

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАДАНИХ ДЛЯ ЗРАЗКІВ МАТЕРИНСЬКОЇ ЧАСТИНИ ПЛАЦЕНТИ ЗА УМОВ ФІЗІОЛОГІЧНОГО І УСКЛАДНЕНОГО ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

Архипов П.Д.¹, Оболенська М.Ю.²

¹КПІ ім. Ігоря Сікорського, parkhipov-fbt@iit.kpi.ua

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Abstract

This study presents an overview of the GSE60438 dataset, which contains 125 placental samples obtained via cesarean section. Samples were grouped into control and preeclampsia cases, with further subdivision into early and late forms based on gestational age. Metadata including diagnosis, gestational age, maternal age, gravidity, parity, and infant sex were supplemented from original publications and systematically organized for comparative analysis.

Keywords: preeclampsia, placenta, GEO, metadata annotation, transcriptomics.

Вступ. Прееклампсія (ПЕ) – це одне з найсерйозніших ускладнень вагітності, яке призводить до материнської та перинатальної смертності з частотою один випадок на 12 вагітностей у світі [1]. Прееклампсія поділяється на ранню форму, яка виникає до 34-го тижня вагітності і характеризується важким перебігом і частими ускладненнями для матері та плоду, та пізню форму, яка виникає після 34-го тижня, має легший перебіг, але теж потребує ретельного моніторингу [2]. Незважаючи на інтенсивні дослідження в галузі, причини і механізми розвитку прееклампсії залишаються нез'ясованими, а надійні тести для ранньої діагностики досі відсутні. Відомо, що дисфункція плаценти є основним патогенетичним фактором ускладнення. Плацента – тимчасовий орган, який складається з материнської і плодової частини, і внесок кожної з них у розвиток ускладнення представляє інтерес. Накопичені на тепер дані з генної експресії в плаценті за різного перебігу вагітності зберігаються у відкритих базах даних, зокрема Gene Expression Omnibus (GEO), і можуть бути використані для вторинного аналізу [3]. Необхідною умовою для вторинного аналізу є наявність метаданих (діагноз, строк гестації, вік пацієнток, тип розродження тощо), за якими дані генної експресії з різних лабораторій можуть бути об'єднані, використовуючи відповідні біоінформатичні інструменти. Такий підхід збільшує об'єм вибірки, дає можливість детальніше проаналізувати залежність генної експресії від тих чи інших метаданих, надати дані з різних експериментів у єдиних кількісних одиницях і підвищити статистичну надійність висновків [4].

Метою цієї роботи є збір даних з генної експресії у материнській частині плаценти за умов фізіологічного і ускладненого прееклампсією перебігу вагітності і доповнення цих даних метаданими, уніфікація і аналіз метаданих.

Матеріали та методи. Джерелом інформації була база даних GEO. Серію GSE60438 з найбільшою кількістю зразків материнської частини плаценти в нормі і прееклампсії було обрано з відкритої бази даних GEO [5]. Наявні метадані в базі GEO є обмеженими і тому їх доповнили з основного першоджерела, розділили на три групи за діагнозом і розрахували, проаналізували і порівняли внесок кожного з показників (кількість вагітностей і родорозроджень, вік матері, гестаційний вік та маса плода) у кожний із груп.

Результати та обговорення. Було проаналізовано всі 125 зразків серії, з яких 65 належали до контрольної групи (фізіологічна вагітність), а 60 – до групи з діагнозом ПЕ. На основі публікації, що супроводжує серію, було визначено, що усі зразки були отримані методом кесаревого розтину. Зразки з діагнозом «пreeклampsія» було віднесено до ранньої (39 зразків) та пізньої (21 зразок) форми ПЕ залежно від вказаного строку виникнення ускладнення, до 34-го тижня вагітності – рання форма, і після 34-го тижня – пізня форма. Три зразки ранньої форми ПЕ належали до другого триместру, тоді як інші 122 зразки – до третього триместру. Всі кількісні дані в абсолютних одиницях для трьох досліджуваних груп зразків зведено у таблиці 1. Подальший більш детальний аналіз проведений для показників у кожній з груп у відносних одиницях.

За строком родорозроджень в нормі переважна більшість відбувалася у проміжку між 38-им і 41-им тижнем, а у разі ранньої форми ускладнень – в межах 25 – 33-ого тижня і для пізньої форми – в межах 34 – 39 тижня (рис.1).

Таблиця 1. Структура і характеристика метаданих для обраних зразків материнської частини плаценти

Група	Кількість зразків	Гестаційний вік, тиж, середнє±СКВ (інтервал)	Вік матері, роки, середнє±СКВ (інтервал)	Кількість вагітностей, середнє±СКВ (інтервал)	Кількість пологів, середнє±СКВ (інтервал)	Стать новонароджених, хл./дів.	Вага новонароджених, г; середнє±СКВ, хл./дів.
Норма	65	39.14 ± 1.03 (37–42)	32.29 ± 4.43 (22–46)	2.29 ± 1.67 (1–8)	1.72 ± 0.84 (1–4)	32/33	3482.41 ± 518.91 / 3259.39 ± 314.95
Рання ПЕ	39	29.79 ± 2.32 (25–33)	30.79 ± 5.55 (18–42)	1.64 ± 1.22 (1–6)	1.1 ± 0.31 (1–2)	23/17	1178.09 ± 415.98 / 1225.71 ± 474.16
Пізня ПЕ	21	37.00 ± 1.92 (34–41)	31.81 ± 7.49 (20–47)	1.52 ± 0.87 (1–4)	1.24 ± 0.44 (1–2)	11/10	2769.45 ± 957.07 / 2762.70 ± 885.10

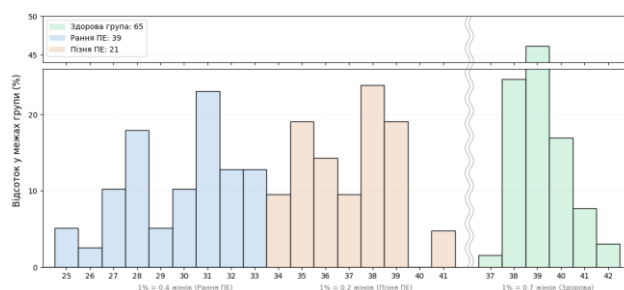


Рис. 1. Розподіл зразків за строком гестації у контрольній групі і групах з ускладненням преєклampsією.

Розподіл зразків за статтю плода показав, що у контрольній групі співвідношення статі близьке до популяційної норми – 32 хлопчики та 33 дівчинки [6]. Для України у 2023 році характерне співвідношення 106 хлопчиків на 100 дівчаток при народженні [7]. У групі з ранньою ПЕ співвідношення – 23 хлопчика і 17 дівчаток, а в групі з пізньою формою – 11 хлопчиків і 10 дівчаток. За обмеженої кількості зразків у кожній з досліджуваних груп статистично достовірні висновки щодо переважання певної статі зробити неможливо.

Розподіл за кількістю вагітностей виявив значну різницю між групами у процентному відношенні перших вагітностей: ~45% у контрольній групі, 67% в групі з ранньою ПЕ і 67 % в групі з пізньою формою (рис. 2А). Аналогічна тенденція спостерігається у розподілі за кількістю родорозроджень: дитина народилась у 49% у контрольній групі, у ~90% у групі з ранньою ПЕ і у 76% у

групі з пізньою формою (рис. 2В). Тобто, якщо у контрольній групі приблизно 55% жінок мали повторні вагітності, які закінчувалися народженням дитини, то за ранньою формою ПЕ тільки 33 % вагітніли повторно і тільки 10% вагітностей закінчувалися народженням дитини. У групі з пізньою формою ПЕ 33% жінок вагітніли повторно, як і в попередній групі, але вагітність закінчувалась народженням у 24%. Це вказує на те, що перебіг ускладненої вагітності позначається на здоров'ї жінки і, можливо, залишає психологічні наслідки, що зменшує вірогідність повторних вагітностей і тим більше народжень дитини.

Розподіл зразків за віком матері показав, що у контрольній групі 43% жінок були у віці 30–35 років (середній вік ~32 роки), що відповідає типовому репродуктивному віку в Україні [10]. У групах із ПЕ віковий діапазон значно ширший. Для ранньої форми молоді жінки віком 25–30 років (середній вік ~31 рік) складають 41%, а у групі з пізньою ПЕ жінки віком 30–40 років (середній вік ~32 роки) складають ~48% (рис.2). Ці дані збігаються з літературними і підтверджують той факт, що молодший і старший вік початку вагітності збільшують ймовірність ПЕ через особливості імунної відповіді та судинних змін [8, 9,11].

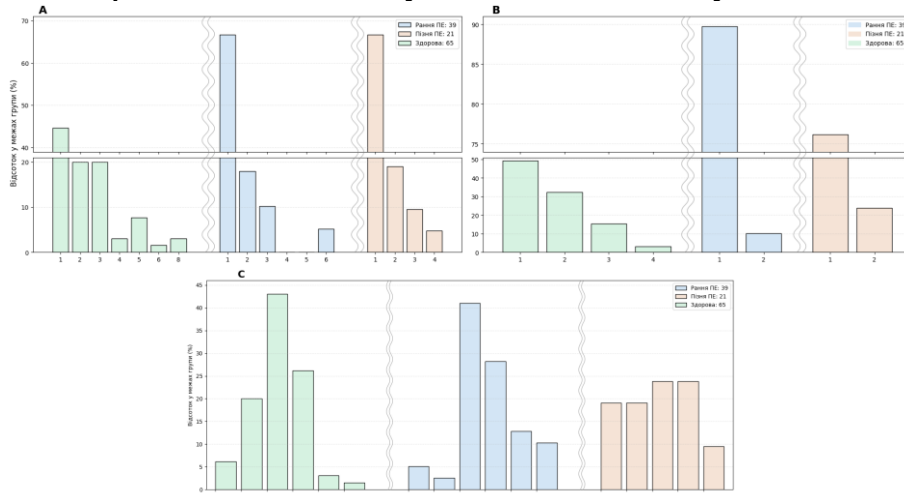


Рис. 2. Гістограми розподілу зразків за кількістю вагітностей (gravidity) (А), народжених немовлят (parity) (В) і за віком матері у трьох групах зразків.

Розподіл зразків за масою плоду виявив чіткі відмінності між групами та статтю дитини (рис. 3).

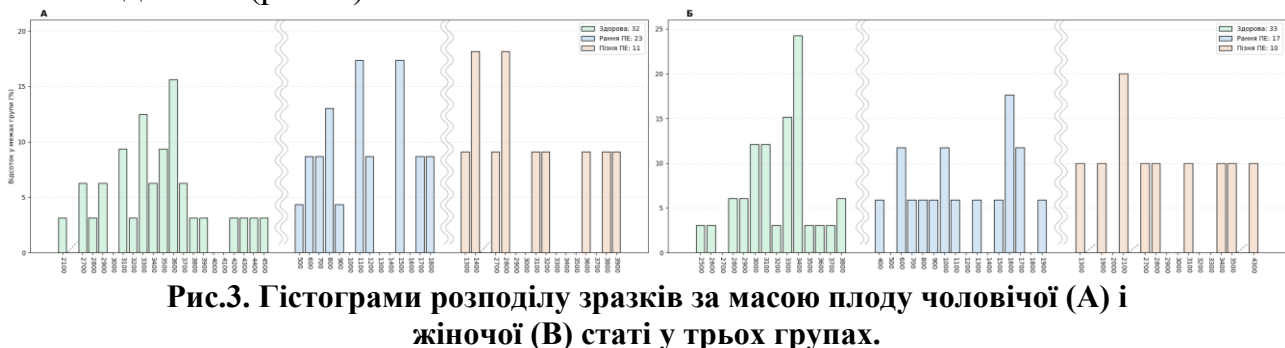


Рис.3. Гістограми розподілу зразків за масою плоду чоловічої (А) і жіночої (В) статі у трьох групах.

У контрольній групі середня маса хлопчиків становила близько 3482 г, що відповідає нормативним значенням для доношеної вагітності (39–40 тижнів). Дівчатка важили в середньому ~3260 г, що також відповідає нормі згідно з референсними таблицями розвитку плода [12]. У групі з ранньою ПЕ

спостерігалось виражене зниження маси немовлят. Маса хлопчиків в середньому 1178 г, що нижче за С10 перцентиль і наближалось до значення С5 перцентилі (1188 г), тобто ця маса нижча за ту, яку мають 95 % хлопчиків на 29-ий тиждень вагітності і свідчить про затримку росту плоду. Маса дівчаток в середньому ~1226 г, що вища за С10 (1204 г) і входить за масою до 90 % немовлят за референтними значеннями маси плоду і не може класифікуватися як затримка росту. У пізній ПЕ маса плодів була вищою: для хлопчиків ~2770 г проти С10 2506 г, для дівчаток ~2763 г проти С10 2452 г, тобто за масою немовляти обох статей входять до 90 % немовлят [12]. Якщо в ранній ПЕ хлопчики страждають більше, ніж дівчатка, то відмінності між статями зникають, що, ймовірно, пов'язано з менш вираженою плацентарною дисфункцією у цій формі захворювання.

Висновок. У межах дослідження детально проаналізовано метадані серії GSE60438, зразки розподілено за діагнозом на здорову вагітність, ранню і пізню форми і кожна група охарактеризована за кількістю вагітностей і родорозроджень, віком матері, гестаційним віком та масою плода. Результати аналізу метаданих серії GSE60438 можуть бути застосовані для більш систематизованого вторинного аналізу даних генної експресії, що дасть змогу виявити молекулярні механізми розвитку ранньої і пізньої форм преєклампсії та розробляти стратегії раннього скринінгу.

Список використаної літератури:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Preeclampsia. Clinical guidance. 2020. Available at: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia>
2. Raymond, D., & Peterson, E. (2011). A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 33(12), 1256–1265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018452/>
3. Gene Expression Omnibus (GEO). National Center for Biotechnology Information. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>
4. Rau, A., Marot, G., & Jaffrézic, F. (2013). Differential meta-analysis of RNA-seq data from multiple studies. *arXiv preprint arXiv:1306.3636*. <https://arxiv.org/abs/1306.3636>
5. GSE60438 Series Record. GEO Accession viewer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE60438>
6. Our World in Data. Sex ratio at birth. Retrieved May 4, 2025, from <https://ourworldindata.org/gender-ratio>
7. Sex ratio at birth (male births per female births) / World Bank Gender Data Portal. (n.d.). World Bank Gender Data Portal. https://genderdata.worldbank.org/en/indicator/sp-pop-brth-mf?utm_source=chatgpt.com
8. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21 Suppl 1:36–45. doi:10.1111/j.1365-3016.2007.00836.x
9. Hernandez-Diaz, S., Toh, S., & Cnattingius, S. (2009). Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*, 338, b2255. doi.org/10.1136/bmj.b2255
10. State Statistics Service of Ukraine. (2024). Women and Men in Ukraine – 2023 (p. 37). Retrieved from https://www.ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2024/01/W_M.pdf
11. Lamminpää, R., Vehviläinen-Julkunen, K., Gissler, M., & Heinonen, S. (2012). Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 12, 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-12-47>
12. Galjaard, S., Ameye, L., Lees, C. C., Pexsters, A., Bourne, T., Timmerman, D., & Devlieger, R. (2019). Sex differences in fetal growth and immediate birth outcomes in a low-risk Caucasian population. *Biology of Sex Differences*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0261-7>