

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ ШИНЖЛЭХ УХААН, СПОРТЫН ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

ЭНХТАЙВАНЫ ЦЭРЭНДУЛАМ

**ЖИРЭМСНИЙ ЭРТ ҮЕИЙН ЦУСАН ДАХЬ RIGF, RAPP-A УУРГИЙН
ТҮВШИНГ ТОДОРХОЙЛСОН НЬ**

E09120120-Эх барих эмэгтэйчүүдийн өвчин судлал

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот
2019

УДИРТГАЛ

Судалгааны ажлын үндэслэл

Монгол улсын цаг агаар газарзүйн эрс тэс уур амьсгалын онцлогоос хамаарч жирэмсний хожуу хордлого, дутуу төрөлт, жирэмсний чихрийн шижин, ургийн өсөлт саарах хам шинж, хромосомын эмгэг харьцангуй их тохиолддог.¹ Жирэмсний эхний 3 сард ургийн хромосомын эмгэгийн илрүүлгийг жирэмсний хүндрэл болон хромосомын эмгэгээс урьдчилан сэргийлэх зорилгоор ашиглаж байна.²

Ургийн хромосомын эмгэгийн илрүүлэгт олон төрлийн биохимийн маркеруудыг өргөн ашигладаг. Ургийн өсөлт саарах хамшинж, хромосомын эмгэгийг олон төрлийн биомаркерийн тусламжтайгаар жирэмсний эхний гурван сард оношилж байна.³

Пренаталь оношилгооны аргуудаас жирэмсний эрт үед биохимийн илрүүлэг болох ихсийн өсөлтийн хүчин зүйл (PIGF), жирэмсэнтэй холбоотой сийвэнгийн-А (PAPP-A) уургийн түвшинг бусад шинжилгээнүүний аргуудтай харьцуулж нарийвчлан тооцоолох аргыг дэлхийн улс орнууд өргөн хэрэглэж байна. Сүүлийн 40 жилийн хугацаанд 116 биохимийн маркеруудыг судалж нээсэн ба үүнээс сүүлийн 10 жилд 30 шинэ биомаркеруудыг нээн жирэмсний эмгэгээс урьдчилан сэргийлэх зорилгоор ашиглаж байна.⁴

Жирэмсэн эмэгтэйн цусанд PIGF, PAPP-A уургийн түвшин багасах нь жирэмсний хожуу үеийн гестоз, хромосомын эмгэг, өсөлтгүй жирэмсэн болох зэрэг эрсдэлийг тооцоолоход өргөн ашиглаж байна.⁵

Ихсийн өсөлтийн хүчин зүйл (PIGF-Placental Growth Factor) гомодимер гликопротеин ба судасны эндотелийн (VEGF-Vascular Endothelial growth Factor) бүлэгт хамаардаг ангиогеник уураг юм. Эмгэг трофобластийн улмаас ихсийн доорх ферзуци нь хүчин зүйлүүд ялгаруулах бөгөөд эдгээр хүчин зүйлүүд нь эхийн цусны эргэлтэнд орж судасны эндотелийг бай болгоно. Цусан дахь PIGF уургийн агууламжийн түвшинээс хамааран ургийн өсөлт саарах хам шинж, 13,18,21 хромосомын гурвалыг оношлоход чухал уураг юм.^{6 7}

Жирэмсэнтэй холбоот сийвэнгийн А-уураг (PAPP-A) нь ихсийн синцитрофобластаас нийлэгждэг жирэмсний хугацаа томрохын хирээр цусан дах агууламж нь ихэсдэг. Жирэмсний эхний гурван сард ургийн хромосомын эмгэгийн хавсарсан илрүүлгийн нэг үзүүлэлт болгон голчлон ашигладаг.⁸

PIGF, PAPP-A –ийн хэмжээ нь хүний үндэс угсаа, нас, жирэмсний хугацаанаас хамааран хэлбэлзэж байдаг үзүүлэлт учраас улс орон бүхэн өөрийн гэсэн хэвийн хэмжээг тогтоох шаардлага гардаг.

Иймд PIGF, PAPP-A –ийн хэмжээг жирэмсэн монгол эхчүүдэд жирэмсний хугацаа ба насны хамаарлаар тогтоох нь ургийн хромосомын эмгэгийн илрүүлэгт чухал ач холбогдолтой юм.

Судалгааны ажлын зорилго

11⁰-13⁺⁶ долоо хоногтой жирэмсэн эхчүүдийн цусны ийлдсэнд ихсийн өсөлтийн хүчин зүйл (PIGF) болон жирэмсэнтэй холбоотой сийвэнгийн-A уургийн (PAPP-A) дундаж түвшинг тодорхойлох

Судалгааны ажлын зорилт

1. 11⁰-13⁺⁶ долоо хоногтой жирэмсэн эхчүүдийн цусны ийлдсэнд ихсийн өсөлтийн хүчин зүйл (PIGF), жирэмсэнтэй холбоотой сийвэнгийн-A (PAPP-A) уургийг тодорхойлох
2. PIGF, PAPP-A уургийн түвшинг биеийн жингийн индекстэй холбон судлах

Судалгааны ажлын таамаглал

Жирэмсэн 11⁰-13⁺⁶ долоо хоногтой эхчүүдийн цусанд ихсийн өсөлтийн хүчин зүйл (PIGF) болон жирэмсэнтэй холбоотой сийвэнгийн-A уургийн (PAPP-A) дундаж түвшинг тодорхойлсноор ургийн хромосомын эмгэг, манас таталт, ихсийн эмгэг, өсөлтгүй жирэмсэн, ургийн өсөлт саатах хам шинжийн үр дүнтэй илрүүлэг болно.

Судалгааны ажлын шинэлэг тал

Жирэмсэн 11⁰-13⁺⁶ долоо хоногтой эхчүүдийн цусны ийлдсэнд PIGF, PAPP-A уургийн түвшинг жирэмсний эрт хугацаанд тодорхойлж, урьдчилан сэргийлэх аргыг нэвтрүүлэх боломжийг бүрдүүлж байгаа нь уг судалгааны ажлын шинэлэг тал юм.

Судалгааны практик ач холбогдол

Жирэмсний эрт хугацаанд PIGF, PAPP-A уургийг тодорхойлох нь жирэмсний хожуу үеийн хордлого, ихсийн эмгэг, ургийн өсөлт саарах хам шинж, хромосомын эмгэгийн илрүүлэгт суурь судалгаа болох ач холбогдолтой юм.

Судалгааны ажлыг хэлэлцүүлсэн байдал

1. АШУҮИС-ийн Анагаах Ухааны Сургуулийн Эх-барих эмэгтэйчүүд судлалын тэнхмийн 2015 оны 6-р сарын 22-ны өдрийн судалгааны ажлын сэдэв, арга аргачлал хэлэлцүүлж батлуулсан. (Хурлын протокол №20/19)
2. АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын салбар хорооны 2016 оны 02 дугаар сарын 19-ны өдрийн хурлаар судалгааны ажлын арга зүйг хэлэлцүүлж, судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авсан. (Хурлын шийдвэр №2016/3-07)
3. АШУҮИС-ийн Эх барих эмэгтэйчүүд судлалын тэнхмийн 2018 оны 3-р сарын 20-ний өдрийн хурлаар судалгааны ажлын үр дүн, явцын хэлэлцүүлгийг хийсэн. (Хурлын протокол №20/18)
4. АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2018 оны 5-р сарын 18-ны өдрийн хурлаар ёс зүйн дүрэм, журмуудыг зөрчөөгүй тухай дүгнэлт гарсан. (Хурлын шийдвэр 2018 Д/11)
5. АШУҮИС-ийн Эх барих эмэгтэйчүүд судлалын тэнхмийн 2018 оны 11-р сарын 12 -ний өдрийн хурлаар урьдчилсан хамгаалах хурал хийсэн. (Хурлын протокол №18/12)
6. АШУҮИС-ийн Эх барих эмэгтэйчүүд судлалын тэнхмийн 2019 оны 1-р сарын 10-ний өдрийн хурлаар урьдчилсан хамгаалах хурал хийсэн. (Хурлын протокол №19/01)

Эрдэм шинжилгээний өгүүлэл

1. Э.Цэрэндулам, Э.Лхагва-Очир, Т.Эрхэмбаатар. Жирэмсний эрт үеийн цусан дахь Ихсийн өсөлтийн хүчин зүйл (PIGF) болон Жирэмсэнтэй холбоотой сийвэнгийн-А уургийн (PAPP-A) түвшинг тодорхойлсон нь Онош сэтгүүл 2018 он; №1 (81) х 35-41.
2. Э.Цэрэндулам, Э.Лхагва-Очир, Т.Эрхэмбаатар. Жирэмсний эрт үеийн цусан дахь Ихсийн өсөлтийн хүчин зүйл (PIGF) болон Жирэмсэнтэй холбоотой

сийвэнгийн-А уургийн (PAPP-A) түвшинг тодорхойлсон нь. Эх нярай, эсэн мэнд сэтгүүл. 2018 он; №1 х 18-23.

Эрдэм шинжилгээний илтгэл

1. Tserendulam E., Urjindelger Ts., Lkhagva-Ochir E., Munkhtsetseg J., Erkhembaatar T. Placental growth factor and Pregnancy associated Plasma Protein-A in Mongolian pregnant women. The 25th Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology, Hong Kong, 2016. Abstract book, p46 (poster presentation).
2. Enkhtaivan Tserendulam, Erkhembaatar Lkhagva-Ochir, Erkhembaatar Tudevдорж. Placental Growth Factor and Pregnancy Associated Plasma Protein A in Mongolian Pregnant women. BJOG: International Journal of Obstetrics and Gynaecology abstract book p 77

ГАРЧИГ

ГАРЧИГ.....	3
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	5
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	6
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	7
УДИРТГАЛ	8
Судалгааны ажлын үндэслэл.....	8
Судалгааны ажлын зорилго.....	9
Судалгааны ажлын зорилт.....	9
Судалгааны ажлын таамаглал.....	9
Судалгааны ажлын шинэлэг тал	9
Судалгааны практик ач холбогдол	10
Судалгааны ажлыг хэлэлцүүлсэн байдал.....	10
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ.....	12
1.1 Жирэмслэлт, биохимийн маркер.....	12
1.2 Ихсийн хөгжил ангиогенезийн тухай	15
1.3 Жирэмсэнтэй холбоот сийвэнгийн А уураг (Papp-A).....	20
1.4 Ихсийн өсөлтийн хүчин зүйл (PIGF) ийн ген ба уураг	24
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ.....	29
2.1 Судалгааны материал ба арга зүй	29
2.2 Жирэмсэн эмэгтэйн цусны сийвэнд PIGF, PAPP-A тодорхойлох:	30
2.3 Үр дүнгийн статистик боловсруулалт	34
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН.....	35
3.1 Судалгаанд хамрагдсан жирэмсэн эхчүүдийн нийгмийн байдал	35
3.2 PIGF, PAPP-A –ийн түвшинг тодорхойлсон дүн	39

3.3 Жирэмсний хугацаа PIGF, PAPP-A ийн голч утга MOM, завсарын квартилын хамаарал	41
ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭЛЦЭМЖ.....	46
ТАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ БА ЗӨВЛӨМЖ.....	52
5.1 СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	52
5.1 СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ПРАКТИК ЗӨВЛӨМЖ	53
НОМ ЗҮЙ	
ТАЛАРХАЛ	
ХАВСРАЛТ	

НОМ ЗҮЙ

1. Т.Эрхэмбаатар ЖР, П.Отгонбаяр. ЭНЭШТ-н эрдэм шинжилгээ, судалгааны ажлын өнөөгийн байдал, цаашдын зорилт. Эх барих эмэгтэйчүүд, хүүхэд судлал сэтгүүл 2007;1:6.
2. Cuckle H. Screening for pre-eclampsia—lessons from aneuploidy screening. Placenta. 2011;32:S42-S48.
3. Group BDW, Atkinson Jr AJ, Colburn WA, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001;69(3):89-95.
4. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. Human reproduction. 2008;23(9):1968-1975.
5. Kagan K, Wright D, Spencer K, Molina F, Nicolaides K. First-trimester maternal serum Free β -hCG and PAPP-A and trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31:493-502.
6. Pilalis A, Souka A, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007;29(2):135-140.
7. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. Experimental & molecular medicine. 2012;44(1):1.
8. Conover CA. Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2012;23(5):242-249.
9. Т.Эрхэмбаатар. Эх барихын тулгамдсан эмгэг. 2015:56-58.
10. Snijders RJM SK, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999:167–170.
11. Spencer K, Cowans N, Avgidou K, Molina F, Nicolaides K. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008;31(1):15-19.

12. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012;33(6):495-501.
13. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science*. 1994;266(5190):1508-1518.
14. Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(1):201-207.
15. Castellucci M, Kaufmann P. Basic structure of the villous trees. *Pathology of the human placenta*: Springer; 2000:50-115.
16. Demir R, Seval Y, Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta. *Acta histochemica*. 2007;109(4):257-265.
17. Kaufmann P, Bruns U, Leiser R, Luckhardt M, Winterhager E. The fetal vascularisation of term human placental villi. *Anatomy and embryology*. 1985;173(2):203-214.
18. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nature medicine*. 2006;12(9):1065.
19. Demir R, Kayisli U, Seval Y, et al. Sequential expression of VEGF and its receptors in human placental villi during very early pregnancy: differences between placental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta*. 2004;25(6):560-572.
20. Larsson J, Goumans MJ, Sjöstrand LJ, et al. Abnormal angiogenesis but intact hematopoietic potential in TGF- β type I receptor-deficient mice. *The EMBO journal*. 2001;20(7):1663-1673.
21. Rossant J, Cross JC. Placental development: lessons from mouse mutants. *Nature Reviews Genetics*. 2001;2(7):538.
22. Bdolah Y, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Angiogenic imbalance in the pathophysiology of preeclampsia: newer insights. Paper presented at: Seminars in nephrology2004.
23. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First trimester maternal serum screening using biochemical markers PAPP-A and free β -hCG

for down syndrome, patau syndrome and edward syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2013;28(1):3-12.

24. Laursen LS, Overgaard MT, Sørensen R, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS letters*. 2001;504(1-2):36-40.
25. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent progress in hormone research*. 2000;55:15-35; discussion 35-16.
26. Persico M, Vincenti V, DiPalma T. Structure, expression and receptor-binding properties of placenta growth factor (PlGF). *Vascular growth factors and angiogenesis*: Springer; 1999:31-40.
27. Tarallo V, Vesci L, Capasso O, et al. A placental growth factor variant unable to recognize vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 inhibits VEGF-dependent tumor angiogenesis via heterodimerization. *Cancer research*. 2010;0008-5472. CAN-0009-2609.
28. Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, Delli-Bovi P, Persico MG. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1991;88(20):9267-9271.
29. Khaliq A, Li XF, Shams M, et al. Localisation of placenta growth factor (PlGF) in human term placenta. *Growth factors*. 1996;13(3-4):243-250.
30. Ribatti D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review. *Angiogenesis*. 2008;11(3):215-221.
31. Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, et al. Anti-PlGF inhibits growth of VEGF (R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell*. 2007;131(3):463-475.
32. Yamakawa M, Liu LX, Date T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors. *Circulation research*. 2003;93(7):664-673.
33. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nature medicine*. 2001;7(5):575.
34. Papapetropoulos A, García-Cardeña G, Madri JA, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth

- factor in human endothelial cells. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(12):3131-3139.
35. Cianfarani F, Zambruno G, Brogelli L, et al. Placenta growth factor in diabetic wound healing: altered expression and therapeutic potential. *The American journal of pathology*. 2006;169(4):1167-1182.
 36. Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Current opinion in immunology*. 2010;22(2):231-237.
 37. Carnevale D, Lembo G. Placental growth factor and cardiac inflammation. *Trends in cardiovascular medicine*. 2012;22(8):209-212.
 38. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009;24(3):147-158.
 39. Browne JL, Klipstein-Grobusch K, Koster MP, et al. Pregnancy associated plasma protein-a and placental growth factor in a sub-Saharan African population: a nested cross-sectional study. *PloS one*. 2016;11(8):e0159592.
 40. Antwi E, Klipstein-Grobusch K, Browne JL, et al. Improved prediction of gestational hypertension by inclusion of placental growth factor and pregnancy associated plasma protein-a in a sample of Ghanaian women. *Reproductive health*. 2018;15(1):56.
 41. Manotaya S, Zitzler J, Li X, et al. Effect of ethnicity on first trimester biomarkers for combined trisomy 21 screening: results from a multicenter study in six Asian countries. *Prenatal diagnosis*. 2015;35(8):735-740.
 42. Han J, Liu H, Xu Z-P, et al. Maternal serum PIGF (placental growth factor) in Chinese women in the first trimester undergoing screening for Down syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;201:166-170.
 43. Pandya P, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor in prospective screening for aneuploidies at 8–13 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy*. 2012;31(2):87-93.
 44. Muller F, Benattar C, Audibert F, Roussel N, Dreux S, Cuckle H. First-trimester screening for Down syndrome in France combining fetal nuchal translucency measurement and biochemical markers. *Prenatal diagnosis*. 2003;23(10):833-836.
 45. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004;191(1):45-67.

46. Souka A, Snijders R, Novakov A, Soares W, Nicolaides K. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1998;11(6):391-400.
47. Soltanifar S, Russell R. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines for caesarean section, 2011 update: implications for the anaesthetist. *International journal of obstetric anaesthesia*. 2012;21(3):264-272.
48. Bynum WF, & Porter, Roy, . *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. 1993:1053-1052.
49. Condon JC JP, Faust JM, Mendelson CR. Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition. 2004:4978-4983.
50. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong C, Nicolaides K. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenatal diagnosis*. 2005;25(5):365-369.