

# НОВОСТИ

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

**ЦЕНТРАЛЬНОАЗИАТСКИЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

№ 1-2.2024 (105)

ISSN 2091-5969

**ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ  
ВА РЕПРОДУКТИВ САЛОМАТЛИК  
ЯНГИЛИКЛАРИ**

Марказий Осиё илмий амалий журналы

**THE NEWS**

**OF DERMATOVENEROLOGY  
AND REPRODUCTION HEALTH**

Central Asian Scientific and Practical Journal

Оригинальные статьи

ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО МЕТОТРЕКСАТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ А.Б. Рахматов, Т.П. Рахматов, Н.А. Расулова, Ж.С. Медетова.....	4
АНАЛИЗ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С РАКОВЫМИ И ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ В ТАШКЕНТСКОЙ ОБЛАСТИ Д.А. Киряков, Н.М. Аюбова, Б.С. Азизов, А.А. Ганиев, О.Д. Ибрагимов.....	7
LEPRA VA LEPROZORIYALAR HAQIDA ZAMONAVIY FIKR VA MULOHAZALAR U.D. Utepbergenova, E.X. Eshboev, Z.K. Nuratdinova.....	10
АССОЦИАЦИЯ МУТАЦИИ RS41279104 ГЕНА NOS1 С РАЗВИТИЕМ ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ У.А. Ашурова, Д.К. Нажмутдинова, К.Т. Бобоев.....	13
РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ В КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАЗВИТИИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ МИОКАРДА А.А. Тухтабаев, А.Х. Каримов, Г.М. Тухтабаева.....	20

Обмен опытом

К РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К НАТИВНОЙ ДНК КЛАССА G В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ВИТИЛИГО Д.К. Нажмутдинова, Ш.Ш. Худойберганава, М.У. Салихов.....	23
УРОВЕНЬ PH КОЖИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ АКНЕ Ф.Б. Миродилова, А.Ш. Алиев, М. Курбанова.....	27
O'ZBEKISTON RESPUBLIKASIDA LEPRA KASALLIGI BO'YICHA EPIDEMIOLOGIK VAZIYAT – KECHAGI VA BUGUNGI MA'LUMOTLAR N.M. Shokolonova, E.X. Eshboev.....	30
RANG-BARANG TEMIRATKILI BEMORLARDA TERI VA ICHAK MIKROBIOTSENOZINING HOLATINI O'RGANISH E.X. Eshboev, M.R. Maxsudov.....	33
ХАРАКТЕРИСТИКА ГИСТОХИМИЧЕСКИХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОСЛЕДА ПРИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАНИИ Л.М. Абдуллаева, Л.А.Сафарова, А.Т.Сафаров.....	36
АНАЛИЗ ВСТРЕЧАЕМОСТИ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА S100A8 У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ АШЕРМАНА Н.Н. Мавлянова, Ш.Б. Умаров.....	40
LP-PLA-2 VA LOX-1 MOLEKULAR MARKYORLARNING TUXUMDON POLIKISTOZ SINDROMI RESIDIVLANISHIDA ANAMIYATI E.M. Halimova, N.N. Karimova.....	43
TUXUMDON POLIKISTOZ SINDROMI MAVJUD BEMORLARDA MOLEKULAR MARKYORLARNI BOSHQA BIOMARKYORLAR BILAN TAQQOSLASH E.M. Halimova, N.N. Karimova.....	45
РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ АКУШЕРСКИХ ИСХОДОВ У БЕРЕМЕННЫХ С COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ МИОКАРДА А.А. Тухтабаев, А.Х. Каримов, Г.М. Тухтабаева.....	48

Original articles

THE USE OF INJECTABLE METHOTREXATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS A.B. Rakhmatov, T.P. Rakhmatov, N.A. Rasulova, J.S. Medetova.....	4
ANALYSIS OF THE LEVEL OF CYTOKINES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CANCER AND PRECANCEROUS SKIN DISEASES IN THE TASHKENT REGION D.A. Kiryakov, N.M. Ayubova, B.S. Azizov, A.A. Ganiev, O.D. Ibragimov.....	7
MODERN VIEWS AND REFLECTIONS ON LEPRE AND LEPROSORIA U.D.Utepbergenova, E.H. Eshboev, Z.K.Nuratdinova.....	10
NOS1 GENE POLYMORPHISM AND RISK OF POSTPARTUM HEMORRHAGE IN UZBEK WOMEN Ashurova U.A., Najmutdinova D.K., Boboev K.T.....	13
ROLE OF ACID-BASE IMBALANCE IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 ASSOCIATED MYOCARDIAL INJURIES: A RETROSPECTIVE STUDY A.A. Tukhtabaev, A.Kh. Karimov, G.M. Tukhtabaeva.....	20
ON THE RESULTS OF A STUDY OF AUTOANTIBODIES TO NATIVE DNA CLASS G IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH VITILIGO D.K. Nazhmutdinova, Sh.Sh. Khudoyberganova, M.U. Salikhov.....	23
SKIN PH LEVEL IN DIFFERENT FORMS OF ACNE F.B. Mirodilova, A.Sh. Aliyev, M. Kurbanova.....	27
EPIDEMIOLOGICAL STATE OF LEPROSY IN THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN PAST AND PRESENT DATA N.M.Shokolonova, E.H. Eshboev.....	30
STUDY OF THE STATE OF MICROBIOCENOSIS OF THE SKIN AND INTESTINES IN PATIENTS PITYRIASIS VERSICOLOR E.Kh. Eshboev, M.R. Makhstudov.....	33
CHARACTERISTICS OF HISTOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE AFTERMISSION DURING HIV-INFECTION L.M. Abdullaeva, L.A.Safarova, A.T.Safarov.....	36
ANALYSIS OF THE OCCURRENCE OF S100A8 GENE POLYMORPHISM ASSOCIATION IN PATIENTS WITH ASCHERMAN SYNDROME Mavlyanova N.N., Umarov Sh. B.....	40
THE SIGNIFICANCE OF MOLECULAR MARKERS LP-PLA-2 AND LOX-1 IN RECURRENT POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME E.M. Khalimova, N.N. Karimova.....	43
COMPARISON OF MOLECULAR MARKERS WITH OTHER BIOMARKERS IN PATIENTS WITH OVARIAN POLYCYSTOSIS SYNDROME E.M. Khalimova, N.N. Karimova.....	45
ASSESSMENT OF OBSTETRIC OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN WITH COVID-19 ASSOCIATED MYOCARDIAL INJURIES A.A. Tukhtabaev, A.Kh. Karimov, G.M. Tukhtabaeva.....	48

циальной помощи в современных условиях: дис. докт. мед. наук М., 2013. 212 с.

7. Дуйко В. В. Результаты и достижения государственной программы по борьбе с лепрой в России за 95 лет // Материалы международной научно-практической конференции по актуальным вопросам лепрологии, посвященной 95-летию противолепрозной службы страны и 70-летию Научно-исследовательского института по изучению лепры. Астрахань, 2018. С. 5-16.

8. Ещанов Т. Б. Специфическая реакция ГЗТ у контактных по лепре в Республике Каракалпакстан // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Каракалпакского лепрозорию. Нукус: Билим, 2004. С. 68-70.

9. Мирзахметов Е. И. Лепра в Казахстане: эпидемиология, клинико-иммунологическая характеристика, совершенствование методов диагностики и терапии: автореф. дис. докт. мед. наук- Алматы, 2006. 49 с.

10. Нажимов Б. Н. Каракалпакскому лепрозорию 70 лет // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Каракалпакского лепрозорию. Нукус: Билим, 2004. С. 1-12.

11. Ещанов Т.Б., Абдиров Ч.А., Ющенко А.А., Урляпова Н.Г Организация и научные основы ликвидации лепры в каракалпакской эндемической зоне – Нукус: Каракалпакстан, 2003. 168 с.

12. Исроилов Р.И., Эшбоев Э.Х., Худойназаров С.К., Клинико-морфологическая характеристика туберкулоидной формы лепры после лечения сульфонными препаратами // Новый день в Медицине-Ташкент, 2022.- №2 (40) С 96-99.

13. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Семенова В.Г., Смолянникова В.А., Нефедова М.А. Рецидив лепры, развившийся после прекращения противолепрозной терапии // Вестник дерматологии и венерологии. М., 2016. №6. С. 66-72.

14. Мухаммадиева К.М., Косимов А.М., Исмагуллоева С.С. Лепра/Хаснсенияз этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Учебное пособие Душанбе, «Русская литература». 2020. 112 стр.

15. Руководство по диагностике, лечению и профилактике лепры. Женева: ВОЗ, 2018. 106 с.

16. Руководство по диагностике, лечению и профилактике лепры. Астрахань: Всемирная организация здравоохранения, 2019. 105 с.

17. Sabirov U.Yu., Eshboyev E.X., Toirov B.A. Vitiligo (etiologiyasi, patogenezi, klinikasi va istiqbolli davosi). T.: Navro'z, 2018. 132 b.

18. Сароянц Л.В., Использование ПЦР в диагностике лепры // Российский аллергологический журнал. 2013. №2, ч.2. С. 259-261.

19. Fayziyev Ya. M. Andijon viloyatidagi moxov (lepra) kasalligining o'choqlari to'g'risida: научное издание / Я. М. Файзиев //Дерматовенерология и эстетическая медицина. – Ташкент, 2009. №3. С.81.

20. Ющенко А.А. К вопросу профилактики лепры при sporadической заболеваемости // Тезисы VIII Всероссийского съезда дерматовенерологов: М., 2001. С.233.

21. Янчевская Е. Ю. Классификация лепры: исторические аспекты, современный подход // Лечебное дело. 2020. №1. С. 6-11.

22. World Health Organization. Global leprosy: situation 2016-2020. 2016. P. 1-20.

### АССОЦИАЦИЯ МУТАЦИИ rs41279104 ГЕНА NOS1 С РАЗВИТИЕМ ПОСЛЕРОДОВОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ

У.А. Ашурова<sup>1</sup>, Д.К. Нажмутдинова<sup>1</sup>, К.Т. Бобоев<sup>2</sup>

1 - Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан

Нами было обследовано 101 женщина, у которых было диагностировано послеродовое атоническое кровотечение различной степени тяжести. Всем женщинам были проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования, также включающие в себя общестандартные методики сбора анамнеза и физикального обследования. Для молекулярно-генетической детекции полиморфизма G-84A в гене NOS1 были использованы препараты геномной ДНК. У женщин с послеродовым атоническим кровотечением, согласно результатам наших исследований, выявлена ассоциация с полиморфизмом G-84A гена NOS1. Аллельные варианты А оказались рисковыми в развитии данной акушерской патологии, особенно у женщин в сроке гестации 37-42 недели.

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

### NOS1 genining rs41279104 mutatsiyasining tug'ruqdan keyingi qon ketish rivojlanishiga assotsiatsiyasi

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

VBiz og'irligi turli darajada bo'lgan tug'ruqdan keyingi atonik qon ketishi tashxisi qo'yilgan 101 ayolni ko'rib chiqdik. Barcha ayollarga klinik-laboratoriya va asbobiy tekshiruvlar, shu jumladan anamnez yig'ish va fizikal tekshiruv standart metodikalari o'tkazildi. NOS1 genidagi G-84A polimorfizmini molekulyar-genetik aniqlash uchun genom DNK preparatlari ishlatildi. Tug'ruqdan keyingi atonik qon ketishi bo'lgan ayollarda, bizning tadqiqotlarimiz natijalariga ko'ra, NOS1 genining G-84A polimorfizmi bilan assotsiatsiya aniqlandi. Allel variantlari A ushbu akusherlik patologiyasining rivojlanishida ayniqsa 37-42 haftalik gestatsiya muddatidagi ayollarda xavfli bo'lib chiqdi.

**Tayanch so'zlar:** tug'ruqdan keyingi qon ketishi, bachadon atoniyasi, miometriya disfunktsiyasi, azot oksidi sintazasi, NOS1 genidagi polimorfizm.

### NOS1 gene polymorphism and risk of postpartum hemorrhage in Uzbek women

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

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 G-84A polymorphism in the NOS1 gene. The results of our research indicate that the G-84A polymorphism of the NOS1 gene 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.

**П**ослеродовое 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 послеродовых кровотечений, 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, приводящих 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 послеродового кровотечения. Многие исследователи продолжают поиски лекарственных средств, используемых для лечения послеродовых кровотечений, 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 действуют как сигнальные молекулы, контролируемые 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 входят ряд ферментов, в том числе супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы. Не всегда является возможным контролировать данные процессы. Состояние, при котором образуется слишком много АФК и/или они неэффективно нейтрализуются, называется оксидативным стрессом. Дисбаланс между избытком АФК и биологической способностью детоксикации реактивных продуктов может сопровождать многие патологические состояния, такие как атеросклероз или диабет, в тоже время, играть существенную роль в предотвращении старения клеток (митогормезиса) [6].

Помимо АФК, высокой химической активностью, из-за наличия неспаренных электронов, характеризуются 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 биологической 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 заболеваний. Дефицит NO является одной из ведущих причин эндотелиальной дисфункции [11]. Это связано с неправильной регуляцией 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, NO играет немаловажную роль в проникновении ионов Ca в гладкую мускулатуру, что также запускает каскад процессов связанных с сокращением/расслаблением гладкомышечных клеток в организме человека. Оксид азота, продуцируемый NO-синтазой, быстро диффундирует в просвет сосудов и в гладкомышечные клетки, активирует растворимую гуанилатциклазу (ГК), взаимодействуя с железом в гем-соединении данного фермента [13]. После активации, растворимая гуанилатциклаза катализирует высвобождение двух фосфатных групп из молекулы гуанозинтрифосфата (ГТФ), что запускает процесс синтеза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [13]. Повышенная концентрация цГМФ в гладкомышечных клетках вызывает релаксацию, за счет уменьшения поступления Ca<sup>2+</sup> в клетку, ускорения секвестрации и ингибирования высвобождения Ca<sup>2+</sup> из саркоплазматического ретикулума [14]. Прекращение передачи сигналов NO происходит за счет деградации цГМФ ферментами – фосфодиэстеразами (ФДЭ) [15,16]. Существуют разные подтипы ФДЭ, и каждый из них селективен в отношении цАМФ (циклического 3',5'-аденозинмонофосфата) – вещества, образующегося в реакции, катализируемой ферментом аденилатциклазой, цГМФ или того и другого одновременно [15,16]. Заметное увеличение ионов Ca<sup>2+</sup>, активирует Ca<sup>2+</sup>-зависимый цитозольный белок, кальмодулин (CaM), который в свою очередь способен связывать одновременно четыре иона Ca<sup>2+</sup> [17]. Образование комплекса Ca<sup>2+</sup>-CaM приводит к активации ключевого фермента, киназы легкой цепи миозина (КЛЦМ), и вызывает немедленное и заметное усиление фосфорилирования регуляторной легкой цепи миозина-20 (MLC20) с последующим образованием поперечных мостиков [18]. Фосфорилирование MLC20 с помощью КЛЦМ является основным фактором, определяющим амплитуду и продолжительность сокращения миометрия [19]. КЛЦМ содержит несколько сайтов-мишеней фосфорилирования для протеинкиназы А, протеинкиназы С и других киназ [20]. Активация КЛЦМ путем транслокации CaM активированной КЛЦМ в сторону сократительного аппарата может быть лимитирующей стадией сокращения [21], определяющей скорость сокращения миометрия.

Миометрий, сокращаясь с увеличением ионов Ca<sup>2+</sup>, расслабляется после серии событий, начиная с диссоциации Ca<sup>2+</sup> от CaM, в свою очередь инактивируя КЛЦМ, что инициируется снижением ионов кальция [21,22]. Реверс пути Ca<sup>2+</sup>-CaM- КЛЦМ следует за закрытием Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа и усилением оттока Ca<sup>2+</sup>.

Фосфорилирование КЛЦМ несколькими киназами снижает ее активность и, таким образом, снижает чувствительность сократительного аппарата [23,24]. Десенсбилизация Ca<sup>2+</sup>, как описано Sanborn et al. [25], действует через сигнальный путь NO-циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Выражаясь кратко, КЛЦМ, стимулируемый цГМФ, удаляет фосфат из миозина, тем самым прекращая сокращение [25]. Немаловажно, торможение расслабления гладкой мускулатуры приведет к усилению сокращений, которое необходимо, когда роды не развиваются или для достижения достаточно сильного сокращения, чтобы предотвратить послеродовое кровотечение.

Таким образом, имеется установленная взаимосвязь патогенетических звеньев воздействия NO на сокращение миометрия 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 оксида синтазы азота, как например NOS1, позволят объяснить естественную уязвимость к возникновению дисбаланса пути NO, что приводит к большему риску развития дисфункции миометрия и более тяжелым последствиям такого патологического состояния, как атония матки.

В настоящее время, число работ посвященных поиску генов-кандидатов, участвующих в процессах развития атонии матки незначительно. В связи с чем, актуальны исследования, направленные на выявление генетических мутаций, которые приводят к атоническим маточным кровотечениям.

**Целью данного исследования** было оценить, связаны ли генетический полиморфизм NOS1 (rs41279104) с дисфункцией миометрия и риском развития атонического ПРК у женщин узбекской этнической группы.

**Материал и методы:** нами было обследовано 101 женщина, у которых было диагностировано послеродовое атоническое кровотечение различной степени тяжести, которые вошли в основную группу. Диагноз атонического ПРК был выставлен согласно критериям национального клинического протокола Республики, Узбекистан «Профилактика и тактика ведения послеродовых акушерских кровотечений» утвержденным 1 марта 2021 года. Согласно протоколу, диагноз ПРК выставляли при: кровопотере  $\geq 500$  мл во время родов через естественные родовые пути; при кровопотере  $\geq 1000$  мл при операции кесарево сечение (КС); а также, любой клинически значимый объем кровопотери (приводящий к гемодинамической нестабильности), возникающий на протяжении 12 недель после рождения плода [26]. Критериями исключения были женщины, у которых ПРК развилось по причине задержки тканей последа или оболочек, травмы родовых путей и нарушения свертывания крови, не связанное 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 исследуемые женщины были узбекской национальности. У всех пациенток брали письменное информированное согласие на участие в исследовании, этическим комитетом при Академии наук Республики Узбекистан.

Всем женщинам были проведены клинико-лабораторные и инструментальные исследования, также включающие в себя общестандартные методики сбора анамнеза и физического обследования.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено на базе отдела молекулярной медицины и клеточных технологий Республиканском научно-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 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 с помощью компьютерной программы «GenePop» (<http://wbiomed.curtin.edu.au/genepop>) и оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты исследования:** в таблице 1 указаны основные клинико-анамнестические показатели обследуемых нами пациенток. Возраст пациенток во всех трех подгруппах не имел значимых различий. При изучении акушерских показателей, то в основной группе женщин, у которых впоследствии развилась послеродовая атония матки, по паритету преобладали повторнородящие 61,4%, нежели первородящие – 38,6% случаев. Такое преобладание возможно связано с тем, что с возрастанием последующего 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-видимому, отягощенная гестация не оказывает столь большого влияния на развитие кровотечения после родов. Что же 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.

В исследуемых нами группах анализ распределения частот генотипов G-84A в гене NOS1 и их соответствие популяционному равновесию Харди-Вайнберга проводилось отдельно по группам соответственно. В исследованных группах пациенток и контроля наблюдаемое распределение частот генотипов по данному полиморфизму не отклонялось от РХВ, т.е. соответствовало рассчитанной ожидаемой величине ( $p > 0.05$ ).

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму G84A гена NOS1 представлено в табл. 2. Так, установлено, что в исследуемой выборке доминантная аллель G встречалась в 77,7% случаев, а рецессивная аллель A – в 22,3% случаев. Мутантный генотип A/A в группе пациентов регистрировался в 4,0% случаев, гетерозиготный генотип G/A в 36,6% случаев, а доминантный генотип G/G в 59,4% случаев, в группе контроля 1,9%, 28,2% и 69,9% случаев соответственно (Табл.2).

Для установления возможных ассоциативных связей между аллельными и генотипическими вариантами полиморфизма G-84A гена NOS1 с развитием атонических послеродовых кровотечений был проведен сравнительный анализ распределения данного маркера в группах больных и контроля. Как видно из таблицы 3 в основной группе и в группах пациенток с ПРК по полиморфизму G-84A гена NOS1 выявлена тенденция к значимому различию в частоте встречаемости аллелей и генотипов от контрольной выборки ( $P < 0.05$ ).

Функционально неблагоприятный аллель A статисти-

Основные клинико-anamnestические характеристики обследованных пациенток

Показатель		Основная группа n=101	Контрольная группа n=103
Возраст, лет (M±SD)		29,3±1,4	25±1,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)		28,5±1,1	30.7±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%)

Таблица 2

Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G-84A в гене NOS1 в группах пациентов и контроля

Num	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 101)	157	77,7	45	22,3	60	59,4	37	36,6	4	4,0
2	Контрольная группа (n = 103)	173	84,0	33	16,0	72	69,9	29	28,2	2	1,9

Таблица 3

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G-84A в гене NOS1 в группах пациентов

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	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

чески не достоверно преобладал у женщин с ПРК по сравнению с контрольной выборкой (22,3% против 16%, соответственно;  $\chi^2=2.6$  и  $p=0.2$ ), а аллель G, наоборот, чаще встречался в группе условно здоровых женщин по сравнению с больными (84% против 77.7%, соответственно;  $\chi^2=2.6$  и  $p=0.2$ ). Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов у носителей аллеля A имеется тенденция на риск развития послеродовых атонических кровотечений у беременных в 1,5 раза выше, чем у женщин, не имеющих его (OR=1.5; 95% CI:0,91 - 2,47).

Дикий генотип G/G определялся с незначительно большей частотой в группе условно-здоровых женщин по сравнению в группе 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). Возможно, данный генотип имеет протективный эффект в отношении развития ПРК у беременных.

Отмечается более высокая частота встречаемости гомозиготного мутантного генотипа A/A у женщин с ПРК по сравнению с контролем – 4.0% и 1.9% соответственно ( $\chi^2=0.7$ ;  $P=0.4$ ). Тенденция к развитию послеродовых атонических кровотечений у женщин-носителей данного генотипа составила в 2,1 раза чаще, чем у носителей других генотипов (OR=2.1; 95% CI 0.39-11.23).

Частота неблагоприятного гетерозиготного G/A генотипа

полиморфизма G-84A гена NOS1 также была недостоверно выше в основной группе женщин с ПРК по сравнению с контрольной выборкой (36,6% против 28,2% соответственно, при  $\chi^2=1.7$ ;  $p=0.2$ ). Риск развития атонии матки у носителей данного генотипа после родов в 1,5 раза выше, по сравнению других генотипических вариантов (OR=1.5; 95% 0.75-2.25).

Для выявления возможной ассоциации полиморфизма G-84A гена NOS1 с развитием атонии матки, нами было проведено сравнение распределения частоты генотипов и аллелей у женщин с разным паритетом. Далее пациентки основной группы были поделены на подгруппы первородящих и повторнородящих, где были выявлены значимые отличия от здоровых женщин.

Не была выявлена значимая ассоциация между полиморфизмом G-84A гена NOS1 и риском развития ПРК. В данной подгруппе, при носительстве вышеуказанных функционально неблагоприятных аллеля A и генотипа A/A, риск развития заболевания по сравнению с контрольной выборкой увеличивается в 1,2 раза (при  $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,6$ ) и в 1,3 раза (при  $\chi^2=0,1$ ;  $p=0,9$ ) соответственно, что оказалось статистически незначимым (Табл.4). Гетерозиготный генотип также не является рисковым фактором, так как увеличение риска отмечалось в 1,3 раза недостоверно больше по сравнению с контролем ( $\chi^2=0,4$ ;  $p=0,6$ ).

У повторнородящих женщин аллель A (Табл.5), оказал-

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G-84A в гене NOS1 у первородящих женщин с группой контроля

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Подгруппа первородящие		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
G	63	80,8	173	84,0	0,4	0,6	0,8	0,41 - 1,57
A	15	19,2	33	16,0	0,4	0,6	1,2	0,64 - 2,45
G/G	25	64,1	72	69,9	0,4	0,6	0,8	0,35 - 1,67
G/A	13	33,3	29	28,2	0,4	0,6	1,3	0,58 - 2,81
A/A	1	2,6	2	1,9	0,1	0,9	1,3	0,12 - 14,97

Таблица 5

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G-84A в гене NOS1 у повторнородящих женщин с группой контроля

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Подгруппа повторнородящие		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
G	94	75,8	173	84,0	3,3	0,1	0,6	0,34 - 1,04
A	30	24,2	33	16,0	3,3	0,1	1,7	0,96 - 2,9
G/G	35	56,5	72	69,9	3,1	0,1	0,6	0,29 - 1,07
G/A	24	38,7	29	28,2	2,0	0,2	1,6	0,83 - 3,13
A/A	3	4,8	2	1,9	1,1	0,3	2,6	0,44 - 14,9

Таблица 6

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G-84A в гене NOS1 в сроке гестации 29-36 недель

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	OR	95%CI
	Подгруппа срок гестации 29-36 недель		Контрольная группа					
	n	%	n	%				
G	55	83,3	173	84,0	0,01	0,9	1,0	0,45 - 2,01
A	11	16,7	33	16,0	0,01	0,9	1,0	0,5 - 2,21
G/G	22	66,7	72	69,9	0,1	0,8	0,9	0,37 - 1,99
G/A	11	33,3	29	28,2	0,3	0,6	1,3	0,55 - 2,96
A/A	0	0	2	1,9	0,65	0,4	-	-

ся ближе к статистически значимой ассоциации с риском развития данной патологии, тем самым увеличивается риск развития атонического маточного кровотечения после родов у рожениц в 2,1 раз больше при носительстве данного неблагоприятного генотипа ( $\chi^2=3,3$ ;  $p=0,1$ ). Монозиготный генотип A/A также оказывает влияние на риск развития ПРК у повторнородящих по сравнению с контролем, что увеличивает риск в 2,6 раз ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,3$ ).

Далее, нами был проведен анализ данных генетического исследования женщин с эпизодом атонического ПРК в зависимости от срока гестации (табл.6). Так, мы провели сравнительный анализ распределения частот и генотипов полиморфизма G-84A генам 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 с неблагоприятными вариантами аллелей

и генотипов полиморфизма G-84A в гене NOS1, что было подтверждено при статистической обработке данных, где не было обнаружено достоверных различий. Данное явление возможно связано с низкой частотой встречаемости данного генотипа среди пациенток с ПРК в данном сроке родоразрешения ( $\chi^2=65$ , OR=0,  $p=0,42$ ). Лишь носительство гетерозиготного генотипа G/A оказывает незначительное влияние на риск развития ПРК, не достоверно увеличивая его на 1,3 раза ( $\chi^2=0,3$ , OR=1,3,  $p=0,6$ , 95% CI 0,35-4,01).

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 [27,28]. На сегодня, как было уже отмечено выше, существует три изоформы NO-синтазы: нейрональная NOS

Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G-84A в гене NOS1 в доношенном сроке гестации 37-42 недели

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	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

(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 [29]. Кроме того, NOS2 и NOS3 обнаружены в тканях репродуктивных органов, таких как гранулёза и тека-клетки, цитоплазма ооцита.

В железистом эпителии, стромальных клеток 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 в непосредственно самой матке [30]. Исследование, проведенное Bansal et al. [31] 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 [32]. 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 Ca [33]. Кальмодулин играет уникальную роль среди Ca-связывающих белков в активации синтеза NO [34, 35], что в свою очередь представляет интерес для большинства исследователей.

Немаловажное значение, также играют 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 [28,36]. Клинических исследований, посвященных взаимосвязи между послеродовым атоническим кровотечением и полиморфизмом G84A гена NOS1, к настоящему времени не проводилось, чем и

обусловлена актуальность настоящего исследования.

Согласно литературным данным, частота встречаемости доминантной аллели G полиморфизма G84A гена NOS1 в общемировой популяции составляет около 88%, в то время как частота рецессивной аллели A – 12% [37]. Однако в европейской популяции это соотношение составляет 80% к 20%, в то время как в африканской и латиноамериканской – 93% к 7% [37]. В нашем исследовании, у женщин контрольной группы, распределение частот аллелей почти соответствовало литературным данным (84% – аллель G, 16% – аллель A). В то время как у женщин с атонией матки после родов частота встречаемости аллели A была достоверно выше (22,3%). Тем самым, при носительстве аллеля A имеется тенденция к риску развития послеродовых атонических кровотечений у беременных 1,5 раза выше, чем у женщин, не имеющих его ( $\chi^2=2,6$ ;  $p=0,2$ ;  $OR=1,5$ ;  $95\% CI:0,91-2,47$ ). При носительстве же гомозиготного мутантного генотипа A/A у рожениц с ПРК, риск развития послеродовых атонических кровотечений у носителей данного генотипа составила в 2,1 раз больше, чем у носителей других генотипов ( $OR=2,1$ ), что оказалось статистически не значимым ( $\chi^2=0,7$ ;  $p=0,4$ ). При детальном изучении выборки пациенток с атонией матки, нами была выявлена интересный факт: у рожениц со сроком гестации 37-42 недели была выявлена обратная тенденция к повышению частоты неблагоприятного генотипа A/A по сравнению с контрольной группой. Так, при носительстве мутантного аллеля A и генотипа A/A у данной подгруппы женщин, риск развития атонии матки после родов увеличивается в 1,7 раз ( $\chi^2=4,2$ ,  $OR=1,7$ ,  $p=0,05$ ) и в 3,2 раза соответственно ( $OR=3,2$ ,  $\chi^2=1,9$ ,  $p=0,2$ ). Хотя в литературе имеются указания на исследование, проведенное Bansal et al. [31], 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 аналогично проведенными исследованиями зарубежных исследований при послеродовой атонии матки, так как нами это исследование проведено впервые.

#### Выводы:

У женщин с послеродовым атоническим кровотечением, согласно результатам наших исследований, выявлена ассоциация с полиморфизмом G-84A гена NOS1. Аллельные варианты A оказались рискованными в развитии данной акушерской патологии, особенно у женщин в сроке гестации 37-42 недели. Данные наших исследований, побуждают в дальнейших поисках генетических полиморфизмов, для прогнозирования риска развития послеродового кровотечения у женщин узбекской этнической принадлежности и разработать соответствующие меры профилактики для снижения материнской смертности и заболеваемости.

Таким образом, стоит обратить внимание на важность отдельных генотипов избранных полиморфизмов генов НО-синтазы, так как они играют немаловажную роль во многих биологических процессах организма. 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.

Авторы заявляют об отсутствии потенциальных и явных конфликтов интересов, связанных с настоящей публикацией.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Making pregnancy safer. Geneva: World Health Organization, 2007 ([https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/newsletter/mps\\_newsletter\\_issue4.pdf](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. [PubMed: 25103301].
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. [PubMed: 31155462].
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. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version]
6. Ristow, M. Unraveling the truth about antioxidants: Mitohormesis explains ros-induced health benefits. *Nat. Med.* 2014, 20, 709–711. [Google Scholar] [CrossRef]
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. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Ganten, D.; Ruckpaul, K. Nitrosative Stress. In *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2005. [Google Scholar] [CrossRef]
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. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
10. Förstermann, U.; Sessa, W.C. Nitric oxide synthases: Regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012, 33, 829–837. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed][Green Version]
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. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
12. Naseem, K.M. The role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *Mol. Asp. Med.* 2005, 26, 33–65. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Ignarro, L.J.; Buga, G.M.; Wood, K.S.; Byrns, R.E.; Chaudhuri, G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987, 84, 9265–9269. [Google Scholar] [CrossRef]
14. Tenopoulou, M.; Doulias, P.T. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res* 2020, 9, 1190. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Ahmed, W.S.; Geethakumari, A.M.; Biswas, K.H. Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomed. Pharmacother.* 2021, 134, 111128. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Calamera, G.; Moltzau, L.R.; Levy, F.O.; Andressen, K.W. Phosphodiesterases and Compartmentation of cAMP and cGMP Signaling in Regulation of Cardiac Contractility in Normal and Failing Hearts. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2145. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
17. Johnson JD, Snyder C, Walsh M, Flynn M. Effects of myosin light chain kinase and peptides on Ca<sup>2+</sup> exchange with the N- and C-terminal Ca<sup>2+</sup> binding sites of calmodulin. *J Biol Chem.* 1996;271:761–7. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.271.2.761>. [PubMed] [Google Scholar]
18. 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. <http://dx.doi.org/10.1002/jmr.551>. [PubMed] [Google Scholar]
19. 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. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00161.2012>. [PubMed] [Google Scholar]
20. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update.* 2010;16:725–44. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmq016>. [PubMed] [Google Scholar]
21. Wray S, Jones K, Kupittayanant S, Li Y, Matthew A, Monir-Bishty E, et al. Calcium signaling and uterine contractility. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10:252–64. [http://dx.doi.org/10.1016/S1071-5576\(03\)00089-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1071-5576(03)00089-3). [PubMed] [Google Scholar]
22. Wray S, Kupittayanant S, Shmygol A, Smith RD, Burdyga T. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp Physiol.* 2001;86:239–46. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1360497>. [PubMed] [Google Scholar]
23. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev.* 1996;76:967–1003. [PubMed] [Google Scholar]
24. Weber LP, Van Lierop JE, Walsh MP. Ca<sup>2+</sup>-independent phosphorylation of myosin in rat caudal artery and chicken gizzard myofilaments. *J Physiol.* 1999;516:805–24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.0805u.x>. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
25. Sanborn BM, Ku CY, Shlykov S, Babich L. Molecular signaling through G-protein-coupled receptors and the control of intracellular calcium in myometrium. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12:479–87. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsg.2005.07.002>. [PubMed] [Google Scholar]
26. Национальный клинический протокол «Профилактика и тактика ведения послеродовых акушерских кровотечений». Ташкент, 2021 г. С. 62.
27. Jansen Labby K, Li H, Roman LJ, Martásek P, Poulos TL, Silverman RB. 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>
28. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010;93:1234–43.
29. Klinger JR, Kadowitz PJ. The nitric oxide pathway in pulmonary vascular disease. *Am J Cardiol* 2017;120:S71–9.
30. Zammiti W, Mtraoui 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.
31. Bansal C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol.* 2001;2(10):907–16.
32. 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>.
33. Danni Zheng, Chunyan Li, Taiwen Wu, et al. Factors associated with spontaneous abortion: a cross-sectional study of Chinese populations. *Reprod Health* 2017;14:33–45.
34. Devendran A, Nampoothiri S, Shewade DG, 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
35. 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>
36. Kalinowski L, Janaszak-Jasiecka A, Siekierzycka A, Bartoszewski 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>.
37. NCBI Gene Database [Electronic resource]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4842> (accessed 10 May 2022).