

Западно - Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова

УДК 618.2-091:616.12-008.331.1-07-084

На правах рукописи

Калдыгулова Ляззат Каиырболаткызы

«Профилактика преэклампсии длительным приемом фолиевой кислоты с оценкой генетически детерминированных нарушений фолатного обмена»

8D10102 Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные руководители:
к.м.н., профессор Тусупкалиев А.Б.
PhD, ассоциированный профессор
Гайдай А.Н.
Зарубежный консультант:
PhD, Динец А.В.

Республика Казахстан
Актобе, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология, этиология и патогенетические механизмы преэклампсии.....	14
1.2 Гипергомоцистеинемия и полиморфизмы гена MTHFR как факторы риска преэклампсии.....	26
1.3 Роль фолиевой кислоты в метаболических процессах и патогенезе преэклампсии.....	29
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Общая характеристика исследования.....	35
2.2 Анализ данных Единой национальной электронной системы здравоохранения Республики Казахстан.....	36
2.3 Рандомизированное контролируемое исследование.....	37
2.4 Исследование генов фолатного цикла у беременных.....	42
2.5 Статистические методы обработки данных.....	43
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
3.1 Распространённость гипертензивных состояний при беременности (ГСБ).....	45
3.2 Сравнительная эффективность различных доз фолиевой кислоты в профилактике преэклампсии	54
3.3 Частота носительства полиморфизмов генов фолатного обмена и их ассоциация с риском развития преэклампсии.....	61
ОБСУЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	85
ПРИЛОЖЕНИЕ А - Акт внедрения №8.....	98
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Акт внедрения №7.....	99

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы и стандарты:

Закон Республики Казахстан №103 с дополнениями и изменениями от 24.06.2026 года «О науке и технологической политике».

«Стандарты оказания акушерско-гинекологической помощи в РК» МЗ РК № ҚР ДСМ-92 от 26 августа 2021 года.

Клинический протокол диагностики и лечения «Гипертензивные состояния при беременности» одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан №180 от 17 марта 2023 года.

Клинический протокол диагностики и лечения «Прегравидарная подготовка» Одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан №185 от 28 июля 2023 года.

Клинический протокол диагностики и лечения «Аntenатальный уход»: одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан №248 от 17 марта 2026 года.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Гипертензивные состояния при беременности – представляют собой группу патологических состояний, характеризующихся повышением артериального давления до ≥ 140 мм рт. ст. систолического и/или ≥ 90 мм рт. ст. диастолического, подтверждённым при повторном измерении с интервалом не менее 4 часов. В соответствии с клиническими протоколами Министерства здравоохранения Республики Казахстан (2023), к данной группе относятся хроническая артериальная гипертензия, существовавшая до беременности (O10), хроническая гипертензия с присоединившейся протеинурией (O11), гестационная гипертензия без значительной протеинурии (O13), преэклампсия и её тяжёлая форма (O14.1), эклампсия (O15), а также другие гипертензивные состояния, ассоциированные с беременностью, включая неуточнённую гипертензию у матери (O16).

Иммуноферментный анализ – лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных низкомолекулярных соединений, макромолекул, вирусов и прочего, в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело.

Материнская смертность – смерть женщины во время беременности или в пределах 42 дней после прекращения беременности по любой причине, связанной с беременностью или усугубленной ею, но не в результате несчастного или любого другого случая.

Перинатальный период – период с 22 полной недели (154-го дня) внутриутробной жизни плода по 7-ой день включительно (168 часов) внеутробной жизни. Перинатальный период подразделяется на три подпериода: антенатальный - до момента регулярной родовой деятельности, интранатальный - от начала регулярной родовой деятельности до рождения плода; постнатальный - 7 дней после родов.

Преждевременные роды – роды в сроке беременности с 22 недель до 36 недель 6 дней беременности (154-258 дней).

Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — это частичное или полное отделение нормально расположенной плаценты от стенок матки, которое происходит до рождения плода во время беременности или родов.

Триместр беременности – период беременности продолжительность 13 недель (первый триместр – 0-13 недель, второй триместр 14-27 недель, третий триместр 28-40 недель).

Эндотелиальная дисфункция – это постоянное и прогрессирующее повреждение эндотелия сосудов, характеризующееся дисбалансом между субстанциями, вырабатываемыми в эндотелии, которые отвечают за сужение и расширение сосудов.

HELLP-синдром – осложнение беременности, характеризующееся гемолизом (Hemolysis), повышения активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопенией (Low Platelet count).

Аллель - форма гена, содержащая информацию о том или ином варианте развития контролируемого им признака.

Генетический маркер – ген, детерминирующий отчетливо выраженный фенотипический признак, используемый для генетического картирования и индивидуальной идентификации организма или клеток.

Генетический полиморфизм - генетический вариант аллелей гомозигот, которые заключаются в незначительных вариациях «генетического» кода одного и того же гена, который остается неизменным и наследуется на протяжении всей жизни.

Генотип – это комбинация двух (или более) аллелей одного гена, расположенных в гомологичных хромосомах.

Генотипирование - процесс определения генотипа. Гетерозиготный генотип - два разных аллеля данного гена. Гомозиготный - два идентичных аллеля данного гена.

Доверительный интервал показывает, что с вероятностью 95% истинное значение параметра в популяции находится в пределах этого интервала.

Достоверность - характеристика, указывающая на степень соответствия полученных результатов измерений истинным значениям для выборки.

Отношение шансов - (ОШ, англ. OR, odds ratio) статистический показатель, используемый в эпидемиологических исследованиях для сравнения частоты воздействия факторов риска. Отношение шансов – это ретроспективное сравнение влияния данного фактора риска на две популяции.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АГ	-	артериальная гипертензия
АД	-	артериальное давление
АЛТ	-	аланинаминотрансфераза
АСТ	-	аспартатаминотрансфераза
АФК	-	активные формы кислорода
ВОЗ	-	всемирная организация здравоохранения
ВЗРП	-	внутриутробная задержка роста плода
ГСБ	-	гипертензивные состояния при беременности
ГЦ	-	гомоцистеин
г/сут	-	грамм в сутки
г/л	-	грамм на литр
ДАД	-	диастолическое артериальное давление
ДРПО	-	дородовый разрыв плодовых оболочек
ДИ	-	доверительный интервал
ДН	-	дыхательная недостаточность
ЕНЭСЗ	-	Единая Национальная электронная система здравоохранения
ЖКБ	-	желчекаменная болезнь
ЖДА	-	железодефицитная анемия
ЖКТ	-	желудочно-кишечный тракт
ИАЖ	-	индекс амниотической жидкости
ИМВП	-	инфекция мочевыводящих путей
ИППП	-	инфекции, передающиеся половым путем
ИФА	-	иммунно-ферментный анализ
МКБ	-	Международная классификация болезней
МЗ	-	Министерство здравоохранения
мкл	-	микролитр
мкмоль/л	-	микромоль на литр
мм.рт. ст	-	миллиметры ртутного столба
МС	-	материнская смертность
ОАК	-	общий анализ крови
ОАМ	-	общий анализ мочи
ОРЗ	-	острое респираторное заболевание
ПОНРП	-	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПОН	-	полиорганная недостаточность
ПЭ	-	преэклампсия
ПЭ на фоне ХАГ	-	преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии
РКИ	-	рандомизированное клиническое исследование
САД	-	систолическое артериальное давление
УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ХАГ	-	хроническая артериальная гипертензия

ЦНС	- центральная нервная система
ЭГЗ	- экстрагенитальные заболевания
ЭРСБ	- электронный регистр стационарных больных
ACOG	- Американский колледж акушерства и гинекологии
AUC	- area under the curve (площадь под кривой)
ME	- международная единица
MTHFR	- ген метилентетрагидрофолатредуктаза, кодирующий одноименный фермент, который играет ключевую роль в фолатном цикле
MTR	- ген 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза кодирует фермент метионинсинтазу
MTRR	- ген, который кодирует фермент метионин-синтазу-редуктазу
NO	- оксид азота
HELLP	- синдром - осложнение беременности, характеризующееся гемолизом (Hemolysis), повышения активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопенией (Low Platelet count).
OR	- odds ratio (отношение шансов)
PLGF	- placental growth factor (плацентарный фактор роста)
PAPP-A	- pregnancy-associated plasma protein-A (ассоциированный беременностью плазменный протеин-A)
ROC	- receiver operating characteristics (рабочая характеристика приемника)
RR	- relative risk (относительный риск)
Se	- sensitivity (чувствительность)
Sp	- specificity (специфичность)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Преэклампсия (ПЭ) остается одной из ведущих причин материнской и перинатальной смертности во всем мире, включая Казахстан, осложняя 5,5% всех беременностей. Несмотря на значительные достижения в акушерстве, эффективных профилактических мер с доказательной базой практически нет. Хорошо изучены факторы риска, такие как возраст, первая беременность и роды, мужской пол плода, избыточная масса тела и ожирение, генетические и эпигенетические механизмы [1, 2]. Среди потенциальных факторов риска рассматриваются нарушения метаболизма фолатов и гипергомоцистеинемия. Фолаты участвуют в метаболизме однокарбоновых соединений, метилировании ДНК и детоксикации гомоцистеина [3, 4]. Фолиевая кислота широко используется для профилактики дефектов нервной трубки [5], однако её роль в профилактике преэклампсии изучена недостаточно и результаты исследований противоречивы.

Несмотря на значительные достижения науки в исследовании причин, клиники, механизма развития преэклампсии этиология и патогенез ПЭ в настоящее время все еще остаются дискуссионными. Выдвинуто несколько теорий, обосновывающие патогенез ПЭ, ведущей из которых на сегодняшний день является нарушение инвазии ворсин трофобласта и эндотелиальная дисфункция во время беременности [2]. Повышенный уровень гомоцистеина связан с эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом и нарушением плацентации - ключевыми патогенетическими звеньями преэклампсии. Гипергомоцистеинемия может приводить к микро- и макрососудистому тромбозу, который нарушает рост и дифференцировку эндотелия трофобласта, плацентарной дисфункции и нарушению функции эндотелия [6].

Полиморфизмы генов MTHFR (rs1801133, rs1801131), MTR (rs1805087) и MTRR (rs1801394) влияют на активность ферментов фолатного цикла, изменяя уровень гомоцистеина и эффективность усвоения фолиевой кислоты. Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является ключевым ферментом в одноуглеродном метаболизме и катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, основную форму циркулирующего фолата и донора метила для гомоцистеина (ГЦ) в реакции реметилирования метонина, катализируемой метионинсинтазой (MTR), которая переводит метильную группу из метилтетрагидрофолата в ГЦ, образуя тетрагидрофолат и метионин. В более ранних исследованиях в Нигерии, индийской, пакистанской, иранской и китайской популяциях было показано, что полиморфизмы гена MTHFR ассоциированы с развитием ПЭ [7-10]. В исследованиях на казахской популяции было выявлено, что концентрации ГЦ у беременных с ПЭ были значимо выше, чем у беременных с нормальным уровнем артериального давления без преэклампсии [11], а исследования по изучению полиморфизмов генов фолатного обмена на казахской популяции выявили ассоциацию высоких концентраций гомоцистеина с полиморфизмами

гена MTHFR [12], ассоциацию с прерываниями беременности [13] и дефектами нервной трубки плода [14].

Научные и технологические нужды, обосновывающие важность результатов исследования: на сегодняшний день все еще не найдено патогенетически обоснованного лечения ПЭ, которое могло бы снизить или предотвратить осложнения со стороны матери или плода [15]. Большинство существующих терапевтических подходов рассчитаны на период, когда преэклампсия уже диагностирована и применяются в виде симптоматической терапии [16]. Профилактика преэклампсии, особенно у лиц с высоким риском, может предотвратить такие осложнения как материнская, внутриутробная или неонатальная смертность, преждевременные роды, задержка роста плода, госпитализация в отделении интенсивной терапии как матерей, так и младенцев [17].

Некоторые исследования указывают, что длительный приём фолиевой кислоты (до и во время беременности) может снижать риск преэклампсии, особенно при приёме более 3-6 месяцев [18]. Однако крупные клинические исследования и мета-анализы дают неоднозначные результаты: возможно, эффект зависит от генетических особенностей фолатного обмена и дозы фолиевой кислоты [19]. Исследования влияния разных доз фолиевой кислоты и генотип-специфического ответа (в зависимости от MTHFR, MTR, MTRR) на риск преэклампсии пока единичны [20] и требуют уточнения, особенно в азиатских и центральноазиатских популяциях.

Результаты недавних систематических обзоров и мета-анализов, показывают, что все еще остается не ясным возможность профилактики ПЭ посредством длительного (во втором и третьем триместрах беременности) приема фолиевой кислоты на протяжении беременности или полученные доказательства были низкого качества, чтобы рекомендовать их для широкой клинической практики, что подразумевает дальнейшее и более глубокое изучение данного вопроса [19, с.10].

До настоящего времени в Казахстане не проводилось комплексных исследований, оценивающих взаимосвязь между длительностью и дозой приёма фолиевой кислоты, полиморфизмами генов фолатного цикла и риском преэклампсии.

Исследование позволит выявить контингент беременных, которые в наибольшей степени получают пользу от профилактического приёма фолиевой кислоты и определить оптимальную дозировку в зависимости от генетических особенностей.

Цель исследования

Оценить эффективность применения фолиевой кислоты в течение всей беременности для профилактики преэклампсии у беременных с различным генетическим профилем генов фолатного цикла MTHFR (rs1801131, rs1801133), MTRR (rs1801394) и MTR (rs1805087).

Задачи исследования

1. Изучить частоту гипертензивных состояний во время беременности в Республике Казахстан.

2. Оценить эффективность различных доз фолиевой кислоты на развитие преэклампсии в зависимости от нарушений фолатного обмена.

3. Изучить частоту носительства генотипов и аллельных вариантов генов MTHFR (rs1801131, rs1801133), MTRR (rs1801394) и MTR (rs1805087) в казахской популяции и их ассоциацию с преэклампсией.

Научная новизна

Впервые проведён популяционный анализ гипертензивных состояний при беременности в Казахстане и установлены современные эпидемиологические тенденции ГСБ, региональные и социально-демографические особенности их распространённости, структура клинических форм и исходов беременности.

Впервые в казахской популяции выполнена комплексная оценка эффективности различных профилактических доз фолиевой кислоты (400, 800 и 1200 мкг/сут) с учетом генетически обусловленных особенностей фолатного обмена, что позволило установить нелинейную зависимость между дозой препарата и снижением риска преэклампсии.

Впервые определены особенности распределения полиморфизмов MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTRR rs1801394 и MTR rs1805087 среди женщин казахской популяции с преэклампсией и при физиологической беременности, выявлены генотипы, ассоциированные с повышенным риском развития преэклампсии.

Впервые показано, что клиническое значение генетических вариантов реализуется преимущественно в сочетании с нарушениями фолатного обмена, отражаемыми уровнем гомоцистеина, что свидетельствует о необходимости комплексной оценки молекулярно-генетических и биохимических маркеров при прогнозировании преэклампсии.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования имеют важное значение для совершенствования системы акушерско-гинекологической помощи беременным с гипертензивными состояниями.

Выявленные эпидемиологические особенности ГСБ могут быть использованы для оптимизации программ охраны материнства и детства, при проведении прегравидарной подготовки, антенатального ухода, совершенствования маршрутизации беременных группы высокого риска, при разработке региональных программ раннего выявления преэклампсии.

Установленные неблагоприятные генотипы и аллели генов фолатного цикла с осложнениями беременности создают предпосылки для внедрения персонализированного подхода в акушерскую практику. Генетическое тестирование полиморфизмов MTHFR, MTR и MTRR может использоваться для раннего выявления риска преэклампсии, формирования групп высокого риска по преэклампсии, индивидуального подбора доз фолиевой кислоты, определения тактики динамического наблюдения беременных. Предлагается:

1. При проведении прегравидарной подготовки и в I триместре беременности женщинам с факторами высокого риска развития преэклампсии рекомендуется комплексная оценка состояния фолатного обмена, включающая определение уровня гомоцистеина, поскольку его повышение является информативным маркером нарушений метаболизма фолатов и ассоциировано с повышенным риском развития преэклампсии.

2. При наличии клинических факторов высокого риска развития преэклампсии целесообразно проведение молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131 и MTR rs1805087 с целью выявления женщин с генетически обусловленными нарушениями фолатного обмена и формирования группы повышенного риска.

Полученные результаты могут быть использованы при разработке клинических протоколов диагностики и лечения гипертензивных состояний у беременных и персонализированному применению фолатов у беременных высокого риска.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику ГКП «Областной перинатальный центр» на ПХВ ГУ УЗ Актюбинской области: акт внедрения «Профилактика преэклампсии длительным приемом фолиевой кислоты»: №7 от 19.03.2025г. и в учебном процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 для врачей акушеров-гинекологов, интернов и резидентов Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова «Генетические аспекты патогенеза преэклампсии» акт внедрения № 8 от 19.03.2025г.

Результаты исследования могут быть применены в обучении студентов, интернов, резидентов и врачей акушеров-гинекологов. Возможные области практического применения: акушерство и гинекология, генетика.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В Республике Казахстан в 2014-2019 гг. выявлено статистически значимое увеличение распространённости гипертензивных состояний беременности с ежегодным темпом прироста 4,6%, характеризующееся преобладанием гестационной гипертензии, высокой частотой тяжёлых форм преэклампсии, выраженными региональными и сельско-городскими различиями, что свидетельствует о необходимости совершенствования системы прогнозирования и профилактики гипертензивных осложнений беременности.

2. Возможными маркерами повышенного риска развития преэклампсии у беременных в казахской популяции является наличие генотипа CC ($p<0,03$) rs1801131 полиморфизма гена MTHFR, генотипа GG ($p<0,0001$) rs1805087 полиморфизма гена MTR, что позволяет использовать их наряду с ранним определением уровня гомоцистеина для формирования групп высокого риска и персонализированного ведения беременности.

3. Эффективность профилактического применения фолиевой кислоты определяется не только дозой препарата, но и генетическими особенностями фолатного обмена, что обосновывает необходимость внедрения персонализированного подхода к профилактике преэклампсии.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования были доложены на:

1. Конференции «Репродуктивный потенциал населения Казахстана» Астана, Казахстан, 18-19 октября 2024 года доклад на тему: «Эффективность профилактики преэклампсии длительным приемом фолиевой кислоты у беременных с полиморфизмом генов фолатного цикла».
2. 4 Международной конференции: «Мультидисциплинарный подход в оказании акушерско-гинекологической помощи» Астана, Казахстан 22-23 ноября 2024 года доклад на тему: «Взаимосвязи ранней и поздней преэклампсии и полиморфизма генов фолатного цикла у беременных в первом триместре».
3. Конгрессе акушер-гинекологов Казахстана 17-18 октября 2025 года: доклад «Полиморфизм генов фолатного цикла у беременных с преэклампсией».

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 6 научных работ: 3 статьи в изданиях, индексируемых в информационной базе Scopus.

1. **Lyazzat Kaldygulova**, Gulzhanat Aimagambetova, Andrey Gaiday, Akylbek Tussupkaliyev. Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible Therapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia//Biomedicines, 2023 Jan 19;11(2):272. doi: 10.3390/biomedicines11020272.

2. **Lyazzat Kaldygulova**, Sauran Yerdessov, Yevgeniy Kim, Dinmukhamed Ayaganov, Andrey Gaiday. Polymorphism of Folate Metabolism Genes among Ethnic Kazakh Women with Preeclampsia in Kazakhstan: A Descriptive Study//Biology, 2024, 13(9), 648; doi/org:10.3390

3. Gulzhanat Aimagambetova, Yesbolat Sakko, Milan Terzic, Gauri Bapayeva, **Lyazzat Kaldygulova**, Abduzhappar Gaipov. Burden and outcomes of hypertensive disorders of pregnancy in Kazakhstan: A national population-based analysis using the National Electronic Healthcare System//Pregnancy Hypertension. Volume 44, June 2026, 101471. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2026.101471>

1 статья в журнале, рекомендуемым Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства образования и науки Республики Казахстан (КОКСНВО):

1. **Lyazzat Kaldygulova**, Akylbek Tusupkaliev, Andrey Gaiday, Lazzat Ayazbaeva, Andrii Dinets. Effectiveness of long-term folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia in pregnant women with and without folate cycle disorders. //Astana Medical Journal, 2025, 125 (6), amj006.

1 акт внедрения в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 «Генетические аспекты патогенеза преэклампсии» Тусупкалиев А.Б., Калдыгулова Л.К., Касаева Н.Е., Алиева К.Б. акт внедрения №8 от 19.03.2025г. (Приложение 1).

1 акт внедрения в практическое здравоохранение

«Профилактика преэклампсии длительным приемом фолиевой кислоты» №7 от 19.03.2025г в ГКП «Областной Перинатальный центр» на ПХВ ГУ УЗ Актыбинской области (Приложение 2).

Работа была проведена в рамках внутривузовского грантового научного проекта «Профилактика преэклампсии длительным приемом фолиевой кислоты с оценкой генетически детерминированных нарушений фолатного обмена: рандомизированное контролируемое испытание с вложенным исследованием» (2022-2025 гг.), финансируемого Западно-Казахстанским медицинским университетом имени Марата Оспанова приказ от 03.03.2022г. №13/2-18-153 и соответствует приоритетным направлениям развития науки, установленным государственными программами, в частности, направлению «Наука о жизни и здоровье».

Протокол настоящего исследования, включая его дизайн, цели и порядок проведения, был рассмотрен и одобрен Локальным биоэтическим комитетом ЗКМУ имени Марата Оспанова (протокол №9 от 17.09.2021г). Исследование выполнялось в соответствии с общепринятыми этическими принципами проведения биомедицинских исследований с участием человека.

Ретроспективный анализ данных Единой национальной электронной системы здравоохранения Республики Казахстан был одобрен Институциональным исследовательским этическим комитетом Назарбаев Университета (NU-IREC; протокол №134 от 24 декабря 2021 года).

Личный вклад автора

Автором была разработана научная гипотеза данного исследования на основании анализа результатов проведенных ранее научных исследований по теме диссертации. Все части данной исследовательской работы, включая цели, задачи, протокол исследования, сбор клинического и биологического материала, результатов инструментальных методов исследования, обработку статистических данных, интерпретацию полученных результатов, выводы и практические рекомендации, написание и опубликование научных статей, тезисов по результатам исследования выполнены автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Структура и содержание данной диссертации организованы в следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Методы и материалы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результатов» и «Заключение». Основной текст диссертации занимает 99 страницы и включает 20 таблиц, 10 иллюстраций. В списке использованных источников содержится 150 научных публикаций на английском и 1 на русском языках.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология, этиология и патогенетические механизмы преэклампсии

Преэклампсия (ПЭ) - это гипертензивное расстройство беременности, осложняющее до 5-8% беременностей во всем мире, являющееся одной из основных причин материнской и перинатальной смертности во всем мире [1, стр. 2]. На основании исследований, проведенных American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), были разработаны клинические рекомендации по диагностике ПЭ, применяемые в настоящее время в медицинской практике во всем мире. Диагноз ПЭ устанавливается при наличии артериальной гипертензии - систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое ≥ 90 мм рт. ст., в сочетании с протеинурией ≥ 300 мг/сут после 20 недель беременности (4, с.3).

Распространённость ПЭ имеет особое значение для контроля материнской смертности. В 2003-2009 гг. более 50% материнских смертей во всём мире были обусловлены гипертензивными состояниями при беременности, кровотечениями и сепсисом [21, с.139]. Несмотря на общее снижение показателей, в период 2020-2025 гг. данные состояния продолжают вносить основной вклад в структуру материнской смертности, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [22, с.695]. Материнская смертность, обусловленная артериальной гипертензией во время беременности, наиболее распространена в странах Латинской Америки и Карибского бассейна, где её долю приходится до 26% случаев, тогда как в развитых странах этот показатель составляет около 16%. Однако в последние годы, независимо от уровня дохода, наблюдается тенденция к увеличению доли данных осложнений во всем мире, в том числе в развитых странах: в США частота указанной патологии возросла с 4,4% в 2010 году до 9,4% в 2021 году, что соответствует более чем двукратному увеличению [22, с 693].

Распространённость ПЭ варьирует между различными расовыми и этническими группами и составляет 7-11%, что исследователи связывают с особенностями генетической структуры популяций. Согласно недавно опубликованным данным, в США наибольший риск ПЭ отмечается у представительниц расовых и этнических меньшинств, а именно не испаноязычных чернокожих женщин и женщин американских индейцев [26]. Исследования показывают, что полиморфизмы гена человеческого лейкоцитарного антигена G (HLA-G) могут быть связаны с развитием ПЭ, что частично объясняет повышенный риск у женщин-афроамериканок [27,28]. Вариации HLA-G ассоциированы с выкидышами и преждевременными родами [29,30].

К началу проведения исследования данные о национальной эпидемиологии ГСБ в Казахстане практически отсутствуют, в связи с чем и было предпринято данное исследование с использованием базы данных ЕНЭСЗ МЗ РК.

В настоящее время отмечается глобальная тенденция к отсрочке деторождения, особенно в странах с высоким уровнем дохода, что способствует увеличению частоты ряда факторов риска ПЭ, включая старший материнский возраст, ожирение, нарушения инсулинорезистентности и сопутствующие соматические заболевания [1, с.3]. В странах с низким и средним уровнем дохода более высокая распространённость ПЭ во многом обусловлена низким уровнем доступности и качества медицинской помощи, недостаточным охватом дородового наблюдения либо его полным отсутствием [8, с.406].

Существует достаточная доказательная база по факторам риска развития ПЭ. Выделяют основные и дополнительные факторы риска развития ПЭ, на которых строится выделение групп риска. Основными факторами риска считаются хроническая артериальная гипертензия, прегестационный сахарный диабет, антифосфолипидный синдром, ожирение, ранее перенесенная ПЭ. К дополнительным факторам риска относят возраст старше 36 лет, хронические заболевания почек, использование вспомогательных репродуктивных технологий. Реже встречающимися факторами являются семейный анамнез преэклампсии и наличие у плода трисомии 13 [2, с.3].

В современном течении преэклампсии у значительной части пациенток системные проявления, такие как тромбоцитопения или повышение уровня ферментов печени, могут развиваться до появления протеинурии, что нередко приводит к задержке диагностики. Понимание ПЭ как гетерогенного гипертензивного расстройства беременности обусловило пересмотр диагностических критериев. В 2013 году рабочая группа ACOG включила в определение ПЭ тяжёлые клинические признаки при наличии или отсутствии протеинурии, исключив её степень как обязательный критерий тяжести. Эти подходы были подтверждены в последующих обновлённых клинических рекомендациях ACOG [2, с.2]. Артериальная гипертензия и ПЭ во время беременности ассоциированы с повышенным риском развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у матери в отдалённом периоде жизни [22, с.698].

Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенеза преэклампсии, данное осложнение беременности продолжает рассматриваться как мультифакторное заболевание, формирование которого обусловлено сложным взаимодействием генетических, эпигенетических, иммунологических, сосудистых и метаболических факторов. Неоднозначным остается ответ на вопрос о роли плода в развитии преэклампсии у матери.

Проведённый анализ полногеномных ассоциаций у новорождённых от матерей с преэклампсией и в контрольной группе выявил локус геномной восприимчивости rs4769613 ($P = 5,4 \times 10^{-11}$), расположенный вблизи гена FLT1 (fms-подобная тирозинкиназа 1), продукт которого рассматривается как ключевой патогенетический фактор ПЭ. Установлено, что данный вариант ассоциирован преимущественно с поздним началом ПЭ и определяется геномом плода, при этом не демонстрируя различий в зависимости от родительского происхождения аллеля, что делает механизм геномного

импринтинга маловероятным. Не исключается вклад материнской генетической предрасположенности: в рамках полногеномного ассоциативного исследования ПЭ был идентифицирован локус rs9478812 ($P = 5,90 \times 10^{-7}$), расположенный в интронной области гена PLEKHG1, участвующего в регуляции артериального давления [23, с.2].

В дополнение к материнским генетическим вариантам, ассоциированным с предрасположенностью к преэклампсии, установлено участие генома плода в формировании риска развития данного осложнения беременности. Исследования, направленные на изучение роли генома плода показали, что нарушение регуляции локуса *fms*-подобной тирозинкиназы 1 (FLT1) представляет собой один из ключевых молекулярных механизмов патогенеза ПЭ. В этой связи генетические варианты в области FLT1 генома плода рассматриваются как фактор, ассоциированный с повышенной вероятностью развития ПЭ у матери [25, с.286].

В настоящее время общепризнанной является двухэтапная модель развития преэклампсии, согласно которой первичное нарушение процессов плацентации и ремоделирования спиральных артерий матки сопровождается развитием хронической плацентарной ишемии, а последующее высвобождение антиангиогенных факторов, провоспалительных цитокинов и продуктов оксидативного стресса инициирует системную эндотелиальную дисфункцию, лежащую в основе клинических проявлений заболевания. При этом становится все более очевидным, что нарушения одноуглеродного обмена могут участвовать практически на всех этапах формирования данной патологической цепи, начиная с ранних сроков беременности и заканчивая развитием полиорганной дисфункции [27, с.415].

Одноуглеродный обмен представляет собой интегрированную систему взаимосвязанных метаболических реакций, обеспечивающих синтез нуклеотидов, метилирование ДНК, белков и липидов, реметилирование гомоцистеина до метионина. Центральное место в этих процессах занимает фолатный цикл, функционирование которого определяется достаточной обеспеченностью организма фолатами, витамином B₁₂ и активностью ключевых ферментов, кодируемых генами MTHFR, MTR и MTRR. Нарушение работы любого из звеньев данной системы приводит к уменьшению образования 5-метилтетрагидрофолата, снижению эффективности реметилирования гомоцистеина и развитию функциональной гипергомоцистеинемии, которая рассматривается как один из потенциальных механизмов сосудистых осложнений беременности [30, с.8].

Особый интерес представляет тот факт, что гипергомоцистеинемия оказывает не только прямое цитотоксическое действие на сосудистый эндотелий, но и инициирует каскад взаимосвязанных патологических процессов. Повышение концентрации гомоцистеина сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода, снижением биодоступности оксида азота, активацией воспалительных сигнальных путей, усилением экспрессии молекул клеточной адгезии и нарушением функции эндотелиальных

клеток. В совокупности данные изменения способствуют развитию вазоконстрикции, повышению сосудистого сопротивления, активации системы гемостаза и нарушению микроциркуляции, что полностью соответствует современным представлениям о патогенезе преэклампсии [31,32].

Первоначально большинство исследований были сосредоточены преимущественно на изучении концентрации гомоцистеина как самостоятельного биомаркера риска преэклампсии. Постепенно накопленные за последние годы данные существенно расширили представления о роли одноуглеродного обмена. Стало очевидным, что повышение уровня гомоцистеина представляет собой лишь конечное проявление более сложных нарушений, включающих генетические особенности ферментов фолатного цикла, обеспеченность организма фолатами и витаминами группы В, особенности питания и эпигенетической регуляции. Такой подход позволяет объяснить значительную вариабельность результатов различных исследований, в которых аналогичные концентрации гомоцистеина наблюдались при различном генетическом фоне и неодинаковой обеспеченности фолатами [33,34].

Важным является влияние нарушений фолатного обмена на процессы плацентации: полноценная инвазия цитотрофобласта требует интенсивной пролиферации клеток, активного синтеза нуклеиновых кислот и точной регуляции эпигенетических механизмов. Фолаты являются основным источником одноуглеродных фрагментов для синтеза пуринов и тимидилата, обеспечивают образование S-аденозилметионина - универсального донора метильных групп. Недостаточная активность данного пути сопровождается нарушением метилирования ДНК, изменением экспрессии генов, регулирующих ангиогенез, инвазию трофобласта и ремоделирование сосудов, что потенциально может способствовать формированию неполноценной плаценты уже на ранних сроках беременности. Именно поэтому в последние годы фолатный обмен рассматривается не только как метаболический, но и как один из ключевых эпигенетических регуляторов нормального развития плаценты.

В последние годы концепция роли генов фолатного обмена в развитии преэклампсии претерпела существенную эволюцию. Если ранее отдельные полиморфизмы, прежде всего MTHFR C677T, рассматривались как независимые генетические факторы риска заболевания, то современные исследования свидетельствуют о значительно более сложном характере их влияния [35]. Полученные данные позволяют предположить, что большинство полиморфизмов не являются самостоятельной причиной развития преэклампсии, они выступают в роли модификаторов эффективности одноуглеродного обмена, клиническое значение которых определяется взаимодействием с внешними факторами, прежде всего обеспеченностью организма фолатами и витамином В₁₂. Именно этим, вероятно, объясняется выраженная неоднородность результатов исследований, выполненных в различных странах и этнических группах [36].

Следует подчеркнуть, что этнические различия касаются не только распространенности отдельных аллелей, но и особенностей питания, национальных программ фортификации продуктов питания фолиевой кислотой, частоты дефицита витаминов группы В и структуры акушерских факторов риска. В популяциях, где широко применяется фортификация зерновых продуктов, негативное влияние отдельных полиморфизмов может быть частично компенсировано высокой обеспеченностью фолатами, тогда как в регионах без обязательной фортификации функциональные последствия генетически обусловленного снижения активности ферментов могут проявляться значительно сильнее. Таким образом, влияние генетических вариантов не может рассматриваться изолированно от особенностей окружающей среды и нутритивного статуса [37-39].

Особое значение для интерпретации результатов настоящего исследования имеет вопрос профилактического применения фолиевой кислоты. Несмотря на многолетнее использование препаратов фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки плода [40,41], их влияние на риск развития преэклампсии до настоящего времени остается предметом научной дискуссии [42]. Недавний систематический обзор и метаанализ показал отсутствие убедительных доказательств снижения риска преэклампсии при универсальном назначении фолиевой кислоты, однако авторы подчеркивают значительную клиническую и методологическую неоднородность включенных исследований, обусловленную различиями в дозировках препаратов, сроках начала приема, сочетании с поливитаминными комплексами и отсутствии учета генетических особенностей обследованных женщин [43]. ВОЗ рекомендует [44] фортификацию продуктов питания с целью улучшения обеспеченности организма человека для профилактики многих заболеваний, в том числе осложнений беременности [45].

В этой связи представляется, что поиск универсального ответа на вопрос об эффективности фолиевой кислоты при преэклампсии является менее перспективным, чем изучение факторов, определяющих индивидуальный ответ на профилактическую терапию. Такой подход соответствует современному направлению развития персонализированной медицины и открывает возможности для индивидуализации профилактики преэклампсии на основании сочетанной оценки генетических и метаболических факторов риска, а не только наличия отдельных полиморфизмов.

Полиморфизм MTHFR C677T (rs1801133) остается наиболее изученным генетическим вариантом ферментов фолатного цикла в акушерстве [46]. Такой интерес обусловлен центральной ролью метилентетрагидрофолатредуктазы в одноуглеродном обмене. Фермент катализирует образование 5-метилтетрагидрофолата - единственной формы фолатов, способной выступать донором метильной группы в реакции реметилирования гомоцистеина в метионин. Замена цитозина на тимин в положении 677 сопровождается формированием термолабильного варианта фермента со сниженной каталитической активностью, что при неблагоприятных условиях приводит к

уменьшению внутриклеточного пула активных фолатов, накоплению гомоцистеина и нарушению процессов метилирования. Именно эта последовательность событий первоначально легла в основу гипотезы о прямом участии полиморфизма MTHFR C677T в патогенезе преэклампсии.

Однако за последние двадцать лет представления о роли данного полиморфизма существенно изменились. Если ранние исследования были направлены на поиск универсального «гена риска» преэклампсии, то современная литература постепенно отказывается от столь линейной модели. Накопленные данные свидетельствуют о том, что влияние варианта 677T оказывается значительно более сложным и контекст-зависимым, чем предполагалось ранее. Сам по себе полиморфизм не вызывает заболевание, а изменяет эффективность функционирования одноуглеродного обмена, формируя метаболическую предрасположенность, степень реализации которой определяется взаимодействием с нутритивными, эпигенетическими и другими генетическими факторами [47].

Отсутствие статистически значимой независимой ассоциации между полиморфизмом MTHFR C677T и развитием преэклампсии не противоречит современным представлениям о патогенезе заболевания. Полученные данные подтверждают концепцию, согласно которой изолированная оценка одного полиморфизма обладает ограниченной прогностической ценностью, поскольку не отражает функциональное состояние всей системы одноуглеродного обмена [48].

Такой вывод согласуется с эволюцией данных мировой литературы. Первые метаанализы, опубликованные в начале 2000-х годов, демонстрировали статистически значимую связь между аллелем 677T и риском преэклампсии. Однако по мере увеличения числа исследований величина эффекта постепенно снижалась, а после включения крупных когорт из различных регионов мира стала очевидной выраженная межпопуляционная неоднородность. Современные систематические обзоры показывают, что ассоциация между MTHFR C677T и преэклампсией сохраняется преимущественно в отдельных восточноазиатских популяциях, тогда как в большинстве европейских исследований и части исследований Ближнего Востока статистически значимой связи обнаружить не удалось. Такая неоднородность свидетельствует не столько о противоречивости данных, сколько о зависимости эффекта полиморфизма от популяционного и метаболического контекста [49].

Особенно показательным является сравнение различных этнических групп. В Китае, Японии и некоторых регионах Кореи частота аллеля 677T и генотипа TT существенно выше, чем в европейских популяциях, что сопровождается более высокой распространенностью генетически обусловленного снижения активности MTHFR. В ряде исследований, выполненных в этих странах, выявлена достоверная ассоциация между носительством аллеля T и риском преэклампсии, особенно ее ранних и тяжелых форм [50-53]. Исследования, проведенные в Великобритании, Нидерландах, Канаде и странах Скандинавии, подобной закономерности не подтверждают

[54]. Аналогичная неоднозначность наблюдается в Турции, Иране, Египте и государствах Центральной Азии, где результаты отдельных исследований существенно различаются [55].

Представляется, что объяснение подобных различий не может быть сведено исключительно к неодинаковой частоте аллеля 677Т. Вероятнее всего, определяющую роль играет совокупность факторов, включающая пищевые привычки, распространенность дефицита фолатов и витамина В₁₂, наличие или отсутствие программ обязательной фортификации пищевых продуктов и различия в дизайне исследований. В странах Северной Америки обязательная фортификация зерновых продуктов фолиевой кислотой привела к значительному повышению обеспеченности населения фолатами, вследствие чего функциональные последствия полиморфизма MTHFR C677T могли быть частично нивелированы. В популяциях с более низким потреблением фолатов генетически обусловленное снижение активности фермента реализуется значительно чаще, что может усиливать вклад данного полиморфизма в развитие сосудистых осложнений беременности [56].

Следовательно, клиническое значение MTHFR C677T определяется не абсолютным снижением активности фермента, а способностью метаболической системы компенсировать этот дефект. Именно эта концепция сегодня лежит в основе активно развивающегося направления нутригеномики (*gene–nutrient interaction*). В ее рамках генотип рассматривается как фактор, определяющий индивидуальную чувствительность организма к обеспеченности фолатами и другими кофакторами одноуглеродного обмена. Такая модель представляется значительно более убедительной, чем традиционный поиск «гена преэклампсии», поскольку она объясняет как высокую межпопуляционную вариабельность результатов, так и неоднозначную эффективность профилактического применения фолиевой кислоты [57].

Дополнительным подтверждением данной концепции являются исследования, посвященные связи полиморфизма MTHFR C677T с концентрацией гомоцистеина. Несмотря на снижение активности фермента у носителей генотипа ТТ, повышение уровня гомоцистеина наблюдается далеко не у всех пациенток. При достаточном поступлении фолатов и витамина В₁₂ концентрация гомоцистеина может оставаться в пределах физиологических значений, тогда как при дефиците этих микронутриентов даже носительство гетерозиготного генотипа сопровождается выраженными метаболическими нарушениями. Это обстоятельство подчеркивает, что генотип не является прямым эквивалентом фенотипа, а его клиническое значение определяется состоянием всей метаболической сети [58].

С позиций современной молекулярной биологии влияние полиморфизма MTHFR C677T не ограничивается гипергомоцистеинемией. Снижение образования 5-метилтетрагидрофолата приводит к уменьшению синтеза S-аденозилметионина – универсального донора метильных групп, необходимого для эпигенетической регуляции экспрессии генов. Нарушение процессов метилирования ДНК в клетках трофобласта потенциально способно изменять

экспрессию генов, контролирующих инвазию трофобласта, ремоделирование спиральных артерий, ангиогенез и иммунную толерантность матери к плоду. Хотя прямые причинно-следственные связи между полиморфизмом MTHFR C677T и эпигенетическими изменениями плаценты окончательно не доказаны, накопленные экспериментальные данные свидетельствуют о высокой биологической правдоподобности такого механизма [59,60].

Результаты настоящего исследования имеют особую ценность в контексте недостаточной изученности популяций Центральной Азии. Большинство существующих метаанализов основано преимущественно на данных европейских и восточноазиатских исследований, тогда как сведения о генетической структуре центральноазиатских популяций остаются ограниченными. Между тем именно эти популяции характеризуются значительным генетическим разнообразием и отсутствием масштабных программ фортификации пищевых продуктов, что потенциально может изменять вклад полиморфизмов фолатного обмена в развитие акушерских осложнений [61]. Полученные нами результаты расширяют существующие представления о роли MTHFR C677T в данной популяции и подтверждают необходимость дальнейшего изучения генетических факторов с учетом региональных особенностей [53, с.5, 6].

Патогенез преэклампсии значительно сложнее и включает процессы, зависящие от состояния эндотелия, регуляции ангиогенеза, воспалительного ответа и эпигенетической модификации экспрессии генов [62-64]. Поэтому уровень фолатов, достаточный для предотвращения одного неблагоприятного исхода беременности, не обязательно является оптимальным для модуляции всех механизмов, связанных с преэклампсией.

Особенно важным аспектом является возможность того, что оптимальная доза фолиевой кислоты зависит от генетического профиля женщины. Для носителей варианта MTHFR T677T снижение активности фермента ограничивает образование активной формы фолата – 5-метилтетрагидрофолата [65]. Теоретически такие женщины могут получать больше преимуществ от увеличения потребления фолиевой кислоты, поскольку повышенная доступность субстрата позволяет частично компенсировать снижение эффективности метаболического пути [66]. Однако этот эффект не является прямым доказательством необходимости назначения высоких доз всем носителям полиморфизма. Все зависит от метаболического ответа организма.

Современная концепция предполагает более сложную модель: генотип создает потенциальную уязвимость; нутритивный статус определяет степень реализации этой уязвимости; дополнительные факторы беременности определяют конечный клинический исход [67,68]. Это означает, что одна и та же доза фолиевой кислоты может иметь различную эффективность у женщин с одинаковым генотипом, но различным уровнем исходной обеспеченности фолатами, то есть метаболических процессов.

У клиницистов всегда существует естественное стремление увеличить дозу вмешательства для достижения максимального эффекта. Однако для

витаминов и метаболитических регуляторов этот принцип не всегда применим. В отличие от препаратов, действие которых часто определяется прямой зависимостью концентрация-эффект, витамины участвуют в сложных регулируемых биохимических цепях реакций. После достижения физиологической потребности дополнительные количества вещества могут: не использоваться эффективно, подвергаться альтернативным метаболитическим превращениям и не влиять на ключевые патологические механизмы [69].

Более того, чрезмерная концентрация синтетической фолиевой кислоты может приводить к увеличению уровня неметаболизированной фолиевой кислоты в крови. Клиническое значение данного феномена окончательно не определено, однако он является дополнительным аргументом против автоматического увеличения доз без доказанной необходимости.

Таким образом, вопрос профилактики преэклампсии заключается не в поиске максимально высокой дозы, а в определении дозы, обеспечивающей максимальное соотношение эффективности и безопасности.

Хотя патогенез ПЭ полностью не установлен, ключевые патофизиологические механизмы на сегодняшний день достаточно хорошо известны (Рисунок 1).



Рисунок 1- Патофизиологические механизмы патогенеза преэклампсии на основании [70,71]

Центральной патогенетической концепцией является нарушение трофобластической инвазии, сопровождающееся развитием маточно-плацентарной гипоперфузии, что даёт право рассматривать ПЭ как плаценто-

опосредованное заболевание [72-74]. На основании накопленных клинических, морфологических данных предложена двухэтапная модель развития ПЭ, включающая:

1. Патологическое ремоделирование. Характеризуется нарушением инвазии трофобласта и патологическим ремоделированием спиральных артерий матки в ранние сроки беременности, преимущественно в первом триместре, приводящим к формированию маточно-плацентарной гипоперфузии и, как следствие, ишемии плаценты [75,76];

2. Последующее высвобождение ишемизированной плацентой антиангиогенных факторов в системный кровоток матки с развитием эндотелиальной дисфункции и медиаторов повреждения эндотелия [77-79].

Представленная модель патогенеза не в полной мере объясняет клиническую гетерогенность ПЭ и различия её проявлений по сравнению с гестационной гипертензией и задержкой внутриутробного роста плода [76]. Общеизвестным остается то, что нарушение маточно-плацентарной перфузии является ключевым звеном патогенеза ПЭ, определяющим последующие системные сосудистые и эндотелиальные изменения [80,81].

В начале беременности при нормальной имплантации хориона цитотрофобласты мигрируют в спиральные артерии матки, образуя сосудистые пазухи на стыке плода и матери, что обеспечивает полноценное питание плода. Инвазия трофобласта прогрессирует до уровня миометрия и сопровождается обширным ремоделированием спиральных артериол матери с их трансформацией в сосуды высокой емкости и низкого сопротивления, обеспечивающие быстрый кровоток [82,83] и транспорт кислорода, питательных веществ к плоду.

У беременных с последующим развитием ПЭ цитотрофобласты не трансформируются из пролиферативного в инвазивный фенотип, что приводит к неполному ремоделированию спиральных артерий, их сужению и относительной ишемии плаценты [84]. На этом фоне формируются морфологические изменения по типу атероза, включающие липидную инфильтрацию, фибриноидный некроз сосудистой стенки и периваскулярную моноклеарную инфильтрацию [85].

Параллельно в сосудах децидуальной оболочки выявляется васкулопатия, характеризующаяся атеротическими изменениями, гипертрофией сосудистой стенки и воспалительной инфильтрацией, отражающей более генерализованное поражение маточно-плацентарного сосудистого русла. Наличие децидуальной васкулопатии при ПЭ ассоциировано с более тяжелым клиническим течением, включающим более высокие уровни диастолического артериального давления, ухудшение функции почек и повышенный риск перинатальной гибели плода [86]. Гистологически в III триместре децидуальные сосуды характеризуются уплощением эндотелия и потерей медиальной гладкомышечной мускулатуры. При ПЭ децидуальная оболочка демонстрирует признаки отека, гипертрофии сосудистой стенки и ремоделирования гладкомышечного слоя, сходные с

атеросклеротическими изменениями, соответствующей картине децидуальной васкулопатии [87].

Неполноценная децидуализация матки в прегравидарный период может быть обусловлена исходными генетическими нарушениями экспрессии генов, что может привести к развитию тяжелых форм ПЭ. Глобальное транскрипционное профилирование децидуальной ткани женщин с ПЭ доказало наличие генетических дефектов экспрессии генов: в культуре ткани клетки не подверглись повторной децидуализации, и их кондиционированная среда не поддерживала инвазию цитотрофобластов [88,89].

В этом контексте особое значение приобретают маточные естественные клетки-киллеры (uNK-клетки), представляющие собой специализированную иммунную популяцию, локализованную в эндометрии и децидуальной оболочке и отличающуюся выраженной тканевой специфичностью по сравнению с периферическими NK-клетками. В зависимости от стадии и локализации беременности выделяют эндометриальные (eNK) и децидуальные (dNK) NK-клетки. uNK-клетки играют ключевую роль в регуляции процессов ранней беременности, включая ремоделирование спиральных артерий, контроль глубины инвазии трофобласта и поддержание иммунной толерантности между матерью и плодом. В отличие от цитотоксических NK-клеток периферической крови, uNK-клетки характеризуются низкой цитотоксической активностью и преимущественно выполняют регуляторные функции [90].

Взаимодействие uNK-клеток с трофобластом осуществляется через систему распознавания молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС). Материнские uNK-клетки экспрессируют рецепторы семейства KIR (killer-cell immunoglobulin-like receptors), тогда как вневорсинчатый трофобласт экспрессирует полиморфные молекулы HLA-C, являющиеся основными лигандами KIR. Независимая сегрегация генов KIR и HLA-C обуславливает формирование уникальных комбинаций мать-плацента-плод, которые могут влиять на эффективность плацентации и течение беременности [84, с.4-6]. Нарушения в системе KIR-HLA-C связаны с патологией плацентации, включая недостаточное ремоделирование спиральных артерий и повышенный риск ПЭ [85, с.4,5,6]. Генетические варианты материнских KIR-гаплотипов могут оказывать как защитное, так и предрасполагающее влияние, однако развитие заболевания, требует участия дополнительных генетических или средовых факторов для своей реализации.

Повышение регуляции индуцируемых гипоксией факторов транскрипции (TF) и сигнатур генов, связанных с гипоксией, в плаценте позволяет предположить, что гипоксия играет центральную роль в патогенезе ПЭ, как напряженная среда, способствующая пролиферации трофобластов. Перед инвазией пролиферирующие трофобласты прикрепляют бластоцисту к материнским тканям и закупоривают концы спиральных артерий в децидуальной оболочке [80, с.3,4].

Закупорки трофобластически-спиральных артерий склеиваются, образуя межворсинчатое пространство. Усиление материнского кровотока в межворсинчатых пространствах выполняет роль и насоса, и резервуара крови, повышает напряжение кислорода, развивается окислительный стресс, запускается каскад дифференцировки трофобластов от пролиферации к инвазивному фенотипу, что и обеспечивает ремоделирование спиральных артерий [85, с.5]. HIF (факторы, индуцируемые гипоксией) -1 α и -2 α , маркеры клеточной кислородной депривации, экспрессируются на высоком уровне в пролиферативных трофобластах и в плаценты женщин с ПЭ. Сверхэкспрессия HIF-1 α ассоциируется с гипертонией, протеинурией и задержкой роста плода и может приводить к неспособности дифференцировки трофобластов от пролиферативного фенотипа к инвазивному. Растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFLT1) является мощным ангиогенным фактором развития ПЭ, подавление ее секреции HIF-1 α 2-метоксиэстрадиолом, метаболитом эстрадиола, дестабилизирует HIF-1 α , и, вероятно, может привести к снижению риска развития ПЭ [80, с.4].

Низкое давление кислорода в кровотоке матери, снижение оксигенации приводит к нарушениям плацентации, перемежающейся гипоксии и реоксигенации, вызванным недостаточной инвазией спиральной артерии, что усиливает окислительный стресс. На молекулярном уровне преэкламптические плаценты демонстрируют дисбаланс активных форм кислорода (АФК), ферментов и антиоксидантов. Экспериментально было показано, что в преэкламптическом трофобласте подавляется активность Wnt/ β -катенин сигнального пути инвазии трофобласта через повышение активности и экспрессии фермента, продуцирующего АФК [88, с.71]. Дополнительным фактором, способствующим транскрипции ангиогенных факторов, в том числе sFLT1, является окислительный стресс. У пациентов с преэклампсией плацентарные антиоксидантные механизмы нарушены, о чем свидетельствует снижение экспрессии супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы по сравнению с беременными без ПЭ [91]. Антиоксиданты - витамины Е и С - не влияли на развитие ПЭ, что позволяет предположить, что ROS может быть менее важен для развития человеческого синдрома, он может быть результатом митохондриального стресса. Снижение активности фермента цитохром с оксидазы митохондриальной электронной транспортной цепи (ЕТС) в клетках синцитиотрофобласта преэкламптической плаценты повышают экспрессию плацентарной растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFLT1). Экспериментально доказано, что доноры сероводорода подавляют активность HIF-1 α , и что предварительная обработка AP39, митохондрией, нацеленных на донора сероводорода, может снизить экспрессию sFLT1 в синцитиотрофобластах человека и увеличить активность цитохрома с оксидазы в зависимости от дозы в нормальной и преэкламптической плаценте, предотвращающей выделение АФК и последующей стабилизацией HIF-1 α [92].

Дополнительный источник окислительного стресса - стресс эндоплазматический ретикулум, вызванный ишемически-реперфузионным

повреждением, наблюдающимся в децидуальной оболочке и плаценте у пациенток с задержкой роста плода. При ПЭ стресс эндоплазматического ретикулума активирует ответ на неправильно свернутые белки (UPR), запускающий апоптоз децидуальных клеток и цитотрофобластов. Ключевую роль в этом процессе играет сигнальный путь PERK (PKR-подобная киназа эндоплазматического ретикулума), снижающий трансляционную нагрузку на эндоплазматический ретикулум и активирующий проапоптотические факторы транскрипции. Совместная активность ATF4 (активирующего фактора транскрипции 4) и ATF6 (ключевого регулятора ответа на стресс эндоплазматического ретикулума), приводит к ингибированию транскрипции PlGF (плацентарного фактора роста) - проангиогенного фактора, участвующего в патогенезе преэклампсии [89, с.690-691].

Благодаря современным исследованиям появляется больше доказательств того, что гемоксигеназа (НО) - катализатор деградации гема, играет важную роль в сосудистой функции матери и плода, в развитии и функционировании плаценты. Охарактеризованы различные изоформы гемоксигеназы, среди которых НО-2 участвует в инвазии спиральных артерий, тогда как НО-1 характеризуется высокой экспрессией в неинвазивных трофобластических фенотипах [93]. Лечение модели ПЭ на грызунах с уменьшением перфузионного давления (RUPP) матки с применением СоРР (кобальт протопорфирин) - индуктора НО-1, снижало АД и приводило к проангиогенному сдвигу в VEGF (эндотелиальный фактор роста)/соотношение sFLT1 в плаценте. Эти доклинические исследования усилили интерес к модуляции экспрессии НО-1 как потенциальной терапевтической стратегии при ПЭ, направленной на коррекцию дисбаланса ангиогенных факторов и улучшение функции эндотелия [94].

Еще один фактор может оказывать влияние на инвазию трофобластов и ремоделирование спиральных артерий: корин - трансмембранный фермент, который локально активирует предсердный натрийуретический пептид через модификацию зимогена. Корин действует прежде всего в сердечной ткани, однако были обнаружены значительно сниженные уровни мРНК и белка корин локализованные в матке у пациентов с ПЭ [83, с.108-109].

Прогрессирование плацентарной дисфункции сопровождается активацией второй стадии патогенеза, ключевым элементом которой является эндотелиальная дисфункция, индуцируемая циркулирующими плацентарными факторами. К ним относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), плацентарный фактор роста (PlGF), растворимая FMS-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1), растворимый эндоглин (sEng), оксид азота (NO), антитела к рецептору ангиотензина I (AT1-AA) и другие медиаторы [95]. Указанные факторы в совокупности участвуют в формировании системного воспалительного ответа, вазоконстрикции и генерализованного эндотелиального повреждения, что лежит в основе клинических проявлений ПЭ [96,97].

Таким образом, преэклампсия является распространённым и клинически значимым осложнением беременности, вносящим существенный вклад в структуру материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Её развитие обусловлено сочетанием различных факторов риска, включая генетическую предрасположенность, соматическую патологию и особенности течения беременности. Ключевым звеном патогенеза является нарушение процессов плацентации, обусловленное дефектной инвазией трофобласта и неполным ремоделированием спиральных артерий, что приводит к развитию маточно-плацентарной гипоперфузии и ишемии плаценты.

1.2 Гипергомоцистеинемия и полиморфизмы гена MTHFR как факторы риска преэклампсии

Повышение уровня гомоцистеина в крови во время беременности ассоциировано с рядом акушерских осложнений, включая преэклампсию, спонтанные аборты, задержку внутриутробного развития плода и отслойку плаценты (Рисунок 2). Основным патогенетическим звеном гипергомоцистеинемии является эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся активацией экспрессии молекул адгезии, усилением адгезии лейкоцитов и повреждением эндотелиальных клеток. Эти изменения сопровождаются развитием оксидативного стресса, снижением биодоступности оксида азота (NO) и увеличением продукции прокоагулянтных факторов [98, 99]. Дополнительно нарушение эндотелиальной функции приводит к снижению активации протеина С, что усиливает локальные протромботические процессы и способствует развитию микротромбозов в сосудистом русле, включая плацентарное [100].

Плацентарные микрососудистые нарушения при гипергомоцистеинемии играют важную роль в формировании преэклампсии, поскольку приводят к ухудшению перфузии и усилению ишемических процессов в системе мать – плацента. Одним из ключевых факторов, определяющих уровень гомоцистеина, является полиморфизм гена MTHFR C677T, ассоциированный со снижением активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы и нарушением реметилирования гомоцистеина. Данный полиморфизм рассматривается как один из генетических предикторов развития ПЭ поскольку способствует формированию состояния гипергомоцистеинемии через нарушения фолатного обмена и процессов метилирования [101].



Рисунок 2- Роль полиморфизмов гене фолатного цикла MTHFR в развитии преэклампсии

Клинические исследования подтверждают, что уровень гомоцистеина у беременных с ПЭ статистически значимо выше, чем у здоровых беременных. При этом наиболее высокие концентрации отмечаются при тяжелых формах заболевания [47, с.205,206,208]. С учетом метаболической зависимости уровня гомоцистеина от фолатного цикла обсуждается потенциальная роль фолиевой кислоты в коррекции гипергомоцистеинемии. Предполагается, что адекватная фолатная поддержка может снижать концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови и, соответственно, уменьшать риск и тяжесть преэклампсии, однако данное суждение требует дальнейшего изучения для уточнения клинической эффективности [57 с.36,38].

Гипергомоцистеинемия является важным патогенетическим фактором преэклампсии, способствующим развитию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и протромботических нарушений, приводящей к повреждению сосудистого русла и ухудшению плацентарной перфузии. Повышенный уровень гомоцистеина ассоциирован с более тяжёлым течением заболевания и играет значимую роль в формировании сосудистых осложнений при беременности.

Ключевую роль в регуляции фолат-зависимого метаболизма гомоцистеина играет фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR),

обеспечивающий образование активной формы фолата, необходимой для реметилирования гомоцистеина в метионин. Фермент метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) локализован на хромосоме 1 (1p36.3). Он катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) [86, с.52]. Образование 5-MTHF под действием MTHFR обеспечивает формирование метильных доноров, необходимых для реметилирования гомоцистеина в метионин [87 с.46].

Ген MTHFR характеризуется наличием распространённого полиморфизма C677T, ассоциированного со снижением активности фермента и нарушением фолат-зависимого метаболизма. Описаны и редкие мутации, приводящие к выраженному ферментативному дефициту. Полиморфизм C677T представляет собой точечную замену нуклеотида в позиции 677 гена MTHFR, приводящую к аминокислотной замене аланина на валин в структуре фермента [89, с.689]. Данное структурное изменение сопровождается снижением термостабильности и активности MTHFR, что оказывает неблагоприятное влияние на метаболизм гомоцистеина.

Функциональным следствием указанного полиморфизма является гипергомоцистеинемия и снижение уровня фолатов [102]. Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, структурно сходную с цистеином и содержащую дополнительную метиленовую группу и сульфгидрильную (-SH) группу [103]. Уровень гомоцистеина в плазме крови 5-15 мкмоль/л считается нормой, 15-30 мкмоль/л расценивается как умеренная, 30-100 мкмоль/л - как выраженная гипергомоцистеинемия, значения выше 100 мкмоль/л классифицируются как тяжёлая форма гипергомоцистеинемии [104].

Распространённость полиморфизма MTHFR 677C>T варьирует в зависимости от этнической принадлежности и географического региона. Наиболее высокая частота аллеля Т отмечена у населения Мексики и стран Центральной Америки [105]. В популяциях Восточной Азии выявлены выраженные географические различия: частота аллеля 677Т и генотипа 677ТТ выше в Северном Китае по сравнению с Южным, при этом наблюдается постепенное снижение частоты в направлении с севера на юг. У мигрантов частота данного полиморфизма выше, чем у коренного населения Сучжоу [106]. Для ряда азиатских популяций данные остаются ограниченными. В японской популяции частота гомозиготного варианта 677ТТ составляет приблизительно 11-15% [107]. В Казахстане среди населения описаны сниженные уровни фолиевой кислоты и тенденция к лёгкой гипергомоцистеинемии [108]. У популяций Африки к югу от Сахары отмечена низкая частота полиморфизма MTHFR 677C>Т. С учётом участия фолатов и витамина В12 в метаболизме гомоцистеина, их дефицит может приводить к нарушению реметилирования гомоцистеина и развитию гипергомоцистеинемии. При этом полиморфизм гена MTHFR в позиции 677C>Т способен модифицировать активность фермента и эффективность данного метаболического пути, влияя на уровень гомоцистеина [109].

Повышенные концентрации гомоцистеина в плазме крови рассматриваются как установленный фактор риска развития ряда патологических состояний, включая атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, эссенциальную артериальную гипертензию, окклюзию вен сетчатки, венозную тромбоэмболию, онкологические заболевания, нарушения репродуктивной функции и осложнения беременности, в том числе преэклампсию, привычное невынашивание беременности [110-114]. Полиморфизм гена MTHFR C677T ассоциирован с различными заболеваниями и неблагоприятными исходами беременности, включая преэклампсию [115,116]. Однако результаты проводимых исследований остаются неоднозначными, поэтому проведение исследований роли гомоцистеина, генов фолатного цикла в патогенез преэклампсии являются актуальными.

1.3 Роль фолиевой кислоты в метаболических процессах и патогенезе преэклампсии

Фолиевая кислота (птероилглутаминовая кислота) относится к витаминам группы В и играет важную роль в процессах клеточного роста и развития. Под термином «фолаты» объединяют различные формы витамина В9, включающие тетрагидрофолат и метилтетрагидрофолат, которые являются его биологически активными природными производными. Фолиевая кислота представляет собой синтетическую форму фолата, широко используемую для обогащения пищевых продуктов и в составе витаминных добавок. Натуральные фолаты содержатся преимущественно в продуктах питания, особенно в печени и зеленых овощах [40, с.78].

Исторически роль фолиевой кислоты в поддержании здоровья была впервые установлена в 1930 году Л. Уиллс [117]. В 1945 году была синтезирована фолиевая кислота в форме птероилмоноглутамата, обладающая терапевтической активностью, сопоставимой с природными фолатами. Дефицит фолиевой кислоты ассоциирован с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови, что рассматривается как значимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта [118]. Недостаточность фолиевой кислоты связана с нарушениями метилирования ДНК, что может приводить к изменению экспрессии генов и геномной нестабильности, обусловленной включением урацила в ДНК [119, 120].

В современной медицине фолиевая кислота рассматривается как ключевой компонент периконцепционной профилактики у женщин репродуктивного возраста. Ее дефицит ассоциирован с развитием врожденных пороков у плода, мегалобластной анемии у матери. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, женщинам репродуктивного возраста рекомендован ежедневный прием 400 мкг фолиевой кислоты. В связи с этим в ряде стран реализуются национальные программы обязательного обогащения пищевых продуктов фолиевой кислотой, направленные на профилактику ее дефицита и снижение частоты ассоциированных с ним заболеваний [45, с.9].

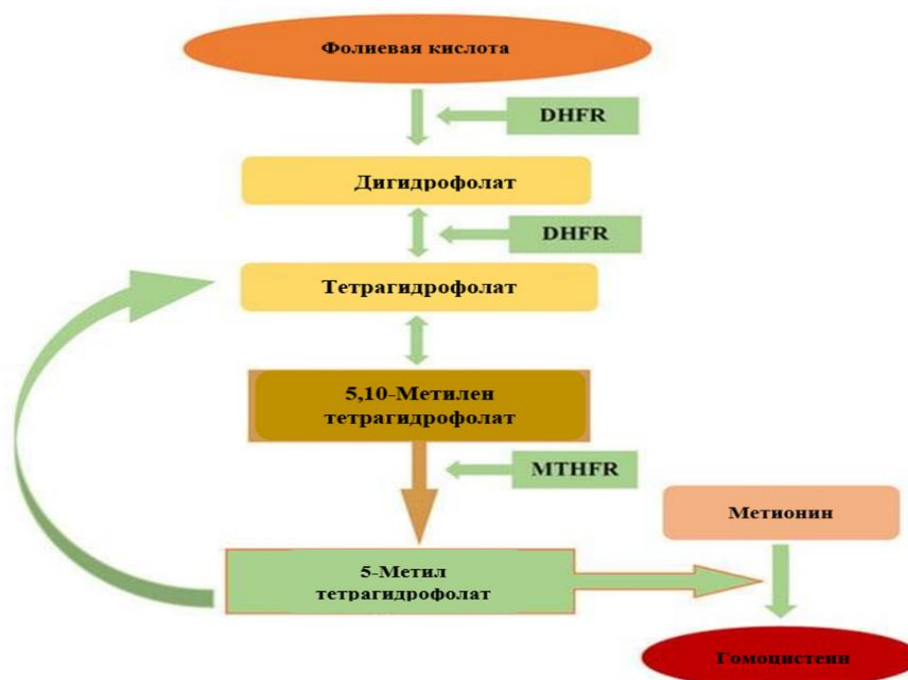
В Казахстане ежедневный прием 400 мкг фолиевой кислоты в период прегравидарной подготовки и в первом триместре беременности включен в Клинический протокол №185 от 28 июля 2023 года «Прегравидарная подготовка» и «Стандарты оказания акушерско-гинекологической помощи в Республике Казахстан» от 26.08.2021 года.

В организме человека фолиевая кислота всасывается преимущественно в эпителии слизистой оболочки тонкой кишки. Ключевую роль в процессе абсорбции и первичного метаболизма играет фермент фолилполиглутаматкарб оксипептидаза, обеспечивающий переход полиглутаматных форм фолатов в моноглутаматные. После перорального поступления основная часть фолиевой кислоты абсорбируется в проксимальных отделах тонкой кишки посредством специфического рН-зависимого и энергозависимого транспортного механизма [121].

В энтероцитах фолиевая кислота и ее производные подвергаются метаболической трансформации с образованием 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF), после чего транспортируются в воротную вену. Печень характеризуется высоким сродством к фолатам, однако относительно низкой скоростью клиренса 5-MTHF, что обеспечивает его поступление в системный кровоток [122].

Часть фолатов в гепатоцитах экскретируется с желчью с последующей энтерогепатической реабсорбцией, что поддерживает их циркуляцию в организме. Метаболизм фолиевой кислоты представляет собой многоэтапный ферментативный процесс. Ее биологическая активность во многом определяется функционированием дигидрофолатредуктазы (DHFR), преимущественно экспрессируемой в печени. Под действием DHFR фолиевая кислота восстанавливается до дигидрофолата, а затем до тетрагидрофолата, который далее конвертируется в биологически активную форму - 5-MTHF [123] (Рисунок 3).

Метаболическая трансформация фолатов в кишечнике зависит от уровня рН и протекает наиболее активно при рН около 6,0, тогда как при рН 7,5 ее интенсивность значительно снижается [124,125]. При этом установлено, что высокие пероральные дозы фолиевой кислоты (260-280 мкг) могут приводить к появлению неметаболизированной формы в системном кровотоке [126-130], что свидетельствует о том, что кишечная биотрансформация не является строго обязательным этапом для абсорбции. Фолаты являются необходимыми соединениями для нормального роста и развития клеток человека, выполняя роль кофакторов и регуляторов ключевых биохимических реакций, связанных с процессами пролиферации и дифференцировки клеток [131].



DHFR – дигидрофолатредуктаза; MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктаза

Рисунок 3 - Метаболизм фолиевой кислоты

Фолиевая кислота принимает участие в метаболизме нуклеотидов, обеспечивая синтез и метилирование ДНК, что критически важно для поддержания геномной стабильности. Фолаты и их производные функционируют как переносчики одноуглеродных фрагментов и участвуют в реакциях метилирования в качестве коферментов [132].

Фолаты вовлечены в ряд физиологических процессов, имеющих особое значение для успешного вынашивания беременности. К ним относятся антиоксидантная защита, регуляция ангиогенеза, эндотелиально-зависимая вазодилатация, метаболизм гомоцистеина. Указанные механизмы играют важную роль в формировании хориона и плаценты, становлении маточно-плацентарного кровообращения, обеспечении нормального роста и развития плода и физиологического течения беременности [133].

Фолаты играют важную роль в метаболических процессах человеческого организма - обеспечивают синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, реакциях метилирования ДНК, метаболизм метионина и гомоцистеина, поэтому недостаток фолатов может стать причиной нарушений синтеза ДНК, экспрессии генов, развития различных хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии, когнитивных нарушений, включая болезнь Альцгеймера [134]. Генетические полиморфизмы фермента метилтетрагидро фолатредуктазы (MTHFR) приводят к повышению уровня гомоцистеина и рассматриваются как независимый фактор риска развития заболеваний, ассоциированных с нарушением фолатного обмена.

Во всем мире признана значимость применения фолиевой кислоты в период беременности для профилактики врожденных пороков развития плода. Однако большинство женщин репродуктивного возраста не получают достаточного количества фолатов с пищей.

Существует достаточно весомая доказательная база, что прием 400 мкг фолиевой кислоты в сутки в предзачаточный период и в первом триместре беременности обеспечивает адекватный уровень фолатов в крови в период органогенеза и снижает риск дефектов нервной трубки на 50-70%. В соответствии с международными рекомендациями, профилактические дозы фолиевой кислоты составляют 400-800 мкг/сут [126, с.3776]. Более высокие дозы (до 5000 мкг/сут) рекомендованы для женщин группы высокого риска, включая пациенток с полиморфизмом гена MTHFR, ожирением, отягощенным акушерским анамнезом, наличием предыдущих беременностей с дефектами нервной трубки [132, с.32].

Отдельное значение имеют генетические полиморфизмы гена MTHFR, ассоциированные с развитием гипергомоцистеинемии и потенциальным увеличением риска врожденных аномалий. Дефицит фолатов приводит к повышению уровня гомоцистеина и усиливает риск нарушений эмбрионального развития. У лиц со сниженной активностью фермента MTHFR может быть целесообразным применение комбинации фолиевой кислоты и 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) для обеспечения адекватного фолатного статуса. Фолатная саплементация способствует снижению уровня гомоцистеина, что может уменьшать риск венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности.

Недостаточное поступление фолатов ассоциировано с повышенным риском самопроизвольного выкидыша, отслойки плаценты и задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР). В этой связи изучается возможность профилактического применения фолиевой кислоты с целью снижения риска синдрома задержки развития внутриутробного плода и преждевременных родов. Вопрос до сих пор остается открытым, так как результаты проведенных исследований неоднозначны. В научной среде активно обсуждается возможная связь между высоким уровнем фолиевой кислоты на ранних сроках беременности и риском гестационного сахарного диабета [129, с.3].

Концентрация фолиевой кислоты в кровотоке плода значительно превышает ее уровень в материнской крови и уровень 5-метилтетрагидрофолата (5-MTHF) в пуповинной крови существенно выше, чем в материнском кровотоке. Результаты исследования *in vitro* показали, что физиология и функция плаценты могут быть нарушены в условиях дефицита фолиевой кислоты и «не обязательно» в условиях избытка фолиевой кислоты. Данные экспериментальных исследований остаются неоднозначными. В работе Luan et al. (2021) показано, что умеренное повышение потребления фолиевой кислоты во время беременности может сопровождаться метаболическими изменениями в плаценте, включая изменения экспрессии

генов, ассоциированных с ангиогенезом, что потенциально может оказывать влияние на развитие потомства [119, с.3].

Развитие плаценты рассматривается как ключевое звено патогенеза ПЭ, в связи с чем особое внимание уделяется процессам плацентарного роста. Формирование и функционирование плацентарного кровообращения зависят от ангиогенеза, который играет решающую роль в обеспечении физиологического маточно-плацентарного кровотока и нормального развития плода. Фолиевая кислота участвует в регуляции этих процессов, в том числе за счет стимуляции ангиогенеза через NO-зависимые механизмы. На данный момент развития медицинской науки бесспорным является то, что достаточный уровень фолиевой кислоты в организме матери с ранних сроков беременности обеспечивает адекватную плацентацию и ангиогенез, снижает риск гипергомоцистеинемии, характерного для поздних сроков гестации. Результаты ряда исследований продемонстрировали потенциальное положительное влияние фолиевой кислоты на снижение частоты преэклампсии и гестационной гипертензии [134].

Высокие дозы фолиевой кислоты ($>1,0$ мг/сут), продолжение ее приема после первого триместра беременности рассматриваются как потенциальный подход к профилактике преэклампсии за счет поддержания физиологического ангиогенеза [135]. Высказывается предположение о благоприятном эффекте длительного приема фолиевой кислоты во время беременности в отношении снижения частоты преэклампсии. Обсуждается возможный механизм положительного влияния фолиевой кислоты на эндотелиальную функцию и уменьшения выраженности системных проявлений преэклампсии при длительном применении фолиевой кислоты во время беременности [136].

Предметом дальнейших углубленных исследований является потенциальная роль фолиевой кислоты в снижении риска других осложнений беременности, включая ПЭ. Особый акцент ставится на оценке дозозависимых эффектов, продолжительности приёма, влияния на плацентарный метаболизм, ангиогенез и регуляцию экспрессии генов с учётом популяционных и этнических особенностей. В связи с этим дальнейшие исследования по изучению клинической эффективности, оптимальных доз и схем применения фолиевой кислоты в профилактике преэклампсии и других осложнений беременности, связанных с сосудистой стенкой, являются актуальными.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

С целью изучения эффективности длительного приёма фолиевой кислоты в профилактике преэклампсии у беременных с различным генетическим профилем фолатного цикла (MTHFR, MTR, MTRR) и при разных дозах фолиевой кислоты было проведено исследование, ставшее основой диссертационной работы. Исследование включало ретроспективную и проспективную части и состояло из трех этапов:

На первом этапе после обзора и анализа научных публикаций по актуальным вопросам профилактики преэклампсии у беременных проведено ретроспективное популяционное исследование частоты гипертензивных состояний в Казахстане (2014-2019гг) по данным Электронного регистра стационарных больных (ЭРСБ) Единой национальной электронной системы здравоохранения (ЕНЭСЗ) Республики Казахстан.

На втором этапе проведено рандомизированное клиническое исследование эффективности длительного приема фолиевой кислоты в течение всей беременности для профилактики преэклампсии у беременных (рисунок 4).

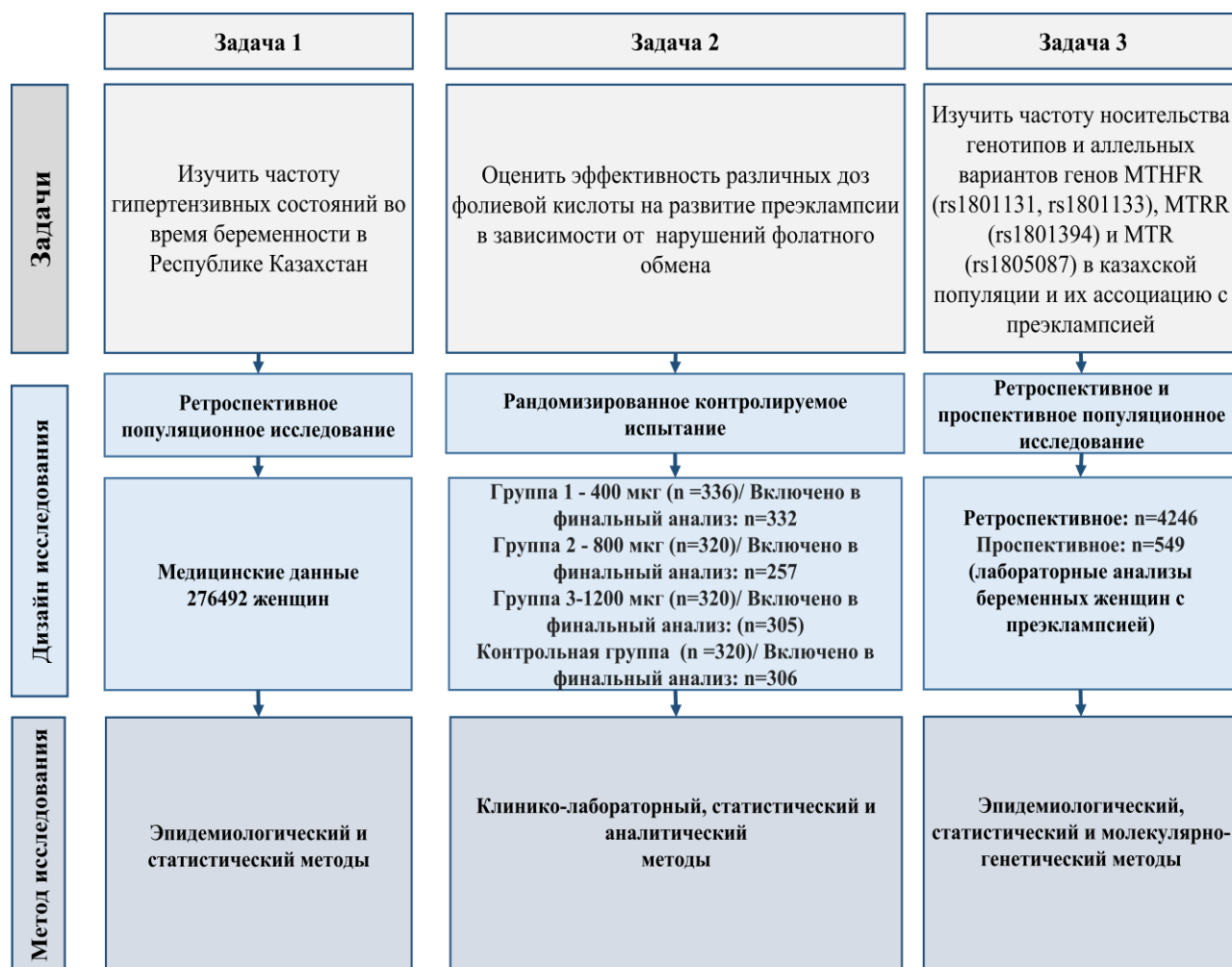


Рисунок 4 - Схема диссертационного исследования

На третьем этапе проведен ретроспективный анализ частоты полиморфизма генов фолатного обмена у беременных с преэклампсией в Республике Казахстан (2018-2022гг) и проспективное исследование взаимосвязи генов MTHFR (rs1801131, rs1801133), MTRR (rs1801394) и MTR (rs1805087) с длительным приёмом фолиевой кислоты и риском развития преэклампсии.

Для повышения качества представления результатов ретроспективного анализа медицинских данных использовались положения руководства Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) [137]. При планировании, реализации и представлении результатов РКИ, посвящённого оценке эффективности длительного приёма фолиевой кислоты в профилактике преэклампсии, применялись рекомендации Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Использование данного стандарта способствовало прозрачности методологии, корректному описанию процедуры рандомизации и полноте представления результатов интервенционного исследования [138].

Для генетического анализа, включавшего изучение полиморфизмов генов фолатного обмена и их возможной связи с риском развития ПЭ, учитывались рекомендации Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA), являющиеся расширением руководства STROBE для генетических ассоциативных исследований.

2.2 Анализ данных Единой национальной электронной системы здравоохранения Республики Казахстан.

Для решения первой задачи проведен анализ данных Электронного регистра стационарных больных (ЭРСБ) Единой национальной электронной системы здравоохранения (ЕНЭСЗ) Министерства Здравоохранения по беременным, госпитализированным в стационары Республики Казахстан в 2014-2019 гг с диагнозом гипертензивных состояний при беременности (ГСБ). Исходный массив данных включал в общей сложности 276 492 медицинские записи с кодом МКБ-10 O11-O15, за исключением O12 (данный код являлся критерием исключения). Дополнительно извлечена информация о способе родоразрешения (вагинальные роды или кесарево сечение) с использованием кодов МКБ-10 «O60», «O67», «O80» и «O82». Набор данных включал демографические и клинические характеристики: возраст, этническая принадлежность, регион проживания, даты и типы госпитализаций, диагнозы, методы родоразрешения и хирургические вмешательства.

Для данного этапа исследования использованы двумерный и многомерный статистические анализы. Анализ динамики распространённости проводился с применением регрессии Пуассона, в которой календарный год рассматривался как непрерывная переменная, а общее число родов использовалось в качестве поправки на экспозицию (offset). Экспоненцированный коэффициент модели отражал ежегодное процентное

изменение распространенности ГСБ. Для оценки связи между различными формами ГСБ и частотой кесарева сечения использовалась логистическая регрессия.

Анализ выживаемости выполнялся с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с расчётом нескорректированных и скорректированных отношений рисков (ОР). Информация о смертности была получена из национального регистра смертности, связанного с исследуемой когортой посредством индивидуальных идентификационных номеров пациентов. Случаи смерти, зарегистрированные после 31 декабря 2019 года, подвергались цензурированию.

Для изучения возможных причинно-следственных взаимосвязей между ГСБ, кесаревым сечением и материнской смертностью были построены ориентированные ациклические графы (directed acyclic graphs, DAGs), проведён анализ взаимодействий, конфаундинга и медиации. Показатели заболеваемости и распространенности рассчитывались на основании национальной статистики родоразрешений. Статистически значимыми считались различия при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$. Все статистические расчёты выполнялись с использованием программного обеспечения Stata 19.5 M.

2.3 Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ)

В рамках выполнения второй задачи диссертационного исследования проведено рандомизированное контролируемое исследование по эффективности длительного применения фолиевой кислоты для профилактики преэклампсии у беременных женщин.

Расчет выборки для рандомизированного контролируемого испытания проведен согласно формуле $n = C \times (P_c \times (1 - P_c) + P_e \times (1 - P_e)) / (P_c - P_e)^2 + 2 / |P_c - P_e| + 2$, где

- n - количество пациентов, необходимых включить в каждую группу;
- P_c - частота наступления событий в контрольной группе;
- P_e - частота наступления событий в основной группе;
- $|P_c - P_e|$ - разность частот, указываемое с положительным знаком;
- C - коэффициент 7,85 (при мощности 80%, альфа-ошибке 5%).

Ожидаемая частота встречаемости ПЭ - P_e - в контрольной группе 5,5%, ожидаемая частота ПЭ в основной группе 4,8% при ОР 0,8 согласно предыдущим исследованиям. С учетом 30% потерь пациентов, количество пациентов в контрольной группе 320 человек и испытываемой группе 960 человек (в зависимости от дозировки вводимой фолиевой кислоты 400, 800, 1200 мкг в каждой подгруппе по 320 человек).

Исследование было проведено в период с июня 2022 по август 2025 года на базах поликлиник №3, №4, №6 и Каргалинская больница города Актобе. Городские поликлиники были отобраны методом случайной выборки из общего перечня городских поликлинических организаций города. Необходимое количество участников, соответствующих критериям включения, набиралось сплошным методом на участках выбранных поликлиник.

Критерии включения: возраст 18 лет и более, принадлежность к казахской популяции, подтвержденная маточная одноплодная беременность по данным ультразвукового исследования. срок беременности до 14 недель, информированное согласие на участие в исследовании, соблюдение протокола исследования. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, нарушение протокола исследования.

Для повышения сопоставимости групп и минимизации влияния исходных факторов риска развития ПЭ применялся стратифицированный подход. Стратификация проводилась в зависимости от наличия клинических и анамнестических факторов риска развития ПЭ. К факторам риска относили сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$), возраст младше 18 лет или старше 40 лет, хроническую артериальную гипертензию, преэклампсию при предыдущих беременностях, хронические заболевания внутренних органов, аномалии половых органов, аутоиммунные заболевания. На основании указанных критериев были сформированы две страты: группа высокого риска и группа низкого риска развития ПЭ. После оценки соответствия критериям включения и исключения, получения информированного добровольного согласия, проведения стратификации и регистрации исходных клинико-анамнестических характеристик участницы включались в процедуру рандомизации.

Для проведения рандомизированного исследования пациенты из общей группы были рандомизированы случайным образом на 4 группы (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Схема рандомизации

Распределение участниц по группам проводилось методом простой случайной рандомизации с использованием запечатанных непрозрачных последовательно пронумерованных конвертов. Последовательность распределения была заранее сформирована независимым способом с применением онлайн-генератора случайных чисел (<https://randstuff.ru/number/>). Для исследования были подготовлены четыре рандомизационные последовательности, соответствующие одной контрольной группе и трём группам вмешательства в зависимости от дозировки фолиевой кислоты (400 мкг, 800 мкг и 1200 мкг).

На амбулаторном приёме первый ассистент исследования, не участвовавший в формировании последовательности рандомизации и не владевший информацией о распределении участниц по группам, выдавал каждой беременной очередной запечатанный конверт. После вскрытия конверта второй ассистент исследования, ответственный за кодирование распределения, определял принадлежность участницы к соответствующей группе согласно присвоенному номеру.

После рандомизации все участницы были включены в проспективное наблюдение, которое проводилось по заранее определённому протоколу и включало четыре последовательные фазы (Таблица 2). Первая фаза исследования включала базовое обследование беременных: клинический осмотр, сбор анамнеза, оценка исходных характеристик беременности, выявление факторов риска развития преэклампсии (ПЭ). После завершения первичной оценки осуществлялась рандомизация участниц с распределением по группам в зависимости от назначаемой дозы фолиевой кислоты (400 мкг, 800 мкг и 1200 мкг и контрольная группа). После рандомизации беременные начинали назначенную терапию фолиевой кислотой в соответствии с распределением: в контрольной группе применялся стандартный профилактический режим в первом триместре, в исследуемых группах - различные дозировки (400 мкг, 800 мкг и 1200 мкг) в течение всей беременности.

Третья фаза исследования включала плановые контрольные визиты. В ходе этих визитов оценивалось общее состояние, динамика течения беременности, показатели артериального давления, признаки возможных осложнений. Четвертая фаза исследования представляла собой итоговую клиническую оценку. Проводился анализ исходов беременности, включая развитие преэклампсии, перинатальные исходы.

Каждый визит сопровождался обязательным обследованием, контролем комплаентности приема препарата и документированием результатов. В случае пропуска контрольного визита, пропуска приема фолиевой кислоты или добавления других витаминов беременная исключалась из исследования в соответствии с протоколом. Все случаи выбывания фиксировались с указанием причины (потеря контакта, нарушение протокола исследования, переезд или развитие сопутствующего заболевания). Численность групп пересчитывалась в

динамике наблюдения. В результате число исследованных в основной группе составило в подгруппе 400 мкг 332 беременных, в подгруппе 800 мкг - 257, подгруппе 1200 мкг - 305 беременных и в контрольной - 306. Визит 0 (скрининговый) представлял собой период отбора участниц, включающий оценку критериев включения и исключения, сбор анамнеза и первичных клиничко-демографических данных. Визит 1 (рандомизационный, до 14 недель беременности) включал проведение рандомизации, повторную оценку исходных характеристик и начало назначенной терапии в соответствии с распределением по группам. Визит 2 (промежуточный, 20-24 недели беременности) был контрольным и предусматривал оценку динамики течения беременности, показателей артериального давления и выявление возможных осложнений. Визит 3 (конечный, 34-38 недель беременности/исход) представлял собой заключительное обследование, в ходе которого анализировались исходы беременности, включая развитие преэклампсии, перинатальные исходы.

Таблица 1 - Протокол исследования

Протокол обследования пациенток	Визит 0 (скрининговый)	Визит 1 (рандомизационный, ≤14 недель)	Визит 2 (промежуточный, 20-24 недели)	Визит 3 (конечный, 34-38 недель / исход)
Информированное согласие	*			
Соответствие критериям включения/исключения	*	*		
Стратификация по риску преэклампсия	*	*		
Рандомизация (распределение по дозам фолиевой кислоты)		*		
Клинический осмотр	*	*	*	*
Измерение АД	*	*	*	*
Оценка симптомов преэклампсии			*	*
ОАМ/ протеинурия	*	*	*	*
Лабораторные исследования (биохимия, при наличии по протоколу)	*	*	*	*
Контроль приёма фолиевой кислоты		*	*	*
Регистрация побочных реакций			*	*
Оценка исходов беременности				*

Клиническое обследование беременных проведено согласно «Стандартам оказания акушерско-гинекологической помощи в РК» МЗ РК от 26 августа 2021 года № ҚР ДСМ-92.

Оценка изучаемых сывороточных показателей крови проводилась после предварительной подготовки пациента к исследованию: курение или алкоголь; за 24 часа исключены мясные и богатая белком еда, томаты. Забор крови проведен методом венепункции и сбором образца 5,0 мл в вакуумный контейнер AVATUBE (Эко Фарм Интернейшнл, Казахстан) с гелем активатором, после ночного голодания. После чего проведено центрифугирование образцов и отделение форменных элементов не позднее чем через 30 минут от забора образца крови. Хранение сыворотки проводилось при температуре -20°C не более 8 недель. Оценка уровня ГЦ проводилась методом иммунохемилюмисценции (ИХЛА) на автоматическом анализаторе «IMMULITE® 2000 XPi» (Siemens, Германия) с использованием реактивов Immulite® 2000 Homocysteine (Siemens, Германия).

Характеристика вмешательства.

Фолиевая кислота применялась в таблетированной форме (0,4 мг) промышленного производства фармацевтической компании Pharmasy Laboratories Plus Robert Filipowicz. Препарат разрешён к медицинскому применению на территории Республика Казахстан и использовался в соответствии с инструкцией производителя и Клиническим протоколом МЗ РК «Аntenатальный уход» (2023), утверждённым Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК (протокол №185 от 28 июня 2023 года). Назначение фолиевой кислоты осуществлялось диссертантом совместно с врачами акушерами-гинекологами на базах поликлиник №3, №4, №6 и Каргалинской городской больницы в рамках ведения беременности и в соответствии с протоколом исследования. Приём препарата осуществлялся перорально один раз в сутки, предпочтительно в одно и то же время, независимо от приёма пищи. В контрольной группе применялся стандартный профилактический режим - 400 мкг в сутки (1 таблетка) в первом триместре беременности, в исследуемых группах приём фолиевой кислоты 400 мкг (1 таблетка), 800 мкг (2 таблетки) или 1200 мкг (3 таблетки) в сутки продолжался до родов.

Контроль за приемом препарата в соответствующей дозировке проводился самими беременными и опрос на этот предмет проводился при очередных визитах к врачу. Любые самостоятельные изменения в дозировках, пропуск или прекращение препарата предусматривало исключение из исследования. Наблюдение за течением беременности всех пациенток (основной и контрольной групп) проводилось согласно стандартному клиническому протоколу, утверждённым стандартам Республики Казахстан на протяжении всей беременности и до 42 дней послеродового периода. При появлении необходимости применения хлорамфеникола, неомицина, полимиксина, тетрациклина, длительного применения анальгетиков, приема

противосудорожных препаратов, антацидов, колестирамина, сульфонамидов, метотрексата, пириметамина, триамтерена, триметоприма, то есть препаратов, влияющих на обмен фолиевой кислоты, беременные прекращали пероральный прием фолиевой кислоты и исключались из исследования. При этом исключается дополнительный прием отдельных витаминов/поливитаминов и/или пищевых, минеральных добавок, поэтому вместо выбывших беременных осуществлялось дополнительное включение в исследование.

По результатам наблюдения случаев побочных реакций, нежелательных явлений, отмены препарата в связи с непереносимостью зарегистрировано не было.

Конфиденциальность персональной информации обеспечивалась на всех этапах работы. Индивидуальные сведения не включались в анкеты, базы данных, публикации и текст диссертационной работы. Для идентификации каждому участнику присваивался уникальный кодовый номер. Обработка и представление результатов осуществлялись только в обезличенном и обобщённом виде. Полученные данные использовались исключительно в научно-исследовательских целях с соблюдением требований конфиденциальности и защиты персональной информации.

2.4 Исследование генов фолатного цикла у беременных

Для решения третьей задачи проведены ретроспективное и проспективное исследования генов фолатного обмена: MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087 и MTRR rs1801394. Ретроспективное исследование проведено на основе анализа архивных лабораторных данных 4 246 беременных пациенток с преэклампсией, полученных из лабораторной сети Invitro в Республике Казахстан за период 2018-2022 гг.

Формирование выборки осуществлялось методом сплошного отбора, при котором включались все доступные случаи беременных женщин казахской национальности с преэклампсией при сроке беременности более 20 недель, зарегистрированные в базе сети лабораторий Invitro в Республике Казахстан за период 2018-2022 гг. Данные, проанализированные в исследовании, представляют собой совокупные результаты, полученные со всех филиалов лаборатории Инвитро по всему Казахстану, таким образом, репрезентативно отражают ситуацию в стране. Все выбранные случаи были обезличены по фамилии, имени, отчеству, дате рождения (данный этап проведен лабораторией), сохранены только возраст в годах, результаты молекулярно-генетического тестирования полиморфизмов генов фолатного обмена, паритет. Критерии включения: казахская национальность, одноплодная беременность, подтвержденная преэклампсия, наличие результатов молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов фолатного обмена: MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTR rs1805087 и MTRR rs1801394.

Сбор данных осуществлялся на основании официального запроса, направленного от имени Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова в рамках выполнения грантового научно-

исследовательского внутривузовского проекта. Запрос был согласован и передан через органы управления здравоохранением в адрес руководства лаборатории Invitro (Москва), где осуществлялось формирование и предоставление обезличенной выборки архивных лабораторных данных беременных женщин с установленным диагнозом преэклампсия. Первичные данные были получены в формате Microsoft Excel и подвергнуты последующей статистической обработке и анализу.

Проспективное исследование молекулярно-генетический анализ крови 549 беременных проведено на базе Научно-практического центра Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова. Определение полиморфизмов генов фолатного обмена проводилось в образцах 5,0 мл венозной крови в пробирке с K2 ЭДТА (ЭкоФармИнтернейшнл, Казахстан). Выделение геномной ДНК из периферической крови исследуемых проводилось с использованием комплектов реагентов «ДНК-Кровь-М-100» компании ООО «ТестГен» (Россия). Принцип используемого в наборе метода основан на обратимом связывании нуклеиновых кислот на поверхности магнитных частиц с определением генотипа исследуемых полиморфизмов (MTHFR rs1801131(A1298C), MTHFR rs1801133 (C677T), MTRR rs1801394 (G66A), MTR rs1805087 (G2756A), с использованием готовых праймеров (ДНК-технологии, Россия) с использованием коммерческих наборов реактивов ООО «ТестГен» (Россия) методом флуоресцентной детекции на основе разрушаемых олигонуклеотидных зондов с использованием синтетических аналогов олигонуклеотидов.

Процесс амплификации ДНК заключается в повторяющихся циклах температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройки полинуклеотидных цепей с этих праймеров Таq-полимеразой. В смесь для амплификации введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки FAM и HEX, на каждый вариант определяемого генетического полиморфизма (мутации). После окончания ПЦР проводится раунд температурного плавления дуплексов, образованных ампликонами и сигнальными зондами, в результате чего изменяется уровень флуоресценции, который фиксируется и представляется программным обеспечением амплификатора в виде графика.

Изучены три гена пути метаболизма фолатов с определением генотипа: MTHFR rs1801131(A1298C), MTHFR rs1801133 (C677T), MTRR rs1801394 (G66A), MTR rs1805087 (G2756A). Генотипы классифицировались как гомозиготы дикого типа, гетерозиготы и гомозиготы по мутантному аллелю.

2.5 Статистические методы обработки результатов исследования

Для количественных признаков при асимметричном распределении данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Проверка соответствия распределения количественных признаков нормальному закону осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка, оценки коэффициента асимметрии (критическое значение $|As| > 1,96$),

визуального анализа гистограмм распределения и графиков квантиль–квантиль. Для качественных признаков результаты представлены в виде абсолютных и относительных частот.

Оценка соответствия наблюдаемой частоты генотипов теоретической равновесной частоте по Харди-Вайнбергу проводилась с использованием теста χ^2 Пирсона и коэффициент инбридинга (f). Для сравнения двух групп в отношении количественных показателей использовался тест Манна-Уитни, для сравнения трех и более групп в отношении количественных показателей использовался тест Краскела-Уоллиса, в качестве метода для post hoc сравнений - тест Данна. Для сравнения групп в отношении категориальных показателей использовались тест χ^2 Пирсона и точный тест Фишера (при минимальном ожидаемом количестве наблюдений в ячейках таблицы сопряженности <5). При множественных попарных сравнениях использовалась поправка Холма. В качестве меры силы ассоциации между бинарным исходом и потенциальными его предикторами оценивался относительный риск (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для сравнения групп в отношении динамики количественных и бинарных исходов при повторных измерениях использовались обобщенные уравнения оценивания (generalized estimating equations, GEE), в том числе с включением коэффициента взаимодействия между индикаторами сроков беременности и группы.

Для определения диагностической ценности и прогнозирования заболевания проведен ROC-анализ, программой статистической обработки Med Calc (Med Calc Software), с графическим отображением ROC-кривых, вычислением площади под кривой (AUC) и 95% доверительного интервала, уровней отсечки (cut-off), чувствительности (Se) и специфичности (Sp), индекса Youden (J), а также проведен тест отношения положительного (+LR) и отрицательного (-LR) правдоподобия.

Пошаговый отбор предикторов с исключением в прогностическую модель осуществлялся с использованием информационного критерия Акаике (AIC). Производилось определение оптимального порогового значения для предсказанной вероятности с использованием J-статистики Юдена и оценка прогностической точности, чувствительности, специфичности и прогностические ценности положительного и отрицательного результата с соответствующими 95% ДИ. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводилось с использованием среды для статистических вычислений R 4.4.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распространённость гипертензивных состояний (ГСБ) при беременности в Казахстане

Согласно данным Электронного регистра стационарных больных (ЭРСБ) Единой национальной электронной системы здравоохранения (ЕНЭСЗ) Министерства Здравоохранения за 2014-2019 гг. во всех регионах Республики Казахстан было госпитализировано 215 972 беременных с гипертензивными состояниями, что составило 9% от общего числа родов за данный период ($n = 2\,390\,700$). Погодовой анализ частоты распространённости ГСБ позволили выявить статистически значимое увеличение с 8,2% в 2014 году до 10,1% в 2019 году. Проведенный анализ регрессии Пуассона показал ежегодный прирост распространённости ГСБ 4,6% (95% ДИ: 4,4-4,9%; $p < 0,001$). Абсолютное число случаев ГСБ увеличилось с 32 727 до 40 558 при общем количестве родов от 391 281 до 400 653 ежегодно (рисунок 6). Средний показатель распространённости преэклампсии за анализируемый период (2014-2019 гг.) составила 3,6%, эклампсии 0,5% (1 177 пациенток за шестилетний период) или 5 случаев на 10 000 родов.

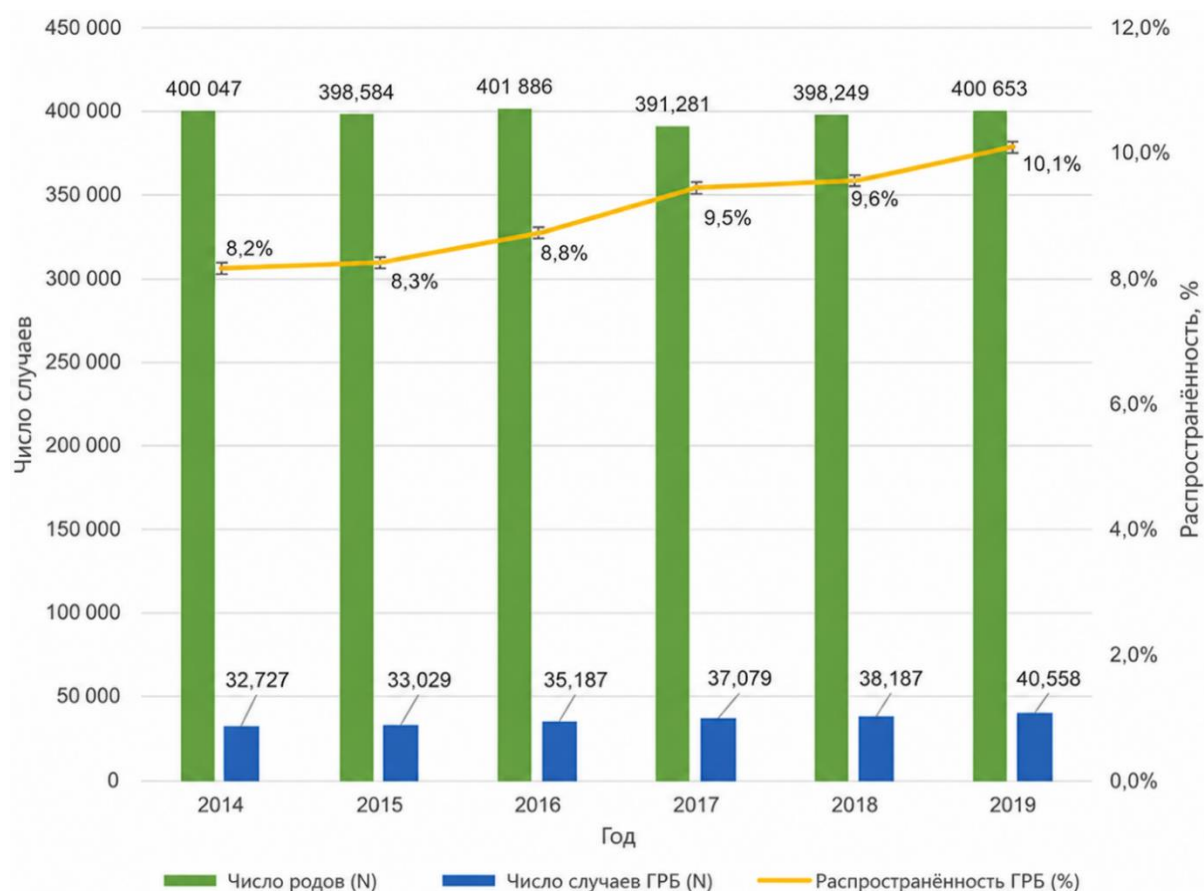


Рисунок 6- Распространенность ГСБ в РК за 2014-2019 гг

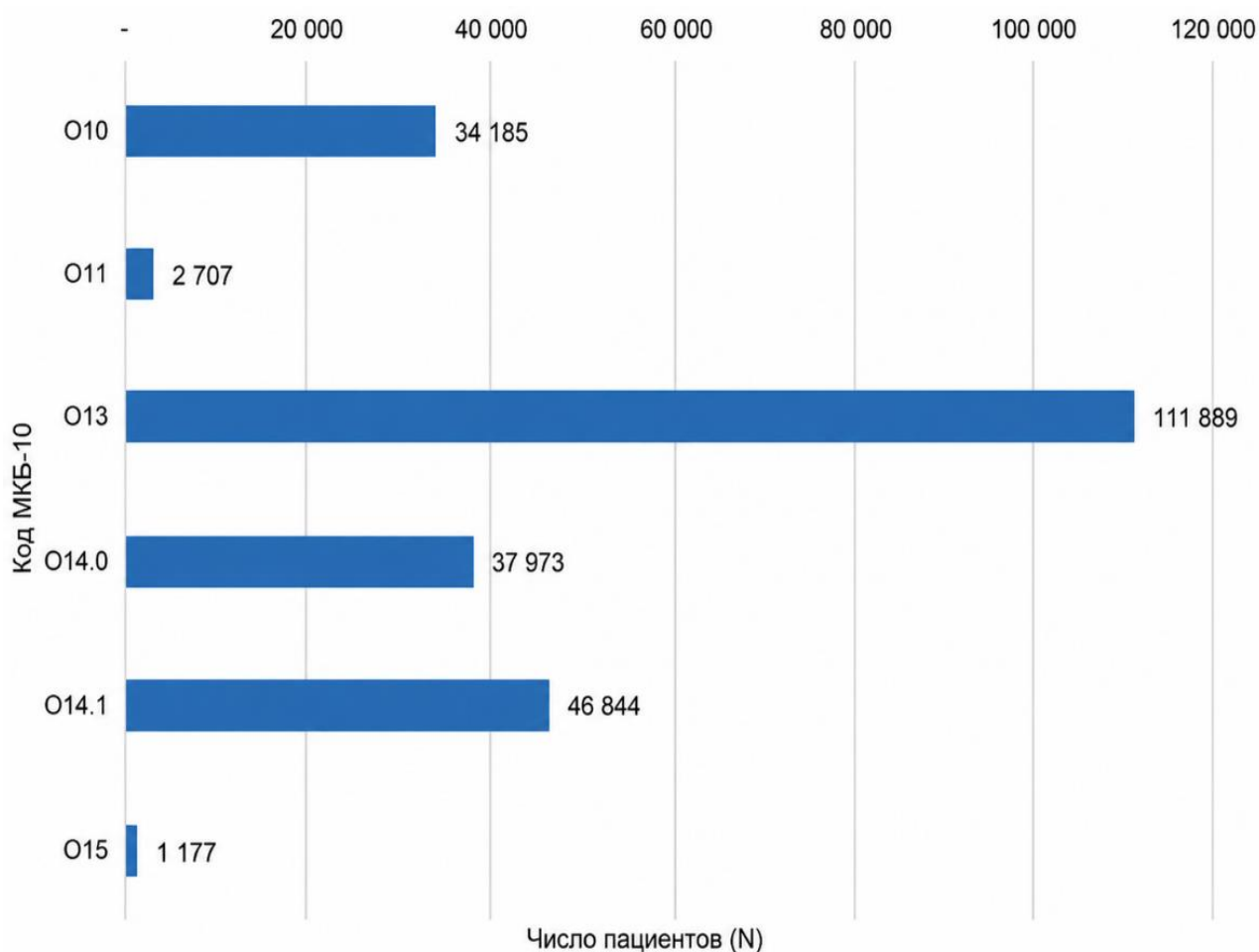


Рисунок 7 - Распределение пациенток в зависимости от основного диагноза

Примечание: Коды МКБ-10: O10 - существовавшая ранее артериальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период; O11 - существовавшая ранее артериальная гипертензия с присоединившейся преэклампсией; O13 - гестационная [индуцированная беременностью] гипертензия без значительной протеинурии; O14.0 - преэклампсия лёгкой и средней степени тяжести; O14.1 - тяжёлая преэклампсия; O15 - эклампсия.

Наиболее распространённой формой ГСБ являлась гестационная гипертензия без значительной протеинурии (код МКБ-10 «O13»), составившая 52% всех случаев. Второй по частоте формой была тяжёлая преэклампсия (код МКБ-10 «O14.1») - 22%, преэклампсия лёгкой и средней степени тяжести (код МКБ-10 «O14.0») составили 18% (рисунок 7).

Число пациенток с ГСБ, проживающих в городской и сельской местности, было практически одинаковым и составило 50,6% и 49,4% соответственно. 54,4% случаев гестационной гипертензии, 52,8% тяжёлой преэклампсии и 63,6% эклампсии зарегистрированы среди жительниц сельской местности, тогда как 71,0% случаев хронической артериальной гипертензии, существовавшая до беременности (код МКБ-10 «O10») - среди жительниц городов (таблица 2).

Таблица 2 - Характеристика исследуемой популяции и распространённость гипертензивных расстройств при беременности в 2014-2019 гг.

Переменная	Всего	Диагноз-код МКБ	N и %				
		O 10	O 11	O 13	O 14.0	O 14.1	O 15
Возраст медиана	29,3 (24,4-34,7)	32.5 (27.7, 37.0)	32.5 (27.7, 37.0)	32.5 (27.7, 37.0)	32.5 (27.7, 37.0)	32.5 (27.7, 37.0)	32.5 (27.7, 37.0)
Возрастные группы							
0-14	13 (<1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (<1%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0 (0.0%)
15-19	9,146 (4.2%)	590 (1.7%)	53 (2.0%)	4,525 (4.0%)	2,040 (5.4%)	2,588 (5.5%)	156 (13.3%)
20-24	51,739 (24.0%)	4,201 (12.3%)	355 (13.1%)	26,761 (23.9%)	11,031 (29.1%)	13,637 (29.1%)	433 (36.8%)
25-29	54,949 (25.4%)	7,607 (22.3%)	562 (20.8%)	29,185 (26.1%)	10,146 (26.7%)	11,589 (24.7%)	270 (22.9%)
30-34	48,835 (22.6%)	9,266 (27.1%)	684 (25.3%)	25,728 (23.0%)	7,730 (20.4%)	9,307 (19.9%)	163 (13.8%)
35-39	37,184 (17.2%)	8,648 (25.3%)	766 (28.3%)	18,748 (16.8%)	5,263 (13.9%)	7,084 (15.1%)	120 (10.2%)
40-44	13,270 (6.1%)	3,616 (10.6%)	270 (10.0%)	6,550 (5.9%)	1,650 (4.3%)	2,450 (5.2%)	35 (3.0%)
45-49	803 (0.4%)	249 (0.7%)	17 (0.6%)	368 (0.3%)	100 (0.3%)	180 (0.4%)	0 (0.0%)
≥50	33 (<1%)	8 (<1%)	0 (0.0%)	16 (<1%)	8 (<1%)	7 (<1%)	0 (0.0%)
Этническая принадлежность							
Казашка	165,336 (76.6%)	22,066 (64.5%)	1,998 (73.8%)	85,770 (76.7%)	31,068 (81.8%)	38,837 (82.9%)	934 (79.4%)
Русская	25,624 (11.9%)	7,421 (21.7%)	392 (14.5%)	13,179 (11.8%)	3,166 (8.3%)	3,144 (6.7%)	88 (7.5%)
Прочие	23,807 (11.0%)	4,510 (13.2%)	303 (11.2%)	12,383 (11.1%)	3,503 (9.2%)	4,597 (9.8%)	140 (11.9%)
Отсутствующие данные	1,205 (0.6%)	188 (0.5%)	14 (0.5%)	557 (0.5%)	235 (0.6%)	266 (0.6%)	15 (1.3%)
ИТОГО	215,972	34,185	2,707	111,889	37,972	46,844	1,177

Распределение случаев ГСБ существенно различалось между регионами страны: наибольшее число случаев ГСБ зарегистрировано в городе Алматы и Туркестанской области 10,9% (23 472 случая) и 15,2% (32 734 случая), достаточно высокой была в городе Астана - 7,7% (16 532 случая) и Алматинской области - 6,8% (14 723 случая). Наименьшее количество случаев было зарегистрировано в Северо-Казахстанской - 2,7% (4 313 случаев), Костанайской 2,9% (6 356 случаев) и Атырауской областях - 2,9% (6 210 случаев).

Информация о методе родоразрешения была доступна для 85 465 пациенток, что составило 39,57% от общего числа ГСБ (таблица 3). Большинство женщин были родоразрешены через естественные родовые пути, как при спонтанном, так и при индуцированном начале родовой деятельности. Срочные неосложнённые роды (код МКБ-10 «O80») были зарегистрированы в 76,0% случаев ГСБ, преждевременные роды (код МКБ-10 «O60») составили

6,7%, что соответствует показателям РК по общей частоте преждевременных родов (6,6%-6,8% в среднем). Кесарево сечение было выполнено в 19,7% зарегистрированных случаев ГСБ. 40% всех операций кесарева сечения приходилось на пациенток возрастной группы 25-34 лет, то есть в самом оптимальном репродуктивном возрасте.

Таблица 3 - Способы родоразрешения у женщин с гипертензивными состояниями при беременности (2014-2019 гг.) *

Переменная	O60	O67	O80	O82
1	2	3	4	5
Возраст, медиана (IQR)	28,8 (24,0-34,5)	29,8 (24,8-36,1)	29,1 (24,3-34,5)	30,2 (25,2-35,5)
Возрастные группы				
0–14	2 (<1%)	0 (0,0%)	10 (<1%)	1 (<1%)
15–19	711 (4,9%)	5 (2,6%)	7 245 (4,4%)	1 373 (3,2%)
20–24	3 709 (25,5%)	46 (24,2%)	40 197 (24,5%)	8 868 (20,9%)
25–29	3 701 (25,4%)	46 (24,2%)	42 032 (25,6%)	10 520 (24,8%)
30–34	3 061 (21,0%)	37 (19,5%)	36 944 (22,5%)	10 044 (23,7%)
35–39	2 399 (16,5%)	42 (22,1%)	27 531 (16,8%)	8 279 (19,5%)
40–44	893 (6,1%)	14 (7,4%)	9 660 (5,9%)	3 115 (7,3%)
45–49	82 (0,6%)	0 (0,0%)	530 (0,3%)	232 (0,5%)
≥50	4 (<1%)	0 (0,0%)	20 (<1%)	11 (<1%)
Этническая принадлежность				
Казахская	11 981 (82,3%)	160 (84,2%)	123 788 (75,4%)	33 858 (79,8%)
Русская	1 297 (8,9%)	19 (10,0%)	20 757 (12,6%)	4 052 (9,5%)
Прочие	1 206 (8,3%)	11 (5,8%)	18 702 (11,4%)	4 306 (10,1%)
Отсутствующие данные	78 (0,5%)	0 (0,0%)	922 (0,6%)	227 (0,5%)
Место проживания				
Сельская местность	6 873 (47,2%)	83 (43,7%)	81 194 (49,5%)	20 628 (48,6%)
Городская местность	7 689 (52,8%)	107 (56,3%)	82 975 (50,5%)	21 815 (51,4%)
Всего	14 562	190	1649	42443
Примечание: Коды МКБ-10: O60 - все случаи преждевременных родов; O67 - роды и родоразрешение, осложнённые интранатальным кровотечением; O80 - срочные неосложнённые роды; O82 - родоразрешение путем кесарева сечения.				

Женщин группы высокого риска среди всех беременных с ГСБ было 1,3%, все остальные были расценены как группа невысокого риска. Данный

показатель свидетельствует о недооценке состояния беременной при взятии на учет либо отсутствии пересмотра групп риска в течение беременности. Осложнения в родах, послеродовом периоде, зарегистрированные у пациенток с ГСБ, представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Наиболее частые осложнения у пациенток с гипертензивными состояниями при беременности

Осложнение	Код МКБ-10	N	Распространённость (n= 215 973), %
1	2	3	4
Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода	O33	7 944	3,7%
Другие заболевания матери, классифицированные в других рубриках, осложняющие беременность, роды и послеродовый период	O99	5 754	2,7%
Преждевременный разрыв плодных оболочек	O42	3 172	1,5%
Медицинская помощь матери при других установленных или предполагаемых патологических состояниях плода	O36	2 885	1,3%
Наблюдение за беременностью высокого риска	Z35	2 821	1,3%
Патологические состояния плаценты	O43	1 682	0,8%
Другие осложнения родов и родоразрешения, не классифицированные в других рубриках	O75	895	0,4%
Медицинская помощь матери при неправильном предлежании плода	O32	775	0,4%
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	N11	739	0,3%
Медицинская помощь матери при других состояниях, преимущественно связанных с беременностью	O26	510	0,2%
Другие воспалительные заболевания влагалища и вульвы	N76	452	0,2%
Кровотечение в третьем периоде родов	O72.0	328	0,2%
Венозные осложнения и геморрой при беременности	O22	316	0,1%
Ложные схватки до 37 полных недель беременности	O47.0	270	0,1%
Вторичная слабость родовой деятельности	O62.1	245	0,1%
Разрыв промежности II степени во время родов	O70.1	181	0,1%
Задержка частей плаценты и оболочек без кровотечения	O73.1	157	0,1%
Ложные схватки после 37 полных недель беременности	O47.1	123	0,1%
Задержка плаценты без кровотечения	O73.0	119	0,1%
Ожирение	E66	78	0,036%
Послеоперационные тазово-перитонеальные спайки	N99.4	77	0,036%
Затруднённые роды вследствие чрезмерно крупного плода	O66.2	74	0,034%

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4
Другие уточнённые акушерские травмы	O71.8	64	0,03%
Прочие	-	1 811	0,8%

Наиболее частыми осложнениями у женщин с ГСБ являлись клинически узкий таз/несоответствие размеров таза матери и плода (код МКБ-10 «O33») - 3,7%, что послужило причиной оперативных родов путем кесарева сечения. Другие заболевания матери, классифицированные в иных рубриках, но осложняющие беременность, роды и послеродовый период (код МКБ-10 «O99») отмечены у 2,7%, преждевременный разрыв плодных оболочек (код МКБ-10 «O42») - 1,5%, патологические состояния плода у женщин с ГСБ встречались в 1,3%, патологические состояния плаценты в 0,8% случаев. Послеродовые и послеоперационные кровотечения (код МКБ-10 «O72.0») наблюдалось у 0,2% женщин с ГСБ. Среди экстрагенитальных заболеваний, на фоне которых развились ГСБ, были N11 - хронический тубулоинтерстициальный нефрит - 739 случаев, что составило 0,34%, D50 - железодефицитная анемия - 3,9%, I11.9 - гипертензивная болезнь сердца без застойной сердечной недостаточности - 1,2%. Представленные данные свидетельствуют о том, что соматические заболевания не вносят существенного вклада в развитие гипертензивных состояний во время беременности. 90,6% беременных с ГСБ были госпитализированы в экстренном порядке, из них 96,2% беременных с тяжелой преэклампсией и 92,3% уже с приступом эклампсии, что свидетельствует о запоздалой диагностике тяжелых форм ГСБ. У 7,7% беременных эклампсия развилась в условиях стационара (таблица 5).

Таблица 5- Характеристика стационарного ведения женщин с гипертензивными состояниями при беременности в 2014-2019 гг.

Диагнозы по коду МКБ10	Всего	O10	O11	O13	O14.0	O14.1	O15
1	2	3	4	5	6	7	8
Госпитализация							
Экстренная	195,701 (90.6%)	28, 943 (84.7%)	2,402 (88.7%)	101,005 (90.3%)	34,833 (91.7%)	45,082 (96.2%)	1,086 (92.3%)
Плановая	20,271 (9.4%)	5,242 (15.3%)	305 (11.3%)	10,884 (9.7%)	3,139 (8.3%)	1,762 (3.8%)	91 (7.7%)
Исход госпитализации							
Выписана	210,449 (97.4%)	33,426 (97.8%)	2,635 (97.3%)	110,084 (98.4%)	37,152 (97.8%)	44,445 (94.9%)	1,019 (86.6%)
Переведена	4,452 (2.1%)	497 (1.5%)	58 (2.1%)	1,261 (1.1%)	664 (1.7%)	2,239 (4.8%)	147 (12.5%)

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8
Самовольная выписка	964 (0.4%)	243 (0.7%)	12 (0.4%)	522 (0.5%)	137 (0.4%)	99 (0.2%)	2 (0.2%)
Смерть	107 ($<1\%$)	19 (0.1%)	2 (0.1%)	22 ($<1\%$)	19 (0.1%)	61 (0.1%)	9 (0.8%)
Исход лечения							
Без изменений	2,822 (1.3%)	323 (0.9%)	59 (2.2%)	1,083 (1.0%)	573 (1.5%)	1,280 (2.7%)	59 (5.0%)
Выздоровление	149,262 (69.1%)	21,716 (63.5%)	1,788 (66.1%)	77,766 (69.5%)	27,548 (72.5%)	32,722 (69.9%)	669 (56.8%)
Улучшение	63,646 (29.5%)	12,113 (35.4%)	857 (31.7%)	32,984 (29.5%)	9,803 (25.8%)	12,711 (27.1%)	438 (37.2%)
Ухудшение	135 (0.1%)	14 ($<1\%$)	1 ($<1\%$)	34 ($<1\%$)	29 (0.1%)	70 (0.1%)	2 (0.2%)
ИТОГО	215,972	34,185	2,707	111,889	37,972	46,844	1,177

98,6% пациенток с различными формами ГСБ были выписаны после проведенного лечения: с выздоровлением 69,1%, с улучшением состояния 29,5%. За исследуемый шестилетний период (2014-2019 гг.) в РК официально было зарегистрировано 107 случаев материнской смертности, связанных с госпитализацией по поводу ГСБ, тогда как общее число летальных исходов, зафиксированных в ЕНЭСЗ, составило 541 случай именно на тех женщин, которые были отобраны системой для включения в анализ, то есть разница более чем в 5 раз. Неблагоприятный исход в случаях эклампсии был в 8 раз выше, чем при остальных формах ГСБ и в 8,77 раз выше, чем при гестационной гипертензией. Проведенный анализ взаимосвязи различных форм ГСБ с выживаемостью женщин с использованием модели пропорциональных рисков Кокса (таблица 6) с поправкой на возраст, этническую принадлежность, место проживания и тип госпитализации показал, что наиболее неблагоприятным являлась эклампсия (код МКБ-10 «O15»), при которой риск летального исхода был в 8,77 раза выше по сравнению с гестационной гипертензией (код МКБ-10 «O13»), рассматривавшейся как относительно наиболее благоприятная форма ГСБ. Помимо типа ГСБ, с более низкой выживаемостью статистически значимо ассоциировались старший возраст (скорректированное HR = 1,04), русская этническая принадлежность по сравнению с казахской (скорректированное HR = 1,57), проживание в сельской местности (скорректированное HR = 1,29), плановая госпитализация по сравнению с экстренной (скорректированное HR = 1,44). Сравнение базовой модели с расширенными моделями, включавшими стратификацию и корректировку по индексу коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI), оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, не выявило признаков конфаундинга, медиации или статистически значимого взаимодействия (изменение коэффициентов риска для

ГСБ составляло менее 10%; p взаимодействия $>0,05$). Универсальное значение $CCI = 0$ (99,97% когорты) свидетельствовало о низкой распространённости предшествующих коморбидных состояний среди данной молодой популяции беременных женщин, что ограничивало дискриминационную ценность данного индекса. Простая логистическая регрессия продемонстрировала статистически значимую связь между каждой формой ГСБ ($p \leq 0,001$) и кесаревым сечением. Однако после проведения скорректированных сравнений предположение о прямом характере данных ассоциаций было отвергнуто (таблица 6). Полученные результаты позволяют предположить либо полную независимость данных взаимосвязей, либо наличие общего латентного фактора риска (U), влияющего одновременно на развитие ГСБ, выполнение кесарева сечения и риск смертности.

Таблица 6 - Сравнение многомерных моделей пропорциональных рисков Кокса для общей смертности

Переменная	Базовая модель* adj.HR (95% ДИ)	P	Базовая модель с поправкой на CCI adj.HR (95% ДИ)	P	Базовая модель с поправкой на O82 adj.HR (95% ДИ)	P
1	2	3	4	5	6	7
Диагноз ГСБ						
O10	2,05 (1,61-2,62)	<0,001	2,06 (1,61-2,62)	<0,001	2,16 (1,69-2,77)	<0,001
O11	1,20 (0,53-2,70)	0,664	1,21 (0,54-2,74)	0,644	1,20 (0,53-2,70)	0,668
O10	2,05 (1,61-2,62)	<0,001	2,06 (1,61-2,62)	<0,001	2,16 (1,69-2,77)	<0,001
O11	1,20 (0,53-2,70)	0,664	1,21 (0,54-2,74)	0,644	1,20 (0,53-2,70)	0,668
O13	Ref.	-	Ref.	-	Ref.	-
O14.0	1,31 (0,99-1,72)	0,061	1,31 (0,99-1,73)	0,051	1,27 (0,96-1,68)	0,092
O14.1	2,08 (1,67-2,59)	<0,001	2,08 (1,67-2,58)	<0,001	1,96 (1,57-2,46)	<0,001
O15	8,67 (5,25-14,30)	<0,001	8,29 (4,98-13,81)	<0,001	7,98 (4,81-13,24)	<0,001
Возраст	1,04 (1,03-1,05)	<0,001	1,04 (1,03-1,05)	<0,001	1,04 (1,03-1,05)	<0,001
Этническая принадлежность						
Казашка	Ref.	-	Ref.	-	Ref.	-
Русская	1,57 (1,25-1,98)	<0,001	1,58 (1,25-1,98)	<0,001	1,57 (1,25-1,98)	<0,001
Прочие	0,89 (0,67-1,20)	0,460	0,90 (0,67-1,20)	0,402	0,89 (0,67-1,20)	0,457

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7
Место проживания						
Городская местность	Ref.	-	Ref.	-	Ref.	-
Сельская местность	1,29 (1,08-1,53)	0,005	1,29 (1,08-1,54)	0,005	1,30 (1,09-1,55)	0,003
Тип госпитализации						
Экстренная	Ref.	-	Ref.	-	Ref.	-
Плановая	1,44 (1,12-1,85)	0,004	1,44 (1,12-1,85)	0,004	1,43 (1,11-1,84)	0,005
CCI score	-	-	2,07 (1,41-3,04)	<0,001		-
O82 (кесарево сечение)	-	-	-	-	1,28 (1,04-1,59)	0,022
Примечание: Базовая модель: гипертензивные расстройства при беременности (ГСБ) с поправкой на возраст, этническую принадлежность, место проживания и тип госпитализации. Взаимодействие между диагнозом ГСБ и индексом коморбидности Чарлсона (CCI), а также между диагнозом ГСБ и родоразрешением путем кесарева сечения не было статистически значимым.						

Таким образом, анализ данных за шестилетний период с 2014-2019 гг позволил получить целостное представление об эпидемиологии ГСБ и её временных тенденциях в Казахстане. Выявлены региональные особенности гипертензивных состояний при беременности - выше показатели в южных регионах страны, установлена связь с национальной принадлежностью, местом проживания и, следовательно, своевременностью и качеством оказания медицинской помощи. Полученные результаты могут служить основой для разработки дальнейших стратегий ведения пациенток с ГСБ, представляющих одну из ключевых проблем современного акушерства не только в нашей стране. В представленных нами результатах существует ряд ограничений, связанных с доступностью данных в системе ЕНЭСЗ. База данных не содержала информации о социальном, семейном и образовательном статусе пациенток, что могло бы иметь значение для оценки факторов риска ГСБ. В системе отсутствовали важные неонатальные показатели, включая массу тела при рождении и оценку по шкале Апгар, что ограничивало возможность полноценной оценки перинатальных исходов и сведения об акушерском анамнезе, включая паритет, что ограничивало проведение более детального анализа факторов риска. Устранение указанных ограничений в будущих исследованиях и совершенствование системы сбора данных могут способствовать более эффективному мониторингу ГСБ и разработке целевых профилактических и лечебных мероприятий с целью снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности в РК.

3.2 Сравнительная эффективность различных доз фолиевой кислоты в профилактике преэклампсии

Средний возраст беременных проспективного исследования составил $27,4 \pm 4,9$ лет в контрольной и $30,6 \pm 5,7$ лет в основной группе в подгруппе, получавших 400 мкг фолиевой кислоты в течение беременности. Группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим и демографическим характеристикам, при этом статистически значимых различий по большинству показателей не выявлено (Таблица 7).

Таблица 7 - Характеристика беременных основной и контрольной групп

Характеристика	Контрольная группа (n=306)	Основная группа			p ¹	p ²
		400 мкг (n=332)	800 мкг (n=257)	1200 мкг (n=305)		
1	2	3	4	5	6	7
Возраст (лет)	27,4(±4,9) 26 (24; 31)	30,6 (±5,7) 32 (26; 34)	29,8 (±5,5) 30 (25; 34)	30,1 (±5,8) 30(25,5; 34)	<0,00 1	0,235
Рост (см)	161,4(±5,7) 161 (158; 165)	161,3 (±5,2) 161 (158; 165)	161,4 (±5,1) 161 (158; 165)	162 (±5,8) 162 (158; 166)	0,563	0,377
Вес (кг)	58,8 (±8,7) 58 (52; 64)	58,5 (±8,9) 57 (52; 64)	59,1 (±9,7) 58 (52; 66)	58,6 (±8,1) 58 (53; 64)	0,931	0,82
ИМТ (кг/м ²)	22,6 (±3,1) 22,2 (20,4; 24,1)	22,5 (±3,3) 22 (20,2; 24,2)	22,6 (±3,4) 22 (20,1; 24,7)	22,3 (±2,9) 22,1 (20,1; 24,1)	0,882	0,873
Социальный статус					0,907	0,758
работает	150 (49%)	168 (50,6%)	124 (48,2%)	146 (47,9%)		
не работает	156 (51%)	164 (49,4%)	133 (51,8%)	159 (52,1%)		
Отягощенная наследственность	20 (6,5%)	27 (8,1%)	21 (8,2%)	18 (5,9%)	0,621	0,476
по АГ	12 (3,9%)	16 (4,8%)	9 (3,5%)	9 (3%)	0,659	0,448
по СД	8 (2,6%)	11 (3,3%)	9 (3,5%)	9 (3%)	0,929	0,931
по ЗНО	0 (0%)	0 (0%)	3 (1,2%)	0 (0%)	0,01	0,024
Хронические ЭГЗ	23 (7,5%)	19 (5,7%)	20 (7,8%)	18 (5,9%)	0,652	0,548
Примечание: p ¹ - разница между контрольной и основной группой; p ² -разница между подгруппами основной группы.						

Результаты сравнительного анализа исследуемых групп в отношении особенностей гинекологического и акушерского анамнеза представлены в таблицу 8. Пациентки основной группы характеризовались тенденцией к более старшему возрасту начала половой жизни ($p=0,059$). Частота невоспалительных заболеваний шейки матки была статистически значимо выше среди участниц контрольной группы ($p < 0,001$), миома матки отмечена только среди участниц основной группы ($p=0,076$).

Не выявлено достоверной разницы между основной и контрольной группой по возрасту начала менархе - 13 и 13 лет ($p=0,813$), нарушениям менструального цикла - 2,9% и 3,1% ($p=0,868$), синдрому склерополикистозных яичников - 0,3% и 1,1% ($p=0,307$), которые являются одними из факторов риска

развития преэклампсии. Статистически одинаковыми было число перво- и повторнородящих в обеих группах - 64,1% и 63,1% ($p=0,762$) (таблица 8).

Таблица 8 - Особенности гинекологического и акушерского анамнеза участниц исследования.

Характеристика	Контрольная группа	Основная группа			p^1	p^2
		400 мкг	800 мкг	1200 мкг		
1	2	3	4	5	6	7
Возраст менархе (лет)	13 (13; 14)	13 (13;14)	13 (13;14)	13 (13;14)	0,447	0,263
Возраст начала половой жизни (лет)	21 (20; 22)	21 (20;22)	21 (19;22)	21 (20;23)	0,017	0,036
Нерегулярные менструации	9 (2,9%)	11 (3,3%)	9 (3,5%)	8 (2,6%)	0,93	0,814
Гинекологические заболевания	69 (22,5%)	48(14,5%)	48(18,7%)	63(20,7%)	0,057	0,112
невоспалительные заболевания шейки матки	64 (20,9%)	30 (9%)	25 (9,7%)	44(14,4%)	<0,001	0,069
киста яичника	1 (0,3%)	4 (1,2%)	4 (1,6%)	4 (1,3%)	0,445	0,936
полип эндометрия	1 (0,3%)	3 (0,9%)	3 (1,2%)	5 (1,6%)	0,421	0,696
СПКЯ	1 (0,3%)	2 (0,6%)	5 (1,9%)	3 (1%)	0,248	0,315
миома матки	0 (0%)	4 (1,2%)	5 (1,9%)	2 (0,7%)	0,067	0,382
ИППП	0 (0%)	2 (0,6%)	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0,626	>0,999
Беременности в анамнезе	209 (68,3%)	213(64,2%)	183(71,2%)	205(67,2%)	0,334	0,195
Роды в анамнезе	196 (64,1%)	201(60,5%)	170(66,1%)	193(63,3%)	0,56	0,375
Аборты в анамнезе	62 (20,3%)	51 (15,4%)	51 (19,8%)	46 (15,1%)	0,181	0,242
Выкидыши/ замершая беременность в анамнезе	44 (14,4%)	47 (14,2%)	46 (17,9%)	54 (17,7%)	0,425	0,365
Срок беременности (нед)	12 (11; 12)	12 (11;12)	12 (11; 13)	12 (11;13)	0,726	0,73
Примечание: p^1 - статистическая разница между контрольной и основной группами; p^2 - статистическая разница между подгруппами основной группы.						

Детальный анализ внутри подгрупп в зависимости от дозы принимаемой фолиевой кислоты (таблица 8) показал статистическую значимость участниц исследования, что важно для валидности полученных результатов исследования. Достоверность разницы между средними показателями контрольной группы и подгрупп основной группы по вышеуказанным параметрам сохранялась, что еще раз подчеркивает однородность выборки. Средняя концентрация гомоцистеина в 1 триместре беременности в контрольной группе с преэклампсией составила 13,1 мкмоль/л, что в 2,2 раза выше показателя у беременных этой же группы без преэклампсии - 5,9

(<0.0001) (таблица 9). Средний уровень сывороточного гомоцистеина в первом триместре беременности в основной группе с длительным приемом фолиевой кислоты в дозировках 400, 800 и 1200 мкг с развившейся преэклампсией составил 15,7 (12,2-23,8) мкмоль/л и не имел статистических достоверных различий с уровнем гомоцистеина у беременных контрольной группы с ПЭ: 13,1(9,1-15.6) мкмоль/л ($p=0.704$). Средняя концентрация сывороточного гомоцистеина в первом триместре беременности в основной группе с длительным приемом фолиевой кислоты в дозировках 400, 800 и 1200 мкг без преэклампсии был равен 5,93(4,9-7,5) мкмоль/л и была равна уровню гомоцистеина у беременных контрольной группы без ПЭ: 5,9 (5,4-6,7) мкмоль/л.

Таблица 9 - Уровень гомоцистеина у беременных основной и контрольной групп в первом триместре (до 12 недель)

Показатель		Контрольная группа n=306	Основная группа			p
			400 мкг n=332	800 мкг n=257	1200 мкг n=305	
Концентрация гомоцистеина, мкмоль/л, Ме (25-75IQR)	ПЭ	13.1(9.1-15.6)	14.7(12.2-20.2)	15.5(14.6-18.8)	16.9(11.5-23.8)	0.704 ¹
	Без ПЭ	5,9 (5.4-6.7)	6.0 (4.9-7.5)	5.8 (4.9-7.4)	6.0 (4.9-7.3)	0.05 ¹
P		< 0.0001 ²	< 0.0001 ²	< 0.0001 ²	< 0.0001 ²	

Примечание: ¹ - Крускал-Уоллиса ANOVA тест; ² - тест Манна-Уитни, ПЭ – преэклампсия, ФК – фолиевая кислота.

Таким образом, уровень гомоцистеина как у беременных с дальнейшим развитием преэклампсии, так и у беременных без преэклампсии имел достоверные различия первоначально. При дальнейшем динамическом исследовании выявлено, что во всех случаях развития преэклампсии в течении беременности, концентрации сывороточного гомоцистеина как в контрольной группе, так и группах с длительным приемом фолиевой кислоты были значимо выше в сравнении с беременными без развития преэклампсии, что свидетельствует об исходном нарушении метаболизма гомоцистеина у исследуемых, который в свою очередь может быть обусловлено нарушением фолатного обмена. Для оценки прогностической ценности концентрации гомоцистеина в крови беременных в I триместре беременности в отношении развития преэклампсии был выполнен ROC-анализ (рисунок 7).

Полученная ROC-кривая продемонстрировала высокую дискриминирующую способность исследуемого показателя. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,958 (95% ДИ 0,945-0,969), что свидетельствует об очень высокой точности модели. Значение AUC, близкое к 1,0, указывает на превосходную способность концентрации гомоцистеина различать беременных,

у которых впоследствии развивается преэклампсия, и пациенток с физиологическим течением беременности.

Статистическая значимость ROC-модели была высокой ($p < 0,0001$), что подтверждает отсутствие случайного характера полученных результатов и свидетельствует о высокой прогностической ценности исследуемого биомаркера.

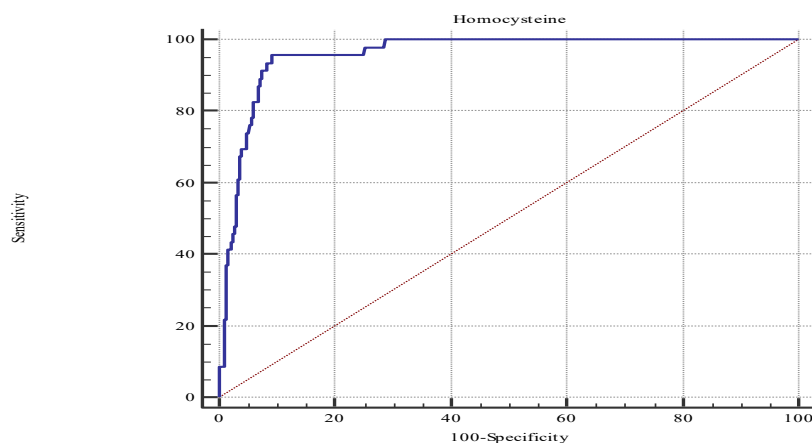


Рисунок 8- Кривая ROC-анализа эффективности концентраций гомоцистеина в I триместре для прогнозирования ПЭ

Для усиления клинической аргументации был проведен анализ фактического распределения значений гомоцистеина в группах женщин с преэклампсией и без нее относительно выбранного порогового значения (рисунок 8).

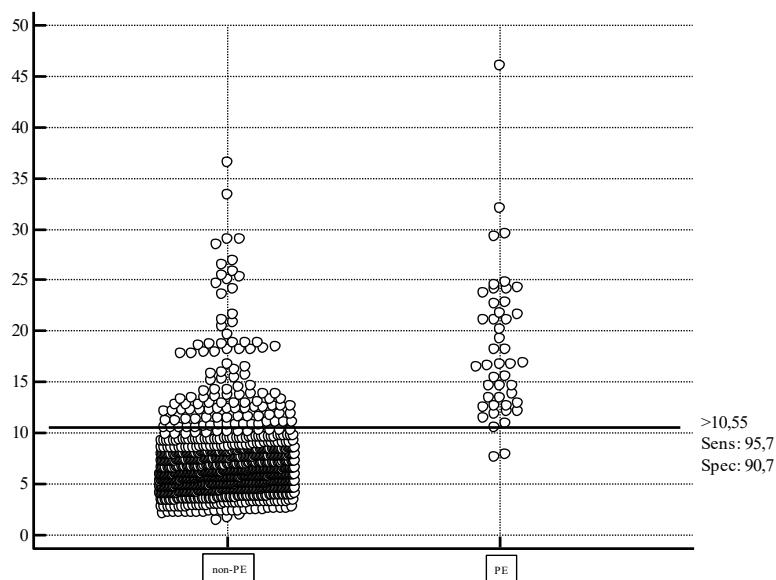


Рисунок 9 - Уровень отсечки (cut-off) для концентрации гомоцистеина в первом триместре беременности

Горизонтальная линия на графике соответствует оптимальному пороговому значению 10,55 мкмоль/л, установленному на основании ROC-анализа. В группе беременных, у которых в дальнейшем развилась преэклампсия, большинство наблюдений располагается выше установленного порогового уровня, тогда как в группе без преэклампсии основная масса значений находится ниже данного уровня. Несмотря на наличие частичного перекрытия распределений, визуально отмечается отчетливое разделение исследуемых групп, что согласуется с высокой площадью под ROC-кривой ($AUC = 0,958$). Наличие частичного перекрытия распределений в области значений, близких к пороговому уровню, свидетельствует о существовании зоны неопределенности, в пределах которой определение концентрации гомоцистеина целесообразно интерпретировать в совокупности с другими клиническими и лабораторными данными. Отдельные случаи повышенного уровня гомоцистеина встречались и среди женщин без последующего развития преэклампсии. Эти наблюдения соответствуют ложноположительным результатам теста и объясняют специфичность метода, составляющую 90%. В то же время лишь небольшое число пациенток с преэклампсией имеют концентрацию гомоцистеина ниже порогового значения, что отражает высокую чувствительность данного теста (95,7%).

Таким образом, выбранный порог 10,55 мкмоль/л обеспечивает оптимальное разделение беременных на группы высокого и низкого риска развития преэклампсии на ранних этапах беременности, но он не является нормой, а представляет прогностическую точку отсечения, позволяющую наиболее эффективно дифференцировать беременных с высоким и низким риском развития преэклампсии в течение беременности.

В ходе клинического наблюдения в динамике беременности преэклампсия диагностирована у 15 пациенток из 306 в контрольной группе, что составило 4,9% и было выше частоты развития ПЭ в группе беременных с длительным приемом фолиевой кислоты в 1,75 раза - 2,8% (25 из 894 беременных). Данный показатель не имел статистической достоверности [95% ДИ: 0,94; 3,28; $p=0,077$]. Статистически достоверная разница установлена между показателем преэклампсии в контрольной группе 4,9% ($n=15$ из 306 беременных) и в подгруппе приема фолиевой кислоты в дозе 1200 мкг - 2% ($n=6$ из 305 беременных; ($p=0,037$)) (таблица 10).

Таблица 10 – Частота и риски развития ПЭ в исследуемых группах

Характеристика	Контрольная группа ($n=306$)	Основная группа		
		400 мкг ($n=332$)	800 мкг ($n=257$)	1200 мкг ($n=305$)
1	2	3	4	5
ПЭ «+», % n	4,9% (15)	3% (10)	3,5% (9)	2% (6)
ПЭ «-», % n	95,1% (291)	97% (322)	96,5% (248)	98% (299)

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5
RR		0,615 (0,28-1,347)	0,714 (0,317-1,605)	0,401 (0,157-1,01)
p - значение		0,152 ¹	0,272 ¹	0,037 ¹
RD		-1,89% (-5,11- 1,14)	-1,4% (-4,79- 2,03)	-2,93% (-6,03 - 0,09)
NNT		53	71	34
Примечание: ¹ - Fisher Exact Probability Test.				

Таким образом, при анализе эффективности длительного приема различных доз фолиевой кислоты во время беременности в отношении снижения риска развития преэклампсии установлено, что наибольший положительный эффект наблюдался в подгруппе, получавшей 1200 мкг фолиевой кислоты.

Для подгруппы беременных с длительным приемом 400 мкг фолиевой кислоты относительный риск (RR) составил 0,61 (0,27-1,33), что свидетельствует о снижении риска на 39% по сравнению с контрольной группой. Однако доверительный интервал составляет 1,0, что указывает на отсутствие статистически значимой разницы. Абсолютное снижение риска (RD) составило -1,89% (-5,11-1,14), а показатель числа пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного неблагоприятного исхода (NNT), составил 53.

В подгруппе беременных с длительным приемом 800 мкг фолиевой кислоты относительный риск составил 0,71 (0,30-1,58), что соответствует снижению риска на 29%, данный результат не достиг статистической значимости. Абсолютное снижение риска составило 1,4% (-4,79-2,03), показатель NNT - 71, что указывает на меньшую клиническую эффективность по сравнению с другими исследуемыми дозировками фолиевой кислоты.

Наиболее выраженный и статистически значимый эффект был выявлен в подгруппе беременных с длительным приемом 1200 мкг фолиевой кислоты, где относительный риск составил 0,40 (0,14; 0,97), что соответствует снижению риска на 60% по сравнению с контрольной группой. Поскольку верхняя граница доверительного интервала не превышает 1,0, данный результат является статистически значимым. Абсолютное снижение риска составило - 2,93% (-6,03-0,09), показатель NNT - 34, что свидетельствует о наибольшей клинической эффективности данной дозировки (рисунок 9).

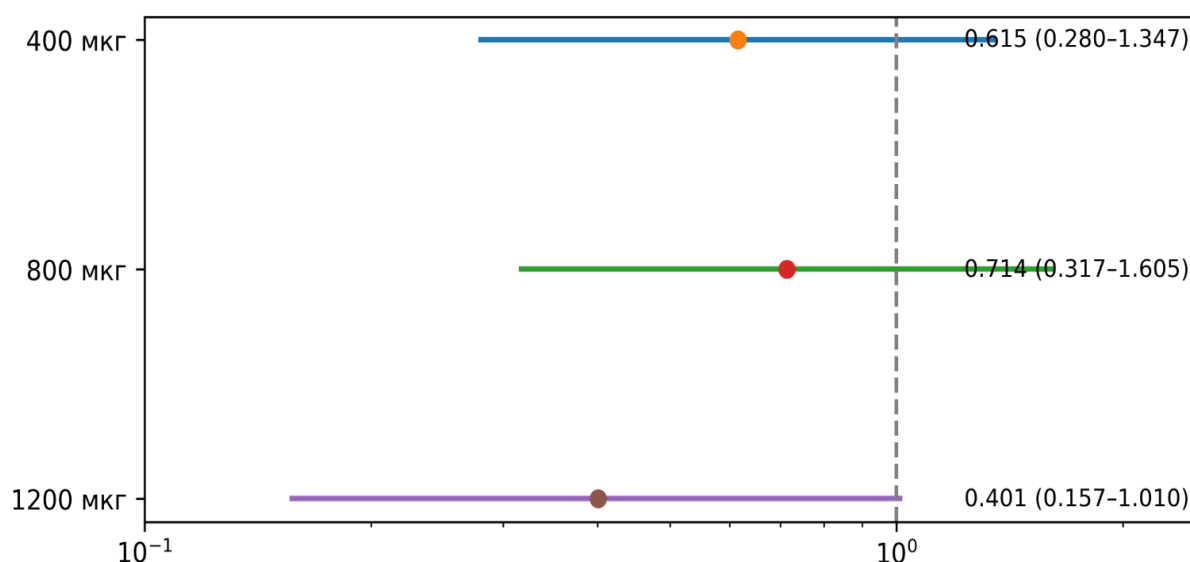


Рисунок 10- Forest plot оценки риска развития преэклампсии в зависимости от дозы фолиевой кислоты

Все беременные хорошо перенесли прием фолиевой кислоты, побочных эффектов, аллергических реакций не отмечено. При сравнении уровня комплаентности между исследуемыми группами выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Наиболее высокий уровень комплаентности отмечен в подгруппе 400 мкг - 98,8% (332/336), что статистически значимо выше показателя как контрольной группы (95,6%; $p=0,031$), так подгруппы приема фолиевой кислоты в дозе 1200 мкг (95,3%; $p=0,028$).

Наименьшая комплаентность зарегистрирована в подгруппе 800 мкг - 80,3% (257/320), что статистически значимо ниже по сравнению со всеми остальными группами ($p < 0,001$), несмотря на это показатели в данной группе находились на высоком уровне и не могли являться вмешивающимся фактором в результаты исследования (таблица 11).

Таблица 11 - Уровень комплаентности в исследуемых группах

Характеристика	Контроль	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	p
Комплаентность	306/320 (95,6%)	332/336 (98,8%)	257/320 (80,3%)	305/320 (95,3%)	<0,001

Между подгруппой 1200 мкг и контрольной группой статистически значимых различий по уровню комплаентности выявлено не было ($p > 0,999$), что является свидетельством сопоставимой приверженности беременных к длительному приему фолиевой кислоты во время беременности. Таким образом, доза 1200 мкг фолиевой кислоты продемонстрировала наибольшую клиническую эффективность и статистически значимое снижение риска развития преэклампсии при сохранении высокой комплаентности, сопоставимой с контрольной группой. Несмотря на максимальную приверженность к приему препарата в подгруппе 400 мкг, эффективность

данной дозировки статистически значимо не подтверждена. Доза 800 мкг показала наименьшую клиническую эффективность, что ограничивает ее потенциальную практическую значимость.

3.3 Частота носительства полиморфизмов генов фолатного обмена и их ассоциация с риском развития преэклампсии

Для выполнения задач исследования ретроспективно было изучено генотипирование 4 246 беременных с преэклампсией. Генотипирование проведено на гены метаболизма фолатного цикла MTHFR rs1801131(A1298C), MTHFR rs1801133 (C677T), MTRR rs1801394 (A66G), MTR rs1805087 (A2756G).

Среди генов метаболизма фолиевой кислоты неблагоприятный генотип GG гена MTRR rs1801394 (A66G) встречался у 24,5% (таблица 12). Далее по распространенности был полиморфизм гена MTHFR. Из 4 246 беременных с преэклампсией у 9% пациенток был обнаружен неблагоприятный генотип TT rs1801133 гена MTHFR (C677T). Самым редким типом полиморфизма оказалась мутация гена MTR rs1805087 (A2756G) и неблагоприятный генотип GG выявлен у 4,1% беременных.

Таблица 12 - Распространенность частоты полиморфизма генов фолатного цикла

MTR rs1805087 A2756G n=2140			MTRR rs1801394 A66G* n=3082			MTHFR rs1801133, C677T* n= 4246		
AA	AG	GG	AA	AG	GG	CC	CT	TT
1344 (62,9%)	708 (33%)	88 (4,1%)	1350 (43,8%)	976 (31,7%)	756 (24,5%)	2255 (53,1%)	1608 (37,9%)	383 (9%)
* - χ^2 p < 0,05								

Таким образом, анализ ретроспективных данных показал, что у беременных наиболее часто определяются полиморфизмы генов фолатного цикла: MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTRR rs1801394, MTR rs1805087. Поэтому, на основании результатов ретроспективного исследования нами проведено проспективное исследование частоты генотипов генов фолатного цикла у 549 беременных женщин казахской национальности по 3 основным генам фолатного цикла - MTHFR rs1801131, MTHFR rs1801133, MTRR rs1801394, MTR rs1805087. Первым геном, изученным у беременных в проспективной части исследования, был MTHFR и два его генотипа rs1801131 и rs1801133.

Таблица 13 - Частота генотипов гена MTHFR rs1801131 у беременных с преэклампсией основной и контрольной групп

Генотип	Основная	Контрольная	χ^2	p	OR (95% CI)
1	2	3	4	5	6
AA	0,333	0,512	6,85	0,033	0,20 (0,05-0,81)

Продолжение таблицы 13

1	2	3	4	5	6
АС	0,333	0,387			0,26 (0,06-1,07)
СС	0,333	0,101			3,29 (1,67-6,44)
А	0,500	0,706	4,74	0,029	0,42 (0,19-0,94)
С	0,500	0,294			2,40(1,07-5,40)

Как видно из данных таблицы 13, распределение основных генотипов полиморфизма MTHFR rs1801131 позволило выявить статистически значимые различия между основной группой пациенток с преэклампсией и контрольной группой ($\chi^2 = 6,85$; $p = 0,033$). Частота неблагоприятного генотипа СС гена MTHFR rs1801131 среди беременных с преэклампсией оказалась в 3,3 раза выше по сравнению с контрольной группой (33,3% против 10,1%). Носительство данного генотипа сопровождалось достоверным увеличением вероятности развития преэклампсии в 3,3 (OR = 3,29; 95% ДИ 1,67-6,44), что позволяет рассматривать генотип СС как потенциальный генетический фактор риска развития преэклампсии у носительниц данного генотипа гена MTHFR rs1801131.

Частота генотипа АА среди пациенток с преэклампсией составила 33,3%, тогда как в контрольной группе данный генотип встречался достоверно чаще (51,2%). Носительство генотипа АА было ассоциировано со снижением вероятности развития преэклампсии (OR = 0,20; 95% ДИ 0,05-0,81), что свидетельствует о его возможном протективном влиянии. Генотип АС встречался с сопоставимой частотой в обеих группах (33,3% против 38,7%), при этом статистически значимой ассоциации с риском развития преэклампсии не выявлено (OR = 0,26; 95% ДИ 0,06-1,07), несмотря на тенденцию к снижению риска.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о наличии ассоциации полиморфизма MTHFR rs1801131 с развитием преэклампсии. Выявленный протективный эффект генотипа АА и аллеля А, наряду с повышенным риском, связанным с генотипом СС и аллелем С, позволяет считать их неблагоприятными и предположить участие данного генетического варианта в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию преэклампсии во время беременности. Биологическим объяснением данного явления может стать снижение активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы у носительниц мутантного аллеля С, что приводит к нарушению фолатного обмена, гипергомоцистеинемии, эндотелиальной дисфункции и ухудшению плацентации - ключевым механизмам патогенеза развития преэклампсии.

Следующим этапом было изучение влияния длительного приема различных доз фолиевой кислоты на риск развития преэклампсии у носительниц генотипов гена MTHFR rs1801131. Результаты распределения частот генотипов rs1801131 гена MTHFR в зависимости от дозы фолиевой кислоты и развитием преэклампсии представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Преэклампсия у беременных с длительным приемом фолиевой кислоты в зависимости от генотипов гена MTHFR rs1801131

Характеристика	MTHFR rs1801131							
	AA				AC/CC			
	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	P	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	p
Преэклампсия	2 (1,9%)	1 (1,2%)	1 (1,1%)	>0,999	1 (1,1%)	3 (3,9%)	0 (0%)	0,068

Проведенный анализ показал различия в эффективности воздействия приема различных доз фолиевой кислоты на развитие преэклампсии в зависимости от генетического варианта.

У носительниц генотипа AA частота преэклампсии была низкой во всех исследуемых группах и составила 1,9%, 1,2% и 1,1% при применении 400, 800 и 1200 мкг фолиевой кислоты соответственно. Статистически значимых различий между дозовыми режимами не установлено ($p>0,999$), что свидетельствует об отсутствии выраженного дозозависимого эффекта фолиевой кислоты у женщин с данным генотипом. Полученные результаты позволяют предположить, что при генотипе AA, который способствует сохранению активности фермента MTHFR, стандартная профилактическая доза фолиевой кислоты обеспечивает достаточное поддержание фолатного обмена и не требует увеличения дозировки.

В группе носительниц генотипов AC/CC наблюдалась другая тенденция: при длительном применении фолиевой кислоты в дозе 400 мкг частота преэклампсии составила 1,1%, при увеличении дозы до 800 мкг она возросла до 3,9%, при возрастании дозы до 1200 мкг случаев преэклампсии зарегистрировано не было. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,068$), выявленная тенденция представляет значительный клинический интерес, поскольку позволяет предположить более выраженный профилактический эффект высокой дозы фолиевой кислоты именно у носительниц мутантного аллеля C.

Отсутствие статистической значимости, вероятнее всего, обусловлено небольшим числом случаев преэклампсии в анализируемых подгруппах, что ограничивает статистическую силу полученных результатов. Полное отсутствие случаев преэклампсии среди носительниц генотипов AC/CC, получавших 1200 мкг фолиевой кислоты, может быть свидетельством существования потенциального генотип-специфического ответа на профилактическое применение высоких доз фолиевой кислоты во время беременности в группе носительниц мутантного аллеля C. Полученные данные позволяют считать, что полиморфизм MTHFR rs1801131, при котором носительство аллеля C может приводить к снижению активности фермента метилентетрагидрофолат редуктазы, нарушению процессов реметилирования гомоцистеина и уменьшает образование биологически активных фолатных коферментов. Такое предположение согласуется с современными представлениями о

функциональном значении полиморфизма гена MTHFR rs1801131. Ранее проведенные исследования ученых показали, что rs1801131 MTHFR ассоциирован с развитием преэклампсии. Ген MTHFR rs1801131 кодирует фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, который участвует в превращении гомоцистеина в метионин. Полиморфизмы этого гена могут снижать активность фермента, что приводит к накоплению гомоцистеина и может повышать риск различных осложнений беременности, включая преэклампсию. При такой ситуации увеличение дозы фолиевой кислоты может частично компенсировать функциональный дефицит фермента, улучшая обеспеченность тканей фолатами, снижая выраженность гипергомоцистеинемии, уменьшая эндотелиальную дисфункцию и тем самым способствует снижению риска развития преэклампсии, что и было подтверждено результатами нашего исследования.

Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что профилактическая эффективность фолиевой кислоты может определяться не только величиной назначаемой дозы, но и генотипом MTHFR rs1801131. У носительниц генотипа АА увеличение дозировки фолиевой кислоты не сопровождалось уменьшением риска развития преэклампсии, у женщин с генотипами АС/СС выявлена выраженная тенденция к снижению риска развития преэклампсии при применении фолиевой кислоты в дозе 1200 мкг. Полученные данные подтверждают перспективность персонализированного подхода к профилактике преэклампсии, основанного на учете генетических особенностей фолатного обмена. Следующим было исследование распределения частот генотипов гена MTHFR rs1801133 у женщин казахской популяции с преэклампсией и в контрольной группе (таблица 15).

Таблица 15 - Частота генотипов гена MTHFR rs1801133 у беременных с преэклампсией основной и контрольной групп

Генотип	Основная	Контрольная	χ^2	P	OR (95% CI)
CC	0,455	0,582	3,86	0,145	0,27 (0,06–1,17)
TC	0,273	0,323			0,29 (0,06–1,50)
TT	0,273	0,095			2,87 (1,46-5,62)
C	0,591	0,743	2,61	0,106	0,50 (0,21-1,18)
T	0,409	0,257			2,01 (0,85-4,75)

Как показал проведенный анализ распределения генотипов полиморфизма MTHFR rs1801133 (C677T) между пациентками с преэклампсией и женщинами контрольной группы в целом не было выявлено статистически значимых различий ($\chi^2 = 3,86$; $p = 0,145$). Несмотря на отсутствие общей ассоциации, распределение отдельных генотипов свидетельствует о наличии тенденций, которые могут иметь значимость в патогенезе развития преэклампсии.

Частота генотипа CC среди пациенток с преэклампсией составила 45,5%, в контрольной группе данный генотип встречался несколько чаще - у 58,2% обследованных. Носительство генотипа CC сопровождалось тенденцией к

снижению вероятности развития преэклампсии (OR = 0,27; 95% ДИ 0,06-1,17), однако доверительный интервал включал единицу, что не позволяет считать данную связь статистически значимой.

Гетерозиготный генотип СТ встречался примерно с одинаковой частотой в основной и контрольной группах (27,3% и 32,3% соответственно) и не имел связи с развитием преэклампсии (OR = 0,29; 95% ДИ 0,06-1,50).

Частота мутантного гомозиготного генотипа ТТ среди пациенток с преэклампсией по сравнению с контрольной группой была значительно выше – в 2,7 раза: 27,3% против 9,5%. Расчеты показали, что носительство данного генотипа приводит к почти трехкратному увеличению вероятности развития преэклампсии (OR = 2,87; 95% ДИ 1,46-5,62) и это может быть свидетельством его возможной роли как генетического фактора риска развития преэклампсии.

При анализе аллельного распределения не выявлено статистически значимых различий между группами ($\chi^2 = 2,61$; $p = 0,106$). Установлено, что аллель С в 1,25 раза чаще встречалась в контрольной группе (74,3% против 59,1%) и характеризовалась тенденцией к протективному эффекту (OR = 0,50; 95% ДИ 0,21-1,18).

Частота аллеля Т была в 1,59 раз выше у беременных с преэклампсией (40,9% против 25,7%) и носительство данного аллеля сопровождалось увеличением вероятности развития преэклампсии в два раза (OR = 2,01; 95% ДИ 0,85-4,75). Отсутствие статистической значимости не позволяет однозначно интерпретировать данную связь.

Полученные результаты с определенной осторожностью позволяют предположить, что именно гомозиготное носительство мутантного аллеля Т (генотип ТТ) может иметь наибольшее клиническое значение в формировании предрасположенности к преэклампсии, тогда как влияние отдельных аллелей без учета генотипа выражено в меньшей степени. Это согласуется с биологическими особенностями полиморфизма MTHFR rs1801133, при котором генотип ТТ ассоциирован с наиболее выраженным снижением активности фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, нарушением метаболизма фолатов, повышением концентрации гомоцистеина и развитием эндотелиальной дисфункции, который является одним из ключевых механизмов патогенеза преэклампсии.

Таблица 16 – Преэклампсия у беременных с длительным приемом фолиевой кислоты в зависимости от генотипов гена MTHFR rs1801133

Характеристика	MTHFR rs1801133							
	CC				CT/TT			
	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	P	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	p
Преэклампсия	2 (1,6%)	3 (3,1%)	0 (0%)	0,235	1 (1,4%)	1 (1,5%)	1 (1,1%)	>0,999

Полученные результаты показали отсутствие выраженного генотип-ассоциированного влияния дозы фолиевой кислоты для полиморфизма MTHFR rs1801133 в отличие от MTHFR rs1801131.

При генотипе СТ/ТТ гена MTHFR rs1801133 прием фолиевой кислоты в дозе 400 мкг, 800 мкг и 1200 мкг не уменьшал развитие преэклампсии (таблица 16). У носительниц генотипов СТ/ТТ частота преэклампсии оставалась практически одинаковой во всех исследуемых группах и составила 1,4%, 1,5% и 1,1% при назначении 400, 800 и 1200 мкг фолиевой кислоты соответственно ($p>0,999$). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии дозозависимого эффекта профилактики преэклампсии у беременных, являющихся носительницами мутантного аллеля Т, в пределах исследуемых дозировок.

Среди носительниц генотипа СС частота преэклампсии составила 1,6% при приеме 400 мкг, 3,1% при дозе 800 мкг, при увеличении дозы до 1200 мкг случаев преэклампсии зарегистрировано не было ($p=0,235$). Хотя не было получено дозозависимой достоверности между подгруппами, отсутствие случаев преэклампсии в группе, получавшей 1200 мкг фолиевой кислоты, может быть свидетельством тенденции к повышению профилактической эффективности при увеличении дозы препарата, требующей подтверждения в исследованиях с большей выборкой случаев преэклампсии.

В целом полученные результаты позволяют сделать вывод, что для полиморфизма MTHFR rs1801133 не установлено достоверного влияния увеличения дозы фолиевой кислоты на частоту развития преэклампсии. В отличие от полиморфизма MTHFR rs1801131, для которого была выявлена тенденция к более высокой эффективности увеличенной дозы фолиевой кислоты у носительниц мутантного аллеля, полиморфизм rs1801133 не продемонстрировал выраженного генотип-специфического ответа на изменение дозировки препарата. Это позволяет предположить, что вклад различных вариантов гена MTHFR в эффективность профилактики преэклампсии неодинаков и определяется особенностями их функционального влияния на активность фермента и процессы фолатного обмена.

Таким образом, результаты исследования показали, что генетически детерминированный ответ на профилактическое применение фолиевой кислоты не является универсальным для всех полиморфизмов гена MTHFR. Отсутствие достоверного дозозависимого эффекта при полиморфизме rs1801133 на фоне выявленной тенденции при rs1801131 указывает на необходимость дифференцированного подхода к оценке роли отдельных генетических вариантов в разработке персонализированных схем профилактики преэклампсии.

Вторым геном, изучение которого проведено в ходе исследования, был ген MTRR rs1801394. Выбор именно данного гена продиктован тем, что MTRR rs1801394 является компонентом генетической предрасположенности к нарушениям фолатного обмена и его прогностическая ценность существенно возрастает при совместной оценке с MTHFR, MTR и уровнем гомоцистеина.

Анализ распределения частот генотипа гена MTRR rs1801394 у женщин казахской популяции с преэклампсией и контрольной группы представлен в таблице 17.

Таблица 17 - Частота генотипов гена MTRR rs1801394 у беременных с преэклампсией основной и контрольной групп

Генотип	Основная	Контрольная	χ^2	p	OR (95% CI)
AA	0,231	0,301	3,68	0,159	1,48 (0,97-2,24)
AG	0,385	0,496			1,35 (0,92-1,99)
GG	0,385	0,177			2,17 (1,10-4,25)
A	0,423	0,575	2,38	0,123	0,54 (0,25-1,19)
G	0,577	0,425			1,84 (0,84-4,05)

Анализ распределения генотипов полиморфизма MTRR rs1801394 выявил различия между основной группой с преэклампсией и контрольной группой. В группе пациенток с преэклампсией отмечалась более высокая частота генотипа GG (38,5% против 17,7% в контрольной группе), тогда как генотипы AA (23,1% против 30,1%) и AG (38,5% против 49,6%) встречались реже.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в общем распределении генотипов ($\chi^2 = 3,68$; $p = 0,159$), носительство генотипа GG ассоциировалось с увеличением вероятности развития преэклампсии более чем в два раза (OR = 2,17; 95% ДИ 1,10-4,25). В наших расчетах для генотипа GG значение OR было рассчитано отдельно относительно остальных генотипов и поэтому он составил 2,17 (95% ДИ 1,10-4,25). Поскольку доверительный интервал не включает 1,0, данная связь указывает на возможную роль гомозиготного варианта GG как генетического фактора риска преэклампсии, сюда не вошел доверительный интервал равный 1, это означает, что ассоциация статистически значима (обычно $p < 0,05$). При этом $\chi^2 = 3,68$; $p = 0,159$ относятся к общему сравнению распределения трех генотипов (AA/AG/GG) между группами.

Для генотипов AA и AG статистически значимых ассоциаций не установлено. Хотя для генотипа AA отношение шансов составило 1,48 (95% ДИ 0,97-2,24), доверительный интервал пересекает единицу, что не позволяет считать выявленную тенденцию достоверной.

При анализе аллельных частот выявлена более высокая распространенность аллеля G среди женщин с преэклампсией (57,7% против 42,5%) и, соответственно, меньшая частота аллеля A (42,3% против 57,5%). Однако различия по аллелям не достигли уровня статистической достоверности ($\chi^2 = 2,38$; $p = 0,123$). Отношение шансов для аллеля G составило 1,84 (95% ДИ 0,84-4,05), что отражает тенденцию к увеличению риска развития преэклампсии, однако отсутствие статистической значимости и широкий доверительный интервал не позволяют рассматривать аллель G как независимый фактор риска.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что не сам аллель G, а именно гомозиготное состояние (генотип GG) полиморфизма MTRR rs1801394 может быть связано с повышенной предрасположенностью к развитию преэклампсии, тогда как аллельный анализ не выявил достоверных различий между группами. Это согласуется с представлением о том, что клинический эффект данного полиморфизма проявляется преимущественно при наличии двух копий минорного аллеля и может усиливаться в сочетании с другими нарушениями фолатного обмена (полиморфизмами MTHFR, MTR) и повышением уровня гомоцистеина.

Отсутствие статистически значимых различий может быть обусловлено малым числом случаев преэклампсии в исследуемых подгруппах, что существенно затрудняет выявление умеренных различий между дозовыми режимами и, как следствие этого, недостаточной статистической значимостью анализа. Исследование влияния различных доз фолиевой кислоты на развитие преэклампсии у носительниц генотипов гена MTRR rs1801394 (таблица 18) не выявил статистически значимых различий между исследуемыми дозовыми режимами как у носительниц генотипа AA, так и у женщин с генотипами AG/GG.

Таблица 18 – Преэклампсия у беременных с длительным приемом фолиевой кислоты в зависимости от генотипов гена MTRR rs1801394

Характеристика	MTRR rs1801394							
	AA				AG/GG			
	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	P	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	p
Преэклампсия	1 (1,6%)	1 (2,3%)	1 (1,4%)	>0,99	2 (1,5%)	3 (2,5%)	0 (0%)	0,283

У носительниц генотипа AA частота преэклампсии составила 1,6%, 2,3% и 1,4% при применении 400, 800 и 1200 мкг фолиевой кислоты соответственно. Статистически значимых различий между группами не установлено ($p>0,99$), что свидетельствует об отсутствии дозозависимого эффекта профилактики преэклампсии у женщин с данным генотипом.

Среди носительниц генотипов AG/GG частота преэклампсии составила 1,5% при назначении 400 мкг, увеличивалась до 2,5% при применении 800 мкг, тогда как при использовании 1200 мкг случаев преэклампсии зарегистрировано не было. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,283$), выявленная тенденция может указывать на потенциально более высокую эффективность применения увеличенной дозы фолиевой кислоты у женщин, являющихся носительницами аллеля G.

Отсутствие статистической значимости, вероятнее всего, обусловлено небольшим количеством случаев преэклампсии в анализируемых подгруппах, что ограничивает статистическую мощность исследования.

С точки зрения функциональных взаимосвязей полученные результаты выглядят биологически обоснованными. Полиморфизм MTRR rs1801394

приводит к снижению эффективности регенерации метионинсинтазы, участвующей в реметилировании гомоцистеина в метионин, что может сопровождаться нарушением фолатного обмена и накоплением гомоцистеина. Теоретически увеличение поступления фолиевой кислоты может частично компенсировать данные метаболические нарушения, улучшая процессы одноуглеродного обмена и снижая выраженность эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе преэклампсии. К сожалению, в нашем исследовании данная гипотеза не получила статистически значимого подтверждения. Таким образом, влияние дозы фолиевой кислоты на риск развития преэклампсии у носительниц различных генотипов MTR rs1801394 статистически не подтверждено. Вместе с тем отсутствие случаев преэклампсии среди женщин с генотипами AG/GG, получавших 1200 мкг фолиевой кислоты, позволяет с определенной долей вероятности предположить существование генотип-специфического профилактического эффекта фолиевой кислоты, который требует дальнейшего изучения в когортных группах беременных с преэклампсией.

Третьим геном, изучение которого было проведено, был ген MTR и его генотипы rs1805087. Распределение частот генотипов гена MTR rs1805087 у женщин казахской популяции с преэклампсией и контрольной группы представлено в таблице 19. Анализ распределения генотипов полиморфизма MTR rs1805087 выявил статистически значимые различия между пациентками с преэклампсией и женщинами контрольной группы ($\chi^2 = 29,31$; $p = 0,0001$), что свидетельствует о наличии связи между данным генетическим вариантом и вероятностью развития преэклампсии.

Таблица 19 - Частота генотипов гена MTR rs1805087 у беременных с преэклампсией основной и контрольной групп

Генотип	Основная	Контрольная	χ^2	p	OR (95% CI)
AA	0,667	0,664	29,31	0,0001	0,02 (0,00-0,29)
AG	0,222	0,314			0,01 (0,00-0,26)
GG	0,111	0,020			5,55 (2,83-10,87)
A	0,842	0,799	4,95	0,026	1,34 (1,03-1,72)
G	0,158	0,201			0,75 (0,58-0,97)

Частота генотипа AA была практически одинаковой в основной и контрольной группах (66,7% и 66,4% соответственно). Несмотря на это, согласно выполненному расчету, носительство данного генотипа ассоциировалось со снижением вероятности развития преэклампсии (OR = 0,02; 95% ДИ 0,00-0,29). Такая же тенденция отмечена и для гетерозиготного генотипа AG, который встречался несколько реже у пациенток с преэклампсией (22,2% против 31,4%) и имел протективные ассоциации (OR = 0,01; 95% ДИ 0,00-0,26).

Наиболее выраженные различия выявлены для генотипа GG. Его частота среди пациенток с преэклампсией составила 11,1%, тогда как в контрольной

группе данный генотип встречался лишь в 2,0% случаев. Носительство генотипа GG сопровождалось увеличением вероятности развития преэклампсии более чем в пять раз (OR = 5,55; 95% ДИ 2,83-10,87), что позволяет рассматривать данный генотип как потенциальный генетический фактор риска развития преэклампсии.

При анализе распределения аллелей были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($\chi^2 = 4,95$; $p=0,026$). Расчеты показали, что аллель А имела достаточно повышенную вероятность развития преэклампсии (OR=1,34; 95% ДИ 1,03-1,72), тогда как аллель G характеризовался снижением риска заболевания (OR = 0,75; 95% ДИ 0,58-0,97). Однако ситуация неоднозначная, поскольку она не полностью согласуется с распределением генотипов, где именно гомозиготный вариант GG демонстрировал наиболее выраженную связь с преэклампсией. Выявленные расхождения между результатами генотипического и аллельного анализа требуют проведения дополнительных масштабных исследований.

С биологической точки зрения ген MTR кодирует метионинсинтазу — ключевой фермент цикла реметилирования гомоцистеина, обеспечивающий перенос метильной группы с 5-метилтетрагидрофолата на гомоцистеин с образованием метионина. Нарушение активности данного фермента вследствие функциональных полиморфизмов может приводить к накоплению гомоцистеина, снижению уровня S-аденозилметионина, нарушению процессов метилирования ДНК и развитию эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из ведущих механизмов патогенеза преэклампсии. Выявленная ассоциация генотипа GG с повышенным риском заболевания может отражать участие данного полиморфизма в нарушении одноуглеродного обмена и формировании генетической предрасположенности к развитию преэклампсии.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о возможной роли полиморфизма MTR rs1805087 в развитии преэклампсии, при этом наиболее неблагоприятным вариантом является гомозиготный генотип GG. Далее было изучено влияние длительного приема различных доз фолиевой кислоты на развитие преэклампсии у носительниц генотипов гена MTR rs1805087. Результаты распределения частот генотипов rs1805087 гена MTR в зависимости от дозы фолиевой кислоты и развитием преэклампсии представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Преэклампсия у беременных с длительным приемом фолиевой кислоты в зависимости от генотипов гена MTR rs1805087.

Характеристика	MTR rs1805087							
	AA				AG/GG			
	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	P	400 мкг	800 мкг	1200 мкг	p
Преэклампсия	2 (1,4%)	3 (2,8%)	1 (0,8%)	0,517	1 (1,7%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,767

Анализ влияния различных доз фолиевой кислоты на частоту развития преэклампсии в зависимости от полиморфизма MTR rs1805087 не выявил статистически значимых различий между исследуемыми дозовыми режимами ни у носительниц генотипа AA, ни у женщин с генотипами AG/GG.

У носительниц генотипа AA частота преэклампсии составила 1,4% при применении 400 мкг фолиевой кислоты, увеличивалась до 2,8% при дозе 800 мкг и снижалась до 0,8% при назначении 1200 мкг. Несмотря на наблюдаемое уменьшение частоты преэклампсии при использовании максимальной дозы препарата, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,517$). Это свидетельствует об отсутствии убедительных доказательств дозозависимого профилактического эффекта у женщин с генотипом AA в рамках данного исследования.

Среди носительниц генотипов AG/GG частота преэклампсии была низкой во всех исследуемых группах, составив 1,7%, 1,8% и 0% при применении 400, 800 и 1200 мкг фолиевой кислоты соответственно ($p=0,767$). Несмотря на то, что при приеме фолиевой кислоты в дозе 1200 мкг случаев преэклампсии не было зарегистрировано, небольшое число наблюдений и отсутствие статистической значимости не позволяют однозначно интерпретировать данную тенденцию как подтверждение большей эффективности высокой дозы фолиевой кислоты. Тем не менее наблюдаемое снижение частоты преэклампсии при применении 1200 мкг фолиевой кислоты в обеих генетических подгруппах представляет определенный клинический интерес и может указывать на потенциальный благоприятный эффект увеличения дозы препарата, который требует подтверждения в более крупных исследованиях.

Полученные результаты могут быть объяснены функцией гена MTR, кодирующего метионинсинтазу - фермент, участвующий в реметилировании гомоцистеина и поддержании одноуглеродного обмена. Полиморфизм rs1805087 способен изменять активность фермента и таким образом влиять на эффективность использования фолатов. Однако результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что увеличение дозы фолиевой кислоты не сопровождалось статистически значимым снижением риска преэклампсии в зависимости от генотипа MTR rs1805087.

Таким образом, полученные данные не подтверждают наличие выраженного генотип-специфического влияния полиморфизма MTR rs1805087 на профилактическую эффективность различных доз фолиевой кислоты. Вместе с тем выявленная тенденция к отсутствию случаев преэклампсии среди носительниц генотипов AG/GG, получавших 1200 мкг фолиевой кислоты, минимальная частота преэклампсии у носительниц генотипа AA при той же дозировке позволяют предположить возможный благоприятный эффект высокой дозы препарата независимо от генотипа, который требует дальнейшего изучения на более крупных выборках. Такой вывод соответствует современным представлениям о необходимости дальнейшего изучения роли генетических факторов в разработке персонализированных стратегий профилактики преэклампсии.

Полученные нами результаты исследования, позволяют заключить, что полиморфные варианты генов фолатного цикла ассоциированы с риском развития преэклампсии у беременных женщин казахской популяции. Наиболее значимая ассоциация выявлена для гомозиготных вариантов MTHFR rs1801131 (CC), MTHFR rs1801133 (TT), MTRR rs1801394 (GG) и MTR rs1805087 (GG), носительство которых встречалось чаще среди женщин с преэклампсией по сравнению с контрольной группой.

Выявлено, что прием фолиевой кислоты оказывает различное профилактическое действие в зависимости от генотипа. Наиболее выраженный эффект наблюдался при применении фолиевой кислоты в дозе 1200 мкг/сут, при которой среди носительниц генотипов риска MTHFR rs1801131 CC, MTRR rs1801394 GG и MTR rs1805087 AG/GG случаев преэклампсии зарегистрировано не было. Аналогичная тенденция отмечена и у носительниц генотипа MTHFR rs1801133 CC, тогда как при наличии генотипов CT/TT достоверного снижения частоты преэклампсии выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствуют, что профилактический эффект фолиевой кислоты определяется не только ее приемом, но и генетическими особенностями обмена фолатов. Вероятным механизмом выявленного эффекта является улучшение процессов реметилирования гомоцистеина и снижение выраженности гипергомоцистеинемии, способствующей развитию эндотелиальной дисфункции и преэклампсии.

Таким образом, результаты проведенного исследования обосновывают целесообразность индивидуализированного подхода к профилактике преэклампсии с учетом полиморфизмов генов фолатного цикла.

4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медико-социальная и экономическая значимость проблемы преэклампсии у беременных обуславливает ее актуальность на протяжении многих десятилетий. Заболеваемость и смертность беременных, неблагоприятные перинатальные исходы, продолжают занимать одно из ведущих мест. Частота данного осложнения беременности в последние годы стала расти не только в развивающихся странах, но и в странах с высоким уровнем развития и тому есть свои объяснения [1, с.6].

Настоящее исследование представляет собой первое в отечественной практике рандомизированное клиническое исследование, посвященное изучению влияния различных доз фолиевой кислоты, принимаемой в течение беременности на частоту преэклампсии. Исследование было обосновано ретроспективным анализом частоты преэклампсии и других гипертензивных осложнений при беременности в Республике Казахстан на основании данных Электронного регистра стационарных больных (ЭРСБ) Единой национальной электронной системы здравоохранения (ЕНЭСЗ) Республики Казахстан за 2014-2019 годы. В результате проведенного исследования установлена распространенность гипертензивных состояний беременных в Казахстане, которая составила 9%, что сопоставимо с данными таких стран как Монголия (9,5%), Норвегия (12,1%), однако выше, чем в ряде азиатских стран, включая Китай (7,3%) и некоторых европейских государств, таких как Франция (6,73%) и Швеция. Несмотря на рост распространённости ГСБ в Казахстане с 8,2% в 2014 году до 10,1% в 2019 году, данные показатели остаются ниже, чем в США (16%) [38, с.168], и в целом соответствуют мировым тенденциям.

Распространённость преэклампсии в настоящем исследовании составила 3,6%, что соответствует большинству международных исследований. Несмотря на то, что Казахстан относится к странам с развивающейся экономикой, частота эклампсии (5 случаев на 10 000 родов) оказалась сопоставимой с показателями развитых стран (1,5-10 случаев на 10 000 родов) и значительно ниже, чем в развивающихся странах (50-151 случай на 10 000 родов). Доля эклампсии среди всех случаев ГСБ составила 0,5%, что ниже многих ранее опубликованных данных - 0,8% [38, с.168]. Подобные результаты могут свидетельствовать об улучшении качества медицинской помощи и повышенном внимании к вопросам репродуктивного и материнского здоровья в стране.

Средний возраст женщин с ГСБ составил 29,3 года, при этом большинство пациенток относились к группе оптимального репродуктивного возраста (20-34 года), что согласуется с данными международных публикаций. Наибольшее количество случаев ГСБ было зарегистрировано в южных регионах страны, на долю которых приходится более 20% всех родов согласно национальной статистике.

Установлена частота ГСБ в стране - 9% от общего числа родов за 6-летний период ($n = 2\,390\,700$). Распространённость ГСБ статистически значимо

увеличилась с 8,2% в 2014 году до 10,1% в 2019 году, ежегодный прирост составил 4,6% в год (регрессия Пуассона с 95% ДИ: 4,4-4,9%; $p < 0,001$). Распространённость преэклампсии составила 3,6%, эклампсии 0,5% (или 5 случаев на 10 000 родов). Наиболее распространённой формой ГСБ являлась гестационная гипертензия без значительной протеинурии (код МКБ-10 «О13»), составившая 52% всех случаев, второй по частоте формой была тяжёлая преэклампсия (код МКБ-10 «О14.1») - 22%, преэклампсия лёгкой и средней степени тяжести (код МКБ-10 «О14.0») составили 18%, эклампсия - 0,5% от всех случаев ГСБ.

Согласно данным ЕНЭСЗ, менее 76% женщин с ГСБ были родоразрешены через естественные родовые пути, как при срочных, так и при преждевременных родах. Преждевременные роды были зарегистрированы у 6,7% женщин с ГСБ, что превышает показатели, представленные Wertaschnigg и соавт. (2022), - 2,7% [139, с1], однако соответствуют средним показателям РК. Частота кесарева сечения среди женщин с ГСБ составила 19,7%, что выше показателей, опубликованных исследователями: в Австралии показатель достигает 36-41%, в США держится на уровне около 32%, в Норвегии является одним из самых низких в мире - около 16% [142 с.1; 143 с.26; 144 с.1782-1783]. Повышенная частота кесарева сечения, вероятно, связана с более частым развитием тяжёлых форм ГСБ во втором и начале третьего триместра беременности, неэффективностью индукции родов и/или задержкой роста плода. Послеродовое кровотечение осложнило 0,2% родов у женщин с ГСБ, что соответствует данным литературы, рассматривающим преэклампсию и другие формы ГСБ как факторы риска послеродового кровотечения.

Эклампсия была наиболее неблагоприятным с точки зрения выживаемости диагнозом среди всех форм ГСБ, при которой риск летального исхода был в 8,77 раза выше по сравнению с гестационной гипертензией. Помимо типа ГСБ, с более низкой выживаемостью статистически значимо ассоциировались старший возраст (скорректированное HR = 1,04), русская этническая принадлежность по сравнению с казахской (скорректированное HR = 1,57), проживание в сельской местности (скорректированное HR = 1,29), плановая госпитализация по сравнению с экстренной (скорректированное HR = 1,44). Практически универсальное значение CCI = 0 (99,97% когорты) свидетельствовало о низкой распространённости предшествующих коморбидных состояний среди данной молодой популяции беременных женщин, что ограничивало дискриминационную ценность данного индекса.

Анализ выживаемости с использованием модели пропорциональных рисков Кокса выявил интересную взаимосвязь между ГСБ, кесаревым сечением и смертностью. Предположение о том, что кесарево сечение может объяснять либо модифицировать влияние ГСБ на летальность, не получило подтверждения ни с эпидемиологической, ни со статистической точки зрения, несмотря на большую исследуемую когорту. Возможно, ГСБ, кесарево сечение и смертность являются клиническими проявлениями общего латентного фактора риска U. Природа данного фактора остаётся неизвестной, однако он

может отражать тяжесть клинического состояния пациентки, включая уровень артериального давления, лабораторные отклонения или наличие осложнений, зарегистрированных во время госпитализации.

Из-за низкой распространённости сопутствующих заболеваний в исследуемой когорте индекс коморбидности Чарлсона (CCI) не продемонстрировал достаточной информативности. В связи с этим основное внимание было сосредоточено на результатах базовой регрессионной модели. В качестве первичной конечной точки использовалась общая смертность (N = 541), поскольку данный показатель позволял обеспечить полноценное наблюдение после выписки из стационара и оценить совокупное влияние заболевания на смертность. Относительно небольшое число случаев смерти, непосредственно связанных с ГСБ (n = 107), ограничивало статистическую мощность анализа. Согласно результатам многомерного анализа, ГСБ являлись одним из основных предикторов материнской смертности, при этом наиболее неблагоприятной формой оказалась эклампсия, что согласуется с данными других авторов [43, с.108].

Полученные результаты могут служить основой для разработки дальнейших стратегий ведения пациенток с ГСБ, представляющих одну из ключевых проблем современного акушерства.

Ретроспективный анализ результатов генотипирования 4 246 беременных с преэклампсией позволили выявить, что среди генов метаболизма фолиевой кислоты наиболее распространенным и часто встречающимся являлся неблагоприятный генотип G/G гена MTRR rs1801394 A66G - у 24,5%. Вторым по распространенности был полиморфизм гена MTHFR rs1801133 C677T - 9% и самым редким типом полиморфизма оказалась мутация гена MTR rs1805087 A2756G, неблагоприятный генотип GG которого выявлен у 4,1% беременных.

Преимуществом результатов нашего исследования является то, что оно основано на ретроспективном анализе генотипирования 4246 беременных с преэклампсией, тогда как практически все опубликованные исследования, посвященные анализу полиморфизмов генов фолатного обмена при преэклампсии, включали от нескольких десятков до нескольких сотен пациенток. Именно это и делает полученные данные одними из наиболее репрезентативных для беременных женщин казахской популяции, так как объем выборки существенно снижает вероятность случайных ошибок и колебаний частот генотипов, повышает точность.

Полученные результаты соответствуют данным мировой литературы, свидетельствующим о том, что среди полиморфизмов генов фолатного цикла вариант MTRR rs1801394 относится к наиболее распространенным в популяциях Европы и Азии [35, с.801].

Согласно данным многочисленных популяционных исследований полиморфизм MTHFR rs1801133 (C677T) имеет выраженную этническую вариабельность распространенности. Исследователи подчеркивают значительную повышенную частоту в азиатских странах гомозиготного генотипа TT, чем в европейских популяциях, тогда как для населения

Центральной Азии характерны промежуточные значения. Именно поэтому выявленная в настоящем исследовании частота генотипа ТТ (9,0%) соответствует диапазону, описанному для европейских и центральноазиатских популяций, и значительно ниже, чем в ряде восточноазиатских исследований. Наиболее редким среди исследованных полиморфизмов оказался генотип GG гена MTR rs1805087, выявленный у 4,1% обследованных женщин. Аналогичная закономерность отмечается и в зарубежных исследованиях, где полиморфизм MTR A2756G характеризуется значительно меньшей распространенностью по сравнению с вариантами MTHFR и MTRR, а его роль в развитии преэклампсии до настоящего времени остается неопределенной [145].

Полученные результаты согласуются и с немногочисленными исследованиями, выполненными в Казахстане. В работах Mirzakhmetova и соавт. (2019), Kalimagambetov и соавт., посвященных изучению генетической предрасположенности к преэклампсии в казахской популяции, изучались полиморфизмы MTHFR rs1801133, MTHFR rs1801131, MTRR rs1801394 и MTR rs1805087. Авторы подтвердили широкое распространение в казахской популяции и участие генов фолатного обмена в формировании генетической предрасположенности к преэклампсии, однако исследования были выполнены на существенно меньшей выборке [15, с.60-61]. Авторы показали, что полиморфизмы MTRR rs1801394, MTHFR rs1801133 и MTR rs1805087 заслуживают дальнейшего изучения как потенциальные молекулярно-генетические маркеры акушерских осложнений.

Результаты настоящего исследования подтверждают, что для казахской популяции характерно преобладание неблагоприятного генотипа MTRR rs1801394 GG над генотипами MTHFR rs1801133 TT и MTR rs1805087 GG. Полученные данные не только согласуются с общемировыми тенденциями распространенности полиморфизмов генов фолатного обмена, но и существенно расширяют имеющиеся сведения о молекулярно-генетических особенностях преэклампсии у женщин Казахстана.

В проспективной части работы при исследовании 549 женщин установлено, что у беременных женщин казахской популяции носительство генотипов MTHFR rs1801131 CC, MTHFR rs1801133 TT, MTRR rs1801394 GG и MTR rs1805087 GG ассоциировано с повышенным риском развития преэклампсии. Полученные результаты созвучны с современными представлениями о роли генетически обусловленных нарушений обмена фолатов в патогенезе данного осложнения беременности [116, с.68,70, 72]. В отличие от остальных исследований, в настоящем исследовании впервые проведена комплексная оценка взаимосвязи генотипов, дозозависимого эффекта фолиевой кислоты и риска развития преэклампсии, что существенно расширяет современные представления о возможностях персонализированной профилактики заболевания.

Наиболее изученным на сегодняшний день является полиморфизм MTHFR C677T (rs1801133). Согласно обновлённому метаанализу, включившему 51 исследование, наличие генотипа TT сопровождается

статистически значимым увеличением риска преэклампсии, особенно среди женщин азиатского происхождения. Аналогичные выводы были подтверждены последующими систематическими обзорами и метаанализами, хотя авторы указывают на существование этнической неоднородности результатов, что обусловлено различиями генетического фона исследуемых популяций [146].

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют о наличии ассоциации полиморфизма MTHFR rs1801131 с развитием преэклампсии. Частота неблагоприятного генотипа CC гена MTHFR rs1801131 среди беременных с преэклампсией оказалась в 3,3 раза выше по сравнению с контрольной группой (33,3% против 10,1%). Носительство данного генотипа сопровождалось достоверным увеличением вероятности развития преэклампсии в 3,3 раза (OR = 3,29; 95% ДИ 1,67-6,44), что позволяет рассматривать генотип CC как потенциальный генетический фактор риска развития преэклампсии у носительниц данного генотипа гена MTHFR rs1801131. Аллель А достоверно чаще встречался в контрольной группе (70,6% против 50,0%) и был связан со снижением риска развития преэклампсии (OR = 0,42; 95% ДИ 0,19-0,94). Частота встречаемости аллеля С была выше среди пациенток с преэклампсией в 2 раза (50,0% против 29,4%), а у его носительниц вероятность развития преэклампсии возрастала в 2,4 раза (OR = 2,40; 95% ДИ 1,07–5,40).

Выявленный протективный эффект генотипа AA и аллеля А, наряду с повышенным риском, связанным с генотипом CC и аллелем С, позволяет считать их неблагоприятными и предположить участие данного генетического варианта в формировании индивидуальной предрасположенности к развитию преэклампсии.

Результаты изучения распределения генотипов полиморфизма MTHFR rs1801133 (C677T) между пациентками с преэклампсией и женщинами контрольной группы не выявили статистически значимых различий ($\chi^2 = 3,86$; $p = 0,145$). Частота генотипа CC среди пациенток с преэклампсией составила 45,5%, в контрольной группе - 58,2% и носительство данного генотипа сопровождалось тенденцией к снижению вероятности развития преэклампсии (OR = 0,27; 95% ДИ 0,06-1,17), хотя и не имело статистической достоверности. Частота мутантного гомозиготного генотипа TT среди пациенток с преэклампсией была в 2,7 раза выше: 27,3% против 9,5% и носительство данного генотипа сопровождалось почти трехкратным ростом вероятности развития преэклампсии (OR = 2,87; 95% ДИ 1,46-5,62) и это может быть свидетельством его возможной роли как генетического фактора риска развития преэклампсии.

Установлено, что аллель С в 1,25 раза чаще встречалась в контрольной группе (74,3% против 59,1%) и характеризовалась тенденцией к протективному эффекту (OR = 0,50; 95% ДИ 0,21-1,18). Частота аллеля Т в 1,59 раз была выше у беременных с преэклампсией (40,9% против 25,7%) и носительство данного аллеля сопровождалось увеличением вероятности развития преэклампсии в два

раза (OR = 2,01; 95% ДИ 0,85-4,75). Однако отсутствие статистической значимости не позволяет однозначно интерпретировать данную связь.

Исследований, посвященных полиморфизму MTHFR A1298C (rs1801131), в мировой литературе немного. Систематический обзор и метаанализ Wang и Yi (2023) показал, что в общей популяции убедительных доказательств связи данного полиморфизма с развитием преэклампсии получено не было, однако авторы подчеркивают существенную этническую вариабельность результатов и необходимость проведения исследований в отдельных популяциях [104, с25,26,29]. Вероятно, выявленные различия обусловлены особенностями генетической структуры казахской популяции. Следует учитывать, что современная геномика свидетельствует о том, что фенотипическое проявление генетического варианта зависит от окружающей среды. С этой точки зрения, полиморфизм MTHFR C677T не является мутацией, вызывающей преэклампсию, а представляет собой распространенный вариант нормы, влияние которого зависит от метаболического контекста [147]. Необходимы популяционно-специфические исследования для уточнения данной ситуации.

Полиморфизмы MTRR rs1801394 (A66G) и MTR rs1805087 (A2756G) значительно реже изучались при преэклампсии по сравнению с вариантами гена MTHFR. Оба гена кодируют ферменты, обеспечивающие реметилирование гомоцистеина в метионин, и снижение их активности сопровождается нарушением фолатного обмена и развитием гипергомоцистеинемии. В настоящем исследовании генотип GG MTR rs1805087 характеризовался наиболее выраженной ассоциацией с преэклампсией (OR=5,55; 95% ДИ 2,83-10,87), что свидетельствует о возможной существенной роли данного полиморфизма в патогенезе преэклампсии у женщин казахской национальности и дополняет ограниченное число имеющихся данных литературы.

Особый интерес представляют результаты оценки эффективности длительного приема различных доз фолиевой кислоты. В нашем исследовании длительный прием 1200 мкг/сут фолиевой кислоты сопровождался отсутствием зарегистрированных случаев преэклампсии среди носительниц генотипов MTHFR rs1801131 CC, MTRR rs1801394 GG и MTR rs1805087 AG/GG. Результаты настоящего исследования согласуются с данными одного из самых обширных по числу включенных в исследование беременных (200 тысяч) систематического обзора и метаанализ Cui и соавт. (2024), в котором показано, что применение фолиевой кислоты ассоциировало со снижением риска преэклампсии. Авторы подчеркнули, что выраженность эффекта существенно варьирует между исследованиями вследствие различий в дозировках, сроках начала приема и отсутствии учета генетических особенностей пациенток [148]. В большинстве опубликованных исследований профилактический эффект фолиевой кислоты оценивался без разделения по генотипам фолатного цикла. В этой связи результаты настоящего исследования имеют особенности, так как демонстрируют, что эффективность профилактики может зависеть от генетического профиля беременной. Такой подход соответствует современной концепции персонализированной медицины, предусматривающей

индивидуализацию профилактических мероприятий на основании молекулярно-генетических факторов риска [149].

В настоящее время международные рекомендации ACOG, NICE, FIGO и ISSHP рассматривают фолиевую кислоту прежде всего как средство профилактики дефектов нервной трубки плода. С физиологической точки зрения доза 400 мкг фолиевой кислоты традиционно рассматривается как стандартная профилактическая доза, обеспечивающая потребности большинства женщин репродуктивного возраста. Данная рекомендация сформирована преимущественно для предотвращения дефектов нервной трубки и не обязательно отражает оптимальную дозу для профилактики сложных сосудисто-плацентарных осложнений беременности. Назначение высоких доз (4–5 мг/сут) предусмотрено только при наличии специальных показаний (предыдущая беременность с дефектом нервной трубки, прием противосудорожных препаратов, сахарный диабет и др.). В то же время ни одна из действующих рекомендаций не предусматривает индивидуализацию дозы фолиевой кислоты в зависимости от полиморфизмов генов фолатного цикла, поскольку убедительных клинических данных по данному вопросу до настоящего времени недостаточно.

За последние десять лет опубликовано несколько крупных исследований, посвященных роли фолиевой кислоты в профилактике преэклампсии, однако их результаты остаются противоречивыми. Наиболее известным является многоцентровое рандомизированное исследование FACT (Folic Acid Clinical Trial), выполненное Wen S.W. и соавт. (2018). В исследование были включены более 2400 беременных высокого риска, которым после первого триместра назначали 4 мг фолиевой кислоты ежедневно либо плацебо. Авторы не выявили статистически значимого снижения частоты преэклампсии, вследствие чего был сделан вывод об отсутствии оснований для рутинного назначения высоких доз фолиевой кислоты всем беременным с высоким риском заболевания. Однако принципиальным ограничением данного исследования является отсутствие молекулярно-генетической стратификации пациенток. В исследовании не учитывались полиморфизмы генов MTHFR, MTRR и MTR, определяющие индивидуальные особенности метаболизма фолатов, что могло существенно повлиять на полученные результаты [150].

Аналогичные выводы представлены в систематическом обзоре и метаанализе Cui и соавт. (2024). Авторы показали, что в общей популяции беременных применение фолиевой кислоты не сопровождалось убедительным снижением риска преэклампсии, однако статистическая неоднородность исследований была крайне высокой. В качестве основных причин гетерогенности были названы различия в сроках начала приема препарата, продолжительности терапии, используемых дозах, составе поливитаминных комплексов и отсутствие данных о генетическом профиле обследованных женщин. Авторы особо подчеркивают необходимость проведения исследований, учитывающих индивидуальные особенности фолатного обмена

[43, с.106]. Эти выводы полностью согласуются с результатами настоящего исследования.

Особый интерес представляет выявленная связь между отдельными генотипами и ответом на приём фолиевой кислоты. Ранее установлено, что носительство определённых вариантов MTHFR и MTRR может влиять на эффективность метаболизма фолатов и потребность в их дополнительном назначении. В настоящем исследовании наиболее клинически значимым оказался генотип CC, ассоциированный с лучшим ответом на повышенные дозы фолиевой кислоты, что подтверждает перспективность персонализированного подхода к профилактике осложнений беременности.

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить, что одной из причин отсутствия единого мнения относительно эффективности фолиевой кислоты является рассмотрение беременных как однородной популяции. Между тем активность ферментов MTHFR, MTRR и MTR существенно варьирует в зависимости от генотипа. Неблагоприятные варианты этих генов сопровождаются снижением активности ферментов реметилирования гомоцистеина, накоплением гомоцистеина, усилением оксидативного стресса и развитием эндотелиальной дисфункции — процессов, лежащих в основе патогенеза преэклампсии. Следовательно, физиологическая профилактическая доза фолиевой кислоты (400 мкг/сут) может быть достаточной для женщин с сохранной активностью ферментов, но недостаточной для носительниц генотипов, сопровождающихся нарушением фолатного обмена.

Именно это предположение подтверждается результатами настоящего исследования. Полученные результаты проспективного исследования 1200 беременных, получавших 400, 800, 1200 мкг свидетельствуют о возможной роли полиморфизмов генов фолатного метаболизма в развитии гипертензивных состояний при беременности и их осложнений. Установлено, что среди носительниц генотипов MTHFR rs1801131 CC, MTRR rs1801394 GG и MTR rs1805087 AG/GG случаи преэклампсии отсутствовали только при длительном приеме 1200 мкг фолиевой кислоты в сутки, тогда как при использовании доз 400 и 800 мкг/сут подобной закономерности выявлено не было. Безусловно, полученные результаты не позволяют утверждать о полном предотвращении преэклампсии, однако они свидетельствуют о наличии выраженного дозозависимого эффекта у женщин с генетически обусловленными нарушениями обмена фолатов.

Результаты настоящего исследования имеют одну значимую особенность: практически все опубликованные клинические исследования сравнивали либо стандартную профилактическую дозу (400 мкг/сут), либо очень высокие дозы (4–5 мг/сут). Промежуточные дозировки изучались крайне редко, а доза 1200 мкг/сут практически не оценивалась в контексте профилактики преэклампсии. С этих позиций, проведенное исследование впервые демонстрирует потенциальную клиническую эффективность именно данной дозы у беременных с определенными генотипами фолатного цикла.

С патогенетической точки зрения развития преэклампсии полученные результаты настоящего исследования являются обоснованными. Увеличение поступления фолатов способствует повышению внутриклеточной концентрации 5-метилтетрагидрофолата, активизации реметилирования гомоцистеина в метионин, восстановлению синтеза S-аденозилметионина, уменьшению выраженности оксидативного стресса и улучшению функции сосудистого эндотелия. Поскольку фолаты принимают участие в процессах ангиогенеза, метилирования ДНК и регуляции экспрессии генов, определяющих развитие плаценты, то именно поэтому дополнительное поступление фолатов может в большей степени компенсировать генетически обусловленное снижение активности ферментов у носительниц неблагоприятных полиморфизмов, чем у женщин без нарушений фолатного обмена. Современные экспериментальные и клинические исследования подтверждают важную роль эпигенетических механизмов и одноуглеродного обмена в развитии плацентарной дисфункции и преэклампсии [151].

С учетом современных представлений результаты настоящего исследования могут быть интерпретированы следующим образом: умеренное повышение дозы фолиевой кислоты до 1200 мкг может иметь биологическое преимущество: оно обеспечивает более устойчивое поддержание метаболического пула фолатов, особенно в условиях повышенной потребности беременности. Дальнейшее увеличение дозы может не приводить к аналогичному приросту эффективности, поскольку основные ограничения уже находятся не на уровне количества поступающего фолата, а на уровне активности ферментов метаболического пути, доступности витамина В₁₂ как кофактора метионинсинтазы, состояния реметилирующего цикла, индивидуальных генетических особенностей. То есть, увеличение дозы выше определенного порога может создавать ситуацию, когда «субстрата достаточно», но скорость реакции определяется другими компонентами системы. Более корректно предположить, что дополнительное увеличение дозы может быть оправдано только у определенных категорий женщин: с исходным дефицитом фолатов; повышенным уровнем гомоцистеина; нарушениями метаболизма витаминов группы В; определенными комбинациями генетических вариантов.

Для общей популяции беременных более рациональной может оказаться стратегия достижения оптимального метаболического обеспечения, а не максимального увеличения дозы. Полученные результаты поддерживают современную концепцию нелинейного дозозависимого действия фолиевой кислоты, согласно которой увеличение дозы выше физиологически эффективного диапазона не сопровождается обязательным дальнейшим снижением риска преэклампсии. Вероятно, эффективность фолатной профилактики определяется не абсолютной дозой препарата, а соответствием между потребностью организма, состоянием одноуглеродного обмена и индивидуальными генетическими особенностями. Данный подход переводит

профилактику преэклампсии из модели универсального назначения высоких доз в область персонализированной нутритивной профилактики.

Результаты настоящего исследования не противоречат данным крупных международных исследований, а позволяют предложить вероятное объяснение их неоднозначности. Если профилактический эффект фолиевой кислоты действительно зависит от генетического профиля беременной, то анализ общей популяции без учета полиморфизмов неизбежно приводит к снижению статистической достоверности исследования и нивелированию эффекта препарата. В этой связи представляется перспективным переход от универсального назначения фолиевой кислоты к персонализированному подходу, основанному на предварительном молекулярно-генетическом тестировании женщин с высоким риском преэклампсии. Такой подход соответствует современному направлению развития персонализированной медицины и открывает новые возможности для повышения эффективности профилактики гипертензивных осложнений беременности.

Казахская популяция представляет научный интерес вследствие сочетания различных этногенетических особенностей, особенностей питания и отсутствия достаточного количества исследований по генетическим маркерам фолатного обмена в контексте преэклампсии. Поэтому полученные данные позволяют не только оценить распространенность изучаемых вариантов, но и проверить воспроизводимость ранее установленных закономерностей в популяции, недостаточно представленной в международной литературе.

Значимость результатов настоящего исследования заключается не только в подтверждении или отрицании ранее опубликованных данных, а во вкладе в понимание условий, определяющих реализацию генетической предрасположенности. Результаты настоящего исследования подтверждают ведущую роль нарушений фолатного обмена в патогенезе преэклампсии, соответствуют современным международным данным относительно значения генов MTHFR, MTRR и MTR и одновременно дополняют их новыми сведениями, полученными на большом количестве беременных женщин казахской популяции. Практическая значимость проведенного исследования заключается в научном обосновании генотип-ориентированного подхода к профилактике преэклампсии с использованием оптимизированных доз фолиевой кислоты, что соответствует современным направлениям развития персонализированной акушерской медицины. Научная значимость полученных результатов в том, что они подчёркивают необходимость дальнейших исследований с расширением выборки, включением контрольной группы здоровых беременных, оценкой уровней гомоцистеина и фолатов в динамике беременности, анализом межгенных взаимодействий для более глубокого понимания роли полиморфизмов фолатного цикла в патогенезе преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе был проведен анализ гипертензивных состояний при беременности в Казахстане и установлены современные эпидемиологические тенденции, региональные и социально-демографические особенности их распространенности, структура клинических форм и исходов беременности, определены особенности распределения полиморфизмов генов метаболизма фолатного цикла и ассоциация с риском развития преэклампсии, определено клиническое значение генетических вариантов, реализующееся преимущественно в сочетании с нарушениями фолатного обмена, отражаемыми уровнем гомоцистеина.

Таким образом, на основании полученных результатов проведенного нами исследования можно сделать следующие выводы:

1. Гипертензивные состояния беременности остаются одной из ведущих причин акушерских осложнений в Республике Казахстан и характеризуются тенденцией к росту распространенности. В 2014-2019 гг. частота гипертензивных состояний увеличилась с 8,2% до 10,1% при среднегодовом темпе прироста 4,6%, при этом установлено преобладание гестационной гипертензии и тяжёлых форм преэклампсии, высокая частота экстренных госпитализаций, выраженные региональные различия с более высоким уровнем тяжёлых форм заболевания среди сельского населения, что определяет необходимость совершенствования системы ранней диагностики, стратификации риска и специализированной акушерской помощи.
2. Установлено, что наличие у беременных казахской популяции генотипа CC rs1801131 полиморфизма гена MTHFR (OR=3,29; 95% ДИ 1,67-6,44; $p=0,033$) и генотипа GG rs1805087 полиморфизма гена MTR (OR=5,55; 95% ДИ 2,83-10,87; $p < 0,0001$) ассоциированы с повышенным риском развития преэклампсии.
3. При приёме фолиевой кислоты в дозе 1200 мкг/сут у беременных казахской популяции носительниц генотипа CC гена MTHFR rs1801131; GG гена MTR rs1801394 и GG гена MTR rs1805087 отсутствуют зарегистрированные случаи преэклампсии.

Практические рекомендации

Врачам общей практики, акушерам-гинекологам, терапевтам

1. Включить определение гомоцистеина и полиморфизмов MTHFR rs1801131, MTR rs1801394 и MTR rs1805087 в алгоритм обследования беременных группы высокого риска по развитию преэклампсии.
2. Носительниц генотипов CC MTHFR rs1801131, GG MTR rs1801394 и GG MTR rs1805087 и уровнем гомоцистеина 10,55 и выше относить к группе повышенного риска развития преэклампсии независимо от наличия традиционных факторов риска.
3. Рекомендовать назначение фолиевой кислоты в дозе 1200 мкг/сут беременным с неблагоприятными генотипами генов фолатного обмена и повышенным уровнем гомоцистеина на этапе прегравидарной подготовки и/или с ранних сроков беременности.

4. Использовать результаты генотипирования совместно с определением уровня гомоцистеина для персонализированной оценки риска преэклампсии и выбора профилактической тактики.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Vera-Ponce V.J., Loayza-Castro J.A., Ballena-Caicedo J., Valladolid-Sandoval L.A.M., Zuzunaga-Montoya F.E., Gutierrez De Carrillo C.I.. Global prevalence of preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Front Reprod Heal.* - 2025.- №10. - 7 p. <https://doi.org/10.3389/frph.2025.1706009/full>.
- 2 Dimitriadis E., Rolnik D.L., Zhou W. et al. Pre-eclampsia // *Nat Rev Dis Primers.* - 2023.- №9.- 8 p. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>.
- 3 Ahmed Abu-Zaid, Saeed Baradwan, Majed Saeed Alshahrani et al. The Role of Maternal Homocysteine Concentration in Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* - 2026.- № 15.- P. 16-32. <https://doi.org/10.3390/jcm15093216>.
- 4 Cui H., Zhang N., An J. et al. Maternal folic acid supplementation to prevent preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // *Complementary Therapies in Medicine.* -2024.- №82.- P.30-52.
- 5 WHO. Periconceptional folic acid supplementation to prevent neural tube defects. e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA). Intervention. Last 09.08.2023.
- 6 Olaniyan M.F., Akpoyovwere O.J., Kanikwu N.P., Olaniyan T.B., Adeniran M.T., Muhibi M.A., et al. Genetic polymorphisms associated with preeclampsia risk in Nigerian women // *Egypt J Med Hum Genet.* - 2024 .- №25(1).- 109 p. <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00585-4>.
- 7 Steinthorsdottir V., McGinnis R., Williams N.O., Stefansdottir L., Thorleifsson G., Shooter S. et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women // *Nat Commun.* -2020 .- Vol.1, №11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6>.
- 8 Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* - 2011.- №25(4).- 405 p. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007>.
- 9 Butwick A.J., Druzin M.L., Shaw G.M., Guo N. Evaluation of US State-Level Variation in Hypertensive Disorders of Pregnancy // *JAMA Netw open.* -2020 .-№3(10). -3 p. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.18741>
- 10 Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* - 2020.- Vol.1.- №135(6).- P. 23–60. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003891>.
- 11 Gaiday A., Tussupkaliyev A., Bermagambetova S., Sakhanova S., Dinets A. Prognostic role of increased serum homocysteine concentration in preeclampsia. Hypertension in Pregnancy. - 2021. - №40(2).- P. 118–123. DOI:10. 1080/106 41955. 2021.1884257.
- 12 Akilzhanova A., Takamura N., Kusano Y. et al. Association between C677T/MTHFR genotype and homocysteine concentration in a Kazakh population. // *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.* - 2008.- №17(2).- P.325–329.

- 13 Berezina G.M, Svyatova G. et al. Population characteristics of genes associated with idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population // Science & Healthcare. -2023.
- 14 Makhmutova Z., Svyatova G., et al. Neural tube defects and polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in Kazakh population // Medical and Health Science Journal. - 2011.- №6(2).- P. 7–11.
- 15 Мирзахметова Д.Д., Святова Г.С., Березина Г.М., Муртазалиева А.В. Клинико-диагностическая значимость генов предрасположенности к преэклампсии в казахской популяции // Акушерство и гинекология. -2020.- №3.- P. 58-63. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.58-63>.
- 16 Say L., Chou D., Gemmill A., Tunçalp Ö., Moller A.B., Daniels J. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // Lancet Glob Heal. - 2014.- №2(6). [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(14\)70227-x](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(14)70227-x).
- 17 Geller S.E., Koch A.R., Garland C.E., MacDonald E.J., Storey F., Lawton B. A global view of severe maternal morbidity: moving beyond maternal mortality. //Reprod Health. -2018 .- №15(1). <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0527-2>.
- 18 Liu C., Liu C., Wang Q., Zhang Z. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. //Arch Gynecol Obstet. -2018 .- №298(4).- P. 697–704. doi.org/10.1007/s00404-018-4823-4.
- 19 Rhodi E. Bulloch, Amy L. Lovell, Vanessa M. B. Jordan, Lesley M. E. McCowan, John M. D. Thompson, Clare R. Wall. Maternal folic acid supplementation for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis // Paediatric and Perinatal Epidemiology. - 2018. <https://doi.org/10.1111/ppe.12476>.
- 20 Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 .- №253.- 312 p. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.012>.
- 21 Rahat B., Hamid A., Bagga R., Kaur J. Folic Acid Levels During Pregnancy Regulate Trophoblast Invasive Behavior and the Possible Development of Preeclampsia // Front Nutr. - 2022. - №9.- P. 136-847. doi.org/10.3389/fnut.2022847136.
- 22 Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. //J Am Coll Cardiol.- 2020. - №76(14).- P. 690–702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>.
- 23 Kikas T., Inno R., Ratnik K., Rull K., Laan M. C-allele of rs4769613 Near FLT1 Represents a High-Confidence Placental Risk Factor for Preeclampsia. //Hypertens (Dallas, Tex 1979). - 2020. - №76(3).- P.84–91. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15346>
- 24 Ma Y., Qian Y., Jiang H., Meng H., Wang Y., Yang Y. Combined maternal KIR2DL4 and fetal HLA-G polymorphisms were associated with

preeclampsia in a Han Chinese population. // Front Genet. - 2024. - №15. - P.144-293. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1442938/text>.

25 Nguyen-Thanh T., Nguyen-Vu P.T., Le-Thi Q.A., Phan-Thi T.N., Ha TMT. Association between Maternal and Fetal Genetic Variants and Preeclampsia: Evidence from a Meta-Analysis // Curr Issues Mol Biol.- 2024.- №46(8).- P. 282–300. <https://doi.org/10.3390/cimb46080489>.

26 MacK J.A., Sovio U., Day F.R., Gaccioli F., Cook E., Bayzid N. et al. Genetic Variants Associated With Preeclampsia and Maternal Serum sFLT1 Levels. //Hypertens. - 2025.- №82(5).- P. 39–48. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.124.23400>.

27 Luciano E. M., Pallavi M. Latthe, Jose Villar, Mark D. Kilby, Guillermo Carroli, Khalid S. Khan. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine // Obstet Gynecol, 2005.- №105(2). - P. 11-25. doi: 10.1097/01.AOG.0000151117.52952.b6.

28 Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2011.- №25(4).-405 p. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007>.

29 Mignini L.E., Latthe P.M., Villar J., et al. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine // Obstetrics & Gynecology. -2005.- №105(2).- P.411–425. DOI: 10.1097/01.AOG.0000151117.52952.b6.

30 Abu-Zaid A., Baradwan S., Alshahrani M.S., et al. The Role of Maternal Homocysteine Concentration in Pregnancy Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis // Journal of Clinical Medicine. - 2026.-№15(9).- P. 16-32. DOI: 10.3390/jcm15093216.

31 Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: Clinical Insights. J Cent Nerv Syst Dis. -2020.- 12 p. <https://doi.org/10.1177/1179573520962230>.

32 Thakur P., Bhalerao A. High Homocysteine Levels During Pregnancy and Its Association With Placenta-Mediated Complications: A Scoping Review.// Cureus .- 2023 .- №15(2).- P. 35-44. <https://doi.org/10.7759/cureus.35244>.

33 Memon S.I., Acharya N.S. The Association Between Serum Homocysteine Levels and Placenta-Mediated Complications: //A Narrative Review. - 2022 .-№14(11).- P.31-35. <https://doi.org/10.7759/cureus.31305>.

34 Yuan D., Chu J., Lin H., Zhu G., Qian J., Yu Y., et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. -2023 .-№ 9.- P. 110-944. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1109445>.

35 Xiaoming W., Kunxian Y., Xiaodan T., Yalian S., Ruoyu Zh., Jing L., Ying L., Wenru T. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. J Assist Reprod Genet. -2015.- №32(5).- P. 797–805. doi: 10.1007/s10815-014-0408-8.

36 Steinthorsdottir V., McGinnis R., Williams N.O., Stefansdottir L., Thorleifsson G., Shooter S. et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women. // Nat Commun. -2020 .- №11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6>.

- 37 Hu Q., Liao H., Yu H. Global, regional, and national burden of maternal hypertensive disorder: 1990–2021 analysis and future projections // BMC Public Health. -2025 .-№ 25(1).- P. 22–76. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-23528-z>
- 38 Ayyash M.K., McLaren R., Shaman M., Al-Kouatly H.B. Trends in Preeclampsia Risk Factors in the US From 2010 to 2021 //JAMA. -2024.- №332(2).- P. 16–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.8931>.
- 39 Johnson J.D., Louis J.M. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. //Am J Obstet Gynecol.- 2022. - №226(2).- P. 85–87. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.038>.
- 40 Gaby S.K., Bendich A. Folic Acid. Vitam Intake Heal A Sci Rev. -2023 .- P. 75–88. <https://doi.org/10.1201/9781003573777-8>.
- 41 Martinussen M.P., Bracken M.B., Triche E.W., Jacobsen GW, Risnes KR. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. -2015 .- №195.- P. 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.022>.
- 42 Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes - Lassi, ZS. - 2013 | Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006896.pub2/full>.
- 43 Cui X. et al. Folic acid supplementation and risk of preeclampsia: systematic review and meta-analysis // Complement Ther Med.- 2024 .- №82.- P. 103–152. doi: 10.1016/j.ctim.2024.103052.
- 44 WHO recommendations on antenatal care. WHO Libr Cat.- 2016.-172 p. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-eng.pdf>;
- 45 Food fortification. https://www.who.int/health-topics/food-fortification?utm_source=chatgpt.com#tab=tab_1. 09.08.2023.
- 46 Bouzidi N., Hassine M., Fodha H., Ben Messaoud M., Maatouk F., Gamra H, et al. Association of the methylene-tetrahydrofolate reductase gene rs1801133 C677T variant with serum homocysteine levels, and the severity of coronary artery disease. //Sci Reports .-2020.- №10(1).- P. 10–64-. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66937-3>
- 47 Yun L., Ge M., Xu R., Zheng F., Zhao X., Li X. C677T Gene Polymorphism of MTHFR Is a Risk Factor for Impaired Renal Function in Pregnant Women With Preeclampsia in the Chinese Han Population // Front Cardiovasc Med. 2022 .- №9.- P. 202–346. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.902346>.
- 48 Lyon P., Strippoli V., Fang B., Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease // Nutr.- 2020.- Vol 12. - P. 28–67. <https://doi.org/10.3390/nu12092867>.
- 49 Araszkiewicz A.F., Jańczak K., Wójcik P., Białecki B., Kubiak S., Szczechowski M. et al. MTHFR Gene Polymorphisms: A Single Gene with Wide-Ranging Clinical Implications—A Review // Genes.- 2025.- Vol 16.- 441 p. <https://doi.org/10.3390/genes16040441>.
- 50 Feng Z., Gao Y., Zhang M., Wang Y., Liu X., Zhang B. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase

(MTRR) gene polymorphisms and five related serum molecular levels in 2587 patients: Associated differentially with adverse pregnancy. //Mol Biol Reports.-2024.- 511 p. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09948-x>.

51 Tang R., Guo Z., Ao D., Tang Q., Tian Y., Liu J. Current advances in the bioactivity, biosynthesis, and production enhancement strategies of 5-methyltetrahydrofolate from *Lam.*: A comprehensive review // Food Sci Hum Wellness. -2026.- 16 p. <https://doi.org/10.26599/fshw.2025.9250888>.

52 Hua Lin, et al Regional distribution of the MTHFR C677T polymorphism in Chinese females. Front. Genet., Sec // Human and Medical Genomics. - 2023. – Vol. 14. – P. 20-23 <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1139124>.

53 Bordaeva O.Y., Derevyanchuk E.B., Alset D., Shkurat T.P. Associative study of maternal genetic variations with preeclampsia in the population of the Rostov Region // Journal of Genetic Engineering and Biotechnology. – 2024. – Vol. 22. – Article 129. – DOI: 10.1016/j.jgeb.2024.100129.

54 Yaser M., Soheila A., Shayan M., Mohammad T. G. Assessing the Possible Association between Polymorphism of C677T MTHFR with Preeclampsia Risk: A Systematic Review and Bayesian Hierarchical Meta-Analysis. Acta Biochimica Iranica. - 2023. DOI:10.18502/abi.v1i1.14 058.

55 Xi-mei W., Hai-yan W., Xu-jun Q. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and risk of preeclampsia: an updated meta-analysis based on 51 studies. Arch Med Res.- 2013.- №44(3). - P. 59-68. doi: 10.1016 /j. arcmed.2013.01.011.

56 Ledowsky C., Mahimbo A., Scarf V., Steel A. Women Taking a Folic Acid Supplement in Countries with Mandatory Food Fortification Programs May Be Exceeding the Upper Tolerable Limit of Folic Acid: A Systematic Review // Nutrients. -2022 .-№14(13).- P. 17-27. <https://doi.org/10.3390/nu14132715/s1>.

57 Kukor Z. Nutrigenetic Investigations in Preeclampsia // Nutr.- 2024.- Vol. 16.- P. 32-48. <https://doi.org/10.3390/nu16193248>.

58 Memon S.I., Acharya N.S., Acharya S., Potdar J., Karnik M., Mohammad S. Maternal Hyperhomocysteinemia as a Predictor of Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Two-Year Novel Study. - 2023. - №15(4). <https://doi.org/10.7759/cureus.37461>.

59 Raghubeer S., Matsha T.E., Mccaddon A., Miller J.W. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks // Nutr. - 2021.- Vol 13.- P. 45-62. <https://doi.org/10.3390/nu13124562>

60 Mahmood S., Younas H., Younus A., Nathaniel S. A narrative review on the role of folate-mediated one-carbon metabolism and its associated gene polymorphisms in posing risk to preeclampsia // Clin Exp Hypertens.- 2021 .- №43(6).- P.487–504. <https://doi.org/10.1080/10641963.2021.1916942>.

61 Aimagambetova G., Sakko Y., Terzic M., Bapayeva G., Kaldygulova L., Gaipov A. Burden and outcomes of hypertensive disorders of pregnancy in Kazakhstan: A national population-based analysis using the National Electronic Healthcare System // Pregnancy Hypertens. - 2026.- №44.- P. 101-471. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2026.101471>.

- 62 Bisson C., Dautel S., Patel E., Suresh S., Dauer P., Rana S. Preeclampsia pathophysiology and adverse outcomes during pregnancy and postpartum // *Front Med.* -2023 .- №10.- P. 114-410. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1144170>.
- 63 Alonso-Ventura V., Li Y., Pasupuleti V., Roman Y.M., Hernandez A .V., Pérez-López F.R. Effects of preeclampsia and eclampsia on maternal metabolic and biochemical outcomes in later life: a systematic review and meta-analysis // *Metabolism.* -2020 .- 102 p. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154012>.
- 64 Yang M., Wang M., Li N. Advances in pathogenesis of preeclampsia. // *Arch Gynecol Obstet.* - 2024.- №309(5).- P. 15–23. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07393-6>.
- 65 Hiraoka M., Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto).* -2017.- №57(5).- P. 14-29. <https://doi.org/10.1111/cga.12232>.
- 66 Gunnala S., Buhlman L.M., Jadavji N.M. How Increased Dietary Folic Acid Intake Impacts Health Outcomes Through Changes in Inflammation, Angiogenesis, and Neurotoxicity // *Nutr* 2025.- Vol 17. P. 12-86. -2025 .- №17(7) – P. 12-86. <https://doi.org/10.3390/nu17071286>
- 67 Shulpekova Y., Nechaev V., Kardasheva S., Sedova A., Kurbatova A., Bueverova E. et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease // *Mol .*-2021.- Vol. 26.- P. 31-37. -2021 .- №26(12).- P. 31-37. <https://doi.org/10.3390/molecules26123731>.
- 68 Bokayeva K., Jamka M., Banaszak M., Makarewicz-Bukowska A., Adamczak A., Chrobot M. et al. The Effect of Folic Acid Supplementation on Endothelial Function and Arterial Stiffness Markers in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Healthc.* - 2023.- №11(18).- P. 24-25. <https://doi.org/10.3390/healthcare11182524/s1>.
- 69 Matherly L.H., Schneider M., Gangjee A., Hou Z. Biology and therapeutic applications of the proton-coupled folate transporter // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* -2022 .- №18(10).- P. 695–706. <https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2136071>.
- 70 Laskowska M., Bednarek A., Stworowski M. The Etiopathogenesis of Preeclampsia: Where Do We Stand Now? // *J Clin Med.*- 2025.-Vol. 14.- P. 79-92. <https://doi.org/10.3390/jcm14227992>..
- 71 Kutllovci Hasani K., Ajeti N., Goswami N. Understanding Preeclampsia: Cardiovascular Pathophysiology, Histopathological Insights and Molecular Biomarkers // *Med Sci.* -2025.- №13(3).- 154 p. <https://doi.org/10.3390/medsci13030154>.
- 72 Tucker S.M., Hula N., Gardner J.J., Goulopoulou S. Endothelial Dysfunction in Preeclampsia: Focus on the Uteroplacental Circulation. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2026 .- 9 p. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.125.321668>.
- 73 Stevens D.U., de Nobrega Teixeira J.A., Spaanderman M.E.A., Bulten J., van Vugt J.M.G., Al-Nasiry S. Understanding decidual vasculopathy and the link to preeclampsia: A review // *Placenta.* -2020.- №97.-P. 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.06.020>.

- 74 Horii M., To C., Morey R., Jacobs M.B., Li Y., Nelson K.K. et al. Histopathologic and Transcriptomic Profiling Identifies Novel Trophoblast Defects in Patients With Preeclampsia and Maternal Vascular Malperfusion // *Mod Pathol.*- 2023 .- №36(2). –P. 10-35. <https://doi.org/10.1016/j.modpat.2022.100035>.
- 75 Roberts J.M., Hubel C.A. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme // *Placenta.* -2008 .- №30.- 32 p. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009>.
- 76 Huppertz B. Preeclampsia 2.0: limitations and challenges of the two-stage hypothesis, and beyond // *Mol Hum Reprod.*- 2026 .- №32(1). <https://doi.org/10.1093/molehr/gaag001>.
- 77 Redman C.W.G, Staff A.C., Roberts J.M. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways // *Am J Obstet Gynecol.* - 2022 .- №226(2) .- P. 7–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.047>.
- 78 Garrido-Gomez T., Dominguez F., Quiñonero A., Diaz-Gimeno P., Kapidzic M., Gormley M. et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology // *Proc Natl Acad Sci US A.* -2017 .- №114(40).- P. 68–77. <https://doi.org/10.1073/pnas.1706546114>.
- 79 Raguema N., Moustadraf S., Bertagnolli M. Immune and Apoptosis Mechanisms Regulating Placental Development and Vascularization in Preeclampsia. // *Front Physiol.* - 2020 .- №11.- P. 49-90. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00098>.
- 80 You K., Tong Y., Sun T., Wang D., Liu Q., Xu X. HIF-1 α mediated placental ischemic signaling in the development of early-onset preeclampsia // *Redox Biol.* - 2026 .- №92 .- P. 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2026.104110>.
- 81 Popovic M, Chuva de Sousa Lopes S.M. Emerging in vitro platforms and omics technologies for studying the endometrium and early embryo-maternal interface in humans // *Placenta.* -2022.- №125.- P. 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.01.006>.
- 82 Maftai R., Doroftei B., Popa R., Harabor V., Adam A.M., Popa C. et al. The Influence of Maternal KIR Haplotype on the Reproductive Outcomes after Single Embryo Transfer in IVF Cycles in Patients with Recurrent Pregnancy Loss and Implantation Failure—A Single Center Experience. // *J Clin Med.* - 2023.- №12(5).- 1905 p. <https://doi.org/10.3390/jcm12051905>.
- 83 Zhang X., Yu Q., Liu J., Feng P., Fan W., Jin Y. et al. Association between serum corin in the second trimester and hypertensive disorders of pregnancy: a mendelian randomization study // *Placenta.* - 2025.- №169.- P. 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2025.07.091>.
- 84 Xie M., Li Y., Meng Y.Z., Xu P., Yang Y.G., Dong S. et al. Uterine Natural Killer Cells: A Rising Star in Human Pregnancy Regulation // *Front Immunol.* -2022 .-13 p. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.918550>.
- 85 Mukherjee I., Dhar R., Singh S., Sharma J.B., Nag T.C., Mridha A.R. et al. Oxidative stress-induced impairment of trophoblast function causes preeclampsia through the unfolded protein response pathway // *Sci Reports.*- 2021.-№ 111. -2021 .- №11 (1).- P.18-41. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97799-y>.

86 Üniversitesi Tıp Fakültesi G., ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı H., Gül FINDIK Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi D. Molecular Pathways That Play A Role In The Preeclampsia Pathophysiology // Kocatepe Med J.- 2023.- №24(3).- P. 38-47. <https://doi.org/10.18229/kocatepetip.988858>.

87 Verlohren S., Brennecke S.P., Galindo A., Karumanchi S.A., Mirkovic L.B., Schlembach D. et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia // Pregnancy Hypertens.- 2022 .- №27.- P.42–50. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.12.003>

88 Chen L., Wang J., Fan X., Zhang Y., Zhoua M., Li X. et al. LASP2 inhibits trophoblast cell migration and invasion in preeclampsia through inactivation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway // J Recept Signal Transduct Res.- 2021.- №41(1).- P. 67–73. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1787444>

89 Albogami S.M., Al-kuraishy H.M., Al-Maiahy T.J., Al-Buhadily A.K., Al-Gareeb A.I., Alorabi M. et al. Hypoxia-Inducible Factor 1 and Preeclampsia: A New Perspective // Curr Hypertens Rep.- 2022.- №24(12).- P. 68-79. <https://doi.org/10.007/s11906-022-01225-1>.

90 Ortega M.A., Fraile-Martínez O., García-Montero C., Sáez M.A., Álvarez-Mon M.A., Torres-Carranza D. et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease // Cells.- 2022.- Vol. 11.- 568 p. - 2022 .- №11(3).-568 p.doi.org/10.3390/cells11030568.

91 Khadir F., Rahimi Z., Ghanbarpour A., Vaisi-Raygani A. Nrf2 rs6721961 and Oxidative Stress in Preeclampsia: Association with the Risk of Preeclampsia and Early-Onset Preeclampsia // Int J Mol Cell Med. - 2022. - №11(2).- 127 p. <https://doi.org/10.22088/ijmcm.bums.11.2.127>.

92 Vaka R., Deer E., Lamarca B. Is Mitochondrial Oxidative Stress a Viable Therapeutic Target in Preeclampsia? // Antioxidants. - 2022.- №11(2).- 210 p. <https://doi.org/10.3390/antiox11020210>.

93 Rashid T.A., Farhan S.R., Khalaf A.A., Sanghvi G., Uthirapathy S., Jyothi R. et al. Navigating Cellular Stress: Endoplasmic Reticulum Stress and the Unfolded Protein Response in the Molecular Pathogenesis of Preeclampsia // Cell Biochem Biophys.- 2025.- 834 p. <https://doi.org/10.1007/s12013-025-01833-z>.

94 Zhong J., Jiang R., Liu N., Cai Q., Cao Q., Du Y. et al. Iron–Immune Crosstalk at the Maternal–Fetal Interface: Emerging Mechanisms in the Pathogenesis of Preeclampsia // Antioxidants.- 2025.- Vol 14. - 890 p. <https://doi.org/10.3390/antiox14070890>.

95 Boroń D., Kornacki J., Gutaj P., Mantaj U., Wirstlein P., Wender-Ozegowska E. Corin—The Early Marker of Preeclampsia in Pregestational Diabetes Mellitus // J Clin Med.- 2023.- Vol. 12.- 61 p. <https://doi.org/10.3390/jcm12010061>

96 Qi J., Wu B., Chen X., Wei W., Yao X. Diagnostic biomolecules and combination therapy for pre-eclampsia // Reprod Biol Endocrinol.- 2022.- №20(1).- 136 p. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01003-3>.

- 97 Schiattarella A., Magee L.A., Wright A., Syngelaki A., Akolekar R., Von Dadelszen P, et al. Prediction of hypertensive disorders after screening at 36 weeks' gestation: comparison of angiogenic markers with competing-risks model // *Ultrasound Obstet Gynecol.* -2023.- №62(3).- P. 45–52. <https://doi.org/10.1002/uog.26291>.
- 98 Ito T., Kakuuchi M., Maruyama I. Endotheliopathy in septic conditions: mechanistic insight into intravascular coagulation // *Crit Care.* - 2021.- 251 p. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03524-6>.
- 99 Osunkalu V.O., Taiwo I.A., Makwe C.C., Quao R.A. Methylene tetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms as genetic determinants of pre-eclampsia // *Pregnancy Hypertens.* - 2020.- №20.- P. 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.02.001>.
- 100 Zuccarello D., Sorrentino U., Brasson V., Marin L., Piccolo C., Capalbo A. et al. Epigenetics of pregnancy: looking beyond the DNA code // *J Assist Reprod Genet.*- 2022.- 394 p. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02451-x>.
- 101 Thakur P., Bhalerao A. High Homocysteine Levels During Pregnancy and Its Association With Placenta-Mediated Complications: A Scoping Review // *Cureus* -2023 .- №15(2).- P. 35-44. <https://doi.org/10.7759/cureus.35244>.
- 102 Yang M., Wang D., Wang X., Mei J., Gong Q. Role of Folate in Liver Diseases // *Nutr.*- 2024.- Vol. 16.- P. 18-72. <https://doi.org/10.3390/nu16121872>.
- 103 Chubarov A.S. Homocysteine Thiolactone: Biology and Chemistry. *Encycl.*- 2021.- Vol. 1.- P. 445-459. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia1020037>.
- 104 Wang X., Yu J., Wang J., Wang X., Yu J., Wang J. Neural Tube Defects and Folate Deficiency: Is DNA Repair Defective? *Int J Mol Sci* .- 2023.- Vol 24.- P. 20-22. <https://doi.org/10.3390/ijms24032220>.
- 105 Reyes L., Godfrey D., Ming L.J., MacLean C., Gonzalez F.J., Madrigal L. The distribution in native populations from Mexico and Central America of the C677T variant in the MTHFR gene // *Am J Hum Biol.*- 2021 .- №33(6).- P. 23-56. <https://doi.org/10.1002/ajhb.23567>;journal:journal:15206300.
- 106 Shen Y., Gu Y., Tang Y., Shen H., Liu C. Geographical distribution of MTHFR C677T gene polymorphisms among the reproductive-age women in Chinese Han populations: based on migration. // *BMC Women's Heal* .- 2024.- № 241.- 2024 .-№24(1).- 407 p. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03244-3>.
- 107 Nurit Rosenberg, Mitsuru Murata, Yasuo Ikeda, Ohene OpareSem, Ariell a Zivelin, Eli Geffen, Uri Seligsohn. The Frequent 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism Is Associated with a Common Haplotype in Whites, Japanese, and Africans. // *AJHG.* - 2002.- Vol. 70, № 3.- P.758-762 <https://doi.org/10.1086/338932>.
- 108 Kaldygulova L., Ukybassova T., Aimagambetova G., Gaiday A., Tussupkaliyev A. Biological Role of Folic Acid in Pregnancy and Possible Therapeutic Application for the Prevention of Preeclampsia // *Biomed.*- 2023.- Vol 11.- 272 p. doi.org/10.3390/biomed11020272.
- 109 Koklesova L., Mazurakova A., Samec M., Biringer K., Samuel S.M., Büsselberg D. et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical

- approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person // EPMA J. -2021 .- №12(4).- P. 477–505. <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00263-0>
- 110 Razbekova M., Issanov A., Chan M.Y., Chan R., Yerezhepov D., Kozhamkulov U. et al. Genetic factors associated with obesity risks in a Kazakhstani population // BMJ Nutr Prev Heal. - 2021.- №4(1).- P.90–101. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000139>
- 111 Mabhida S.E., Muhamed B., Sharma J.R., Apalata T., Nomatshila S., Mabasa L. et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism (rs1801133) and the Risk of Hypertension among African Populations: A Narrative Synthesis of Literature // Genes (Basel). - 2022.- №13(4).- 631 p. <https://doi.org/10.3390/genes13040631/s1>.
- 112 Wu D.F., Yin R.X., Deng J.L. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension // Eur J Prev Cardiol. -2024 .- №31(9).- P. 1092–103. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae022>.
- 113 Devi V.L.J., Panigrahi P.K., Minj A., Hanisha D. Clinical profile of patients with retinal vein occlusion and its correlation with serum homocysteine levels. BMC Ophthalmol .- 2025 .- №251. – 458 p. doi.org/10.1186/s12886-025-04285-4.
- 114 Hu L., He D., Zeng H. Association of parental HLA-G polymorphisms with soluble HLA-G expressions and their roles on recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis // Front Immunol. -2022 .- №13.- P. 88-370. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.988370/full>.
- 115 Marroncini G., Martinelli S., Menchetti S., Bombardiere F., Martelli F.S. Hyperhomocysteinemia and Disease—Is 10 µmol/L a Suitable New Threshold Limit? Int J Mol Sci.- 2024.- Vol. 25.- P. 22-95. 2024 Nov 15;25(22):12295. doi.org/10.3390/ijms252212295.
- 116 Mohan A., Kumar R., Kumar V., Yadav M. Homocysteine, Vitamin B12 and Folate Level: Possible Risk Factors in the Progression of Chronic Heart and Kidney Disorders. Curr Cardiol Rev. - 2023.- №19(4).- P. 66–83. <https://doi.org/10.2174/1573403x19666230209111854>.
- 117 Lucy Wills (1888-1964): the life and research of an adventurous independent woman - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19069045/>. 09.08.2023.
- 118 Angier R.B., Boothe J.H., Hutchings B.L., Mowat J.H., Semb J., Stokstad E.L.R. et al. Synthesis Of A Compound Identical With The L. Casei Factor Isolated From Liver // Science. – 1945.- №102.- 227 p. <https://doi.org/10.1126/science.102.2644.227>.
- 119 Luan Y., Leclerc D., Cosín-Tomás M., Malysheva O. V., Wasek B., Bottiglieri T. et al. Moderate Folic Acid Supplementation in Pregnant Mice Results in Altered Methyl Metabolism and in Sex-Specific Placental Transcription Changes. Mol Nutr Food Res. -2021 .- №65(14).- P. 21-97. [doi/10.1002/mnfr.202100197](https://doi.org/10.1002/mnfr.202100197) .
- 120 Lyon P., Strippoli V., Fang B., Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease // Nutr .-2020.-Vol 12.- P. 28-67. <https://doi.org/10.3390/nu12092867>.

- 121 Barbarska O., Zaryczny-Trojan L., Minkiewicz-Zochniak A. Folate Supplementation Awareness Among Women of Reproductive Age in Poland: Focus on Active Forms and Updated National Recommendations // *Nutr.* - 2025.-Vol 17.- P. 38-81. <https://doi.org/10.3390/nu17243881>.
- 122 Berger M.M., Shenkin A., Schweinlin A., Amrein K., Augsburger M., Biesalski H.K. et al. ESPEN micronutrient guideline // *Clin Nutr.* - 2022 .- №41(6).- P.357–424. doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015.
- 123 Dwyer E.R., Filion K.B., MacFarlane A.J., Platt R.W., Mehrabadi A. Who should consume high-dose folic acid supplements before and during early pregnancy for the prevention of neural tube defects? *BMJ.* -2022.- 377 p. doi.org/10.1136/bmj-2021-067728
- 124 Kaye A.D., Jeha G.M., Pham A.D., Fuller M.C., Lerner Z.I., Sibley G.T., et al. Folic Acid Supplementation in Patients with Elevated Homocysteine Levels. *Adv Ther.* -2020.- 371 p.- 2020 .- №37(10).- P. 49–64.doi.org/10.1007/s12325-020-01474-z.
- 125 Sapehia D., Mahajan A., Srinivasan R., Kaur J. Pre-natal dietary imbalance of folic acid and vitamin B12 deficiency adversely impacts placental development and fetal growth // *Placenta.* - 2023 .- №132.- P. 44–54. doi.org/10.1016/j.placenta.2023.01.003.
- 126 Chen H., Qin L., Gao R., Jin X., Cheng K., Zhang S. et al. Neurodevelopmental effects of maternal folic acid supplementation: a systematic review and meta-analysis. // *Crit Rev Food Sci Nutr.* - 2023.- №63(19).- P. 71–87. doi.org/10.1080/10408398.2021.1993781.
- 127 Li B., Zhang X., Peng X., Zhang S., Wang X., Zhu C. Folic Acid and Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis // *Front Neurosci.* - 2019 .- №13.- P. 12-84. doi.org/10.3389/fnins.2019.01284/full.
- 128 Wu Y., Yuan Y., Kong C., Ma Q., Ye H., Jing W. et al. The association between periconceptional folic acid supplementation and the risk of preterm birth: a population-based retrospective cohort study of 200,000 women in China // *Eur J Nutr.* -2020.- 604 p. -2020 .- №60(4).- P. 81–92. doi.org/10.1007/s00394-020-02409-8.
- 129 Zhang C., Liu Z., Sun K., Zhao J., Huang H., Zhang C. Association of serum folic acid levels in response to fasting blood glucose in early pregnancy with the risk of gestational diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *Nutrition.* - 2024 .-№122.- P. 112-383.doi.org/10.1016/j.nut.2024.112383.
- 130 Taira J., Ogi T. Nitric Oxide Modulation by Folic Acid Fortification. // *Antioxidants.* - 2020.- Vol 9.- 393 p. <https://doi.org/10.3390/antiox9050393>. <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/5/393/htm>.
- 131 Zheng L., Huang J., Kong H., Wang F., Su Y., Xin H. The effect of folic acid throughout pregnancy among pregnant women at high risk of pre-eclampsia: A randomized clinical trial. // *Pregnancy Hypertens.* - 2020 .- №19.- P. 25-38. doi.org/10.1016/j.preghy.2020.01.005.
- 132 Ballestín S.S., Campos M.I.G., Ballestín J.B., Bartolomé M.J.L. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. *Nutr.* - 2021.- Vol 13.- P. 31-34. doi.org/10.3390/nu13093134.

- 133 Yesuf H.A., Molla M.D., Bekele T., Melesse M., Hunie K., Nigatu A. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) mutation as a genetic risk factor for preeclampsia in Ethiopian pregnant women. // *Pregnancy Hypertens.* -2026 .-№44.- P. 101-459. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2026.101459>.
- 134 Verduci E., Tosi M., Dionisi Vici C., Spada M. Single Amino Acid Supplementation in Inherited Metabolic Disorders: An Evidence-Based Review of Interventions. *Genes (Basel)* [Internet].- 2025 .- №16(5).- 502 p. Available from: <https://doi.org/10.3390/genes16050502/s1>. <https://www.mdpi.com/2073-4425/16/5/502/htm>. 09.08.2023.
- 135 Shi Wu Wen, Josee Champagne, Ruth Rennicks White, Doug Coyle, William Fraser, Graeme Smith, Dean Fergusson, and Mark C. Walker. Effect of Folic Acid Supplementation in Pregnancy on Preeclampsia // *The Folic Acid Clinical Trial Study Journal of Pregnancy.* - 2013.- 9 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/294312>
- 136 Cheng Liu, Chongdong Liu, Qiushi Wang, Zhenyu Zhang. Supplementation of folic acid in pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.*- 2018.- №298(4).- P. 697-704. doi: 10.1007/s00404-018-4823-4.
- 137 Little J., Higgins J.P.T., Ioannidis J.P.A., Moher D., Gagnon F., Elm E. Von. et al. Strengthening the reporting of genetic association studies (STREGA) - An extension of the STROBE statement. // *Ital J Public Health.*- 2009.- №6(3).- P. 38–55. <https://doi.org/10.2427/5779>.
- 138 Hopewell S., Chan A.W., Collins G.S., Hróbjartsson A., Moher D., Schulz K.F. et al. CONSORT 2025 statement: Updated guideline for reporting randomised trials.// *BMJ.* -2025 .- 389 p. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081123>
- 139 World Health Organization. Maternal mortality. 2025. <https://www.who.int/westernpacific/newsroom/fact-sheets/detail/maternal-mortality> utmsource = chatgpt.com. 09.08.2023.
- 140 Trends in maternal mortality 2000 to 2020: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240068759>. 09.08.2023.
- 141 Dagmar Wertaschnigg, Roshan. Selvaratnam, Daniel L. Rolnik, Mary-Ann Davey, Shirin Anil, Ben W.J. Mol, Maya Reddy, Fabricio da Silva Costa/ Hypertensive disorders in pregnancy – Trends over eight years: A population-based cohort study. *Pregnancy Hypertension.* - 2022.- Vol.28.- P. 60-65.
- 142 National Core Maternity Indicators. Web reportio Last updated: 24 Oct 2025.
- 143 CDC / National Center for Health Statistics (2025/2026).
- 144 Dag Moster, Allen J. Wilcox, Rolv Terje Lie. What Is the Safest Population-Level Caesarean Delivery Rate? A National Cohort Study Using Natural Variation. // *BJOG.* - 2025 <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18301>.
- 145 Francisco J. Valenzuela, Alejandra Perez-Sepulveda, Maria J. Torres, Paula Correa, Gabriela M. Repetto, Sebastian E. Illanes. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. // *Journal of Pregnancy.* - 2012.- 8 p. doi:10.1155/2012/632732.

- 146 Xi-mei Wang, Hai-yan Wu, Xu-jun Qiu. Methylenetetrahydrofolate Reductase (*MTHFR*) Gene C677T Polymorphism and Risk of Preeclampsia: An Updated Meta-analysis Based on 51 Studies. Archives of Medical Research. -2013.- Vol. 44.- № 3.-P. 159-168.
- 147 Yong Hu, Ao Wang, Ke Yi. MTHFR A1298C Polymorphism and Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis. Clin. Exp. Obstet. Gynecol.- 2023.-№ 50(12).- 266 p. <https://doi.org/10.31083/j.ceog5012266>.
- 148 Huaixing Cui, Naijin Zhang, JiaLi An, Xianyue Zeng, Ye Zhao, Xuan Sun, Huaian Bu, Hongwu Wang. Maternal folic acid supplementation to prevent preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Complement Ther Med. -2024.- №82.- P. 30-52. doi:10.1016/j.ctim.2024.103052.
- 149 Anna Baylis, Wei Zhou, Ellen Menkhorst and Evdokia Dimitriadis. Prediction and prevention of late-onset pre-eclampsia: a systematic review. Front. Med.- 2024.- 11 p. |<https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1459289>.
- 150 Shi Wu Wen, Ruth Rennicks White, Natalie Rybak, Walker. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. BMJ.- 2018.- 362 p. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3478>.
- 151 Li J., Feng D., He S., Yang H., Su Z., Ye H. Association of MTHFR 677C>T gene polymorphism with neonatal defects: a meta-analysis of 81444 subjects. J Obstet Gynaecol (Lahore). -2022.- №42(6).- P.18-22. doi.org/10.1080/01443615.2022.2039908.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акт внедрения №8 – «Генетические аспекты патогенеза преэклампсии» НАО
«Западно-Казахстанский Медицинский Университет» имени Марата Оспанова
19.03.2025г.

СОГЛАСОВАНО
Проректор по стратегическому развитию,
науке и международному сотрудничеству,
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова
Г.А. Журабекова
 19.03.2025 г.

АКТ № 8
внедрения научно-исследовательской работы
Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: «Генетические аспекты патогенеза преэклампсии»

Работа _____ включена _____ из _____
диссертации _____
(республиканского, областного планов внедрения: _____ планов
внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрена в _____
инициативном порядке;
заимствована из методических рекомендаций,
журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)

Форма внедрения: семинары, лекции _____
(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственный за внедрение и исполнитель _____

Эффективность внедрения: образовательная _____
(лечебно-диагностическая, экономическая, социальная – указать)

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение рекомендует
внедрить _____

Срок внедрения: С марта 2025г – март 2030г _____

Председатель комиссии:
Руководитель кафедры акушерства и гинекологии №2 к.м.н. профессор _____
Члены (ответственные за внедрение):
Ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 _____
Ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 _____

Исполнитель
Ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 м.м.н. _____

Тусупкалиев А.Б.
Касаева Н.Е.
Алиева К.Б.
Калдыгулова Л.К.

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акт внедрения №7 – «Профилактика преэклампсии длительным приемом фолиевой кислоты» ГКП «Областной Перинатальный Центр» г.Актобе
19.03.2025г.

СОГЛАСОВАНО Руководитель Актобинского Областного управления здравоохранения Султангереев Т.Б. 2025 г. 	УТВЕРЖДАЮ Проректор по стратегическому развитию, науке и международному сотрудничеству, член Правления ЗКМУ имени Мирата Оспанова Г.А. Журабекова 2025 г. 
АКТ №7 внедрения научно-исследовательской работы	
ГКП «Областной Перинатальный центр» на ПХВ (наименование учреждения, где внедряется работа)	
Наименование предложения: «Профилактика преэклампсии длительным приемом фолиевой кислоты».	
Работа включена из <u>диссертации</u> (республиканского, областного планов внедрения: планов, учебных институтов, внедрена в инициативном порядке; _____ заимствована из методических рекомендаций, _____	
журнальных статей, диссертаций, монографий – указать)	
Форма внедрения: методические рекомендации «Профилактика преэклампсии длительным приемом фолиевой кислоты».	
Ответственный за внедрение и исполнитель: Темирбаева Г.Б., Тусупкалиев А.Б., Гайдай А.Н., Калдыгулова Л.К.	
Эффективность внедрения: лечебно -диагностическая	
Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: данное учебно-методическое предложение имеет практическую значимость, методически эффективно и может быть рекомендовано для внедрения на практическом уровне.	
Срок внедрения: март 2024 - март 2025 года	
Председатель комиссии: Директор ГКП «Областной Перинатальный центр» на ПХВ: _____ Темирбаева Г. Б.	
Члены (ответственные за внедрение): Руководитель кафедры акушерства и гинекологии №2: _____ Тусупкалиев А.Б. Зам.главного врача по родовспоможению: _____ Гайдай А.Н.	
Исполнители: _____ Калдыгулова Л.К.	

Н ПРО БКМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.