

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ COL3A1 И NOS3 В ФОРМИРОВАНИИ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С НЕКОРРИГИРОВАННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Тоджиева Нигина Искандаровна

ассистент кафедры Акушерства и гинекологии №1 СамГМУ, Самарканд, Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.22683825>

Qabul qilindi: 1-sentabr 2026-yil • Ma'qullandi: 9-sentabr 2026-yil • Nashr qilindi: 10-sentabr 2026-yil

Аннотация.

В статье рассмотрены современные представления о возможной роли генетических вариантов COL3A1 и NOS3 в формировании осложнений беременности у женщин с врожденными пороками сердца. Особое внимание уделено влиянию эндотелиальной дисфункции, нарушений синтеза оксида азота и изменений структуры соединительной ткани на течение беременности. Показано, что полиморфизмы NOS3 G894T и T-786C в ряде исследований связаны с повышенным риском преэклампсии, однако результаты отдельных работ остаются неоднородными. COL3A1 имеет значение для формирования соединительнотканного каркаса сосудистой стенки и рассматривается как один из генов, ассоциированных с определенными формами врожденной сердечно-сосудистой патологии. Вместе с тем прямые доказательства влияния отдельных полиморфизмов COL3A1 и NOS3 именно на исходы беременности при некорригированных дефектах межпредсердной и межжелудочковой перегородок пока ограничены. Изучение генетических факторов в сочетании с клиническими и гемодинамическими показателями может иметь значение для индивидуальной оценки риска осложненного течения беременности.

Ключевые слова:

COL3A1; NOS3; полиморфизм генов; врожденные пороки сердца; дефект межпредсердной перегородки; дефект межжелудочковой перегородки; беременность; преэклампсия; эндотелиальная дисфункция; генетические факторы риска.

Актуальность.

Беременность у женщин с некорригированными ДМПП и ДМЖП сопровождается увеличением объема циркулирующей крови и сердечного выброса, что повышает нагрузку на сердечно-сосудистую систему и может способствовать развитию осложнений [1–3]. При сходных анатомических и гемодинамических характеристиках течение беременности у пациенток может различаться, что предполагает участие дополнительных, в том числе генетических, факторов.

Ген NOS3 кодирует эндотелиальную NO-синтазу, участвующую в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной функции. Полиморфизмы G894T (rs1799983) и T-786C (rs2070744) изучаются в связи с преэклампсией и нарушением сосудистой адаптации беременности [4,5]. Ген COL3A1 кодирует α1-цепь коллагена III типа, являющегося структурным компонентом сосудистой стенки и соединительной ткани. Патогенные варианты COL3A1 связаны с

сосудистым типом синдрома Элерса—Данлоса, а генетические исследования указывают на его возможное участие в формировании врожденных пороков сердца [6,7].

Таким образом, NOS3 и COL3A1 представляют интерес как потенциальные генетические факторы, способные модифицировать течение беременности у женщин с некорригированными септальными пороками сердца. При этом их непосредственная связь с исходами беременности при ДМПП и ДМЖП остается недостаточно изученной.

Цель исследования. Проанализировать современные данные о роли полиморфных вариантов генов COL3A1 и NOS3 в развитии сосудистых, сердечно-сосудистых и акушерских осложнений беременности и оценить перспективность их использования при индивидуальной стратификации риска у женщин с некорригированными дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородок.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных генетическим факторам осложненного течения беременности, полиморфизмам NOS3 и COL3A1, эндотелиальной дисфункции, преэклампсии и врожденным порокам сердца.

Поиск и анализ литературы осуществляли по данным PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science и другим доступным научным источникам. В основу анализа включались оригинальные исследования, исследования типа «случай–контроль», систематические обзоры, метаанализы и современные работы по генетической диагностике врожденных пороков сердца.

Основное внимание уделялось полиморфизмам NOS3 G894T (rs1799983), T-786C (rs2070744) и VNTR 4b/a, а также клинически значимым вариантам COL3A1. Анализировали их возможную связь с преэклампсией, гипертензивными нарушениями беременности, сосудистыми осложнениями, нарушением плацентарной адаптации и врожденными пороками сердца.

При интерпретации данных учитывали неоднородность исследуемых популяций, этнические различия, различные генетические модели и отсутствие прямых исследований в отдельных клинических группах. Особое внимание уделялось разграничению доказанной ассоциации и предполагаемого патогенетического механизма.

Результаты и обсуждение. Наиболее изученным генетическим фактором осложненной беременности является NOS3, кодирующий эндотелиальную NO-синтазу. Оксид азота, синтезируемый эндотелием, участвует в регуляции сосудистого тонуса и адаптации сердечно-сосудистой системы к беременности. Нарушение активности eNOS может способствовать эндотелиальной дисфункции и развитию преэклампсии [4,5].

Наиболее изучены полиморфизмы NOS3 G894T (rs1799983), T-786C (rs2070744) и VNTR 4b/a. Метаанализ 41 исследования с участием более 13 тыс. женщин показал повышение риска преэклампсии при генотипе TT для G894T и CC для T-786C, тогда как достоверной общей ассоциации для VNTR 4b/a выявлено не было [5]. Обновленный метаанализ 2023 года, включивший 47 исследований и 13 795 беременных, подтвердил связь TT-генотипа G894T и CC-генотипа T-786C с повышенным риском преэклампсии [10].

Для узбекской популяции также имеются данные об изучении полиморфизмов NOS3 - 786T>C и 894G>T при гипертензивных осложнениях беременности [11]. Вместе с тем результаты исследований остаются неоднородными: в отдельных когортах достоверной связи вариантов NOS3 с артериальным давлением, протеинурией, ростом плода и массой новорожденного не выявлено [12]. Это указывает на многофакторный характер формирования клинического фенотипа.

COL3A1 имеет преимущественно структурное значение, поскольку кодирует α1-цепь коллагена III типа, входящего в состав сосудистой стенки и соединительной ткани. Патогенные варианты COL3A1 являются причиной сосудистого типа синдрома Элерса—Данлоса, сопровождающегося повышенной хрупкостью сосудов [6,13]. В многоцентровом исследовании 121 беременности у 43 женщин с патогенными или вероятно патогенными вариантами COL3A1 преждевременные роды отмечены в 19,1% случаев среди живорождений, а выкидыши — в 19%; частота выкидышей была выше при вариантах с заменой глицина [14].

Генетические исследования также указывают на возможное участие COL3A1 в формировании врожденных пороков сердца. При экзомном секвенировании варианты данного гена были выявлены у 4 из 121 пациентов с предполагаемой генетической этиологией порока [7]. Однако эти данные не позволяют считать COL3A1 специфическим геном ДМПП или ДМЖП.

Таким образом, NOS3 и COL3A1 могут представлять разные потенциальные звенья формирования осложненного течения беременности: NOS3 — через регуляцию эндотелиальной функции и сосудистого тонуса, COL3A1 — через структурные свойства соединительной ткани и сосудистой стенки. Однако прямых исследований, оценивающих совместное влияние этих генов на сердечную недостаточность, преэклампсию и перинатальные исходы именно у женщин с некоррированными ДМПП и ДМЖП, недостаточно.

Поэтому определение полиморфизмов NOS3 и COL3A1 целесообразно рассматривать как потенциальный дополнительный компонент индивидуальной стратификации риска, а не как самостоятельный прогностический критерий. Для подтверждения их клинической значимости необходимы исследования с достаточной выборкой, едиными критериями оценки фенотипа и учетом этнических особенностей.

Вывод. Полиморфизмы NOS3 имеют наиболее убедительную доказательную базу в отношении преэклампсии и эндотелиальной дисфункции, хотя результаты исследований зависят от конкретного варианта гена и популяции. COL3A1 имеет важное значение для структуры соединительной ткани и сосудистой стенки и доказанно связан с сосудистыми фенотипами и некоторыми генетическими формами врожденных пороков сердца. Прямых доказательств того, что отдельные варианты COL3A1 или NOS3 самостоятельно определяют исход беременности у женщин с некоррированными ДМПП и ДМЖП, в настоящее время недостаточно. Перспективным направлением является комплексная оценка генетических, клинических и гемодинамических факторов, которая может стать основой более точной индивидуальной стратификации риска беременности у данной категории пациенток.

Adabiyotlar, References, Литературы:

1. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, №6. – P. 563–645. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa554.
2. De Backer J., Haugaa K.H., Hasselberg N.E. et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy // *European Heart Journal*. – 2025. – Vol. 46, №43. – P. 4462–4568. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf193.
3. Halpern D.G., Penfield C.A., Feinberg J.L., Small A.J. Reproductive Health in Congenital Heart Disease: Preconception, Pregnancy, and Postpartum // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2023. – Vol. 10, №5. – Art. 186. – DOI: 10.3390/jcdd10050186.
4. Dai B., Liu T., Zhang B. et al. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for pre-eclampsia: a meta-analysis // *Gene*. – 2013. – Vol. 519, №1. – P. 187–193. – DOI: 10.1016/j.gene.2013.01.004.
5. Xiong X., et al. Associations between nitric oxide synthase 3 gene polymorphisms and preeclampsia risk: a meta-analysis // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Art. 23407. – DOI: 10.1038/srep23407.
6. Murray M.L., Pepin M., Peterson S., Byers P.H. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome // *Genetics in Medicine*. – 2014. – Vol. 16, №12. – P. 874–880.
7. Genetic Diagnostic Yield and Novel Causal Genes of Congenital Heart Disease // *Frontiers in Genetics*. – 2022. – Vol. 13. – Art. 941364.
8. Savvidou M.D., et al. An endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with preeclampsia // *Journal of Reproductive Medicine*. – 2002. – DOI: 10.1081/PRG-100104177.
9. Nakatsuka M., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) variant and hypertension in pregnancy // *Hypertension Research*. – 2001. – DOI: 10.1038/sj.hr.1001186.

10. Hussen S., et al. Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants in pre-eclampsia: an updated systematic review and meta-analysis // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2024. – DOI: 10.1080/14767058.2023.2290918.
11. Ashurova U. Associations of “endothelial dysfunction” genes polymorphism in pregnancy-induced hypertension among Uzbek women: a case-control study // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – DOI: 10.1002/uog.18035.
12. Serrano N.C., et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in preeclampsia: a candidate-gene association study // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2011. – Vol. 11. – Art. 89.
13. Byers P.H. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome // *GeneReviews*. University of Washington, Seattle.
14. Bersselaar L.R., et al. Pregnancy and Delivery Outcomes in Vascular Ehlers–Danlos Syndrome: A Retrospective Multicentre Cohort Study // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2026. – DOI: 10.1111/1471-0528.18142.
15. Hossen M.S., Aziz M.A., Barek M.A. et al. A systematic review and meta-analysis of the association between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) rs2070744 polymorphism and preeclampsia // *Cytokine*. – 2025. – Vol. 187. – Art. 156870. – DOI: 10.1016/j.cyto.2025.156870.