

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 No 2

<https://gynecology.su>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-4.ru.



Взаимосвязь полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* с риском развития преэклампсии и восприимчивостью к SARS-CoV-2 во время беременности

Р.И. Габидуллина^{1,2}, А.В. Ганеева^{1,3}, П.Л. Капелюшник^{1,2},
Т.Н. Шигабутдинова², Е.В. Валеева¹, А.Ф. Нургатина¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

²ГАЗУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова» г. Казани; Россия, 420103 Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54;

³ГАЗУЗ «Клиника медицинского университета» г. Казани; Россия, 420012 Казань, ул. Толстого, д. 4

Для контактов: Альбина Валерьевна Ганеева, e-mail: a.v.ganeeva@gmail.com

Резюме

Введение. Преэклампсия (ПЭ) – осложнение беременности, в основе которого лежит генерализованная сосудистая дисфункция. Системная эндотелиопатия возникает также на фоне вирусной инфекции, такой как SARS-CoV-2. Известным маркером поражения эндотелия является снижение концентрации оксида азота (NO), продуцируемого эндотелиоцитами. *NOS3* – ген, кодирующий эндотелиальную синтазу оксида азота (англ. endothelial nitric oxide synthase, eNOS), фермент, ответственный за синтез NO.

Цель: исследование ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* с риском развития ПЭ и восприимчивостью к SARS-CoV-2 во время беременности у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан.

Материалы и методы. На базе ГАЗУЗ ГКБ № 7 им. М.Н. Садыкова г. Казани проведено наблюдательное ретроспективное исследование «случай-контроль» с участием 416 женщин. В первую группу вошли 119 пациенток с ПЭ, но без признаков вирусной инфекции. Вторая группа включала 98 беременных со среднетяжелым течением SARS-CoV-2 без гипертензивных расстройств. Контрольную группу составили 199 беременных с нормотензией на протяжении гестации, не имевших признаков вирусной инфекции. Материалом для исследования служила цельная кровь матери. Проводилось генотипирование полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Сравнительная оценка частоты встречаемости генотипов rs1799983 гена *NOS3* продемонстрировала статистическую значимость между группой пациенток с ПЭ и контрольной группой ($p < 0,05$). Носительство аллеля G и генотипа G/G полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* ассоциировано с риском развития ПЭ. Ассоциации между носительством полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* и восприимчивостью к SARS-CoV-2 у беременных найдено не было ($p > 0,05$).

Заключение. Проведенное исследование выявило ассоциацию носительства полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* с риском развития ПЭ у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан, однако не было установлено его взаимосвязи с восприимчивостью к SARS-CoV-2 во время беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, ПЭ, SARS-CoV-2, оксид азота, NO, ген *NOS3*, генетический полиморфизм rs1799983

Для цитирования: Габидуллина Р.И., Ганеева А.В., Капелюшник П.Л., Шигабутдинова Т.Н., Валеева Е.В., Нургатина А.Ф. Взаимосвязь полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* с риском развития преэклампсии и восприимчивостью к SARS-CoV-2 во время беременности. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(2):158–167. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.623>.

Association between *NOS3* gene rs1799983 polymorphism and the risk of developing preeclampsia as well as susceptibility to SARS-CoV-2 infection during pregnancy

Rushania I. Gabidullina^{1,2}, Albina V. Ganeeva^{1,3}, Polina L. Kapelyushnik^{1,2}, Tatiana N. Shigabutdinova², Elena V. Valeeva¹, Aliya F. Nurgatina¹

¹Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
49 Butlerova Str., Kazan 420012, Russia;

²Sadykov City Clinical Hospital No. 7; 54 Marshal Chuikov Str., Kazan 420132, Russia;

³Clinic of Medical University; 4 Tolstoy Str., Kazan 420012, Russia

Corresponding author: Albina V. Ganeeva, e-mail: a.v.ganeeva@gmail.com

Abstract

Introduction. Preeclampsia (PE) is a complication of pregnancy resulting from a generalized vascular dysfunction. Systemic endotheliopathy also emerges due to a viral infection such as caused by SARS-CoV-2. A verified marker of endothelial damage is a decrease in endothelial cell-produced nitric oxide (NO) level. *NOS3* is a gene encoding the enzyme endothelial nitric oxide synthase responsible for NO synthesis.

Aim: to assess an association between rs1799983 single nucleotide polymorphism in *NOS3* gene and the risk of developing PE as well as susceptibility to SARS-CoV-2 infection during pregnancy in women living in the Republic of Tatarstan.

Materials and Methods. A case-control retrospective observational study with 416 women was conducted at the Sadykov City Clinical Hospital No. 7. Patients were divided into the following groups: group 1 – 119 patients with PE, without signs of viral infection; group 2 – 98 pregnant women with moderate SARS-CoV-2 infection without hypertensive disorders. Control group consisted of 199 pregnant women with normotension during gestation period, with no signs of viral infection. Maternal whole blood specimens were analyzed in the study. *NOS3* gene rs1799983 polymorphism was genotyped using real-time polymerase chain reaction.

Results. A comparatively assessed prevalence of *NOS3* gene rs1799983 genotypes demonstrated statistical significance between group of patients with PE and control group ($p < 0.05$). Carriage of the G allele and the G/G genotype in *NOS3* gene rs1799983 polymorphism is associated with risk of developing PE. No association between carriage of *NOS3* gene rs1799983 polymorphism and susceptibility to SARS-CoV-2 infection in pregnant women was observed ($p > 0.05$).

Conclusion. The study revealed the association between the carriage of *NOS3* gene rs1799983 polymorphism and a risk of developing PE but not with SARS-CoV-2 susceptibility during pregnancy in women living in the Republic of Tatarstan.

Keywords: preeclampsia, PE, SARS-CoV-2, nitric oxide, NO, *NOS3* gene, genetic polymorphism rs1799983

For citation: Gabidullina R.I., Ganeeva A.V., Kapelyushnik P.L., Shigabutdinova T.N., Valeeva E.V., Nurgatina A.F. Association between *NOS3* gene rs1799983 polymorphism and the risk of developing preeclampsia as well as susceptibility to SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(2):158–167. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.623>.

Введение / Introduction

Преэклампсия (ПЭ) – жизнеугрожающее осложнение беременности, родов и послеродового периода, в основе развития которого лежит системная эндотелиальная дисфункция. Эндотелий представляет из себя монослой из $(1-6) \times 10^{13}$ клеток, выстилающих кровеносные сосуды и образующий поверхность, оцениваемую в 3000–6000 м². Исходно считалось, что он выполняет исключительно барьерную функцию. Согласно современным представлениям, эндотелий – это

эндокринный орган, продуцирующий вазоактивные медиаторы, цитокины и активные формы кислорода [1]. Доказано, что эндотелий участвует в регуляции многих биологических процессов, включая сосудистый гомеостаз, коагуляцию, фибринолиз, миграцию клеток и воспалительные реакции [2]. Дисфункция эндотелия – это стойкое изменение его активности, т. е. неспособность выполнять заложенные функции [1]. Характерными клиническими проявлениями эндотелиальной дисфункции во время беременности являются, в том числе, артериальная гипертензия (АГ), проте-

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Преэклампсия (ПЭ) – гипертензивное осложнение беременности, относящееся к большим акушерским синдромам. По времени манифестации выделяют раннюю (до 34 недель гестации) и позднюю ПЭ (с 34 недель гестации). В обоих случаях ключевым звеном патогенеза служит системная эндотелиальная дисфункция, схожая с таковой при инфицировании SARS-CoV-2.
- ▶ Женщины, перенесшие ПЭ, в дальнейшем подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных расстройств, терминальной почечной недостаточности, тромбозам, сахарного диабета, которые ассоциированы с повреждением эндотелия, сохраняющимся на протяжении длительного времени после разрешения ПЭ, в том числе пожизненно.
- ▶ Эпидемиологически доказано влияние наследственного фактора на развитие ПЭ. Ген, ответственный за формирование данной патологии, на сегодня не выделен. Однако риск может повышаться при носительстве полиморфных вариантов некоторых генов, в том числе контролирующих функционирование эндотелия.

Что нового дает статья?

- ▶ Выявлена взаимосвязь между носительством полиморфного варианта гена *NOS3* и развитием ПЭ среди женщин, проживающих на территории Республики Татарстан (Россия).
- ▶ На восприимчивость к SARS-CoV-2 в период беременности не влияет носительство полиморфизма rs1799983 гена *NOS3*.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Выявленный генетический маркер потенциально может быть применен в составе комплексных моделей прогнозирования ПЭ, в том числе на прегравидарном этапе.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Preeclampsia (PE) is a hypertensive complication of pregnancy, referred to major obstetric syndromes. According to the timing of manifestation, early (up to 34 weeks of gestation) and late PE (from 34 weeks of gestation) are distinguished. In both cases, the key arm in the underlying pathogenesis is systemic endothelial dysfunction, similar to that developed in SARS-CoV-2 infection.
- ▶ Post-PE women are at risk of developing cardiovascular diseases, cognitive disorders, end-stage renal failure, thromboembolism, and diabetes mellitus, which are also associated with endothelial damage that persists long-term or even life-long after PE resolution.
- ▶ The influence of the hereditary factor on PE development has been proven epidemiologically. The underlying gene has not been yet identified. However, a risk may increase upon carriage of polymorphic variants of some genes, including those controlling endothelium functioning.

What are the new findings?

- ▶ The association between the carriage of a polymorphic variant in *NOS3* gene and PE development among women living in the Republic of Tatarstan (Russia) has been revealed.
- ▶ Susceptibility to SARS-CoV-2 infection during pregnancy is not affected by the carriage of *NOS3* gene rs1799983 polymorphism.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The identified genetic marker could potentially be applied as a part of comprehensive PE prediction models, including the preconception stage.

инурия и отеки [3]. У женщин с ранней манифестацией ПЭ (до 34 недель гестации) эндотелиопатия носит приобретенный характер. К ее развитию в период гестации приводит цепочка событий, следующая за неполной инвазией трофобласта и нарушением процесса ремоделирования сосудов. Системное повреждение эндотелия в данном случае обусловлено воздействием на него антиангиогенных факторов и провоспалительных цитокинов, вырабатываемых поврежденной вследствие мальперфузии плацентой [4]. Поздняя ПЭ, дебютирующая не ранее 34 недель гестации, на сегодня рассматривается как проявление существовавшей ранее эндотелиопатии. Системная сосудистая дисфункция у этой группы пациенток, возможно, имеет врожденный, генетически обусловленный характер. Развивающаяся в ходе гестации ПЭ может стать первой ее клинической манифестацией в жизни женщины, но, как правило, не последней [5]. Известно, что пациентки, перенесшие ПЭ, в отдаленном будущем подвержены риску развития соматической патологии, ассоциированной с системной эндотелиопатией: гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инсульта, сахарного диабета, когнитивных расстройств,

венозных тромбозов [6, 7]. И если в случае ранней ПЭ их развитие можно рассматривать как ее отдаленные последствия, то у женщин с поздней ПЭ в анамнезе это закономерные проявления имевшейся ранее сосудистой дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция, клинически проявляющаяся сочетанием АГ и протеинурии, не является специфичной для беременности; она может возникать у небеременных женщин после вирусной инфекции, такой как SARS-CoV-2 [5]. С самого начала пандемии было признано, что COVID-19 является заболеванием эндотелия. SARS-CoV-2 обладает сродством к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Поскольку ACE2 экспрессируется в эндотелиальных клетках, последние становятся мишенями для SARS-CoV-2, что приводит к иммуноопосредованному повреждению эндотелия и последующей активации системы комплемента. Таким образом, COVID-19 и ПЭ имеют схожие сценарии патогенеза, в основе которых лежит системное повреждение эндотелия [8].

Артериальная гипертензия – ключевое проявление сосудистой дисфункции, возникающее вследствие си-

стемной вазоконстрикции. Регуляция артериального давления (АД) осуществляется в том числе гуморальными факторами. Один из важнейших из них – оксид азота (NO) – бесцветный газ с коротким периодом полураспада. Синтез NO осуществляется из L-аргинина путем присоединения молекулярного кислорода [9]. В норме эндотелий осуществляет непрерывное его высвобождение, что обеспечивает контроль тонуса сосудов за счет вазодилатирующего действия NO. Кроме того, он препятствует адгезии клеток крови к эндотелию и обладает антипролиферативным эффектом. NO во многом определяет гомеостаз клетки, регулируя многие физиологические процессы, включая компенсаторно-адаптивную реакцию на негативные воздействия и апоптоз. При беременности известна роль NO в обеспечении нормальной плацентации, оптимальной дифференцировки и инвазии клеток трофобласта. Дисфункция эндотелия при ПЭ, с одной стороны, приводит к снижению биодоступности NO, что, наряду с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы ведет к повышению резистентности периферических сосудов. Кроме того, под воздействием оксидативного стресса нарушается непосредственно продукция NO вследствие угнетения фермента NO-синтазы (англ. nitric oxide synthase, NOS) [10]. На фоне ПЭ происходит как снижение продукции NO, так и его биодоступности, что ведет к увеличению резистентности сосудов и, как следствие, АГ [11].

На сегодня доказано наличие взаимосвязи rs1799983 гена *NOS3* с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда), а также ишемического инсульта, болезни Альцгеймера и злокачественных новообразований [12–15]. Интерес представляет изучение генетической предрасположенности к дисфункции эндотелия у беременных с ПЭ и у беременных с коронавирусной инфекцией.

Цель: исследование ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* с риском развития ПЭ и восприимчивостью к SARS-CoV-2 во время беременности у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

На базе ГАУЗ ГКБ № 7 им. М.Н. Садыкова г. Казани проведено наблюдательное ретроспективное исследование «случай-контроль». Обследовано 416 беременных, проживающих на территории Республики Татарстан.

Первую группу исследования составили 119 беременных с подтвержденным диагнозом ПЭ, не имевших признаков вирусной инфекции. Вторая группа включала 98 беременных со среднетяжелым течени-

ем SARS-CoV-2 без АГ. В контрольную группу вошли 199 женщин без признаков вирусной инфекции, не имевших гипертензивных расстройств ни в ходе беременности, ни в анамнезе.

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения в первую группу: возраст до 40 лет включительно; одноплодная беременность; проживание на территории Республики Татарстан; принадлежность к европеоидной или монголоидной расе; подписанное добровольное информированное согласие на участие.

Критерии исключения из первой группы: перенесенная во время текущей беременности инфекция SARS-CoV-2; отказ от участия в исследовании.

Критерии включения во вторую группу: положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2; возраст до 40 лет включительно; одноплодная беременность; проживание на территории Республики Татарстан; принадлежность к европеоидной или монголоидной расе; подписанное добровольное информированное согласие на участие.

Критерии исключения из второй группы: наличие артериальной гипертензии; положительный ПЦР-тест на грипп (микст-инфекция); отказ от участия в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу: возраст до 40 лет включительно; одноплодная беременность; доношенный срок беременности; проживание на территории Республики Татарстан; принадлежность к европеоидной или монголоидной расе; подписанное письменное информированное согласие.

Критерии исключения из контрольной группы: перенесенная во время текущей беременности инфекция SARS-CoV-2; наличие задержки роста плода; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; антенатальная гибель плода; преждевременный разрыв плодных оболочек; привычное невынашивание беременности в анамнезе; отказ от участия в исследовании.

Методы исследования / Study methods

Молекулярно-генетический анализ был выполнен в Центральной Научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Выделение ДНК проводилось из цельной венозной крови, набранной в пробирки с антикоагулянтом – хелатирующим агентом этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА). Экстракцию ДНК осуществляли с применением наборов «ДНК-сорб-В» (Амплисенс, Россия), после чего методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени производилось генотипирование полиморфизма rs1799983 гена *NOS3*. На этом этапе нами были использованы реактивы отечественной компании «Синтол» (Россия).

Наличие взаимосвязи между носительством указанного полиморфизма с развитием ПЭ, а также с вос-

приимчивостью к SARS-CoV-2 оценивали с применением различных моделей наследования: доминантной, рецессивной, мультипликативной, аддитивной и общей. Перед проведением сравнительного анализа выборка оценивалась на соответствие равновесию Харди–Вайнберга.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с применением программных продуктов Statistica (StatSoft Inc., США). Статическая значимость различий распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 1799983 гена *NOS3* между группами устанавливалась с применением критерия χ^2 . Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Влияние выявленных изменений на вероятность возникновения ПЭ определялась с помощью отношения шансов (ОШ).

Результаты / Results

Группы исследования оказались сопоставимы по возрасту и паритету участниц. Так, средний возраст пациенток с ПЭ составил $29,0 \pm 5,3$ лет, беременных с SARS-CoV-2 – $28,78 \pm 5,58$ лет, в контрольной груп-

пе – $30,0 \pm 5,2$ лет ($p > 0,05$). Доля первородящих среди участниц с ПЭ составила 43,7 %, среди пораженных SARS-CoV-2 – 42,9 %, в группе контроля – 35,2 % ($p > 0,05$), доля повторнородящих – 56,3, 57,1 и 64,8 % соответственно ($p > 0,05$). Структура экстрагенитальной патологии среди обследованных женщин приведена в таблице 1.

Сравнение частоты экстрагенитальной патологии и осложнений беременности производилось между группами сравнения и контролем. Исходя из представленных данных, пациентки с ПЭ чаще страдали ожирением, гестационным сахарным диабетом и анемией, чем участницы из контрольной группы ($p < 0,05$); частота встречаемости угрожающего выкидыша, рвоты беременных была также выше ($p < 0,05$). У пациенток с коронавирусной инфекцией чаще, чем в контрольной группе, выявляли инфекции мочевыводящих путей при беременности ($p < 0,05$).

Результаты проверки распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* не выявили отклонений от равновесия по Харди–Вайнбергу. Число пациенток, гомозиготных по аллелю G (G/G), гетерозиготных (G/T) и гомозиготных по аллелю T (TT) генотипов rs1799983 в группе беременных с ПЭ со-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the examined women.

Параметр Parameter	Группа / Group			p ₁	p ₂
	Первая Group 1 n = 119 n (%)	Вторая Group 2 n = 98 n (%)	Контрольная Control group n = 199 n (%)		
Экстрагенитальная патология / Extragenital pathology					
Ожирение / Obesity	13 (0,1)	3 (0,03)	3 (0,015)	< 0,001	0,371
Хроническая болезнь почек Chronic kidney disease	7 (0,058)	1 (0,01)	4 (0,02)	0,063	0,534
Варикозная болезнь нижних конечностей Lower extremity varicose vein disease	9 (0,075)	2 (0,02)	12 (0,06)	0,595	0,128
Заболевания щитовидной железы Thyroid diseases	3 (0,025)	0 (0)	7 (0,035)	0,623	0,061
Анемия / Anemia	47 (0,4)	9 (0,09)	37 (0,19)	< 0,001	0,053
Осложнения беременности / Pregnancy complications					
Гестационный сахарный диабет Gestational diabetes mellitus	23 (0,19)	8 (0,08)	11 (0,06)	< 0,001	0,530
Угрожающий выкидыш / Threatened abortion	28 (0,24)	13 (0,13)	17 (0,09)	< 0,001	0,205
Рвота беременных / Vomiting of pregnancy	30 (0,25)	13 (0,13)	23 (0,12)	0,001	0,8
Инфекция мочевыводящих путей Urinary tract infection	9 (0,08)	15 (0,15)	9 (0,04)	0,11	0,003
Неспецифический вагинит / Nonspecific vaginitis	29 (0,24)	12 (0,12)	37 (0,19)	0,22	0,22
Внутрипеченочный холестаз беременных Intrahepatic cholestasis of pregnancy	1 (0,01)	0 (0)	0 (0)	0,2	1,00

Примечание: p₁ – значимость различий между первой группой и контрольной; p₂ – значимость различий между второй группой и контрольной; выделены значимые различия.

Note: p₁ – significance of differences between group 1 and control group; p₂ – significance of differences between group 2 and control group; significant differences are highlighted in bold.

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* среди обследованных женщин.

Table 2. Prevalence of genotypes of *NOS3* gene rs1799983 polymorphism among the examined women.

Генотип Genotype	Первая группа Group 1 n = 119 n (%)	Вторая группа Group 2 n = 98 n (%)	Контрольная группа Control group n = 199 n (%)
Генотип G/G / Genotype G/G	85 (0,714)	63 (0,643)	118 (0,593)
Генотип G/T / Genotype G/T	30 (0,252)	35 (0,357)	72 (0,362)
Генотип T/T / Genotype T/T	4 (0,034)	0 (0)	9 (0,045)
χ^2 ; p	0,21; 0,64	1,37; 0,24	0,09; 0,77

ставило 71,4, 25,2 и 3,4 %, в группе с коронавирусом – 64,3, 35,7 и 0,0 %, в контрольной группе – 59,3, 36,2 и 4,5 % соответственно (табл. 2). Для сравнения: в мировой популяции распространенность генотипа G/G достигает 69,4 %, G/T – 26,0 %, T/T – 4,6 % [19], что сопоставимо с полученными нами результатами.

Носительство мутантного аллеля G у женщин значительно повышало риск развития ПЭ (ОШ = 1,01–2,34; $\chi^2 = 4,09$; p = 0,04), в то время как носительство аллеля T снижало. Гомозиготный генотип GG был ассоциирован с повышением риска ПЭ (ОШ = 1,05–2,80; $\chi^2 = 4,08$; p = 0,04) (табл. 3).

Таким образом, исследование полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* продемонстрировало статистическую значимость между группами обследованных для рецессивной, аддитивной и мультипликативной моделей наследования (p < 0,05). Согласно полученным результатам, носительство аллеля G и генотипа G/G полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* ассоциировано с риском развития ПЭ.

Анализ аллелей и генотипов беременных с коронавирусной инфекцией, напротив, не выявил значимых различий с контрольной группой ни для одной модели наследования (p > 0,05), что свидетельствует об от-

сутствии влияния изучаемого полиморфизма на восприимчивость к SARS-CoV-2 во время беременности (табл. 4). Носительство аллеля G и генотипа G/G полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* не повышает риска коронавирусной инфекции, во всяком случае средне-тяжелого течения.

Таким образом, выявлено наличие взаимосвязи носительства полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* с риском развития ПЭ, но не с восприимчивостью к SARS-CoV-2 в период гестации.

Обсуждение / Discussion

Преэклампсия – осложнение беременности, связанное с высоким риском неблагоприятных исходов для матери и плода. Сосудистая дисфункция, лежащая в основе ее патогенеза, приводит к развитию материнского синдрома – клиническим проявлениям ПЭ [16, 17]. Сходные повреждения эндотелия наблюдаются и при SARS-CoV-2, что определяет течение COVID-19 и его отдаленные последствия [18]. Важнейшим фактором его функциональной целостности является NO, вырабатываемый в клетках эндотелия ферментом эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS).

Таблица 3. Сравнительный анализ генотипов rs1799983 гена *NOS3* у беременных с преэклампсией и в группе контроля.

Table 3. Comparative analysis of *NOS3* gene rs1799983 genotypes in pregnant women with preeclampsia and in control group.

Генотип Genotype	Первая группа Group 1 n (%)	Контрольная группа Control group n (%)	χ^2	p	ОШ / OR
Рецессивная модель наследования / Recessive inheritance model					
Генотип G/G / Genotype G/G	85 (0,714)	118 (0,593)	4,75	0,03	1,05–2,80
Генотип G/T+T/T / Genotype G/T+T/T	34 (0,286)	81 (0,407)			0,36–0,95
Аддитивная модель наследования / Additive inheritance model					
Генотип G/G / Genotype G/G	85 (0,714)	118 (0,593)	4,08	0,04	1,05–2,80
Генотип G/T / Genotype G/T	30 (0,252)	72 (0,362)			0,36–0,98
Генотип T/T / Genotype T/T	4 (0,034)	9 (0,045)			0,22–2,44
Мультипликативная модель наследования / Multiplicative inheritance model					
Аллель G / Allele G	200 (0,84)	308 (0,774)	4,09	0,04	1,01–2,34
Аллель T / Allele T	38 (0,16)	90 (0,226)			0,43–0,99

Примечание: ОШ – отношение шансов.

Note: OR – odds ratio.

Таблица 4. Сравнительный анализ генотипов rs1799983 гена *NOS3* у беременных с SARS-CoV-2 и в группе контроля.Table 4. Comparative analysis of *NOS3* gene rs1799983 genotypes in pregnant women with SARS-CoV-2 infection and in control group.

Генотип Genotype	Вторая группа Group 2 n (%)	Контрольная группа Control group n (%)	χ^2	p	ОШ / OR
Доминантная модель наследования / Dominant inheritance model					
Генотип G/G+G/T / Genotype G/G+G/T	98 (1)	190 (0,955)	1,79	0,18	0,22–67,38
Генотип T/T / Genotype T/T	0 (0)	9 (0,045)			0,01–4,57
Рецессивная модель наследования / Recessive inheritance model					
Генотип G/G / Genotype G/G	63 (0,643)	118 (0,593)	0,20	0,66	0,57–2,41
Генотип G/T+T/T / Genotype G/T+T/T	35 (0,357)	81 (0,407)			0,41–1,74
Аддитивная модель наследования / Additive inheritance model					
Генотип G/G / Genotype G/G	63 (0,643)	118 (0,593)	0,70	0,40	0,57–2,41
Генотип G/T / Genotype G/T	35 (0,357)	72 (0,362)			0,50–2,11
Генотип T/T / Genotype T/T	0 (0)	9 (0,045)			0,01–4,57
Общая модель наследования / General inheritance model					
Генотип G/G / Genotype G/G	63 (0,643)	118 (0,593)	1,80	0,41	0,57–2,41
Генотип G/T / Genotype G/T	35 (0,357)	72 (0,362)			0,50–2,11
Генотип T/T / Genotype T/T	0 (0)	9 (0,045)			0,01–4,57
Мультипликативная модель наследования / Multiplicative inheritance model					
Аллель G / Allele G	161 (0,821)	308 (0,774)	0,65	0,42	0,69–2,42
Аллель T / Allele T	35 (0,179)	90 (0,226)			0,41–1,44

Примечание: ОШ – отношение шансов.

Note: OR – odds ratio.

Ген *NOS3*, кодирующий eNOS, представляет собой интересную кандидатуру на роль фактора, влияющего на развитие ПЭ. Он расположен на длинном плече 7-й хромосомы в позиции 7q36.1, включает в себя 26 экзонов и обладает высокой полиморфностью. Известно, что полиморфизмы rs1799983, rs2070744, rs3918226, а также полиморфизм в интроне 4 VNTR (англ. variable number tandem repeat; полиморфизм переменного числа tandemных повторов) оказывают влияние на экспрессию и активность фермента eNOS. Однонуклеотидный полиморфизм rs1799983 (G894T, Glu298Asp) характеризуется заменой гуанина на тиамин в положении 894 гена *NOS3*. Как следствие, происходит преобразование структурных и функциональных свойств белка в результате замещения глутамина на аспарат в позиции 298. Среди возможных генотипов: G/G, G/T, T/T. В экспериментах *in vitro* было обнаружено снижение активности фермента eNOS и продукции NO в клетках, несущих данный полиморфизм [19]. По результатам нашего исследования, носительство полиморфизма rs1799983 *NOS3* ассоциировано с риском ПЭ во время беременности, что не противоречит данным литературных источников. В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа 35 исследований «случай–контроль» (n = 10055), которые также продемонстрировали взаимосвязь полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* с возникновением ПЭ. При стратификации риска по этническому признаку более

высокая предрасположенность к данному осложнению гестации была обнаружена у представительниц европеоидной расы в сравнении с женщинами негроидной и монголоидной рас [20]. Метаанализ E. Tesfa с соавт., датированный 2023 г., включивший 47 исследований (n = 13795), также подтвердил, что наличие полиморфизма rs1799983 у женщин увеличивает риск развития ПЭ при беременности [21].

Генотипирование rs1799983 и других полиморфных вариантов *NOS3* у 457 представительниц российской популяции проводилось Е.А. Рокотьянской с соавт. (2020 г.). Оно показало, что совокупность аллелей изучаемого полиморфизма и *NOS3* T(-786)C чаще встречается у беременных с ПЭ (в том числе на фоне хронической АГ) в сравнении с пациентками с нормотензией (p < 0,05) [22]. Наличие взаимосвязи rs1799983 гена *NOS3* с развитием ПЭ также выявили исследования, проведенные в Иране (n = 300; p < 0,05) и Пакистане (n = 600; p < 0,05). Напротив, в популяции беременных Тайваня связи между носительством данного полиморфизма и ПЭ найдено не было (n = 259; p > 0,05) [23–25].

Схожесть изменений в сосудистой стенке при ПЭ и COVID-19 подтолкнули к гипотезе о возможном влиянии полиморфизма rs1799983 гена *NOS3* на восприимчивость к SARS-CoV-2. Она была выявлена в исследовании N. Şenkal с соавт., проведенном на небеременных пациентах в Турции (n = 384). Согласно его резуль-

татам, при наличии данного полиморфизма имелся повышенный риск развития COVID-19 [26]. Однако, по полученным нами данным, взаимосвязь исследуемого полиморфизма с восприимчивостью к SARS-CoV-2 во время беременности не была подтверждена. Возможно, это связано с гендерными различиями между участниками приведенных исследований. Известно, что предрасположенность к SARS-CoV-2 у мужчин выше, чем у женщин, и если N. Şenkal с соавт. обследовали пациентов обоих полов, то наша выборка была представлена лишь женщинами. Кроме того, расовый состав Турции отличается от такового в Республике Татарстан, что подразумевает генетические вариации между населением. Так или иначе, влияние генетического фактора на восприимчивость к SARS-CoV-2 неоспоримо. Генотипирование 33923 пациентов с COVID-19 позволило идентифицировать 10 полиморфизмов и 21 мутацию в гене ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), а также 13 полиморфизмов и 12 мутаций в гене трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа (англ. transmembrane serine protease type 2, TMPRSS2), предрасполагающей к COVID-19, а также влияющей на остроту проявлений заболевания и его исходы [27]. Кроме того, на восприимчивость к SARS-CoV-2, безусловно, влияют и негенетические факторы, как, например, возраст, полиморбидность, социальная принадлежность и пр.

Роль генетического фактора в развитии ПЭ также не вызывает сомнений. Эпидемиологически доказано, что отягощенный семейный анамнез по данной патологии повышает риск ее возникновения у родственников первой линии родства в 5 раз, у родственника второй линии родства – в 2 раза. Проведение полногеномных ассоциативных исследований пока не позволило обнаружить ген, ответственный за развитие ПЭ. Однако известно более 100 полиморфных вариантов генов, носительство которых предрасполагает к гипертензивным расстройствам при беременности [8]. Сами по себе они не являются прямым и неизбежным фактором возникновения патологии, однако они могут модулировать риск ее развития в зависимости от действия экзогенных факторов. Тем не менее молекулярно-генетические исследования открывают новые возможности для раннего прогнозирования ПЭ, в том числе на этапе планирования беременности. Необходимы дальнейшие изыскания, направленные на поиск генов-кандидатов, связанных с развитием ПЭ, для включения их в алгоритмы ее персонифицированной предикции и ранней диагностики.

Ограничения исследования / Study limitations

К ограничениям проведенного нами исследования следует отнести объем выборки, возможные неточности анамнестических данных, представленных пациентами, а также высокую этническую разнородность населения, проживающего на территории Республики Татарстан, что могло отразиться при обобщении результатов генотипирования.

Ограничения исследования / Study limitations

К ограничениям проведенного нами исследования следует отнести объем выборки, возможные неточности анамнестических данных, представленных пациентами, а также высокую этническую разнородность населения, проживающего на территории Республики Татарстан, что могло отразиться при обобщении результатов генотипирования.

Заключение / Conclusion

Проведенное исследование выявило ассоциацию носительства полиморфизма rs1799983 гена *eNOS* с риском развития ПЭ у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан, однако не было найдено его взаимосвязи с восприимчивостью к SARS-CoV-2 во время беременности.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 24.03.2025. В доработанном виде: 02.04.2025. Принята к печати: 08.04.2025. Опубликована: 30.04.2025.	Received: 24.03.2025. Revision received: 02.04.2025. Accepted: 08.04.2025. Published: 30.04.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследование проводилось в соответствии с принципами конфиденциальности и постулатами Хельсинкской декларации с одобрения локального этического комитета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России протокол № 8 от 18.10.2022.	The study was conducted in accordance with the principles of confidentiality and the ethical principles of the Declaration of Helsinki, approved by the Local Ethics Committee of the Kazan State Medical University Protocol No. 8 dated of 18.10.2022.

Раскрытие данных	Data sharing
Протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа будут доступны по методологически обоснованному запросу. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик a.v.ganeeva@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Study protocol, statistical analysis plan, analytic code will be available at methodologically sound request. Requests should be sent to the mailbox a.v.ganeeva@gmail.com. In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2022;21(2):4–15. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15>.
2. Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D. et al. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells*. 2021;10(11):3055. <https://doi.org/10.3390/cells10113055>.
3. Kornacki J., Gutaj P., Kalantarova A. et al. Endothelial dysfunction in pregnancy complications. *Biomedicines*. 2021;9(12):1756. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121756>.
4. Parks W.T., Catov J.M. The placenta as a window to maternal vascular health. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):17–28. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.001>.
5. Erez O., Romero R., Chaemsaitong P. et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S786–S803. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>.
6. Choi E.-S., Jung Y.M., Kim D. et al. Long-term cardiovascular outcome in women with preeclampsia in Korea: a large population-based cohort study and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):7480. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57858-6>.
7. Wieteska M., Maj D., Gorecka A. et al. Preeclampsia – long-term effects on mother and child. *J Educ Health Sport*. 2021;11(8):261–7. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.08.027>.
8. Celewicz A., Celewicz M., Michalczyk M. et al. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes. *Ann Med*. 2023;55(1):2197289. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2197289>.
9. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015;14(4):35–41.
10. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(1):34–41. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41>.
11. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;15:1238. <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>.
12. Shi J., Liu S., Guo Y. et al. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):385. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02192-2>.
13. Tualeka A.R., Jalaludin J., Gasana J. et al. Association between eNOS rs1799983 (894G>T) polymorphism with cancer and stroke risk: a meta-analysis. *F1000 Research*. 2024;12:1467. <https://doi.org/10.12688/f1000research.134992.3>.
14. Boronat M., Tugores A., Saavedra P. et al. NOS3 rs1799983 and rs2070744 polymorphisms and their association with advanced chronic kidney disease and coronary heart disease in Canarian population with type 2 diabetes. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(4):440–8. <https://doi.org/10.4183/aeb.2021.440>.
15. Istikrar M.H., Al-Khafaji A.S., Fadhel M.L. et al. Involvement of total antioxidant activity and eNOS gene rs1799983/rs2070744 polymorphisms in breast carcinogenesis. *Iraqi Journal of Science*. 2024;65(3):1297–309.
16. Qu H., Khalil R.A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):661–81. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00202.2020>.
17. Sandvik M.K., Leirgul E., Nygard O. et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):569.e1–569.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.024>.
18. Lui K.O., Ma Zh., Dimmeler S. SARS-CoV-2 induced vascular endothelial dysfunction: direct or indirect effects? *Cardiovasc Res*. 2024;120(1):34–43. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad191>.
19. Дунай В.А., Глинская Н.А., Жук О.Н. и др. Полиморфизм гена NOS3 эндотелиальной (eNOS) синтазы оксида азота как предиктор формирования сосудистых патологий. *Вестник Полесского государственного университета. Серия природоведческих наук*. 2024;(1):56–65.
20. Abbasi H., Dastgheib S.A., Hadadan A. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase 894G>T polymorphism with preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis based on 35 studies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021;40(5):455–70. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1710880>.
21. Tesfa E., Munshea A., Nibret E., Gizaw S.T. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants in pre-eclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2290918. <https://doi.org/10.1080/1080/14767058.2023.2290918>.
22. Рокотанская Е.А., Панова И.А., Малышкина А.И. и др. Технологии прогнозирования преэклампсии. *Современные технологии медицины*. 2021;12(5):78–84. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.09>.
23. Yang M.-L., Chang F.-M., Wu M.-H. et al. Association studies of vasoactive genes and preeclampsia in Taiwan. *Placenta*. 2025;161:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2025.01.005>.
24. Shaheen G., Jahan S., Bibi N. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants with preeclampsia. *Reprod Health*. 2021;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01213-9>.
25. Karimian M., Yaqubi S., Karimian Z. The eNOS-G894T genetic polymorphism and risk of preeclampsia: a case-control study, an updated meta-analysis, and a bioinformatic assay. *Cytokine*. 2023;169:156283. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2023.156283>.
26. Şenkal N., Oyaci Y., Cebeci T. et al. Associating eNOS gene variants with COVID-19 susceptibility in the Turkish population. *İst Tıp Fak Derg*. 2023;86(1):1–6. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.1211888>.
27. SeyedAlinaghi S., Mehrtak M., MohsseniPour M. et al. Genetic susceptibility of COVID-19: a systematic review of current evidence. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):46. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00516-8>.

References:

1. Vlasova T.I., Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction as the typical pathological state. [Disfunktsiya endotelii kak tipovoe patologicheskoe sostoyaniye]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2022;21(2):4–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15>.
2. Opichka M.A., Rappelt M.W., Gutterman D.D. et al. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells*. 2021;10(11):3055. <https://doi.org/10.3390/cells10113055>.
3. Kornacki J., Gutaj P., Kalantarova A. et al. Endothelial dysfunction in pregnancy complications. *Biomedicine*. 2021;9(12):1756. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9121756>.
4. Parks W.T., Catov J.M. The placenta as a window to maternal vascular health. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):17–28. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.10.001>.
5. Erez O., Romero R., Chamsaithong P. et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S786–S803. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.12.001>.
6. Choi E.-S., Jung Y.M., Kim D. et al. Long-term cardiovascular outcome in women with preeclampsia in Korea: a large population-based cohort study and meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):7480. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57858-6>.
7. Wieteska M., Maj D., Gorecka A. et al. Preeclampsia – long-term effects on mother and child. *J Educ Health Sport*. 2021;11(8):261–7. <https://doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.08.027>.
8. Celewicz A., Celewicz M., Michalczyk M. et al. SARS CoV-2 infection as a risk factor of preeclampsia and pre-term birth. An interplay between viral infection, pregnancy-specific immune shift and endothelial dysfunction may lead to negative pregnancy outcomes. *Ann Med*. 2023;55(1):2197289. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2197289>.
9. Pozhilova E.V., Novikov V.E. Physiological and pathological value of cellular synthase of nitrogen oxide and endogenous nitrogen oxide. [Sintaza oksida azota i endogennyy oksid azota v fiziologii i patologii kletki]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. 2015;14(4):35–41. (In Russ.).
10. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E. et al. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. [Markery endotelial'noj disfunkcii: patogeneticheskaya rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury)]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019;64(1):34–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41>.
11. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;15:1238. <https://doi.org/10.1136/bmj.12381>.
12. Shi J., Liu S., Guo Y. et al. Association between eNOS rs1799983 polymorphism and hypertension: a meta-analysis involving 14,185 cases and 13,407 controls. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):385. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02192-2>.
13. Tualeka A.R., Jalaludin J., Gasana J. et al. Association between eNOS rs1799983 (894G>T) polymorphism with cancer and stroke risk: a meta-analysis. *F1000 Research*. 2024;12:1467. <https://doi.org/10.12688/f1000research.134992.3>.
14. Boronati M., Tugores A., Saavedra P. et al. NOS3 rs1799983 and rs2070744 polymorphisms and their association with advanced chronic kidney disease and coronary heart disease in Canarian population with type 2 diabetes. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021;17(4):440–8. <https://doi.org/10.4183/aeb.2021.440>.
15. Istikrar M.H., Al-Khafaji A.S., Fadhel M.L. et al. Involvement of total antioxidant activity and eNOS gene rs1799983/rs2070744 polymorphisms in breast carcinogenesis. *Iraqi Journal of Science*. 2024;65(3):1297–309.
16. Qu H., Khalil R.A. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(3):661–81. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00202.2020>.
17. Sandvik M.K., Leirgull E., Nygard O. et al. Preeclampsia in healthy women and endothelial dysfunction 10 years later. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):569.e1–569.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.07.024>.
18. Lui K.O., Ma Zh., Dimmeler S. SARS-CoV-2 induced vascular endothelial dysfunction: direct or indirect effects? *Cardiovasc Res*. 2024;120(1):34–43. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad191>.
19. Dunay V.A., Glinskaya N.A., Zhuk O.N. et al. Polymorphism of the NOS3 gene of endothelial (eNOS) nitric oxide synthase as a predictor of the formation of vascular pathologies. [Polimorfizm gena NOS3 endotelial'noj (enos) sintazy oksida azota kak prediktor formirovaniya sosudistyh patologij]. *Vestnik Poleskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya prirodovedcheskih nauk*. 2024;(1):56–65. (In Russ.).
20. Abbasi H., Dastgheib S.A., Hadadan A. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase 894G>T polymorphism with preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis based on 35 studies. *Fetal Pediatr Pathol*. 2021;40(5):455–70. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1710880>.
21. Tesfa E., Munsha A., Nibret E., Gizaw S.T. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants in pre-eclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(2):2290918. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2290918>.
22. Rokotyanskaya E.A., Panova I.A., Malysheva A.I. et al. Technologies for prediction of preeclampsia. [Tekhnologii prognozirovaniya preeklampsii]. *Sovremennye tekhnologii mediciny*. 2021;12(5):78–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.09>.
23. Yang M.-L., Chang F.-M., Wu M.-H. et al. Association studies of vasoactive genes and preeclampsia in Taiwan. *Placenta*. 2025;161:14–22. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2025.01.005>.
24. Shaheen G., Jahan S., Bibi N. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants with preeclampsia. *Reprod Health*. 2021;18(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01213-9>.
25. Karimian M., Yaqubi S., Karimian Z. The eNOS-G894T genetic polymorphism and risk of preeclampsia: a case-control study, an updated meta-analysis, and a bioinformatic assay. *Cytokine*. 2023;169:156283. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156283>.
26. Şenkal N., Oyacı Y., Cebeci T. et al. Associating eNOS gene variants with COVID-19 susceptibility in the Turkish population. *İst Tıp Fak Derg*. 2023;86(1):1–6. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.1211888>.
27. SeyedAlinaghi S., Mehrtak M., MohsseniPour M. et al. Genetic susceptibility of COVID-19: a systematic review of current evidence. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):46. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00516-8>.

Сведения об авторах / About the authors:

Габидуллина Рушанья Исмагиловна, д.м.н., проф. / **Rushania I. Gabidullina**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7567-6043>. Scopus Author ID: 57215670415. WoS ResearcherID: GNN-0068-2022. eLibrary SPIN-code: 3091-2151.

Ганеева Альбина Валерьевна, к.м.н. / **Albina V. Ganeeva**, MD, PhD. E-mail: a.v.ganeeva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1971-9141>. Scopus Author ID: 57370688600. WoS ResearcherID: GNP-3961-2022. eLibrary SPIN-code: 4106-9047.

Капелюшник Полина Леонидовна / **Polina L. Kapelyushnik**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1884-8248>. WoS ResearcherID: GNP-4642-2022. eLibrary SPIN-code: 7574-5264.

Шигабутдинова Татьяна Николаевна, к.м.н. / **Tatiana N. Shigabutdinova**, MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2620-1313>. eLibrary SPIN-code: 4058-9548.

Валеева Елена Валерьевна, к.б.н. / **Elena V. Valeeva**, MD, PhD in Biology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7080-3878>. Scopus Author ID 57195580617. WoS ResearcherID: W-8036-2019. eLibrary SPIN-code: 4670-8980.

Нургатина Алия Фаритовна / **Aliya F. Nurgatina**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8458-2368>.