

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.04.16-24>

Полиморфизм гена *NOS1* и риск развития послеродового атонического кровотечения у женщин узбекской этнической группы

Ашурова У.А.¹, Нажмутдинова Д.К.¹, Бобоев К.Т.²

1 – Ташкентская медицинская академия

100109, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фаробий, д. 2

2 – Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

100115, Узбекистан, г. Ташкент, Чиланзарский р-н, ул. Арнасай, д. 16/ 1А

Введение. Учитывая рост распространенности послеродовых кровотечений, на сегодня проведено немало работ, посвященных патогенезу атонии матки. Тем не менее, изучение и поиск генов-кандидатов, участвующих в процессах развития атонии матки, остаются актуальными.

Цель: оценить связь генетического полиморфизма *NOS1* (rs41279104) с дисфункцией миометрия и риском развития атонического послеродового кровотечения у женщин узбекской этнической группы.

Методы. Нами обследована 101 женщина с послеродовым атоническим кровотечением различной степени тяжести. Всем женщинам были проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включающие стандартные методики сбора анамнеза и физикального обследования. Для молекулярно-генетической детекции полиморфизма rs41279104 в гене *NOS1* были использованы образцы геномной ДНК.

Результаты. При носительстве аллеля А риск развития послеродовой атонии матки у роженицы со сроком гестации 37-42 недели увеличивается в 1,7 раз ($\chi^2=4,2$, OR=1,7, p=0,05). Однако эти выводы основаны на ограниченном объеме данных, и для подтверждения установленной ассоциации необходимо проведение дополнительных исследований с использованием более крупных выборок.

Ключевые слова: послеродовое кровотечение, атония матки, дисфункция миометрия, синтаза оксида азота, полиморфизм в гене *NOS1*.

Для цитирования: Ашурова У.А., Нажмутдинова Д.К., Бобоев К.Т. Полиморфизм гена *NOS1* и риск развития послеродового атонического кровотечения у женщин узбекской этнической группы. *Медицинская генетика* 2024; 23(4): 16-24.

Автор для корреспонденции: Ашурова У.А.; e-mail: umida.ashurova@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.03.2024

NOS1 gene polymorphism and risk of postpartum hemorrhage in Uzbek women

Ashurova U.A.¹, Najmutdinova D.K.¹, Boboev K.T.²

1 – Tashkent Medical Academy

2, Forobiy st., Tashkent, 100109, Uzbekistan

2 – Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Hematology

16/1A, Arnasay st., Chilanazar district, Tashkent, 100115, Uzbekistan

Background. Given the increasing prevalence of postpartum hemorrhage, a lot of work has been done today on the pathogenesis of uterine atony. Nevertheless, the study and search for candidate genes involved in the development of uterine atony remain relevant.

Objective: to evaluate association of the genetic polymorphism *NOS1* rs41279104 with myometrial dysfunction and the risk of postpartum uterine atony in Uzbek women.

Methods. We examined 101 women who developed postpartum atonic bleeding of varying severity. Common laboratory and instrumental examinations were performed on all women. Genomic DNA was used for the detection of the *NOS1* rs41279104.

Results. Allele A is the risk factor for postpartum uterine atony more than 1.7 times ($\chi^2 = 4.2$, OR = 1.7, p = 0.05) in parturient women with a gestational age of 37-42 weeks.

Conclusion. The results of our research indicate that the *NOS1* rs41279104 has an association with postpartum atonic bleeding. In women with 37-42 weeks of gestation, allelic variant A may be a risk factor for PPH.

Keywords: postpartum hemorrhage, uterine atony, myometrial dysfunction, nitric oxide synthase, *NOS1* gene polymorphism.

For citation: Ashurova U.A., Najmutdinova D.K., Boboev K.T. *NOS1* gene polymorphism and risk of postpartum hemorrhage in Uzbek women. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(4): 16-24. (In Russ.)

Corresponding author: Ashurova U.A.; **e-mail:** umida.ashurova@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 27.03.2024

Введение

Послеродовое кровотечение (ПРК) продолжает быть главной предотвратимой причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. ПРК составляют 8% случаев в структуре акушерских кровотечений в развитых регионах мира и 20% материнской смертности в развивающихся странах [2]. Учитывая рост распространенности ПРК, на сегодня проведено немало работ, посвященных патогенезу развития атонии матки. Несмотря на большое количество полученных результатов, все же необходимы хорошо спланированные когортные и рандомизированные клинические исследования, в которых будут оцениваться вмешательства, имеющие приоритетное значение для прогнозирования, профилактики и лечения ПРК [3]. Для разработки эффективных прогностических и превентивных мер по борьбе с ПРК необходимо четкое понимание патогенеза атонии матки, то есть нарушения сократительной функции миометрия. Знание биохимических и молекулярных механизмов, лежащих в основе процесса сокращения и расслабления миометрия, поможет врачам выявить отклонения, приводящие к грозным акушерским осложнениям, таким как преждевременные роды, слабость родовой деятельности, неуспешная индукция родов. Понимание природы функционирования миометрия позволит практикующим клиницистам и фармацевтам в разработке и совершенствовании препаратов, используемых для стимулирования родов, индукции и токолиза. Более того, важно понимать, что сократительная функция миометрия играет важную роль в минимизации. Многие исследователи продолжают поиски лекарственных средств, используемых для лечения ПРК, воздействуя непосредственно на патогенетическую цепь, участвующую в сокращении и расслаблении миометрия [4]. К тому же, точное понимание патогенеза углубляется в ряде метаболических процессов, приводящих к сокращению/расслаблению миометрия.

В ходе различных процессов, происходящих в организме человека, в качестве естественных продуктов обмена веществ образуются свободные радикалы и активные формы кислорода (АФК). Большинство из них действует как сигнальные молекулы, контролирующие физиологические процессы. К сожалению, их избыток

может привести к повреждению тканей [5]. По этой причине клетки вынуждены поддерживать баланс выработки АФК для поддержания гомеостаза. Баланс гомеостаза в организме сохраняется за счет соединений, так называемых антиоксидантов, в состав которых входит ряд ферментов, в том числе супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза. Не всегда возможно контролировать данные процессы. Состояние, при котором образуется слишком много АФК и/или они неэффективно нейтрализуются, называется оксидативным стрессом. Дисбаланс между избытком АФК и способностью детоксикации реактивных продуктов может сопровождать многие патологические состояния, такие как атеросклероз или диабет, в то же время, играть существенную роль в предотвращении старения клеток (митогормезиса) [6].

Помимо АФК, высокой химической активностью из-за наличия неспаренных электронов обладают также активные формы азота (АФА) – группа молекул, производных оксида азота (NO) [7]. Они могут вместе с АФК повреждать различные клеточные структуры в живом организме. Их чрезмерная продукция вызывает явление, аналогичное оксидативному стрессу, называемое нитрозативным стрессом [8]. Это состояние дисбаланса между количеством образующихся АФА и способностью обезвреживать активные формы данных молекул. Сильный нитрозативный стресс может вызвать некроз клеток и тканей, повреждать белки, липиды и даже ДНК, запуская тем самым процессы апоптоза. Высокий уровень нитрозативного стресса снижает пул аденозинтрифосфата (АТФ), что не позволяет клетке вступить на путь контролируемой апоптотической гибели, вызывая ее некроз [9].

NO образуется в результате реакции, катализируемой синтазой оксида азота (NOS). Выделены три изоформы этого фермента, каждая из которых связана с разным местом экспрессии и действия в организме [10]. В последнее время появилось много сообщений о влиянии отдельных изоформ NOS и нарушений их активности на риск различных заболеваний, в том числе метаболических и сердечно-сосудистых. Дефицит NO является одной из ведущих причин эндотелиальной дисфункции [11]. Это связано с неправильной ре-

гуляцией вазорелаксации, т. е. понижением тонуса сосудов. В свою очередь, подобные нарушения являются частью патогенеза таких заболеваний, как атеросклероз, гипотония, диабет и гиперхолестеринемия [12].

Вместе с тем, оксид азота играет важную роль в регуляции сокращения и расслабления гладкой мускулатуры, влияя на метаболизм ионов кальция в клетках. NO активирует гуанилатциклазу, которая способствует синтезу циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [13]. ЦГМФ снижает концентрацию кальция в клетках, что приводит к их релаксации. Этот процесс контролируется через деградацию цГМФ ферментами фосфодиэстеразами (ФДЭ) [14]. В дополнение, миозиновая киназа легкой цепи (КЛЦМ), активированная комплексом кальций-кальмодулин, влияет на сокращение миомерии через фосфорилирование миозина [15]. Процесс сокращения регулируется уровнем кальция и активностью КЛЦМ, что важно для поддержания адекватной силы сокращений во время родов и предотвращения ПРК [16]. Таким образом, имеется установленная взаимосвязь патогенетических звеньев воздействия NO на сокращение миомерии за счет увеличения концентрации цГМФ, что приводит к уменьшению поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки и, как следствие, происходит релаксация мышечной ткани. Возможно, что генетические маркеры NOS позволят объяснить естественную уязвимость к возникновению дисбаланса пути NO, приводящему к повышенному риску развития дисфункции миомерии и более тяжелым последствиям такого патологического состояния, как атония матки.

В исследовании Oberg с соавт. изучены случаи семейного накопления ПРК в Швеции по данным регистра почти полумиллиона родов с 1997 по 2009 гг. Основываясь на корреляции между различными семейными кластерами и использовании смешанных линейных моделей, установлено, что 18% варибельности риска ПРК связано с материнскими генетическими факторами, 10% — с уникальным материнским окружением, а 11% — с генетикой плода. Результаты подчеркивают значимость генетической предрасположенности к ПРК, но более половины варибельности риска обусловлена факторами, не связанными с наследственностью [17].

В исследовании иранских ученых пранализирована связь между гетерозиготным дефицитом XIII фактора свертывания крови (FXIII) и риском ПРК у женщин. Исследование включало 50 женщин с гетерозиготным дефицитом FXIII и 50 здоровых женщин. Результаты показали значительно более высокий риск ПРК у женщин с дефицитом FXIII (34% против 2% у контроль-

ной группы). Эти данные подтверждают, что гетерозиготная дефицитность FXIII значительно увеличивает риск ПРК, выкидышей и меноррагии, несмотря на отсутствие значимых различий в возрасте матерей, сроке гестации и типе родов между группами [18].

Кроме того, в исследовании на базе университетской клиники в Милане с июля 2007 по сентябрь 2009 года была проведена оценка влияния генетических факторов на риск ПРК в выборке 6694 женщин, у которых произошли физиологические роды через естественные родовые пути. Особое внимание уделено восьми функциональным полиморфизмам семи кандидатных генов, включая тканевой фактор тромбопластина (F3) и другие. Анализ показал, что только полиморфизм промотора гена тканевого тромбопластина (*F3* -603A>G) значительно связан с ПРК, при этом аллель G оказывает защитное действие, снижая риск ПРК ($p = 0,00053$; $OR = 0,79$, 95% $CI = 0,69-0,90$). Это открытие подчеркивает потенциальную роль генетической предрасположенности к ПРК, особенно учитывая биологическую роль гена *F3* в плаценте [19].

В исследовании Erickson с соавт. анализируется связь между генетическим вариантом рецептора окситоцина (rs53576) и тяжестью у женщин, перенесших вагинальные роды. В исследовании участвовало 95 женщин, у носителей аллеля A (генотипы AG и AA) наблюдались значительно большая кровопотеря и выше вероятность дополнительной утеротонической терапии по сравнению с носителями генотипа GG. Результаты подчеркивают потенциал использования фармакогеномных стратегий для предсказания и лечения ПРК, особенно у женщин с меньшим количеством факторов риска [20].

Таким образом, в настоящее время число работ посвященных поиску генов-кандидатов, участвующих в процессах развития атонии матки незначительно или имеются противоречивые результаты. В связи с чем, актуальны исследования, направленные на выявление генетических маркеров, которые ассоциированы с атоническими маточными кровотечениями.

Цель исследования: оценить ассоциацию генетического полиморфизма *NOS1* (rs41279104) с дисфункцией миомерии и риском развития атонического ПРК у женщин узбекской этнической группы.

Методы

Нами обследована 101 женщина, у которой было диагностировано атоническое ПРК различной степени тяжести (основная группа). Диагноз атониче-

ского ПРК был поставлен согласно критериям национального клинического протокола Республики Узбекистан «Профилактика и тактика ведения послеродовых акушерских кровотечений», утвержденным 1 марта 2021 года. Согласно протоколу, диагноз ПРК ставили при кровопотере ≥ 500 мл во время родов через естественные родовые пути; при кровопотере ≥ 1000 мл при операции кесарево сечение (КС); а также, любом клинически значимом объеме кровопотери (приводящем к гемодинамической нестабильности), возникающем на протяжении 12 недель после родов [21]. Критериями исключения были женщины, у которых ПРК развилось по причине задержки тканей последа или оболочек, травмы родовых путей и нарушения свертывания крови, не связанного с кровотечением. Контрольную группу составили 103 женщины без выраженной хронической соматической патологии, у которых в анамнезе были естественные роды без каких-либо осложнений и акушерской патологии. Все обследованные женщины были узбекской национальности. Все пациентки дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, одобренном этическим комитетом при Академии наук Республики Узбекистан.

Всем женщинам были проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования, которые включали в себя стандартные методики сбора анамнеза и физикального обследования, общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, анализ выделений из «трех точек», ультразвуковое исследование малого таза.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено на базе отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканском науч-

но-практическом медицинском центре гематологии МЗ Республики Узбекистан.

В качестве исследуемого материала для изучения полиморфизма использовали цельную венозную кровь. Для молекулярно-генетической детекции полиморфизма G-84A в гене *NOS1* (rs41279104) были использованы препараты геномной ДНК. Выделения молекулы ДНК из периферической венозной крови проводили с использованием набора «Рибосорб» («AmpliSens»). Детекции полиморфизма проводили на приборе «Rotor-Gene» (QUAGEN, Германия), с использованием набора компании ООО «Литех» (Москва) согласно инструкции производителей.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета прикладных программ «OpenEpi v.9.2». Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга (PXB) с использованием компьютерной программы GenePop (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>) и оценивали с применением критерия χ^2 .

Результаты

В табл. 1 указаны основные клинико-анамнестические показатели обследуемых нами пациенток. Возраст пациенток в группах не имел значимых различий. В основной группе женщин, у которых впоследствии развилась послеродовая атония матки, преобладали повторнородящие — 61,4% случаев. Такое преобладание, возможно, связано с тем, что с возрастанием числа родов происходят изменения в рецепторном аппарате миометрия и сократительной способности мышечной ткани. Осложненное течение беременности в основной группе было отмечено у 27,7% пациенток, и, по-види-

Таблица 1. Основные клинико-анамнестические характеристики пациенток

Table 1. Main clinical and anamnestic characteristics of patients

Показатель		Основная группа n=101	Контрольная группа n=103
Возраст, лет (M $\pm$ SD)		29,3 $\pm$ 1,4	25 $\pm$ 1,5
ИМТ, кг/м ² (M $\pm$ SD)		28,5 $\pm$ 1,1	30,7 $\pm$ 3,1
Осложненное течение беременности, n (%)		28 (27,7%)	-
Паритет	Первородящие, n (%)	39 (38,6%)	34 (33%)
	Повторнородящие, n (%)	62 (61,4%)	69 (67%)
Срок гестации	29-36 недель, n (%)	33 (32,7%)	-
	37-42 недель, n (%)	68 (67,3%)	103 (100%)

мому, отягощенная гестация не оказывает столь большого влияния на развитие кровотечения после родов. Что касается сроков родоразрешения, то преждевременные роды были отмечены у 32,7% родильниц в сроке 29-36 недель беременности. Нами выдвинуто предположение, что у данной группы женщин дисфункция миометрия повлияла не только на сократительную способность матки после родов, но и на развитие преждевременного родоразрешения.

Анализ распределения частот генотипов rs41279104 в гене *NOS1* и их соответствие ПХВ проводились раздельно по группам. В исследованных группах пациентов и контроля наблюдаемое распределение частот генотипов по данному полиморфизму не отклонялось от ПХВ, т.е. соответствовало рассчитанной ожидаемой величине ($p > 0,05$).

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму rs41279104 гена *NOS1* представлено в табл. 2. Так, установлено, что в исследуемой выборке аллель G встречался в 77,7% случаев, а аллель А –

в 22,3% случаев. Генотип А/А в группе пациентов зарегистрирован в 4,0% случаев, гетерозиготный генотип G/A – в 36,6% случаев, а генотип G/G – в 59,4% случаев, в группе контроля – в 1,9%, 28,2% и 69,9% случаев соответственно (табл. 2).

Для установления возможных ассоциативных связей между аллельными и генотипическими вариантами полиморфизма rs41279104 гена *NOS1* с развитием атонических ПРК был проведен сравнительный анализ распределения данного маркера в группах больных и контроля. Как видно из данных, представленных в табл. 3, выявлена тенденция к различию в частоте встречаемости аллелей и генотипов в основной группе от контрольной выборки ($p < 0,05$).

Функционально неблагоприятный аллель А преобладал у женщин с ПРК по сравнению с контрольной выборкой (22,3% против 16%), а аллель G, наоборот, чаще встречался в группе условно здоровых женщин по сравнению с больными (84% против 77,7%, соответственно), но эти различия не были достоверными.

Таблица 2. Частота аллелей и генотипов полиморфизма rs41279104 в гене *NOS1* в обследованных группах

Table 2. *NOS1* rs41279104 alleles and genotypes frequencies in examined groups

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	Основная группа		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
G	157	77,7	173	84,0	2,6	0,2	0,7	0,41 - 1,09
A	45	22,3	33	16,0	2,6	0,2	1,5	0,91 - 2,47
G/G	60	59,4	72	69,9	2,5	0,2	0,6	0,35 - 1,12
G/A	37	36,6	29	28,2	1,7	0,2	1,5	0,82 - 2,66
A/A	4	4,0	2	1,9	0,7	0,4	2,1	0,39 - 11,23

Таблица 3. Ассоциация аллелей и генотипов rs41279104 гена *NOS1* с ПРК в группе женщин со сроком гестации 37-42 недели

Table 3. *NOS1* rs41279104 alleles and genotypes association with postpartum hemorrhage in the group of women with a gestation period of 37-42 weeks

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	p	OR	95%CI
	Группа срок гестации 37-42		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
G	102	75,0	173	84,0	4,2	0,05	0,6	0,34 - 0,98
A	34	25,0	33	16,0	4,2	0,05	1,7	1,02 - 2,98
G/G	38	55,9	72	69,9	3,5	0,1	0,5	0,29 - 1,03
G/A	26	38,2	29	28,2	1,9	0,2	1,6	0,83 - 3,02
A/A	4	5,9	2	1,9	1,9	0,2	3,2	0,61 - 16,33

Генотип G/G определялся с незначительно большей частотой в группе условно здоровых женщин по сравнению с группой рожениц с ПРК (69,9% против 59,4%, соответственно). При этом, статистическое различие в исследованных группах не достигло уровня пороговой значимости ($\chi^2=2,5$; $p=0,2$; OR=0,6; 95% CI:0,35-1,12).

Отмечается более высокая частота встречаемости гомозиготного генотипа A/A у женщин с ПРК по сравнению с контролем – 4,0% и 1,9% соответственно ($\chi^2=0,7$; $p=0,4$), но эти различия также не достигли уровня статистической значимости (OR=2,1; 95% CI 0,39-11,23).

Частота гетерозиготного генотипа G/A также была недостоверно выше в основной группе женщин с ПРК по сравнению с контрольной выборкой (36,6% против 28,2% соответственно, при $\chi^2=1,7$; $p=0,2$).

Для выявления возможной ассоциации полиморфизма rs41279104 гена *NOS1* с развитием атонии матки нами было проведено сравнение распределения частоты генотипов и аллелей у женщин с разным паритетом. Пациентки основной группы были поделены на подгруппы первородящих и повторнородящих. Значимых ассоциаций между аллелями и генотипами rs41279104 гена *NOS1* и риском развития ПРК в этих группах не было выявлено.

Далее, нами был проведен анализ данных генетического обследования женщин с эпизодом атонического ПРК в зависимости от срока гестации. Так, мы провели сравнительный анализ распределения частот и генотипов полиморфизма rs41279104 гена *NOS1*, разделив основную группу пациенток с кровотечением на подгруппы по срокам родоразрешения: беременные родившие преждевременно в сроке 29-36 недель ($n=33$) и женщины, родившие в доношенном сроке 37-42 недели ($n=68$). В подгруппе рожениц со сроком гестации 29-36 недель не была выявлена значимая ассоциация ПРК с вариантами аллелей и генотипов полиморфизма rs41279104 гена *NOS1*. Однако в подгруппе женщин со сроком гестации 37-42 недели было обнаружено достоверное различие в частоте встречаемости аллелей и риска развития данной патологии (табл.3). Так, при носительстве мутантного аллеля А у данной подгруппы женщин риск развития атонии матки после родов увеличивается в 1,7 раз (OR=1,7 при $\chi^2=4,2$, $p=0,05$).

Гетерозиготный генотип G/A в подгруппе рожениц с доношенным сроком гестации и эпизодом ПРК был зафиксирован недостоверно чаще (тенденция), чем в группе контроля, что оказалось статистически незначимым ($\chi^2=1,9$, OR=1,6, $p=0,2$, 95% CI:0,83-3,02).

Обсуждение

Помимо своей существенной роли в регуляции сосудистой физиологии, NO также действует как нейротрансмиттер и как цитотоксический агент в иммунном ответе [22, 23]. На сегодня, как было уже отмечено выше, существует три изоформы NO-синтазы: нейрональная NOS (nNOS или NOS1), эндотелиальная NOS (eNOS или NOS3) и индуцируемая NOS (iNOS или NOS2). Недавно были обнаружены также митохондриальные формы NO-синтазы, расположенные исключительно в митохондриях [24]. Кроме того, NOS2 и NOS3 обнаружены в тканях репродуктивных органов, таких как гранулёза и тека-клетки, цитоплазма ооцита.

В железистом эпителии, стромальных клетках эндометрия, в клетках гладкой мускулатуры и тучных клетках присутствие NO-синтазы указывает на участие NO в регуляции функций матки. Более того, для контроля таких функций как сокращение и расслабление миометрия, может иметь значение локальный синтез NO непосредственно в самой матке [25]. Исследование, проведенное Bansal с соавт. [26] продемонстрировало, что при преждевременных родах экспрессия NOS2, а не NOS3 и NOS1 у человека была наиболее выраженной. Повышение активности NO-синтазы во время беременности из-за положительной регуляции цитокинов и последующее снижение во время родов может быть тесно связано с ингибирующим действием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [27]. В свою очередь, яичники также индуцируют экспрессию NOS2 и могут воздействовать на деятельность матки. Однако, функция NOS3 и NOS1 в эпителиальных клетках и строме эндометрия все еще неясна. Но вполне вероятно, что непрерывное воздействие NO способствует таким процессам, как менструация и имплантация за счет синтеза простагландинов и связывания белков. Поскольку три гена синтазы оксида азота отвечают за три отдельно экспрессируемые изоформы NOS, роли NO в физиологических процессах различны. Изоформы NO-синтазы, которые экспрессируются в нейронах (NOS1) и эндотелии (NOS3), обратимо связывают кальмодулин в ответ на повышенные уровни ионов кальция, что позволяет им участвовать в биологических сигнальных каскадах, связывающих продукцию медиатора (NO) с кратковременным повышением содержания внутриклеточного кальция [28]. Кальмодулин играет уникальную роль среди Ca-связывающих белков в активации синтеза NO [29, 30], что в свою очередь представляет интерес для большинства исследователей.

Немаловажное значение также имеют мутации гена NO-синтазы в развитии многих заболеваний, среди которых и акушерско-гинекологические патологии. Так, были изучены мутации гена *NOS3* и их роль в развитии таких акушерско-гинекологических патологий, как преэклампсия, гестационная гипертензия, привычное невынашивание беременности, синдром ограничения роста плода, нарушения маточно-плацентарного-плодового кровотока [31]. Клинических исследований, посвященных взаимосвязи между атоническим ПРК и полиморфизмом rs41279104 гена *NOS1*, к настоящему времени не проводилось, чем и обусловлена актуальность настоящего исследования.

Согласно литературным данным, частота встречаемости аллеля G rs41279104 гена *NOS1* в общемировой популяции составляет около 88%, в то время как рецессивного аллеля А — 12% [32]. Однако в европейской популяции это соотношение составляет 80% и 20%, в то время как в африканской и латиноамериканской — 93% и 7% [32]. В нашем исследовании у женщин контрольной группы распределение частот аллелей почти соответствовало литературным данным (84% — аллель G, 16% — аллель А), в то время как у женщин с атонией матки после родов частота встречаемости аллеля А была выше (22,3%), однако эти различия недостоверны. При детальном изучении выборки пациенток с атонией матки, нами была выявлена интересный факт: у рожениц со сроком гестации 37–42 недели была выявлена тенденция к повышению частоты аллеля А и генотипа А/А по сравнению с контрольной группой. Так, при носительстве аллеля А в данной подгруппе женщин риск развития атонии матки после родов увеличивается в 1,7 раз ($\chi^2=4,2$, OR=1,7, $p=0.05$). Хотя в литературе имеются указания на исследование, проведенное Bansal с соавт. [26], где было отмечено, что при преждевременных родах экспрессия *NOS2*, а не *NOS3* и *NOS1* у женщин была наиболее выраженной. К сожалению, мы не можем в полной мере сопоставить данные нашего исследования с аналогичными исследованиями зарубежных исследований.

Заключение

Аллель А rs41279104 гена *NOS1* может быть связан с повышенным риском развития данной ПРК у женщин на сроке гестации 37–42 недели. Однако эти выводы основаны на ограниченном объеме данных, и для подтверждения установленной ассоциации необходимо проведение дополнительных исследований с использованием более крупных выборок. Данные наших ис-

следований побуждают к дальнейшим поискам генетических полиморфизмов для прогнозирования риска развития ПРК у женщин узбекской этнической принадлежности и разработке соответствующих мер профилактики для снижения материнской смертности и заболеваемости.

Стоит обратить внимание на важность отдельных генотипов избранных полиморфизмов генов NO-синтазы, так как они играют немаловажную роль во многих биологических процессах. Тем не менее, существует ряд вопросов, над которыми стоит задуматься или углубиться более внимательно. Наше исследование было призвано вдохновить исследователей на проведение дальнейших поисков, которые могут иметь клиническое значение для диагностики и профилактики акушерско-гинекологических патологий.

Литература

1. Making pregnancy safer. Geneva: World Health Organization, 2007 (https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/newsletter/mps_newsletter_issue4.pdf).
2. Say L., Chou D., Gemmill A., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(6): e323–e333.
3. Meher S. How should we diagnose and assess the severity of PPH in clinical trials? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;61:41–54.
4. McEvoy A., Sabir S. Physiology, Pregnancy Contractions. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30422522.
5. Togliatto G., Lombardo G., Brizzi M.F. The future challenge of reactive oxygen species (ros) in hypertension: From bench to bed side. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 1988.
6. Ristow M. Unraveling the truth about antioxidants: Mitohormesis explains ros-induced health benefits. *Nat. Med.* 2014; 20: 709–711.
7. Ferreira C.A., Ni D., Rosenkrans Z.T., Cai W. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials. *Nano Res.* 2018;10: 4955–4984.
8. Ganten D., Ruckpaul K. Nitrosative Stress. In *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2005.
9. Pérez-Torres I., Manzano-Pech L., Rubio-Ruiz M.E., Soto M.E., Guarner-Lans V. Nitrosative stress and its association with cardiometabolic disorders. *Molecules* 2020; 25: 2555.
10. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012; 33: 829–837.
11. Feng Q., Hedner T. Endothelium-Derived relaxing factor (EDRF) and nitric oxide (NO). II. Physiology, pharmacology and pathophysiological implications. *Clin. Physiol.* 1990; 10: 503–526.
12. Naseem K.M. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol. Asp. Med.* 2005; 26: 33–65.
13. Tenopoulou M., Doulias P.T. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res* 2020; 9: 1190.
14. Shoji H., Kaneko Y. Oxytocin-induced phosphorylation of myosin light chain is mediated by extracellular calcium influx in pregnant rat myometrium. *J Mol Recognit.* 2001;6:401–5.
15. Butler T., Paul J., Europe-Finner N., Smith R., Chan E.C. Role of serine-threonine phosphoprotein phosphatases in smooth muscle contractility. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013;304:485–504.

16. Aguilar H.N., Mitchell B.F. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*. 2010;16:725–44.
17. Oberg A.S., Hernández-Díaz S., Frisell T., Greene M.F. Almqvist C., Bateman B.T. Genetic contribution to postpartum haemorrhage in Swedish population: cohort study of 466,686 births. *BMJ*. 2014;349:g4984.
18. Naderi M., Mirzaei I., Yaghoubi S., Milani I., Cohan N. Postpartum Hemorrhage in Heterozygote Factor XIII Deficient Women Compared With Healthy Women. A Cross-Sectional Experience From Iran. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211051714. doi: 10.1177/10760296211051714.
19. Biguzzi E., Franchi F., Acaia B., Ossola W., et al. Genetic background and risk of postpartum haemorrhage: results from an Italian cohort of 3219 women. *Haemophilia*. 2014;20(6):e377–83. doi: 10.1111/hae.12514.
20. Erickson E.N., Krol K.M., Perkeybile A.M., Connelly J.J., Myatt L. Oxytocin receptor single nucleotide polymorphism predicts atony-related postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):884. doi: 10.1186/s12884-022-05205-w.
21. Национальный клинический протокол «Профилактика и тактика ведения послеродовых акушерских кровотечений». Ташкент, 2021. — С. 62. <https://uzaig.uz/medias/media/other/265/profilaktika-taktika-krovotечений.pdf> (дата обращения 15.11.2023)
22. Jansen Labby K., Li H., Roman L.J., Martásek P., Poulos T.L., Silverman R.B. Methylated N ω -hydroxy-L-arginine analogues as mechanistic probes for the second step of the nitric oxide synthase-catalyzed reaction. *Biochemistry*. 2013;52(18):3062–3073. <https://doi.org/10.1021/bi301571v>
23. Jaslow C.R., Carney J.L., Kutteh W.H. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93:1234–43.
24. Klinger J.R., Kadowitz .PJ. The nitric oxide pathway in pulmonary vascular disease. *Am J Cardiol* 2017;120:S71–9.
25. Zammiti W., Mtiiraoui N., Mahjoub T. Lack of consistent association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, homocysteine levels and recurrent pregnancy loss in Tunisian women. *Am J Reprod Immunol* 2008;59:139–45.
26. Bansal C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol*. 2001;2(10):907–16.
27. Cella M., Farina M., Dominguez Rubio A., Di Girolamo G., Ribeiro M., Franchi A. Dual effect of nitric oxide on uterine prostaglandin synthesis in a murine model of preterm labour. *Brit J Pharmacol*. 2010;161(4):844–855. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00911>.
28. Zheng D., Li C., Wu T., Tang K.. Factors associated with spontaneous abortion: a cross-sectional study of Chinese populations. *Reprod Health* 2017;14:33–45.
29. Devendran A., Nampoothiri S., Shewade D.G., Chatterjee S., Jayaraman B., Chandrasekharan A. Allele, genotype and haplotype structures of functional polymorphic variants in Endothelial nitric oxide synthase (eNOS), Angiotensinogen (ACE) and Aldosterone synthase (CYP11B2) genes in healthy pregnant women of Indian ethnicity. *J Reprod Infert*. 2015;16(4):180
30. Dutta S., Sengupta P. Defining pregnancy phases with cytokine shift. *J Preg Reprod*. 2017;1(4):1–3. <https://doi.org/10.15761/JPR.1000124>
31. Kalinowski L., Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Bartoszewska S., Woźniak M., Lejnowski D., et al. Posttranscriptional and transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase during hypoxia: the role of microRNAs. *Cell Mol Biol Lett*. 2016;21(1):16. <https://doi.org/10.1186/s11658-016-0017-x>.
32. NCBI Gene Database [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4842> (accessed 10 May 2022).

References

1. Making pregnancy safer. Geneva: World Health Organization, 2007 (https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/newsletter/mps_newsletter_issue4.pdf).
2. Say L., Chou D., Gemmill A., et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2(6): e323–e333.
3. Meher S. How should we diagnose and assess the severity of PPH in clinical trials? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;61:41–54.
4. McEvoy A., Sabir S. Physiology, Pregnancy Contractions. 2022 Sep 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30422522.
5. Togliatto G., Lombardo G., Brizzi M.F. The future challenge of reactive oxygen species (ros) in hypertension: From bench to bed side. *Int. J. Mol. Sci*. 2017; 18: 1988.
6. Ristow M. Unraveling the truth about antioxidants: Mitohormesis explains ros-induced health benefits. *Nat. Med*. 2014; 20: 709–711.
7. Ferreira C.A., Ni D., Rosenkrans Z.T., Cai W. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials. *Nano Res*. 2018;10: 4955–4984.
8. Ganten D., Ruckpaul K. Nitrosative Stress. In *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2005.
9. Pérez-Torres I., Manzano-Pech L., Rubio-Ruiz M.E., Soto M.E., Guarnier-Lans V. Nitrosative stress and its association with cardiometabolic disorders. *Molecules* 2020; 25: 2555.
10. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur. Heart J*. 2012; 33: 829–837.
11. Feng Q., Hedner T. Endothelium-Derived relaxing factor (EDRF) and nitric oxide (NO). II. Physiology, pharmacology and pathophysiological implications. *Clin. Physiol*. 1990; 10: 503–526.
12. Naseem K.M. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol. Asp. Med*. 2005; 26: 33–65.
13. Tenopoulou M., Doulias P.T. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res* 2020; 9: 1190.
14. Shoji H., Kaneko Y. Oxytocin-induced phosphorylation of myosin light chain is mediated by extracellular calcium influx in pregnant rat myometrium. *J Mol Recognit*. 2001;6:401–5.
15. Butler T., Paul J., Europe-Finner N., Smith R., Chan .EC. Role of serine-threonine phosphoprotein phosphatases in smooth muscle contractility. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013;304:485–504.
16. Aguilar H.N., Mitchell B.F. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*. 2010;16:725–44.
17. Oberg A.S., Hernández-Díaz S., Frisell T., Greene M.F. Almqvist C., Bateman B.T. Genetic contribution to postpartum haemorrhage in Swedish population: cohort study of 466,686 births. *BMJ*. 2014;349:g4984.
18. Naderi M., Mirzaei I., Yaghoubi S., Milani I., Cohan N. Postpartum Hemorrhage in Heterozygote Factor XIII Deficient Women Compared With Healthy Women. A Cross-Sectional Experience From Iran. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211051714. doi: 10.1177/10760296211051714.
19. Biguzzi E., Franchi F., Acaia B., Ossola W., et al. Genetic background and risk of postpartum haemorrhage: results from an Italian cohort of 3219 women. *Haemophilia*. 2014;20(6):e377–83. doi: 10.1111/hae.12514.
20. Erickson E.N., Krol K.M., Perkeybile A.M., Connelly J.J., Myatt L. Oxytocin receptor single nucleotide polymorphism predicts atony-related postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):884. doi: 10.1186/s12884-022-05205-w.

21. Natsional'nyy protokol «Profilaktika i taktika vedeniya poslerodovykh akusherskikh tserkvey». Tashkent, 2021. — S. 62. [National clinical protocol «Prevention and tactics of management of postpartum obstetric hemorrhage.» Tashkent, 2021. — P. 62]. <https://uzaig.uz/medias/media/other/265/profilaktika-taktika-krovotecheniy.pdf> (access date 11/15/2023) (In Russ)
22. Jansen Labby K., Li H., Roman L.J., Martásek P., Poulos T.L., Silverman R.B. Methylated N ω -hydroxy-L-arginine analogues as mechanistic probes for the second step of the nitric oxide synthase-catalyzed reaction. *Biochemistry*. 2013;52(18):3062–3073. <https://doi.org/10.1021/bi301571v>
23. Jaslow C.R., Carney J.L., Kutteh W.H. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93:1234–43.
24. Klinger J.R., Kadowitz .PJ. The nitric oxide pathway in pulmonary vascular disease. *Am J Cardiol* 2017;120:S71–9.
25. Zammiti W., Mtiraoui N., Mahjoub T. Lack of consistent association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms, homocysteine levels and recurrent pregnancy loss in Tunisian women. *Am J Reprod Immunol* 2008;59:139–45.
26. Bansal C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol*. 2001;2(10):907–16.
27. Cella M., Farina M., Dominguez Rubio A., Di Girolamo G., Ribeiro M., Franchi A. Dual effect of nitric oxide on uterine prostaglandin synthesis in a murine model of preterm labour. *Brit J Pharmacol*. 2010;161(4):844–855. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00911>.
28. Zheng D., Li C., Wu T., Tang K.. Factors associated with spontaneous abortion: a cross-sectional study of Chinese populations. *Reprod Health* 2017;14:33–45.
29. Devendran A., Nampoothiri S., Shewade D.G., Chatterjee S., Jayaraman B., Chandrasekharan A. Allele, genotype and haplotype structures of functional polymorphic variants in Endothelial nitric oxide synthase (eNOS), Angiotensinogen (ACE) and Aldosterone synthase (CYP11B2) genes in healthy pregnant women of Indian ethnicity. *J Reprod Infert*. 2015;16(4):180
30. Dutta S., Sengupta P. Defining pregnancy phases with cytokine shift. *J Preg Reprod*. 2017;1(4):1– 3. <https://doi.org/10.15761/JPR.1000124>
31. Kalinowski L., Janaszak-Jasiecka A., Siekierzycka A., Bartoszewska S., Woźniak M., Lejnowski D., et al. Posttranscriptional and transcriptional regulation of endothelial nitric-oxide synthase during hypoxia: the role of microRNAs. *Cell Mol Biol Lett*. 2016;21(1):16. <https://doi.org/10.1186/s11658-016-0017-x>.
32. NCBI Gene Database [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4842> (accessed 10 May 2022).