



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.3/7-06:616.831-005-036.11

DOI: 10.53498/24094498_2023_2_40

Г.С. Святова (проф., д.м.н.), Г.М. Березина (доцент, д.б.н.), А.В. Муртазалиева, Г.Г. Уразбаева (PhD),
А.Т. Терликбаева (к.м.н.), М.С. Есет

АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», г. Алматы, Казахстан

ГЕНЕТИКА ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Патогенез возникновения острого нарушения мозгового кровообращения при преэклампсии окончательно не установлен. Предполагается, что аномальный сосудистый ответ на плацентацию и дисфункцию эндотелиальных клеток приводит к нестабильности тонуса сосудов со спазмом сосудов в различных органах и активации системы свертывания с образованием микротромбов и, как следствие, к возникновению ишемического повреждения во многих органах. Генетическая обусловленность развития острого нарушения мозгового кровообращения при преэклампсии описана недостаточно. Выявить конкретные полиморфные варианты генов либо генные мутации, определяющие развитие ишемического инсульта при беременности, и разработать алгоритм прогноза по его развитию, до сих пор не удалось. Все исследования, связанные с изучением генетических факторов риска острого нарушения мозгового кровообращения, проведены по его развитию в различных популяциях без связи с беременностью, наличием преэклампсии и показывают, что в их развитии задействовано большое число генов, детерминирующих различные звенья патогенеза заболевания. Ряд крупных опубликованных генетических исследований острого нарушения мозгового кровообращения были проведены у лиц европейского происхождения, где частота преэклампсии является одной из самых низких в мире. Поэтому геномные исследования поиска генетических ассоциаций острого нарушения мозгового кровообращения при преэклампсии в центральноазиатской популяции казахов являются актуальными.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, преэклампсия, полиморфизмы генов.

Введение.

Преэклампсия (ПЭ) является наиболее серьезным из гипертонических расстройств беременности, частота которой составляет от 2-5% беременностей в Западной Европе и Северной Америке и до 18% в некоторых странах Африки [1-2]. Доказано, что ПЭ повышает риск развития инсульта [2], в среднем, частота острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при ПЭ варьирует от 6% до 47% [3]. Статистика ряда стран свидетельствует, что ОНМК при ПЭ в структуре причин материнской смертности составляет около 12% [4, 5]. По данным Мединформ в 2018 году в Республике Казахстан ПЭ отмечена у 3852 (0,95%) беременных, в структуре причин материнской смертности от акушерских причин ПЭ занимает второе место - 21,4% [6].

Известно, что ПЭ связана с повышенной вероятностью ишемического инсульта (OR: 1,59; 95% CI: от 1,00 до 2,52) [1,7]. При этом, относительный риск геморрагического и ишемического инсульта при ПЭ составил 10,68 (95% ДИ, 3,40–33,59) и 40,86 (95% CI, 12,14–137,47), соответственно, во время беременности; 11,76 (95% CI, 4,05–34,11) и 11,60 (95% CI, 3,30–40,82), соответственно, до 6 месяцев после родов [7].

Патогенез возникновения ОНМК при ПЭ окончательно не установлен. Предполагается, что аномальный сосудистый ответ на плацентацию и дисфункцию эндотелиальных клеток приводит к нестабильности тонуса сосудов со спазмом сосудов в различных органах и активации системы свертывания с образованием микротромбов [8-10]



и, как следствие, к возникновению ишемического повреждения во многих органах.

Анализ GWAS и мета-исследований по мировым геномным базам данных для QC контроля и отбора статистически значимых однонуклеотидных SNPs полиморфизмов, ассоциированных с риском развития ОНМК.

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) основаны на генотипировании всего генома для выявления полиморфизмов, связанных с заболеванием. Этот подход позволил выявить различные полиморфизмы, связанные с рядом сложных мультифакторных патологий таких как: диабет [11], сердечно-сосудистые заболевания [12], осложнения беременности [1, 3], рак [13] и другие.

Для поиска ассоциаций носительства значимых полиморфизмов с риском ОНМК при ПЭ, рядом авторов была использована двухэтапная стратегия GWAS [14, 15]. На первом этапе проводилось GWAS генотипирование с использованием большого числа SNP-маркеров ~ 300000 в группе «случай- контроль», на втором этапе – SNP с наиболее значимыми ассоциациями были генотипированы в нескольких независимых этнических популяциях. Двухэтапная стратегия в настоящее время является наиболее эффективной, так как использование нескольких репликативных независимых исследований защищает от ложных результатов. При этом, P-значения ~ 1.0×10^{-7} могут рассматриваться как свидетельства значимости на уровне всего генома [14, 15].

Большое число полиморфизмов, тестируемых в GWAS (несколько тысяч - миллионов), привело к необходимости повысить требуемый уровень значимости для ассоциации между генетическим вариантом и фенотипом до $P < 5 \times 10^{-7}$, а не стандартным уровнем $p < 0,05$ [14, 15]. Это привело к значительному ограничению возможностей для выявления ассоциаций генотип-фенотип с использованием общегеномных подходов, и только геномные вариации со значимым эффектом отвечают требованиям GWAS анализа. Таким образом, поиск статистически значимых полиморфизмов требует минимизировать вариации негенетических факторов риска и максимизировать размер выборки, чтобы повысить вероятность обнаружения ассоциаций между геномной изменчивостью и интересующим фенотипом.

Многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs) возможных генов кандидатов депонированы в публичных базах данных: Наци-

ональный центр информации по биотехнологии [16], Ensembl [17], база генотипов и фенотипов [18], Национальный каталог исследований генома человека (NHGRI) [19], международных проектов по изучению SNP, таких как: проект генома человека, проект HarMap [20] и проект 1000 геномов [21].

По результатам анализа GWAS и мета-анализа для проведения последующего независимого репликативного генотипирования в этнически однородной популяции казахов отобраны 21 высоко значимые однонуклеотидные SNPs полиморфизмы, ассоциированные с развитием ОНМК, как осложнение ПЭ. Это SNPs полиморфизмы коагуляции и фибринолиза; ангиогенеза и эндотелиальной дисфункции; иммунного ответа; липидного обмена и гены, GWAS ассоциированные с ПЭ в казахской популяции.

Гены предрасположенности к развитию острого нарушения мозгового кровообращения при преэклампсии.

Все исследования, связанные с изучением генетических факторов риска ОНМК, показывают, что в их развитии задействовано большое число генов, детерминирующих различные звенья патогенеза заболевания.

Гены коагуляции и фибринолиза: F5 (rs6025), F2 (rs1799963), F7 (rs604), SERPINE1 (rs179988), ITGA2 (rs1126643), THBD (rs1042580)

Отбор полиморфизмов генов факторов коагуляции и фибринолиза обусловлен тем, что большое количество функциональных полиморфизмов ДНК вызывают значительный или незначительный риск тромбоза [22,23], что лежит в основе развития ПЭ и ее осложнений ОНМК.

Наиболее важными наследственными факторами, ассоциированными с тромбозами, являются F5 Leiden F5 (Coagulation factor V, rs6025) и F2 (Coagulation factor II, thrombin, rs1799963). Так, по данным литературы, носительство полиморфизма rs6025 F5 Leiden вызывает 20–25% изолированных тромботических событий и 40–45% случаев семейной тромбофилии, внутриутробной гибели плода [24,25]. В европейских популяциях Лейденская мутация встречается до 9%, гетерозиготное носительство минорного аллеля до 15%, в азиатских популяциях до 4,5% и очень редко в популяциях Африки [24, 25]. Проведенные многочисленные исследования и GWAS мета-анализ подтвердили достоверный вклад данного полиморфизма в развитие тяжелых форм ПЭ - синдрома HELLP и ОНМК [24, 25].



Мутация F2 (Coagulation factor II, thrombin, rs1799963) опосредует повышение уровня протромбина в плазме и в четыре раза увеличивает риск развития венозных тромбозов у гетерозиготных носителей [24, 26, 27]. Гетерозиготное носительство мутации G20210A также приводит к нарушению функции почек и повышению артериального давления, что характерно для ПЭ и ее осложнений, в том числе ОНМК [28, 29]. Частота носительства гетерозиготного генотипа F2 имеет частоту 1,3–4,5% в европейских популяциях [26].

F7 (Coagulation factor VII, rs6046) это трансмембранный гликопротеин, взаимодействующий с фактором свертывания крови (FVII/FVIIa). С участием тканевого фактора в контакте с плазмой на поверхности клетки образуется комплекс, который посредством протеолиза активируется до FVIIa и продуцирует активированный фактор X (FXa) и тромбин, что приводит к коагуляции. Носительство полиморфизма rs6046 гена FVII ассоциировано с развитием ПЭ и инсультов [30, 31].

Полиморфизм rs1799889 гена SERPINE1 (Serpin family E member 1) (ингибитор активатора плазминогена-1, PAI-1) связан с фибринолизом и достоверно ассоциирован с риском развития венозных тромбозов и ОНМК [32].

В ряде источников описана связь риска развития цереброваскулярных заболеваний и ОНМК с полиморфизмом гена ITGA2 (Integrin subunit alpha 2, rs1126643), кодирующим интегрин A2 (тромбоцитарный гликопротеин Ia) [23, 33]. Под влиянием этого рецептора происходит взаимодействие тромбоцитов с фибриногеном плазмы крови, что вызывает агрегацию тромбоцитов и образование тромба. Носительство полиморфизма rs1126643 вызывает повышенную склонность к агрегации тромбоцитов, что приводит к развитию тромбоза мозговых сосудов и инсульту [33].

Носительство полиморфизма rs1042580 гена тромбомодулина THBD (Thrombomodulin) способствует более низкому уровню экспрессии гена, за счет чего снижается продукция белка тромбомодулина. В европейских популяциях ассоциация rs1042580 полиморфизма с развитием тромбоза незначительна, но в популяциях Восточной Азии в соответствии с более высокой популяционной частотой полиморфизма rs1042580 гена THBD возможен генетический вклад в тромбозы и ОНМК на более высоком уровне [23, 34].

Гены, ответственные за ангиогенез и эндотелиальную дисфункцию: PGF (rs12411), FLT1 (rs476961), KDR (rs2071559), ACE (rs4340).

Известно, что нарушение функциональных свойств эндотелия является пусковым механизмом патогенеза ишемической болезни мозга, что приводит к изменению тонуса сосудистой стенки и прогрессированию патологического процесса [35].

Ряд исследований показали связь гестационных сосудистых заболеваний с носительством полиморфизмов генов факторов роста плаценты PGF (rs12411) и FLT1 (rs476961), отвечающих за ангиогенез и вазоконстрикцию [36, 37].

PGF (Placental growth factor, rs12411) важен для стимуляции роста, миграции и деления эндотелиальных клеток, играет значительную роль в регуляции развития сосудов и плацентации, роста и дифференцировки трофобластов, и, следовательно, в патологическом ангиогенезе [38–40].

Известно, что свободный PGF в первом триместре беременности снижается, а уровень FLT1 в кровотоке повышается при риске возникновения ПЭ по сравнению с нормально протекающей беременностью, что в последующем вызывает ангиогенез дисбаланса плаценты и приводит к ПЭ во втором или третьем триместре [41, 42]. Sorice R et al. (2012) провели исследование для 1812 европейских пациенток с ПЭ и выявили ассоциацию ряда полиморфизмов rs12411, rs1464547123, rs1399853427, rs1312670436 гена PGF с развитием ПЭ [43].

FLT1 (Fms related receptor tyrosine kinase 1, rs476961) является одним из важнейших факторов ангиогенеза, отвечающим за этиологию ПЭ, что подтверждено результатами исследования общегеномной ассоциации (GWAS) [44,45]. Этот ген отвечает за синтез белка, который экспрессируется плацентой и оказывает влияние на физиологию материнского кровообращения. Полиморфный транскрипт гена FLT1 связывается с VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) и PGF (фактор роста плаценты), препятствуя связыванию этих белков с внутренней поверхностью сосудов, в конечном итоге приводит к повреждению эндотелия, вазоконстрикции и повышению АД в материнском кровообращении [44, 45].

Исследования гена KDR (Kinase insert domain receptor, rs2071559) заслуживают особого внимания, так как он отвечает за рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и задействован в фетальном и плацентарном ангиогенезе [46].



Исследование Nagy B et al. (2008) показало, что при носительстве полиморфизма rs2071559 риск развития синдрома HELLP ($n = 71$) повышен по сравнению с контролем ($n = 93$). Частота минорного аллеля составила 71% в группе HELLP и 54% в контрольной здоровой группе, неблагоприятный гомозиготный генотип также встречался чаще в группе HELLP, чем в контроле (45% против 22%). Результаты этого исследования показали значительную роль полиморфизма rs2071559 гена KDR в развитии синдрома HELLP и ОНМК при взаимодействии с факторами окружающей среды [47].

Полиморфизм rs4340 гена ACE (Angiotensin I converting enzyme) отвечает за повышенный уровень ACE в плазме крови и тем самым опосредует развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и инсультов. Носительство неблагоприятного полиморфизма rs4340 гена ACE играет роль пускового механизма ишемической болезни мозга за счет нарушения тонуса сосудистой стенки и функций эндотелия, что является основой патогенеза ОНМК [35, 45].

Гены иммунного ответа: TLR4 (rs4986790), PLEKHA1 (rs2281673), PLEKHG1 (rs9478812).

Рецепторы TLRs (TLR4, Toll like receptor 4, rs4986790) это компоненты врожденной иммунной системы [48]. Van Rijn et al. (2008) провели исследование носительства вариантов toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) и гена NOD2 (регулятор апоптоза) у 344 женщин с ПЭ, из которых у 177 развился синдром HELLP и 113 женщин контрольной группы [49]. В группе с синдромом HELLP была выявлена наибольшая частота носительства неблагоприятного rs4986790 полиморфизма гена TLR-4 ($OR = 4,1$; $P < 0,05$). В группе с ПЭ выявлен высокий уровень TLR-4 и NOD2, который по сравнению с контролем увеличивает риск развития ПЭ в 6,9 раза ($OR = 6,9$; $P < 0,05$). Полученные результаты доказывают, что рецептор TLR-4 и иммунная система вовлечены в развитие синдрома HELLP и ПЭ [49].

По данным ряда проведенных метаанализов известно, что носительство неблагоприятного аллеля гена PLEKHA1 (Pleckstrin homology domain containing A1, rs2281673) повышает риск ишемического инсульта [50, 51] и тяжелой формы ПЭ с ранним началом ($OR = 1,40$; $P < 0,05$) [50-53].

Было выявлено, что полиморфизмы гена PLEKHG1 играют важную роль в регуляции артериального давления (АД), в частности, rs9478812 полиморфизм регулирует сайты связывания факто-

ров транскрипции GATA и HLF и может быть использован как ген предрасполагающий к развитию ПЭ [51, 53].

Гены, регулирующие липидный обмен: APOE (rs7412), FTO (rs1421085), LPL (rs285).

Важнейшими этиологическими факторами развития ПЭ являются аномальные липидные профили, связанные с перекисным окислением липидов. Липопротеинлипаза (LPL), аполипопротеин E (ApoE), ген ожирения (FTO) отвечают за липидный обмен и вносят существенный вклад в развитие ПЭ и ее осложнений [45, 54, 55].

Ген аполипопротеин E APOE (Apolipoprotein E, rs7412) участвует в транспорте и метаболизме липидов, представлен тремя аллелями $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ и шестью генотипами [54, 55]. Наиболее высокую частоту встречаемости в европейских популяциях имеет аллель $\epsilon 3$ (75%), аллели $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ являются менее распространенными с частотой 8% и 15%, соответственно. Преимущественно связывается с богатыми триглицеридами липопротеинами низкой и очень низкой плотности аллель $\epsilon 4$, другие изоформы имеют более высокое сродство к липопротеинам высокой плотности [55]. Носительство аллеля $\epsilon 4$ увеличивает не только риск развития ОНМК в 2,5 раза ($OR = 2,5$; $P < 0,05$), но и ухудшает течение субарахноидальных кровоизлияний и черепно-мозговых травм [56, 57].

Метаанализ 13124 носителей неблагоприятного аллеля APOE $\epsilon 4$ в США выявил увеличение риска внутримозгового кровоизлияния у белых пациентов ($OR = 1,51$; 95% CI 1,23-1,85; $P < 0,001$) и латиноамериканцев ($OR = 1,14$; 95% CI, 1,03-1,28; $P = 0,01$) [58]. Также известны данные об ассоциации аллеля C ($\epsilon 3$, $\epsilon 4$) с развитием ПЭ и ОНМК, тогда как носительство аллеля $\epsilon 2$ снижает риск ПЭ ($OR = 0,86$) и может рассматриваться как протективный аллель [58].

По данным GWAS исследований выявлена ассоциация полиморфизма гена FTO (alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase, rs1421085) с ПЭ, повышенным АД, ожирением, высоким индексом массы тела, диабетом 2 типа ($OR = 1,11$; $P < 0,05$) [44].

Фермент липопротеинлипаза (LPL, rs285) отвечает за метаболизм липопротеинов, регулирует уровень триглицеридов в плазме крови, дефицит его активности вызывает нарушения липидного обмена (гиперлипидемия, атеросклероз) и, в конечном итоге, может привести к развитию инфаркта миокарда, инсульта. Однако для большинства популяций по данным метаанализа носительство



минорного аллеля rs285 полиморфизма является протективным генетическим маркером риска развития ОНМК при ПЭ [59].

Гены, GWAS ассоциированные с ПЭ в казахской популяции: MECOM (rs419076), SH2B3 (rs3184504), ZNF831 (rs259983, rs6015450), ATP2B1 (rs1458038).

В рамках 7 рамочной программы Европейской Комиссии (грантовое соглашение №. 282540) по проекту «Генетические исследования преэклампсии в популяциях Центральной Азии и Европы» проведено GWAS исследование ПЭ в казахской популяции и оценка связи 11 796 347 вариантов последовательностей с ПЭ, из них 7 219 случаев заболевания в Европе, 2296 случаев в Центральной Азии и 157 719 случаев контроля [44, 60].

Результаты проведенного геномного анализа выявили ассоциативные связи с ПЭ полиморфизмов: rs1421085 гена FTO ($P=1,2 \times 10^{-9}$, OR=1,11, 95% CI: 1,07-1,15), rs259983 гена ZNF831 ($P=2,9 \times 10^{-10}$, OR = 1,17, 95% CI: 1,11-1,23), что подтверждает данные крупных мета-анализов по их ассоциации с артериальным давлением [44, 61, 62].

Также были выявлены еще три полиморфизма в локусах АД - (MECOM / 3q26, ATP2B1/4q21 и SH2B3/12q24) ($P=1,2-1,7 \times 10^{-8}$) [63]. Наиболее значимая связь была обнаружена для rs16998073 в локусе ATP2B1 ($P=8,8 \times 10^{-8}$), за которым следует rs6015450 в локусе ZNF831 ($P=4,8 \times 10^{-7}$), затем rs3184504 миссенс-вариант в гене SH2B3 ($P=5,3 \times 10^{-7}$) и rs419076 в гене MECOM ($P=7,7 \times 10^{-6}$), которые ассоциированы с ПЭ.

Обсуждение

По мировым базам данных проанализированы современные сведения о генетической обусловленности ОНМК при беременности, осложненной ПЭ. Анализ современной научной литературы показал, что до настоящего времени ОНМК при беременности представляют особую проблему, так как не существует единого мнения в правильности использования существующей терминологии, методах диагностики и лечения, не описан патогенез и генетические аспекты ОНМК при беременности. В Республике Казахстан и во всех странах мира сохраняются высокие риски гестационно обусловленного ОНМК. Считается доказанным тот факт, что ПЭ при беременности повышает риск церебральных нарушений у матери по типу острого или хронического нарушения материнского мозгового кровообращения, что является одной из основных акушерских причин материнской заболеваемости и смертности.

Многими исследованиями доказано, что индивидуальная восприимчивость к ПЭ и ее тромботическим заболеваниям, включая венозную тромбоземболию, ишемический и геморрагический инсульт зависит от генетической предрасположенности в дополнение к образу жизни.

Для поиска значимых полиморфизмов генов, ассоциированных с нарушениями мозгового кровообращения при беременности, осложненной ПЭ, проанализированы доступные публичные базы данных и проведенный информационный анализ показал отсутствие полногеномных GWAS исследований, посвященных поиску генетических ассоциаций с развитием ОНМК при преэкламптической беременности, что объясняется невозможностью собрать достаточную выборку при условии однородности этнического состава обследуемых.

Следует отметить, что результаты GWAS мета-анализов подвергаются сомнению, в силу недостаточного размера исследуемых выборок или неадекватного контроля качества генотипирования, кроме того большинство крупных опубликованных генетических исследований при ПЭ были проведены у женщин европейского происхождения и не могут быть использованы в азиатских популяциях.

Важная составляющая поиска генетической компоненты любого мультифакторного заболевания, каковым являются ПЭ и ОНМК, это – обязательное проведение репликативных исследований генетических маркеров, выявленных в GWAS или полногеномном анализе сцепления, на независимых популяционных выборках. Проблема заключается в том, что устойчивые сочетания генетических вариантов полиморфизмов, лежащих в основе развития ПЭ и ОНМК, формируются в контексте структуры генофонда и неравновесия по сцеплению, сложившихся в каждой конкретной этнической популяции в ходе действия микроэволюционных факторов.

Планируемое нами исследование по поиску ассоциаций неблагоприятных генетических полиморфизмов с ПЭ и ее цереброваскулярными осложнениями в группе женщин с ОНМК при преэкламптической беременности, позволит предложить значимые генетические маркеры прогнозирования этих зачастую летальных осложнений беременности. Своевременное генетическое консультирование и предсимптомное молекулярно-генетическое тестирование на значимые полиморфизмы, ассоциированные с ПЭ



и ОНМК, позволит сыграть важную роль в профилактике тромбофилии, предупредить развитие ПЭ и ОНМК, тем самым сохранить жизнь матери и ребенку.

Работа выполнена в рамках научно-технической программы «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан», OR12165486, ID NCT05121415.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. // *Nutr Rev.* – 2013. – Vol. 71. Suppl 1. – 18-25.
2. Villar J., Say L., Gulmezoglu A. M. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. / In: Critchly, H.; MacLean, A.; Poston, L.; Walker, J., editors. *Pre-eclampsia.* // RCOG Press; London. – 2003. – 189-207.
3. Brown D.W., Dueker N., Jamieson D.J. Preeclampsia and the risk of ischemic stroke among young women: results from the stroke prevention in young women study. // *Stroke.* – 2006. – Vol. 37. – No. 4. – 1055-1059.
4. Tate J., Bushnell C. Pregnancy and stroke risk in women. // *Womens Health (Lond. Engl).* – 2011. – Vol. 7 (3). – 363-74.
5. Treadwell S.D., Thanvi B., Robinson T.G. Stroke in pregnancy and the puerperium. // *Postgrad Med. J.* – 2008. – Vol.84 (991). – 238-45.
6. [Electronic resource] URL: https://gender.stat.gov.kz/page/frontend/detail?id=118&slug=-94&cat_id=3&lang=ru.
7. Tang C-H., Wu C-S., Lee T-H. Preeclampsia-eclampsia and the risk of stroke among peripartum in Taiwan. // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (4):1162-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.540880
8. Арустамян Р.Р., Адамян Л.В., Шифман Е.М., Коньшева О.В., Дорошенко и др. Острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу во время беременности, родов и в послеродовом периоде. // *Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal.* – 2017. – Vol. 23 (5). doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-5-242-247 [Arustamyanyan R.R., Adamyan L.V., Shifman E.M., Kony'sheva O.V., Doroshenko i dr. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashheniya po ishemicheskomu tipu vo vremya beremennosti, rodov i v poslerodovom periode. // *Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal.* – 2017. – Vol. 23 (5). doi: 10.18821/0869-2106-2017-23-5-242-247. In Russian]
9. Kamel H., Navi B.B., Sriram N. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — №370. — 1307-1315. doi: 10.1056/NEJMoa1311485.
10. Demel S.L., Kittner S., Ley S.H. Stroke Risk Factors Unique to Women. // *Stroke.* — 2018. — №49 (3). — 518-523. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018415.
11. Li Y.Y., Gao W., Pang S.S. TAP1 I333V gene polymorphism and type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis of 2248 cases. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2014. – Vol. 18. – 929-937. doi.org/10.1111/jcmm.12244.
12. Glessner J.T., Bick A.G., Ito K. Increased frequency of de novo copy number variants in congenital heart disease by integrative analysis of single nucleotide polymorphism array and exome sequence data. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 115. – 884-896. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304458.
13. Zhou L.P., Yao F., Luan H. CYP3A4*1B polymorphism and cancer risk: A HuGE review and meta-analysis. // *Tumour Biol.* – 2013. – Vol. 34. – 649-660. doi.org/10.1007/s13277-012-0592-z.
14. Wason J.M., Dudbridge F.A. General framework for two-stage analysis of genome-wide association studies and its application to case-control studies. // *Am J Hum Genet.* – 2012. – 90(5) – 760-73. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.007.
15. Pecanka J., Jonker M.A., International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), Zoltan Bochdanovits, Aad W. Van Der Vaart, A powerful and efficient two-stage method for detecting gene-to-gene interactions in GWAS. // *Biostatistics.* – 2017 - Volume 18, Issue 3. – 477-494. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxw060>.
16. [Electronic resource] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
17. [Electronic resource] URL: <http://asia.ensembl.org/index.html>.
18. [Electronic resource] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gap>.



19. [Electronic resource] URL: <http://www.genome.gov>.
20. [Electronic resource] URL: <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.en>.
21. [Electronic resource] URL: <http://www.1000genomes.org>.
22. Reitsma P.H. Genetics in thrombophilia. An update. // *Hämostaseologie*. – 2015. – Vol.35. – 47–51.
23. Yapijakis C., Serefoglou Z., Nixon A.M. Prevalence of thrombosis-related DNA polymorphisms in a healthy Greek population. // *In Vivo*. – 2012. – Vol. 26. – 1095–1102.
24. Bauduer F. and Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylene tetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. // *Mol. Genet. Metab.* – 2005. – Vol. 86 – 91– 99.
25. Sergi C., Al Jishi T., Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. // *Archives Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol.1. – N. 3. – 671–679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.
26. Rodger M.A., Betancourt M.T. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7.
27. Ozdemir O., Yenicesu G. I., Silan F. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. // *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. – 2012. – Vol. 16. – 279–286.
28. Jayet P.Y., Rimoldi S.F., Stuber T. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(5). – 488–494.
29. Valenzuela F.J., Perez-Sepulveda A., Torres M.J. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component. // *J. Pregnancy*. – 2012. – Vol. 2012632732. doi: 10.1155/2012/632732.
30. Mashayekhi A, Ghasemi E. Coagulation Factor VII: Genetic, Molecular, and Clinical Characteristics. // *Trends in Med Sci*. – 2022. – 2(1). – e128397. doi: 10.5812/tms-128397.
31. Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. // *Best Pract. & Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 25(4) – 405–417. PMID 21429808.
32. Qiang Z., YunRui J., XueMei L., XingQiao P., Na P., JiFang S., Mingfang X. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review // *Vasa*. – 2020. – 49:2. – 141–146. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839141>.
33. Джумашева Р.Т. Генетические аспекты ишемического инсульта. // *Вестник КазНМУ*. – 2013. – №4 (1). [Dzhumasheva R.T. Geneticheskie aspekty` ishemicheskogo insul'ta. // *Vestnik KazNMU*. – 2013. – #4 (1). In Russian]
34. Cole J.W., Xu H., Ryan K., Jaworek T., Dueker N., McArdle P., et.al. Genetics of the thrombomodulin-endothelial cell protein C receptor system and the risk of early-onset ischemic stroke. // *PLoS One*. – 2018. – 13(11). – e0206554. doi: 10.1371/journal.pone.0206554.
35. Mol B.W., Roberts C.T., Thangaratinam S. Pre-eclampsia. // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10022). – 999–1011
36. Cheng D., Hao Y., Zhou W. Vascular endothelial growth factor +936C/T, -634G/C, -2578C/A, and -1154G/A polymorphisms with risk of preeclampsia: a meta-analysis. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8(11). – e78173.
37. Laresgoiti-Furuya M., Kurasawa K., Nagahama K. Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. // *J Pregnancy*. – 2011. – Vol. 2011:123717. doi: 10.1155/2011/123717.
38. Gomez-Lopez N., Olson D.M. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. // *Hum. Reprod. Update*. – 2010. – Vol. 16(5). – 510–524.
39. Dewerchin M., Carmeliet P. PIGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2012. – Vol. 2(8). doi: 10.1101/cshperspect.a011056
40. Aasa K.L., Zavan B., Luna R.L. Placental growth factor influences maternal cardiovascular adaptation to pregnancy in mice. // *Biol. Reprod.* – 2015. – Vol. 92(2). – 44. doi: 10.1095/biolreprod.114.124677.
41. Haram K., Mortensen J.H., Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. // *J. Pregnancy*. – 2014. – Vol. 2014. – 910751. doi: 10.1155/2014/910751.
42. Kurtoglu E., Avci B., Kokcu A. Serum VEGF and PGF may be significant markers in prediction of severity of preeclampsia. // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29(12). – 1987–92. doi: 10.3109/14767058.2015.1072157.



43. Sorice R., Ruggiero D., Nutile T. Genetic and environmental factors influencing the Placental Growth Factor (PGF) variation in Two Populations. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(8). – e42537. doi: 10.1371/journal.pone.0042537
44. Steinhorsdottir V., McGinnis R., Williams N. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11. – 5976. doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6.
45. Gray K.J., Saxena R., Karumanchi S.A. Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near, a gene involved in the regulation of angiogenesis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 218. – 1-8.
46. Lee H.H., Hong S.H., Shin S. Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion. // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol.93. – 1244–1247.
47. Nagy B., Savli H., Molvarec A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphisms in HELLP syndrome patients determined by quantitative real-time PCR and melting curve analyses. // *Clinica. Chimica. Acta.* – 2008. – Vol. 389(1-2). – 126–131.
48. Yeon M.K., Romero R., Seo Y.O. Toll-like receptor 4: a potential link between “danger signals,” the innate immune system, and preeclampsia. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2005. – Vol. 193(3). – 921.e1–921.e8.
49. Van Rijn B.B., Franx A., Steegers E.A.P., et al. Maternal TLR4 and NOD2 gene variants, pro-inflammatory phenotype and susceptibility to early-onset preeclampsia and HELLP syndrome. // *PLoS ONE*. – 2008. – 3(4). – e1865.
50. Kilarski L.L., Achterberg S., Devan W.J., Traylor M., Malik R., Lindgren A., Pare G., Sharma P., et.al. Meta-analysis in more than 17,900 cases of ischemic stroke reveals a novel association at 12q24.12. // *Neurology*. – 2014. – 83(8). – 678-85. doi: 10.1212/WNL.0000000000000707.
51. Gray K.J., Kovacheva V.P. Gene-Centric Analysis of Preeclampsia Identifies Maternal Association at PLEKHG1. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72(2). – 408-416. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.117.10688.
52. Hachiya T., Kamatani Y., Takahash A. Genetic Predisposition to Ischemic Stroke A Polygenic Risk Score. // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72(2). – 408-416. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014506.
53. Franceschini N., Fox E., Zhang Z. Genome-wide association analysis of blood-pressure traits in African-ancestry individuals reveals common associated genes in African and non-African populations. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2013. – Vol.5;93(3). – 545–54.
54. Balcerzyk A., Zak I., Niemiec P. APOE gene epsilon polymorphism does not determine predisposition to ischemic stroke in children. // *Pediatr Neurol.* – 2010. – Vol. 43. – 25–8.
55. Braga L.W., Borigato E.V., Speck-Martins C.E. Apolipoprotein E genotype and cerebral palsy. // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2010. – Vol. 52. – 666–71.
56. Xin X.Y., Song Y.Y., Ma J.F. Gene polymorphisms and risk of adult early-onset ischemic stroke: A meta-analysis. // *Thromb Res.* – 2009. – Vol. 124. – 619–24.
57. Lanterna L.A., Biroli F. Significance of apolipoprotein E in subarachnoid hemorrhage: neuronal injury, repair, and therapeutic perspectives--a review. // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 18. – 116–23.
58. Marini S., Crawford K. Association of Apolipoprotein E With Intracerebral Hemorrhage Risk by Race/Ethnicity. A Meta-analysis. // *JAMA Neurol.* – 2019. – Vol. 76(4). – 480-491. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4519
59. Nejati M., Atlasi M.A., Karimian M. Lipoprotein lipase gene polymorphisms as risk factors for stroke: a computational and meta-analysis. // *Iran J Basic Med Sci.* – 2018. – Vol. 21(7). – 701–708. doi: 10.22038/IJBMS.2018.29009.7001.
60. McGinnis R. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. // *Nat. Genet.* – 2017. – Vol. 49. – 1255–1260.
61. Feitosa M.F. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13. – e0198166.
62. Sung Y.J. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2018. – Vol. 102. – 375–400.
63. Evangelou E. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. // *Nat. Genet.* – 2018. – Vol. 50. – 1412–1425.



Г.С. Святлова (проф. м.ф.д.), Г.М. Березина (доцент, б.ф.д.), А.В. Мұртазалиева, Г.Г. Оразбаева (PhD),
А.Т. Терлікбаева (м.ф.к.), М. С. Есет

«Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы» АҚ, Алматы қ., Қазақстан

ПРЕЭКЛАМПСИЯДАҒЫ ЖЕДЕЛ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРЛЫҚ БҰЗЫЛУЫНЫҢ ГЕНЕТИКАСЫ: ӘДЕБИ ШОЛУ

Преэклампсиядағы жедел цереброваскулярлық бұзылуының пайда болуының патогенезі түпкілікті анықталған жоқ. Эндотелий жасушаларының плацентациясы мен дисфункциясына қан тамырларының қалыптан тыс реакциясы әртүрлі органдарда вазоспазмы бар тамырлардың тонусының тұрақсыздығына және микротромбтар түзу үшін коагуляция жүйесінің белсендірілуіне және соның салдарынан көптеген органдарда ишемиялық зақымданудың пайда болуына әкеледі деп болжануда. Преэклампсиядағы жедел цереброваскулярлық бұзылуының дамуының генетикалық шарты жеткіліксіз сипатталған. Жүктілік кезінде ишемиялық инсульттің дамуын анықтайтын гендердің немесе гендік мутациялардың нақты полиморфты нұсқаларын анықтау және оның дамуы туралы болжам алгоритмін жасау әлі мүмкін болмады. Преэклампсияның жедел цереброваскулярлық бұзылуының генетикалық қауіп факторларын зерттеуге байланысты барлық зерттеулер жүктілікке, преэклампсияның болуына байланысты емес әртүрлі популяцияларда преэклампсияның жедел цереброваскулярлық бұзылуының дамуы бойынша жүргізілді және олардың дамуына аурудың патогенезінің әртүрлі буындарын анықтайтын көптеген гендер қатысатынын көрсетеді. Преэклампсия жиілігі әлемдегі ең төменгі көрсеткіштердің бірі болып табылатын Еуропалық тектегі адамдарда жедел цереброваскулярлық бұзылуының туралы жарияланған бірқатар ірі генетикалық зерттеулер жүргізілді. Сондықтан қазақтардың Орталық Азиялық популяциясындағы преэклампсия жанындағы жедел цереброваскулярлық бұзылуының генетикалық бірлестіктерін іздеудің геномдық зерттеулері өзекті болып табылады.

Негізгі сөздер: жедел цереброваскулярлық бұзылуы, преэклампсия, гендік полиморфизмдер.

G.S. Svyatova (Prof., D.Med.Sci.), G.M. Berezina (Assoc.Prof., D.Biol.Sci.), A.V. Murtazalieva, G.G. Urazbaeva (PhD),
A.T. Terlikbaeva (Cand.Med.Sci.), M.S. Eset

JSC «Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology», Almaty, Republic of Kazakhstan

GENETICS OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT IN PREECLAMPSIA: LITERARY REVIEW

The pathogenesis of acute cerebrovascular accident in preeclampsia has not been definitively established. It is assumed that an abnormal vascular response to placentation and dysfunction of endothelial cells leads to instability of vascular tone with vascular spasm in various organs and activation of the coagulation system with the formation of microthrombs and, as a consequence, to the occurrence of ischemic damage in many organs. The genetic conditionality of the development of acute cerebrovascular accident in preeclampsia is insufficiently described. It has not yet been possible to identify specific polymorphic variants of genes or gene mutations that determine the development of ischemic stroke during pregnancy, and to develop an algorithm for predicting its development. All studies related to the study of genetic risk factors for acute cerebrovascular accident in preeclampsia have been conducted on the development of acute cerebrovascular accident in various populations without connection with pregnancy, the presence of preeclampsia and show that a large number of genes are involved in their development, determining various links in the pathogenesis of the disease. A number of large published genetic studies of acute cerebrovascular accident have been conducted in people of European origin, where the frequency of preeclampsia is one of the lowest in the world. Therefore, genomic studies of the search for genetic associations of acute cerebrovascular accident in preeclampsia in the Central Asian population of Kazakhs are relevant.

Keywords: acute cerebrovascular accident, preeclampsia, gene polymorphisms.