

Колоцей Л.В., Снежицкий В.А.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Kalatsei L., Snezhitskiy V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Генетическая вариабельность системы синтеза оксида азота в кардиомиоците – новый предиктор развития медикаментозно обусловленного синдрома удлиненного интервала QT на фоне антиаритмической терапии

Genetic Variability of the System of Nitrogen Oxide Synthesis in Cardiomyocyte – a New Predictor of the Development of Drug-Induced Long QT Interval Syndrome Due to Antiarrhythmic Therapy

Резюме

Роль генетического компонента в механизме возникновения медикаментозно обусловленного синдрома интервала QT (СУИ QT) не подлежит сомнению, а многообразие обнаруженных генетических вариаций не ограничивается мутациями в генах, напрямую регулирующих структуру ионных каналов. В течение последних лет был идентифицирован ряд латентных мутаций в генах врожденного СУИ QT и обнаружены функциональные полиморфизмы в тех же или иных генах, связанные с повышенным риском внезапной сердечной смерти. К одним из наиболее перспективных предикторов развития медикаментозно обусловленного удлинения интервала QT относятся полиморфные варианты гена адаптерного белка нейрональной синтазы оксида азота (NOS1AP), кодирующего синтез данного адаптерного белка, в свою очередь, влияющего на физиологические эффекты нейрональной NO-синтазы и оксида азота, одним из которых является участие в регуляции желудочковой реполяризации. В данной статье отражены современные представления о механизмах медикаментозно обусловленного удлинения интервала QT и аритмогенеза у пациентов с дефицитом NO-синтазы и ее адаптерного белка, вызванных различными полиморфными вариантами гена NOS1AP.

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, антиаритмические препараты, нейрональная NO-синтаза, адаптерный белок нейрональной NO-синтазы, ген адаптерного белка нейрональной NO-синтазы, однонуклеотидный полиморфизм.



Abstract

Genetic alterations have very important meaning in the mechanism of the onset of drug-induced QT interval syndrome (LQTS). Diversity of the detected genetic variations is not limited to mutations in the genes that directly regulate the structure of ion channels. Recently a number of "latent" mutations in the genes of congenital LQTS have been identified and single nucleotide polymorphisms in the genes associated with an increased risk of sudden cardiac death have been found. One of the most promising predictors of drug-induced QT interval prolongation is genetic variability of the neuronal NO synthase adaptor protein gene (NOS1AP), which encodes the synthesis of this adaptor protein, which in turn affects the physiological effects of neuronal NO synthase and nitric oxide, which regulate ventricular repolarization. This article reflects the up-to-date information on the mechanisms of drug-induced QT interval prolongation and arrhythmogenesis in patients with a NO synthase and its adaptor protein deficiency, caused by single nucleotide polymorphism variations of the NOS1AP gene.

Keywords: long QT syndrome, antiarrhythmic drugs, neuronal NO synthase, neuronal NO synthase adaptor protein, neuronal NO synthase adapter protein gene, single nucleotide polymorphism.

■ ВВЕДЕНИЕ

Удлинение интервала QT является общепринятым фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у пациентов как с наличием структурной патологии сердца, так и с ее отсутствием [1, 2]. Создавая функциональный субстрат для возникновения трансмурального механизма re-entry, удлинение интервала QT может инициировать развитие эпизодов полиморфной двунаправленной желудочковой тахикардии типа пирует (torsades de pointes), которая в 20% случаев трансформируется в фибрилляцию желудочков [3]. Это обуславливает все более возрастающий интерес исследователей к разнообразным аспектам синдрома удлиненного интервала QT, методам его диагностики, лечения и стратификации риска у отдельных категорий пациентов.

Известно, что синдром удлиненного интервала QT может быть как врожденным, так и приобретенным. Врожденные варианты синдрома вызываются мутациями, возникающими в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов, их регуляторные белки либо другие белки, участвующие в функционировании кардиомиоцитов. К настоящему времени обнаружено около 600 мутаций в 20 различных генах, около 80–85% из которых приходится на первые 3 варианта (LQTS1–3) [4].

Приобретенная форма синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) встречается в клинической практике значительно чаще и связана в первую очередь с приемом удлинителей интервала QT лекарственных препаратов, среди которых антиаритмические препараты IA, IC и III класса, антибиотики (макролиды и фторхинолоны), антидепрессанты, антигистаминные, противоопухолевые препараты и др. [5].

Известно, что частота назначения антиаритмических препаратов во всем мире неуклонно увеличивается. Согласно одному из последних европейских исследований, с 1999 по 2017 г. она возросла на 16%, что составляет 41,9 установленной дневной дозы на 1000 человек в сутки [6].

Число выявления и регистрации случаев медикаментозно обусловленного СУИ QT также имеет выраженную тенденцию к росту во многом благодаря росту уровня осведомленности медицинского персонала и обучению пациентов, а также улучшению качества диагностики. Однако некоторые ученые высказывают предположения, что истинная распространенность СУИ QT существенно выше и превышает имеющиеся уровни, по крайней мере, в 10 раз [7].

Роль генетического компонента в механизме возникновения медикаментозно обусловленного синдрома интервала QT не подлежит сомнению, а многообразие обнаруженных генетических вариаций не ограничивается мутациями лишь в генах, напрямую регулирующих структуру ионных каналов. Согласно концепции резерва реполяризации, у пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT существует генетически запрограммированный низкий резерв реполяризации, т. е. набор мутаций в генах ионных транспортеров, который не проявляется клинически до контакта с триггерным лекарственным препаратом [8].

В течение последних лет был идентифицирован ряд латентных мутаций в генах врожденного СУИ QT и обнаружены функциональные полиморфизмы в тех же или иных генах, связанные с повышенным риском внезапной сердечной смерти. К одним из наиболее перспективных предикторов медикаментозно обусловленного удлинения интервала QT относятся полиморфные варианты гена NOS1AP, кодирующего синтез адаптерного белка нейрональной синтазы оксида азота и влияющего на физиологические эффекты нейрональной NO-синтазы и, следовательно, на эффекты оксида азота, одним из которых является участие в регуляции желудочковой реполяризации.

■ СИСТЕМА NO – НЕЙРОНАЛЬНАЯ NO-СИНТАЗА – АДАПТЕРНЫЙ БЕЛОК НЕЙРОНАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ И ЕЕ РОЛЬ В АРИТМОГЕНЕЗЕ

Оксид азота (NO) – уникальная короткоживущая внутри- и межклеточная сигнальная молекула, участвующая в широком спектре биологических функций и обеспечивающая нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в физиологических условиях и ее адаптацию в условиях патологии [9]. Синтез оксида азота в эндогенных условиях осуществляется из аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина при участии ферментов NO-синтаз [9]. К настоящему времени описано 3 таких фермента, получивших свое название по типу клеток, в которых они впервые были обнаружены: нейрональная NO-синтаза (nNOS, или NOS1), индуцибельная (макрофагальная) NO-синтаза (iNOS, или NOS2) и эндотелиальная NO-синтаза (eNOS, или NOS3), каждая из которых кодируется собственным геном. Синтез оксида азота схематично изображен на рис. 1.

Экспрессия нейрональной NO-синтазы впервые была описана в нейронах головного мозга, обладающих сильно разветвленной системой отростков [10]. Помимо мозговой ткани, NOS1 была идентифицирована иммуногистохимическим методом в спинном мозге, симпатических ганглиях, надпочечниках, периферических нервах и скелетных мышцах [11]. В 1999 г. Ху и соавт. продемонстрировали, что нейрональная NO-

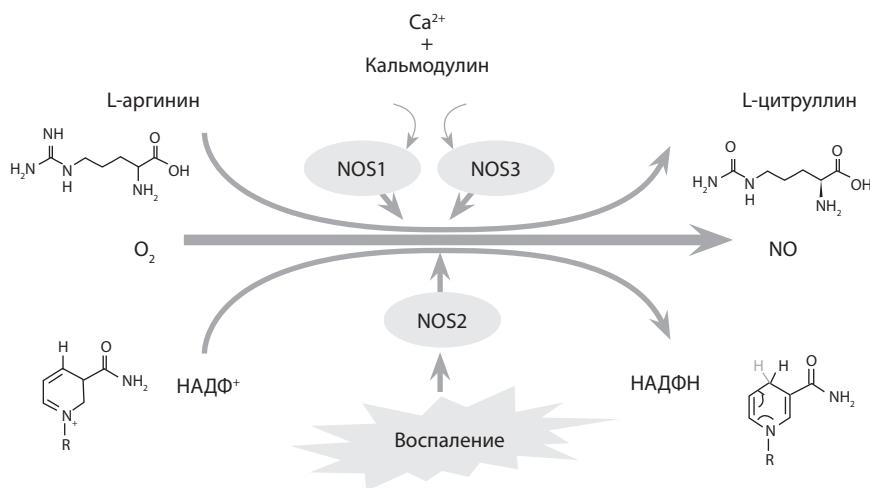


Рис. 1. Синтез оксида азота

Fig. 1. Nitric oxide synthesis

синтаза экспрессируется в саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов и регулирует обратный захват внутриклеточных ионов кальция саркоплазматической Ca^{2+} -АТФазой [12].

Нейрональная NO-синтаза включает в себя 2 основных домена: N-концевой оксигеназный домен, где располагаются сайты связывания аргинина и тетрагидробиоптерина, и С-концевой редуктазный домен, связывающий флавиносодержащие кофакторы НАДФН. Между ними располагается участок связывания кальмодулина, взаимодействие которого с ионами кальция является необходимым условием для синтеза оксида азота. Строение нейрональной NO-синтазы схематично представлено на рис. 2.

Известно, что нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция играют важную роль в развитии желудочковых аритмий, ведущих к внезапной сердечной смерти. Основным каналом высвобождения ионов

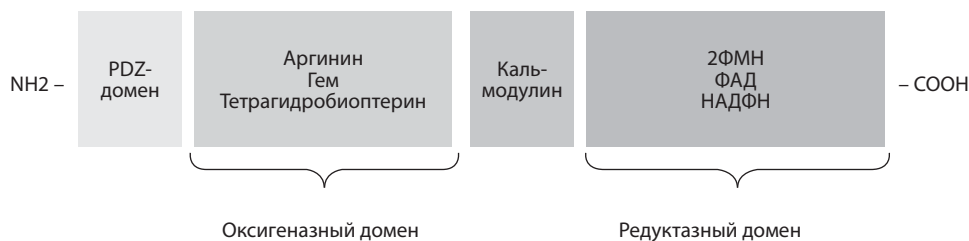


Рис. 2. Строение нейрональной NO-синтазы

Fig. 2. Structure of neuronal NO-synthase

Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулаума в кардиомиоцитах является рианодинорный рецептор-2 (RyR2) [13]. Деполяризация клеточной мембраны кардиомиоцитов вызывает приток ионов кальция через активированные потенциалзависимые кальциевые каналы L-типа, которые, в свою очередь, инициируют высвобождение ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулаума через RyR2. RyR2-опосредованное высвобождение кальция активирует сократительные белки, что приводит к сокращению сердца во время систолы. Во время диастолы цитозольный Ca^{2+} повторно возвращается в саркоплазматический ретикулум через регулируемую фосфолампаном изоформу Ca^{2+} -АТФазы (SERCA2a), а канал RyR2 поддерживается в закрытом состоянии для предотвращения утечки ионов Ca^{2+} в цитоплазму.

В исследовании Gonzales D. и соавт. было обнаружено, что нейрональная NO-синтаза отвечает за эндогенное S-нитрозилирование канала рианодинорного рецептора [14]. S-нитрозилирование представляет собой посттрансляционную модификацию, включающую добавление оксида азота к тиоловой части цистеина. Рианодинорный рецептор у мышей с дефицитом нейрональной NO-синтазы был гипонитрозилирован, и в их кардиомиоцитах отмечалась диастолическая утечка ионов Ca^{2+} в цитоплазму.

Локальное повышение цитозольного кальция в дальнейшем привело к его повторному захвату соединительным саркоплазматическим ретикулумом и вызывало преждевременное повторное высвобождение через рианодинорный рецептор, получившее название спонтанных диастолических кальциевых волн. Проаритмический характер спонтанных кальциевых волн ассоциирован с деполяризацией мембран кардиомиоцитов и возникновением ранних и отсроченных постдеполяризаций, которые на электрокардиограмме проявляются в виде удлинения интервала QT и создают потенциальный субстрат для характерной синусоидальной волны полиморфной желудочковой тахикардии *torsade de pointes*, которая в дальнейшем может переходить в фибрилляцию желудочков.

Следует отметить, что нейрональная NO-синтаза также является единственной изоформой NOS, которая присутствует в нейронах внутрисердечной нервной системы и контролирует парасимпатическую и симпатическую регуляцию сердечного ритма и сократимости [10, 15]. Кроме того, NOS1 экспрессируется в гладкомышечных клетках коронарных артерий и поддерживает в них базальный кровоток [16]. Данные результаты подтверждают, что нейрональная NO-синтаза имеет определенное значение в регуляции ритма, сократимости и поддержании системы микроциркуляции сердца.

Нейрональная NO-синтаза имеет наибольшую массу из 3 изоформ синтаз оксида азота, поскольку она единственная содержит на N-конце протяженный PDZ-концевой домен, позволяющий ей взаимодействовать с адаптерными белками. Наиболее важным из этих белков является NOS1AP – адаптерный белок нейрональной синтазы оксида азота (его первоначальное название – CAPON). NOS1AP, впервые обнаруженный в нейронах головного мозга крысы [17], представляет собой высококонсервативный цитозольный белок, связывающий сигнальную молекулу NOS1 и регулирующий ее активацию. Существуют также укороченные

варианты фермента, известные как β NOS1 и γ NOS1, в которых отсутствует PDZ-связывающий домен.

Более поздние исследования показали, что существует, по крайней мере, 2 альтернативно экспрессируемые формы NOS1AP [18]. В результате транскрипции всех 10 экзонов гена NOS1AP получается комплементарная ДНК, которая может транслироваться в белок, получивший название длинной изоформы NOS1AP (NOS1AP-L). Когда транскрибируются только 2 последних экзона, образуется белок, названный короткой формой NOS1AP (NOS1AP-S). NOS1AP-S имеет С-концевой PDZ-связывающий домен и уникальные N-концевые аминокислоты, за которыми следуют 113 аминокислот, являющихся общими с С-концом NOS1AP-L.

NOS1AP-L содержит 2 различных домена: С-концевой PDZ-связывающий домен, который связывается с нейрональной NO-синтазой, и N-концевой фосфотирозинсвязывающий домен, образующий соединение с малым мономерным G-белком Dexras-1 (рис. 3) [19, 20].

Вместе NOS1, NOS1AP и Dexras-1 формируют тройной комплекс, позволяющий реализовать физиологические эффекты NO-синтазы как в головном мозге, так и в миокарде за счет таргетного взаимодействия с белковыми мишенями и их S-нитрозилирования (в частности, канала рианодинового рецептора).

Хотя нейрональная NO-синтаза способна к непосредственному S-нитрозилированию белков и без адаптерных протеинов, существуют определенные трудности в реализации S-нитрозилирования как физиологического механизма передачи сигналов для NO. Одна из проблем – это обилие железосодержащих белков и кофакторов, которые могут неспецифично взаимодействовать с NO. Более того, большинство клеток



Рис. 3. Особенности короткой и длинной изоформ белка NOS1AP

Fig. 3. Features of short and long isoforms of NOS1AP

содержат высокий уровень глутатиона, который может конкурировать с тиоловыми группами в белках за связывание оксида азота. Комплекс Dexas-1 и NOS1, который формируется с помощью адаптерного белка NOS1AP, увеличивает эффективную концентрацию NO вблизи Dexas-1, что делает его предпочтительной мишенью для S-нитрозилирования [14, 21]. Таким образом, роль NOS1AP как адаптерного белка нейрональной NO-синтазы заключается в том, чтобы направлять ее к другим специфическим белкам-мишеням для выполнения соответствующих биологических функций.

Было выявлено также, что в неонатальных кардиомиоцитах желудочков крыс NOS1AP локализуется совместно не только с каналом рианодинового рецептора и кальциевым каналом L-типа, но и с калиевым каналом Kir3.1 и в меньшей степени с белками коннексином 43 и α -саркомерическим актином [18]. Определенный интерес вызывает белок Kir3.1, который представляет собой порообразующую единицу активируемого ацетилхолином калиевого канала [22]. Активация данного канала играет роль в развитии фибрилляции предсердий [22, 23], а сам он является мишенью для антиаритмических препаратов, в частности I и III классов по классификации Vaughan Williams [24, 25].

В недавней работе Ronchi и соавт. [26] были изучены свойства кардиомиоцитов морских свинок, а также человеческих кардиомиоцитов, дифференцированных из индуцибельных плюрипотентных стволовых клеток. В первых из них удалось смоделировать медикаментозно обусловленный СУИ QT, используя фармакологические препараты, блокирующие медленные калиевые каналы, одновременно активируя β -адренорецепторы изопротеренолом. Человеческие стволовые клетки были получены либо от симптоматических пациентов с СУИ QT, несущих мутантный аллель одного из полиморфных вариантов гена NOS1AP, либо от здоровых лиц с диким аллелем тех же полиморфизмов и отсутствием клинических проявлений.

Ronchi и соавт. предположили, что угнетение функции нейрональной NO-синтазы кардиомиоцитов усугубляет клинические проявления СУИ QT. Действительно, в ходе исследования кардиомиоцитов морских свинок было обнаружено, что фармакологическое ингибирование функции NOS1 приводило к заметному удлинению потенциала действия, а также к увеличению плотности кальциевых каналов L-типа, снижению скорости позднего натриевого тока и повышенной предрасположенности к возникновению постдеполяризаций, вызванных нестабильностью функционирования саркоплазматического ретикула.

Более того, помимо снижения экспрессии NO-синтазы, в симптоматических кардиомиоцитах, смоделированных из стволовых клеток пациентов с СУИ QT, была снижена колокализация между NOS1 и ее адаптерным белком. Это вызывает особый интерес, поскольку взаимодействие PDZ-доменов NOS1AP и NOS1, как было продемонстрировано ранее, играет критическую роль в управлении локальным внутриклеточным распределением NOS1 и, следовательно, компартиментализацией передачи сигналов NO. A. Tieu и соавт. предложили для данного феномена термин «социальное дистанцирование» (рис. 4) [27]. Вероятно, неправильный транспорт NO в кардиомиоците может способствовать появлению аритмогенных триггеров и формированию субстрата, необ-

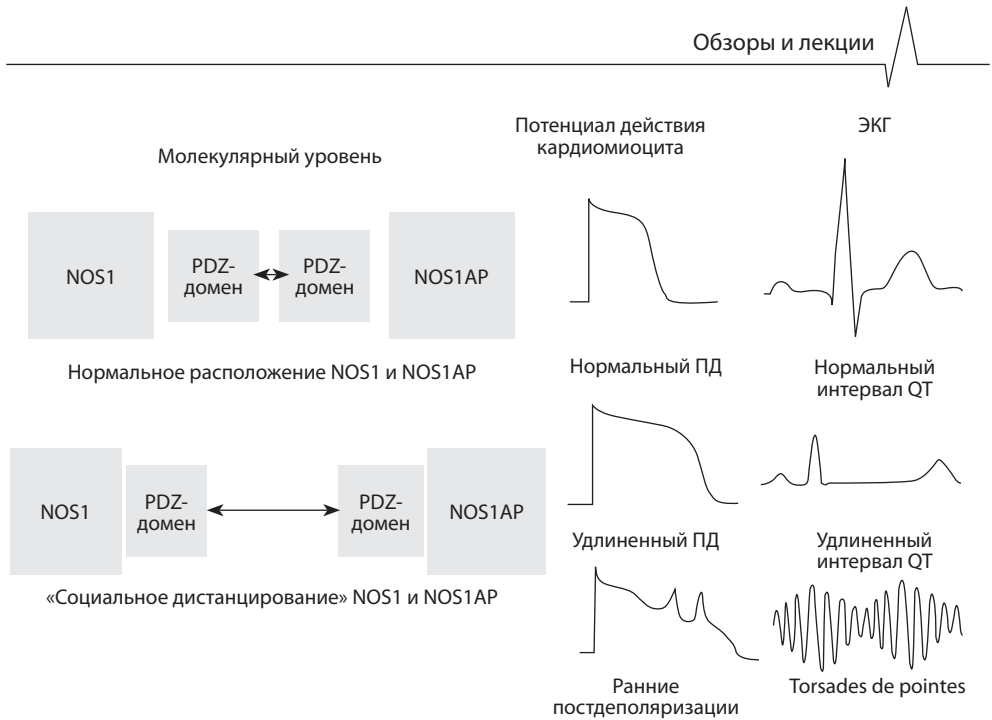


Рис. 4. «Социальное дистанцирование» NOS1 и NOS1AP и его последствия

Fig. 4. Social distancing of NOS1 and NOS1AP and its consequences

ходимого для возникновения пароксизмальной желудочковой тахикардии типа пируэт.

■ ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНА NOS1AP И МЕДИКАМЕНТОЗНО ОБУСЛОВЛЕННЫЙ СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Ген адаптерного белка нейрональной синтазы оксида азота (NOS1AP), впервые описанный в 1998 г. S.R. Jaffrey и соавт., локализуется на 1-й хромосоме (1q.23.3), имеет размер 298 Kb и состоит из 10 экзонов [17]. Длинная изоформа гена включает в себя все 10 экзонов и кодирует белок массой 75 кДа. Короткая изоформа состоит из 9-го и 10-го экзонов и кодирует белок массой 30 кДа.

Полногеномный поиск ассоциаций, проведенный в гене NOS1AP D. Arking и соавт. в немецкой популяции, впервые продемонстрировал связь определенных однонуклеотидных полиморфизмов с продолжительностью интервала скорректированного интервала QT [28]. В последующем в проспективном когортном исследовании, проведенном среди более 10 тысяч лиц в возрасте более 55 лет, живущих в районе Роттердама на западе Нидерландов, было показано, что полиморфные варианты rs10494366 (G/T) и rs10918594 (C/G) были связаны с удлинением интервала QTc (3,8 и 3,6 мс соответственно). Взаимосвязи данных полиморфизмов с эпизодами внезапной сердечной смерти в общей популяции выявлено не было [29].

Другое исследование, проведенное в американской популяции и включавшее около 20 тысяч участников, продемонстрировало взаимосвязь мутантных аллелей полиморфизмов rs10494366, rs4657139 и rs16847548 гена NOS1AP с удлинением скорректированного интервала QT ($p < 0,0001$), а гомозиготных вариантов rs16847548 и rs12567209 – с повышенным риском внезапной сердечной смерти ($p < 0,05$) [30]. Интересно, что среди участников афроамериканского происхождения корреляции между полиморфными вариантами гена NOS1AP, длительностью интервала QT и ВСС выявлено не было.

В британском исследовании GRAPHIC, включавшем 918 участников мужского и 919 женского пола, были выявлены гендерные различия в степени удлинения скорректированного интервала QT у пациентов с полиморфными вариантами гена NOS1AP. Так, наличие мутантного аллеля G генетического полиморфизма rs10494366 NOS1AP было ассоциировано с увеличением QTc на 4,59 мс (95% ДИ: 2,77–6,40; $p = 7,63 \times 10^7$) у женщин и только на 1,62 мс у мужчин (95% ДИ: от –0,15 до 3,38; $p = 0,073$) [31].

В финском исследовании FINCAVAS, проведенном среди 699 женщин и 1225 мужчин, скорректированный интервал QT измерялся в состоянии покоя, а затем через 3 минуты восстановления после проведения ЭКГ-исследования с физической нагрузкой. Наличие мутантного аллеля G генетического полиморфизма rs10494366 было значимо ассоциировано с удлинением QTc в периоде восстановления после физической нагрузки как у женщин (3,38 мс, 95% ДИ: 0,95–5,80; $p = 0,0063$), так и у мужчин (2,86 мс, 95% ДИ: 0,90–4,83; $p = 0,0043$). Но в состоянии покоя данная ассоциация наблюдалась только у женщин (2,16 мс (от –0,40 до 4,72); $p = 0,098$) [31].

В последующем ряд исследований выявил ассоциации между определенными полиморфизмами гена NOS1AP и внезапной сердечной смертью среди пациентов с ишемической болезнью сердца [32], сахарным диабетом 2-го типа [33], а также с врожденным синдромом удлинённого интервала QT [34]. В частности, была установлена роль NOS1AP как генетического модификатора течения врожденного СУИ QT 1-го типа у пациентов с мутацией A341V в гене KCNQ1 [34]. Так, гомозиготные варианты rs4657139 и rs16847548 были связаны со средним удлинением интервала QTc на 7 и 8 мс соответственно ($p < 0,05$); тогда как rs4657139 и rs10494366 были ассоциированы с увеличением частоты клинических проявлений (синкопальные состояния, эпизоды желудочковых аритмий) у данных пациентов ($p < 0,05$). Следовательно, полиморфные варианты гена NOS1AP можно рассматривать в качестве маркеров неблагоприятного прогноза в стратификации риска у пациентов с врожденным СУИ QT 1-го типа.

Влияние генетических полиморфизмов NOS1AP на особенности течения медикаментозно обусловленного синдрома удлинённого интервала QT было впервые изучено среди участников роттердамского исследования, принимающих блокаторы кальциевых каналов [35]. Так, у пациентов с гомозиготным вариантом GG полиморфизма rs10494366, принимавших верапамил в терапевтических дозах, наблюдалось более выраженное удлинение скорректированного интервала QT (25,4 мс (95% ДИ: 5,9–44,9; $p = 0,0038$)), чем у пациентов с гомозиготным вариантом TT. Сходные результаты были продемонстрированы для исрадипина (удлинение QTc на 19,8 мс), но не для амлодипина и дилтиазема.

Вероятно, результаты исследования были более показательными для верапамила, поскольку он, по сравнению с другими блокаторами кальциевых каналов, более выражено подавляет активность быстродействующих калиевых каналов, кодируемых геном HERG [36]. Подавление IK_K через данные каналы и увеличение времени их открытия, с одной стороны, удлиняют рефрактерный период в предсердных кардиомиоцитах и останавливают функционирование петли re-entry при суправентрикулярных аритмиях, с другой – приводят к удлинению потенциала действия в кардиомиоцитах желудочков и, следовательно, удлинению интервала QT.

Кроме того, в исследованиях *in vitro* установлено, что при сверхэкспрессии белка NOS1AP плотность кальциевых каналов L-типа в кардиомиоците снижается на 35%, а плотность быстрых калиевых каналов, наоборот, возрастает на 50%, что ассоциировано с 30% укорочением продолжительности потенциала действия [37]. В отличие от верапамила, дилтиазем в слабой степени блокирует калиевый HERG-канал, а дигопиридиновые блокаторы кальциевых каналов вообще не обладают подобным эффектом [36].

В исследовании Y. Jamshidi и соавт. был предпринят поиск ассоциаций между полиморфными вариантами гена NOS1AP, степенью удлинения интервала QT и риском возникновения желудочковых тахиаритмий у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса: амиодарон и соталол [38]. Среди участников исследования было 58 пациентов, перенесших эпизоды медикаментозно обусловленной желудочковой тахикардии и удлинение интервала QT свыше 500 мс на фоне терапии амиодароном либо соталолом и 87 пациентов из контрольной группы. Было проведено исследование 167 однонуклеотидных полиморфизмов и установлена неблагоприятная прогностическая роль для 3 из них. Самым значимым среди изученных полиморфизмов оказался rs10919035, мутантный аллель T которого был значимо ассоциирован с риском медикаментозно обусловленной желудочковой тахикардии ($p=3,0 \times 10^{-4}$). Для еще 2 полиморфизмов (rs10800397 и rs10800404) была установлена подобная связь в подгруппе пациентов, принимавших амиодарон, но не обнаружена в подгруппе принимавших соталол [38].

Впоследствии распределение аллелей полиморфизма rs10919035 было изучено у 28 пациентов с амиодарониндуцированными эпизодами тахикардии типа пирует и 173 контрольных субъектов. Мутантный аллель T присутствовал у 26,8% участников из 1-й группы и 16% участников из 2-й, $p=2,4 \times 10^{-4}$, что подтвердило результаты, полученные в исследовании Y. Jamshidi [38].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе удлинения потенциала действия кардиомиоцита при сниженной активности нейрональной NO-синтазы и ее адаптерного белка, требуют более углубленного дальнейшего изучения. Остается не до конца понятным, опосредуется ли влияние полиморфных вариантов гена NOS1AP на электрофизиологические свойства кардиомиоцитов исключительно за счет измененного S-нитрозилирования ионных каналов или в этом

задействованы и другие механизмы, в том числе NO-зависимые. Известно, в какой степени неправильное внутриклеточное распределение NO изменяет фундаментальные свойства кардиомиоцитов и какова роль нарушения таргетного взаимодействия оксида азота с конкретными белковыми мишенями в виде ионных каналов в процессе появления аритмогенных триггеров синдрома удлиненного интервала QT.

Однако в целом, учитывая эффекты системы NOS1AP – NOS1 – NO и антиаритмических препаратов на кальциевые каналы L-типа и быстрые калиевые каналы, можно предположить, что пациенты, несущие неблагоприятные генетические варианты в гене NOS1AP, имеют дополнительный аритмогенный риск при проведении антиаритмической терапии. Идентификация этих вариантов имеет значение для применения антиаритмических препаратов в клинической практике и позволит дифференцированно применять те или иные схемы терапии, исходя из молекулярно-генетических особенностей пациентов с учетом риска удлинения интервала QT и возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Вклад авторов: сбор и анализ литературных данных, подготовка текста и иллюстраций – Колоцей Л.В.; редактирование текста – Снежицкий В.А.

Authors' contribution: collection and analysis of literary data, preparation of text and illustrations – Kalatsei L.; text editing – Snezhitskiy V.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tester D.J., Ackerman M.J. (2014) Genetics of long QT syndrome. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, vol. 10, no 1, pp. 29–33. doi: 10.14797/mdcj-10-1-29
2. Shah S.R., Park K., Alweis R. (2019) Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol*, vol. 44, no 3, pp. 92–106. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002
3. Ostroumova O.D., Goloborodova I.V. (2019) Lekarstvenno-inducirovanное удлинение интервала QT: rasprostranennost', faktory riska, lechenie i profilaktika [Drug-induced QT interval prolongation: prevalence, risk factors, treatment and prevention]. *Consilium Medicum*, vol. 21, no 5, pp. 62–67.
4. Nakano Y., Shimizu W. (2016) Genetics of long-QT syndrome. *Journal of human genetics*, vol. 61, no 1, pp. 51–55. doi: 10.1038/jhg.2015.74
5. Kolocej L.V., Snezhickij V.A. (2018) Sindrom udlinennogo intervala QT. Chast' 1 [Long QT interval syndrome. Part 1]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*, vol. 16, no 4, pp. 388–393. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-4-388-393
6. Poulsen C.B., Damkjaer M., Lofgren B. (2020) Trends in Antiarrhythmic Drug Use in Denmark Over 19 Years. *Am J Cardiol*, vol. 125, no 4, pp. 562–569. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.11.009
7. Yap Y.G., Camm A.J. (2003) Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*, vol. 89, no 11, pp. 363–72. doi: 10.1136/heart.89.11.1363
8. Roden D.M. (1998). Taking the "idio" out of "idiopathic": predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol: PACE*, vol. 21 no 5, pp. 1029–1034. doi: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb00148.x
9. Garthwaite J. (2008) Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. *Eur J Neurosci*, vol. 27, no 11, pp. 2783–802. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06285.x
10. Förstermann U., Sessa W.C. (2012) Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*, vol. 33, no 7, pp. 829–37. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304
11. Zhang Y.H. (2017). Nitric oxide signalling and neuronal nitric oxide synthase in the heart under stress. *F1000Res*, vol. 6, p. 742. doi: 10.12688/f1000research.10128.1
12. Xu K.Y., Huso D.L., Dawson T.M. (1999) Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 96, no 2, pp. 657–62. doi: 10.1073/pnas.96.2.657
13. Rubart M., Zipes D.P. (2005) Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest*, vol 115, no 9, pp. 2305–2315. doi: 10.1172/JCI26381

14. Gonzalez D.R., Beigi F., Treuer A.V. (2007) Deficient ryanodine receptor S-nitrosylation increases sarcoplasmic reticulum calcium leak and arrhythmogenesis in cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 104, no 51, pp. 20612–7. doi: 10.1073/pnas.0706796104
15. Melikian N., Seddon M.D., Casadei B. (2009) Neuronal nitric oxide synthase and human vascular regulation. *Trends Cardiovasc Med*, vol. 19, no 8, pp. 256–62. doi: 10.1016/j.tcm.2010.02.007
16. Seddon M., Melikian N., Dworakowski R. (2009) Effects of neuronal nitric oxide synthase on human coronary artery diameter and blood flow in vivo. *Circulation*, vol. 119, no 20, pp. 2656–62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.822205
17. Jaffrey S.R., Snowman A.M., Eliasson M.J. (1998) CAPON: a protein associated with neuronal nitric oxide synthase that regulates its interactions with PSD95. *Neuron*, vol. 20, no 1, pp. 115–24. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80439-0
18. Treuer A.V., Gonzalez D.R. (2014) NOS1AP modulates intracellular Ca(2+) in cardiac myocytes and is up-regulated in dystrophic cardiomyopathy. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, vol. 6, no 1, pp. 37–46.
19. Fang M., Jaffrey S.R., Sawa A. (2000). Dexas1: a G protein specifically coupled to neuronal nitric oxide synthase via CAPON. *Neuron*, vol. 28, no 1, pp. 183–93. doi: 10.1016/s0896-6273(00)00095-7
20. Carrel D., Hernandez K., Kwon M. (2015) Nitric oxide synthase 1 adaptor protein, a protein implicated in schizophrenia, controls radial migration of cortical neurons. *Biol Psychiatry*, vol. 77, no 11, pp. 969–978. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.016
21. Gonzalez D.R., Treuer A., Sun Q.A. (2009) S-Nitrosylation of cardiac ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol*, vol. 54, no 3, pp. 188–95. doi: 10.1097/FJC.0b013e3181b72c9f
22. Hibino H., Inanobe A., Furutani K. (2010). Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev*, vol. 90, no 1, pp. 291–366. doi: 10.1152/physrev.00021.2009
23. Voigt N., Trausch A., Knaut M. (2010) Left-to-right atrial inward rectifier potassium current gradients in patients with paroxysmal versus chronic atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, vol. 3, no 5, pp. 472–80. doi: 10.1161/CIRCEP.110.954636
24. Noujaim S.F., Stuckey J.A., Ponce-Balbuena D. (2010). Specific residues of the cytoplasmic domains of cardiac inward rectifier potassium channels are effective antifibrillatory targets. *FASEB J*, vol. 24, no 11, pp. 4302–4312. doi: 10.1096/fj.10-163246
25. Voigt N., Rozmaritsa N., Trausch A. (2010) Inhibition of IK,ACh current may contribute to clinical efficacy of class I and class III antiarrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, vol. 381, no 3, pp. 251–9. doi: 10.1007/s00210-009-0452-6
26. Ronchi C., Bernardi J., Mura M. (2021) NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*, vol. 117, no 2, pp. 472–483. doi: 10.1093/cvr/cvaa036
27. Tieu A., Akar F.G. (2021) 'Social distancing' of the neuronal nitric oxide synthase from its adaptor protein causes arrhythmogenic trigger-substrate interactions in long QT syndrome. *Cardiovasc Res*, vol. 117, no 2, pp. 338–340. doi: 10.1093/cvr/cvaa179
28. Arking D.E., Sotoodehnia N. (2012) The genetics of sudden cardiac death. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, vol. 13, pp. 223–239. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163841
29. Aarnoudse A.J., Newton-Cheh C., de Bakker P.I. (2007) Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study. *Circulation*, vol. 116, no 1, pp. 10–6.
30. Kao W.H., Arking D.E., Post W. (2009) Genetic variations in nitric oxide synthase 1 adaptor protein are associated with sudden cardiac death in US white community-based populations. *Circulation*, vol. 119, no 7, pp. 940–951. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791723
31. Tobin M.D., Kähönen M., Braund P. (2008) Gender and effects of a common genetic variant in the NOS1 regulator NOS1AP on cardiac repolarization in 3761 individuals from two independent populations. *Int J Epidemiol*, vol. 37, no 5, pp. 1132–41. doi: 10.1093/ije/dyn091
32. Westaway S.K., Reinier K., Huertas-Vazquez A. (2011) Common variants in CASQ2, GPD1L, and NOS1AP are significantly associated with risk of sudden death in patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet*, vol. 4, no 4, pp. 397–402. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.111.959916
33. Lu J., Hu C., Hu W. (2010) International Type 2 Diabetes 1q Consortium, Jia W. A common variant of NOS1AP is associated with QT interval duration in a Chinese population with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, vol. 27, no 9, pp. 1074–9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03072.x
34. Tomás M., Napolitano C., De Giulio L. (2010) Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, no 24, pp. 2745–52. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.065
35. Van Noord C., Aarnoudse A.J., Eijgelsheim M. (2009) Calcium channel blockers, NOS1AP, and heart-rate-corrected QT prolongation. *Pharmacogenet Genomics*, vol. 19, no 4, pp. 260–6. doi: 10.1097/FPC.0b013e3181b72c9f
36. Zhang S., Zhou Z., Gong Q. (1999) Mechanism of block and identification of the verapamil binding domain to HERG potassium channels. *Circ Res*, vol. 84, no 9, pp. 989–98. doi: 10.1161/01.res.84.9.989
37. Chang K.C., Barth A.S., Sasano T. (2008) CAPON modulates cardiac repolarization via neuronal nitric oxide synthase signaling in the heart. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 105, no 11, pp. 4477–4482. doi: 10.1073/pnas.0709118105
38. Jamshidi V., Nolte I.M., Dalageorgou C. (2012) Common variation in the NOS1AP gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol*, vol. 60, no 9, pp. 841–850. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.031

Подана/Submitted: 17.03.2021

Принята/Accepted: 02.12.2021

Контакты/Contacts: Ikolotsey@mail.ru