдық мәні (NPV) – 98,1% [95% СИ: 95,6; 99,4] құрады.

Сонымен қатар когорттық зерттеу нәтижесінде алынған мәліметтер бойынша босану нәтижелерін ескере отырып, зерттелушілер 2 топқа бөлінді: I топ – мерзімінен бұрын босану – 5,96 % (n=18) және II топ – мерзімінде босану 94,04% (n=284). Әрі қарай зерттелуші топтарда қандағы мен зәрдегі PIGF деңгейлерінің салыстырмалы талдауы жүргізілді: мерзімінен бұрын босану кезінде қандағы плацентарлық өсу факторы концентрациясының медианасы – 36,6 (диапазон 13,5–49,3) пг/мл, ал зәрдегі плацентарлық өсу факторы концентрациясының медианасы – 24,5 (диапазон 15,6–39,9) пг/мл құрады. Сәйкесінше мерзімінде босанушыларда қандағы плацентарлық өсу факторы концентрациясының медианасы – 35,2 (диапазон 22,5–51,2) пг/мл, ал зәрдегі плацентарлық өсу факторы концентрациясының медианасы – 20,4 (диапазон 13,8–34,1) пг/мл болды. Топтар арасында қандайда бір маңызды статистикалық айырмашылықтар анықталмады ( $p > 0,05$ ).

**Зерттеу жұмыстың 2 сатысына сәйкес «Жағдай-бақылау» дизайны бойынша** жалпы 218 әйел (101 жағдай және 117 бақылау) қатысты. Зерттелушілердің орташа жасы I топта 29,0 (диапазон 24,0–34,0) жас, II топта 27,0 (диапазон 24,0–32,0) жас болды. Салмақ-бой индексі бойынша I топта 26,5 (3,0), II топта 23,4 (3,4) құрады ( $< 0,0001$ ). I топта жұмыс жасайтындар 36% (n=36) және жұмыс жасамайтындар 64% (n=65) жағдайда, тиісінше II топта жұмыс жасайтындар 42% (n=49) және жұмыс жасамайтындар 58% (n=58) жағдайда кездесті және топтар арасында ( $p > 0,05$ ) статистикалық айырмашылық анықталмады. Тұқым қуалаушылық, яғни жанұя анамнезінде АГ болуы бойынша I топта 1 жағдай, II топта 2 жағдайда, ал жанұя анамнезінде қант диабеті II топта 1 жағдайда кездесе, бірінші топта анықталмады ( $p > 0,05$ ). Менархе жасының медианасы екі топта да 13 жас болып табылды ( $< 0,05$ ). Жыныстық қатынастың басталу жасының медианасы екі топта да 13 жасты құрады және статистикалық айырмашылық анықталмады ( $p > 0,05$ ). Соматикалық және гинекологиялық анамнезін талдауда созылмалы экстрагенитальды аурулары бойынша I топта пиелонефрит 3%, миопия 2% жағдайда, ал созылмалы артериялық қан қысымы, ревматоидты артрит, гайморит 1 жағдайдан кездесе, II топта миопия мен мастопатия 2%, пиелонефрит пен САГ 0,9% жағдайда кездесті. Аяқ веналардың варикозды кеңеюі I топта 6,9%, II топта 4,3% жиілікте анықталды ( $p > 0,05$ ). Гинекологиялық аурулардан екі топта жатыр мойны эрозиясы 5,9% (n=6) және 15% (n=18) жағдайда кездесе, I топта аналық без кистасы мен жатыр миомасы 1% жағдайдан, сәйкесінше II топта аналық бездің поликистозды синдромы мен эндометрий полипі 1% жағдайдан анықталды ( $p < 0,05$ ). Босану паритетін талдауда топ арасында да маңызды айырмашылықтар анықталмады ( $p > 0,05$ ). Алғаш босанушылар I топта 42% жағдайда, II топта 27% жағдайда кездесті. Қайталап босанушылар I топта 58% жиілікте, ал II топта 73% жиілікте анықталды. Алдыңғы жүктілігін талдауда медициналық түсіктер I топтағы зерттелушілерде 14% (n=14) жағдайда, ал II топтағы зерттелушілерде 24% (n=28) жағдайда анықталды. Ал медициналық түсік I топта 20% жиілікте, ал II топта 17% жиілікте кездесті. Осы жүктіліктің ағымын талдау барысында ДАҚҚ орташа мәні I топта  $94 \pm 15,0$  (диапазон 90–100), II топта  $68 \pm 9,0$  (диапазон 60–70) мм.с.б. болды. Ал САҚҚ орташа мәні I топта  $155 \pm 23,0$  (диапазон 140–170), II топта  $108 \pm 13,0$  (диапазон 100–110) мм.с.б. құрады. Босану ағымы мен нәтижесін талдау барысында мерзімінде/мерзімінен бұрын босану бойынша топтар арасында статистикалық айырмашылық анықталды, бұл өз кезегінде преэклампсия кезінде мерзімінен бұрын босануға /индукцияға/ байланысты болуы мүмкін. Сонымен бірге оперативті босану I топта 36%, II топта 13% жиілікте болды. Зерттелуші аналардан туылған жаңа туылған нәрестелердің туылған кездегі салмағы мен бой ұзындығы және жаңа туылған нәрестенің жағдайын Апгар шкаласы бойынша 1 минутта/ 5 минутта бағалау бойынша I топты II топпен салыстырғанда статистикалық тұрғыдан айырмашылық анықталды ( $p < 0,05$ ). Тағыда бір ескере кететін бір жайт преэклампсия тобында жаңа туылған нәрестелердің ішінде 2% жағдайда өлі туылу анықталды. Негізгі және бақылау топтарда плацентарлық өсу факторы (PIGF) генінің rs 1042886 полиморфты вариантының таралуын талдағанда генотиптер жиілігінің Харди-

Вайнберг тепе-теңдігіне сәйкестігін талдадық, екі топ арасында, яғни негізгі топтада ( $p \approx 1$ ), бақылау топтада теориялық жиіліктерден статистикалық маңызды ауытқулар болған жоқ. Топтардағы эмпирикалық генотиптер және аллельдер жиіліктері туралы деректерін талдау кезінде «Жағдай» тобында генотиптердің кездесу жиіліктері: GG 0,64%, GC 0,32%, CC 0,04% жағдайда болса, «Бақылау» тобында GG 0,67%, GC 0,30%, CC 0,03% жағдайда анықталды. Ал аллельдің болуы бойынша I топта G 0,8, C 0,2 жағдайда, II топта G 0,18, C 0,82 жағдайда байқалды. Қандайда бір статистикалық маңызды айырмашылықтар табылған жоқ.

**Бірфакторлы логистикалық регрессиялық модельдерді пайдалана отырып, анамнездік және клиникалық деректердің ПЭ даму қаупімен байланысын бағалау** нәтижесінде зерттелушінің жасы мен менархе жасына, перзертханаға түскен кездегі систолалық артериялық қан қысымы мен диастолалық артериялық қан қысымына қатысты статистикалық маңызды байланыс анықталды.

**Болжамдық модельді әзірлеу үшін** Акаике ақпараттық критерийі негізінде предикторлардың екі жақты бағыттағы кезеңді таңдауы жасалынды. Екі жақты бағыттағы кезеңді таңдау кезінде алынған регрессиялық модель коэффициенттерін бағалау нәтижесінде барлық көрсеткіштерден *менархе жасы, анамнезінде босанудың болуы, перзертханаға түскен кездегі систолалық артериялық қан қысым ғана* ПЭ даму ықтималдығын бағалауға арналған модельге қатыстырылды. Шекті мән ретінде ПЭ = 10% ықтималдылығын бағалауды пайдаланған кезде модельдің сезімталдығы 92,1 (диапазон 85,0–96,5), ерекшелігі 89,5% [95% СИ: 85,4; 92,8] құрады.

Қазақ әйелдерінде преэклампсия және *PLGF* генінің SNP rs1042886 полиморфизмі арасындағы өзара байланыс анықталмады.

## ҚОРЫТЫНДЫ

Жоғарыдағы алынған нәтижелердің негізінде мынандай қорытынды жасауға болады: Жүктіліктің бірінші триместрінде плацентарлық өсу факторының қандағы концентрациясының медианасы – 35,5 (диапазон 22,4–51,2) пг/мл, ал зәрдегі плацентарлық өсу факторының концентрациясының медианасы – 20,8 (диапазон 13,8–34,6) пг/мл болды. Преэклампсия дамыған топтарда плацентарлық өсу факторының қандағы концентрациясының медианасы – 11,4 (диапазон 8,6–33,0) пг/мл, зәрдегі плацентарлық өсу факторы концентрациясының медианасы – 7,2 (диапазон 5,8–18,0) пг/мл болды. Қазақ әйелдерінде *PLGF* генінің SNP rs1042886 полиморфизмінің болуын және жиілігін анықтау міндетіне сәйкес генотиптер және аллельдер жиіліктері туралы деректерін талдау жасалынды және преэклампсия анықталғандардағы генотиптердің кездесу жиіліктері: GG 0,64%, GC 0,32%, CC 0,04% жағдайда болса, «Бақылау» тобында GG 0,67%, GC 0,30%, CC 0,03% жағдайда анықталды. Бірфакторлы логистикалық регрессиялық модельдерді пайдалана отырып, қандағы және зәрдегі *PLGF* концентрациясының ПЭ даму қаупімен байланысын талдау кезінде қандағы *PLGF* концентрациясының әрбір 10 пг/мл-ге төмендеуімен ПЭ даму ықтималдығы орта есеппен 1,54 есе жоғарлайды; зәрдегі *PLGF* концентрациясы әрбір 10 пг/мл үшін төмендегенде, ПЭ даму мүмкіндігі орта есеппен 2,7 есе жоғарлайды деген болжам жасалынды. Қандағы *PLGF* концентрациясының AUC мәні 0,74 [95% СИ: 0,58; 0,90], зәрдегі *PLGF* концентрациясы үшін - 0,79 [95% СИ: 0,64; 0,93]. Қандағы және зәрдегі *PLGF* деңгейін «асқынуларсыз <ГАГ> жеңіл дәрежелі ПЭ <ауыр дәрежелі ПЭ <эклампсия» ретінде қалыптасқан реттік нәтижемен байланысын талдау кезінде қандағы *PLGF* концентрациясының төмендеуі ауырлық дәрежесінің және асқынудың даму қаупінің жоғарлауымен байланысты екендігі анықталды (әрбір 10 пг/мл қатынас мүмкіндігі (ОШ) 0,68-ті құрады, 95 % СИ: 0,52; 0,84,  $p = 0,0001$ ), ал зәрдегі *PLGF* концентрациясының төмендеуі ауырлық дәрежесінің және асқынудың даму қаупінің жоғарлауымен байланысты екені анықталды (әрбір 10 пг/мл қатынас мүмкіндігі (ОШ) 0,46, 95 % СИ: 0,29;

0,67,  $p < 0,0001$ . Бірфакторлы логистикалық регрессиялық модельдерді пайдалана отырып, анамнездік және клиникалық деректердің ПЭ даму қаупімен байланысын бағалау нәтижесінде жыныстық қатынас басталған жасына қатысты статистикалық маңызды байланыс анықталды.

### ҒЫЛЫМИ - ЗЕРТТЕУ ЖҰМЫСЫНЫҢ ТҰЖЫРЫМДАРЫ:

1. Жүктіліктің бірінші триместрінде қандағы плацентарлық өсу факторының орташа концентрациясы 35,5 пг/мл, зәрдегі плацентарлық өсу факторының орташа концентрациясы 20,8 пг/мл.
2. Қазақ әйелдерінде *PLGF* генінің SNP rs1042886 полиморфизмінің жиілігі бойынша преэклампсия тобында GG 64%, GC 32%, CC 4% жағдайда болса, «Бақылау» тобында GG 67%, GC 30%, CC 3% жағдайда байқалды.
3. Қазақ әйелдерінде жүктіліктің бірінші триместрінде қандағы *PIGF* концентрациясының әрбір 10 пг/мл-ге төмендеуімен ПЭ даму ықтималдығы орта есеппен 1,54 есе жоғарлайды; зәрдегі *PIGF* концентрациясы әрбір 10 пг/мл үшін төмендегенде, ПЭ даму мүмкіндігі орта есеппен 2,7 есе жоғарлайды.
4. Қазақ әйелдерінде преэклампсия және *PLGF* генінің SNP rs1042886 полиморфизмі арасындағы өзара байланыс анықталмады.

### ТӘЖІРИБЕЛІК ҰСЫНЫСТАР

1. Акушер-гинекологқа преэклампсия бар жүкті әйелдерді кешенді тексеруге негізгі диагностикалық критерийлерге қосымша қандағы және зәрдегі плацентарлық өсу факторын анықтау ұсынылады.
2. Жүктіліктің 1 триместрінде преэклампсия дамуын болжаудың ақпаратты критерийлері:
  - қандағы плацентарлық өсу факторының концентрациясы - 35,5 пг/мл төмен;
  - зәрдегі плацентарлық өсу факторының концентрациясы - 20,8 пг/мл төмен.
3. Зәрдегі *PIGF* концентрациясы қандағы *PIGF* концентрациясына қарағанда преэклампсия даму ықтималдығына жоғары сезімтал маркері ретінде көрсетті.

### ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Prabha H, Andraweera, Gustaaf A, Dekker, Vajira H.W, Dissanayake, Tina Bianco-Miotto, Rohan W, Jayasekara & Claire T. Roberts. Vascular endothelial growth factor family gene polymorphisms in preeclampsia in Sinhalese women in Sri-Lanka. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2013; 26(5): 532–536 © 2013 Informa UK, Ltd.
- 2 Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005;365:785–799.
- 3 Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. BMJ 2009; 338:b2255.
- 4 Guзов I. I., Pechorina E. Yu.. New biochemical markers in prediction of preeclampsia. Медицинский алфавит No 8 / 2015, том No 2 Современная лаборатория
- 5 Dietl J: The pathogenesis of pre-eclampsia: new aspects. J Perinat Med 2000;28:464-471.
- 6 Oudejans CBM, To aML, Westermann BA, Mulders MAN, Van Wijk IJ, Van Vugt JPG: Circulating trophoblast in maternal blood. Prenat Diagn 2003;23:111-116.
- 7 Fisher SJ: The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. Reprod Biol Endocrinol 2004;2:53- 56.

- 8 Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP: Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005;46:728-736.
- 9 Small H., Currie G., Delles C. Prostatin, proteases and preeclampsia // *Journal of Hypertension*. 2016. No 34. P. 193–19.
- 10 Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов. *Акуш и гин* 2010; 6: 10-15.
- 11 Cao Y, Ji W.R., Qi P. et al. Placenta growth factor: identification and characterization of a novel isoform generated by mRNA alternative splicing/ *Biochem.Biophys.Res.Commun.* -1997 - Vol.235 - P.493-498
- 12 Stepan H, Faber R, Dornhöfer N, Huppertz B, Robitzki A, Walther Th: New insights into the biology of preeclampsia. *Biol Reprod* 2006;74:772-776.
- 13 Schmidt M, Dogan C, Birdir C, Callies R, Kuhn U, Gellhaus A, Janetzko A, Kimmig R, Kasimir-Bauer S: Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring Placental Growth Factor. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1504-10
- 14 Машкина Е.В. Молекулярно-генетические аспекты развития гестоза у женщин северо-западного региона России: автореф. дис. ... канд. мед. наук : Санкт-Петербург – 2017.
- 15 Muetze S., Kapagerof A., Vlachopoulos L., Eggermann T., Kaufmann P., Zerres K., Rath W., Udnik-Schoeneborn S. Mutation analysis of the growth factor genes PlGF, Flt1, IGF-I, and IGF-IR in intrauterine growth restriction with abnormal placental blood flow // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2010. – V. 23. –P. 142-147.
- 16 Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Телиц Д. П. Молекулярно-генетические предикторы ранней преэклампсии *Вестник СурГУ. Медицина*. No 3 (33), 2017
- 17 Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.02.07 Томск, 2014.