

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ Т786С ГЕНА NOS3 НА РІВНІ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗУ

І.М. Фуштей, С.Г. Подлужний

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», м. Запоріжжя, Україна

Ключові слова:

фібриляція передсердь,
оксид азоту, ген NOS3,
поліморфізм Т786С,
ішемічна хвороба серця,
гіпертонічна хвороба.

Буковинський медичний
вісник. Т.24, № 4 (96).
С. 117-123.

DOI: 10.24061/2413-0737.
XXIV.4.96.2020.112

E-mail: s.g.podluzhniy@
gmail.com

Мета роботи – визначити вплив поліморфізму Т786С гена NOS3 на рівні метаболітів оксиду азоту серед пацієнтів із пароксизмальною фібриляцією передсердь неклапанного генезу.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети проведено проспективне дослідження на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради. Вибірка пацієнтів проводилася в період з 2014 по 2019 рік. Результати дослідження базуються на даних всебічного обстеження та динамічного моніторингу 176 пацієнтів із пароксизмальною фібриляцією передсердь на тлі ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. З них 98 осіб з міста Запоріжжя, а 78 – із сільської місцевості. Майже здоровий 31 доброволець, обстежений амбулаторно.

Результати. Рівні NO₂ у плазмі крові пацієнтів, як із міста, так і з сільської місцевості – 7,02 [5,74; 8,14] мкмоль/л та 6,77 [5,47; 7,98] мкмоль/л, відповідно, були достовірно значно нижчими проти значення 8,46 [7,45; 9,45] мкмоль/л у групі здорових осіб ($p < 0,05$). Достовірно найнижчий рівень NO₃ був у групі пацієнтів із міста 10,36 [8,14; 13,32] мкмоль/л, на відміну від значення 11,69 [10,36; 15,33] мкмоль/л у групі пацієнтів із сільської місцевості та проти 13,36 [11,85; 15,35] мкмоль/л у групі здорових осіб, ($p < 0,05$). Найвище значення NO₂+NO₃ – у групі здорових осіб – 21,56 [20,38; 24,53] мкмоль/л, проти рівня 18,02 [15,83; 21,78] мкмоль/л у групі пацієнтів із сільської місцевості і - 17,60 [14,80; 20,35] мкмоль/л у групі з міста ($p < 0,05$).

Медіана рівня NO₂ у підгрупі гомозигот за алелем Т становила 7,86 [6,66; 8,88] мкмоль/л і була значно вищою, ніж у підгрупі гетерозигот ТС – 6,66 [5,18; 7,98] мкмоль/л – і підгрупи гомозиготи за алелем С – 5,81 [5,07; 6,72] мкмоль/л ($p < 0,05$). Найбільше значення NO₂+NO₃ було в підгрупі гомозиготи за алелем Т – 20,35 [17,07; 25,16] мкмоль/л, як проти рівня 17,52 [15,37; 20,72] мкмоль/л підгрупи гетерозиготи ТС, так і проти 16,41 [14,48; 17,93] мкмоль/л підгрупи гомозиготи за алелем С ($p < 0,05$). Однак достовірної різниці між підгрупами гетерозиготи та гомозиготи за алелем С не було ($p > 0,05$).

Висновки. Зниження рівня метаболітів оксиду азоту в плазмі крові спостерігалось серед пацієнтів із пароксизмальною фібриляцією передсердь неклапанного генезу. Рівень NO₃ у групі міської популяції був значно нижчим, ніж у групі із сільської місцевості. Рівень NO₂ був нижчим серед пацієнтів, що мали гомозиготу за алелем С поліморфізму Т786С гена NOS₃, тоді як значення NO₃ не залежало від цього поліморфізму.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА Т786С ГЕНА NOS3 НА УРОВНЕ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НЕКЛАПАННОГО ГЕНЕЗА

И.М. Фуштей, С.Г. Подлужный

Оригінальні дослідження

Ключевые слова:

фибрилляция предсердий, оксид азота, ген NOS3, полиморфизм T786C, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь.

Буковинский медицинский вестник. Т.24, № 4 (96). С.117-123.

Цель работы - определить влияние полиморфизма T786C гена NOS3 на уровни метаболитов оксида азота среди пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий неклапанного генеза.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели проведено проспективное исследование на базе коммунального некоммерческого предприятия «Городская больница № 10» Запорожского городского совета. Выборка пациентов проводилась в период с 2014 по 2019 год. Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения 176 пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца в сочетании с артериальной гипертензией, из которых 98 человек из города Запорожья, 78 - из сельской местности. В амбулаторных условиях было обследовано 31 практически здоровых добровольца.

Результаты. Уровни NO₂ в плазме крови пациентов, как из города, так и из сельской местности - 7,02 [5,74 ; 8,14] мкмоль/л и 6,77 [5,47 ; 7,98] мкмоль/л, соответственно, были достоверно значительно ниже против значения 8,46 [7,45 ; 9,45] мкмоль/л в группе здоровых лиц ($p < 0,05$). Достоверно низкий уровень NO₃ был в группе пациентов из города - 10,36 [8,14 ; 13,32] мкмоль/л, против значение 11,69 [10,36 ; 15,33] мкмоль/л в группе пациентов из сельской местности и против 13,36 [11,85 ; 15,35] мкмоль/л в группе здоровых лиц, ($p < 0,05$). Наибольшим значение NO₂+NO₃ было в группе здоровых лиц - 21,56 [20,38 ; 24,53] мкмоль/л, против уровня 18,02 [15,83 ; 21,78] мкмоль/л в группе пациентов из сельской местности и - 17,60 [14,80 ; 20,35] мкмоль/л в группе из города ($p < 0,05$).

Медиана уровня NO₂ в подгруппе гомозигот по аллели T составляла 7,86 [6,66 ; 8,88] мкмоль/л и была значительно выше, чем в подгруппе гетерозигот TC - 6,66 [5,18 ; 7,98] мкмоль/л – и подгруппы гомозиготы по аллели C - 5,81 [5,07 ; 6,72] мкмоль/л ($p < 0,05$). Наибольшее значение NO₂+NO₃ было в подгруппе гомозиготы по аллели T - 20,35 [17,07 ; 25,16] мкмоль/л, как против уровня 17,52 [15,37 ; 20,72] мкмоль/л подгруппы гетерозиготы TC, так и против 16,41 [14,48 ; 17,93] мкмоль/л подгруппы гомозиготы по аллели C ($p < 0,05$). Однако достоверной разницы между подгруппами гетерозиготы и гомозиготы по аллели C не было ($p > 0,05$).

Выводы. Снижение уровня метаболитов оксида азота в плазме крови наблюдалось среди пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий неклапанного генеза. Уровень NO₃ в группе городской популяции был значительно ниже, чем в группе из сельской местности. Уровень NO₂ был ниже среди пациентов, которые имели гомозиготу по аллели C полиморфизма T786C гена NOS3, тогда как значение NO₃ не зависело от этого полиморфизма.

THE T786C POLYMORPHISM OF NOS3 GENE EFFECT ON THE LEVEL OF NITRIC OXIDE METABOLITES AMONG PATIENTS WITH NON-VALVULAR PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

I.M. Fushtey, S.G. Podluzhnyi

Key words: atrial fibrillation, nitric oxide, NOS3 gene, T786C polymorphism, coronary heart disease, hypertension.

Bukovinian Medical Herald. V.24, № 4 (96). P. 117-123.

The objective of the research - to determine the the T786C polymorphism of nos3 gene effect on the level of nitric oxide metabolites among patients with non-valvular paroxysmal atrial fibrillation.

Material and methods. To achieve this goal, a prospective study was conducted on the basis of the communal uncommercial company "City Hospital № 10" of Zaporizhzhia City Council. The sample of patients was conducted in the period from 2014 to 2019. The results of the study are based on data from a comprehensive examination and dynamic monitoring of 176 patients with paroxysmal atrial fibrillation on the background of coronary heart disease combined with hypertension, of which 98 were from the city of Zaporizhzhia and 78 were from rural areas. Almost healthy 31 volunteers were examined on an outpatient basis.

Results. Plasma NO₂ levels in both groups area urban and rural patients - 7.02 [5.74 ; 8.14] mmol/L and 6.77 [5.47 ; 7.98] mmol/l, respectively, were significantly lower compared to 8.46 [7.45 ; 9.45] mmol/L in the healthy group ($p < 0.05$). Significantly, the lowest level of NO₃ was in the group of patients from the city of 10.36 [8.14 ; 13.32] mmol/L, in vs. to the value of 11.69 [10.36; 15.33] mmol/L in the group of patients from rural areas and against 13.36 [11.85 ; 15.35] mmol/L in the group of healthy individuals, ($p < 0.05$). The highest value of NO₂+NO₃ was in the group of healthy people - 21.56 [20.38 ; 24.53] mmol/L, against the level of 18.02 [15.83 ; 21.78] mmol/L in the group of patients from rural areas and - 17.60 [14.80 ; 20.35] mmol/L in the group from urban area ($p < 0.05$). The median NO₂ level in the subgroup of homozygotes for the T allele was 7.86 [6.66; 8.88] mmol/L and was significantly higher than in the subgroup of heterozygotes TC - 6.66 [5.18; 7.98] mmol/L – and the subgroup of homozygotes for the C - 5.81 [5.07; 6.72] mmol/l ($p < 0.05$). The highest value of NO₂+NO₃ was in the homozygote subgroup for the T - 20.35 [17.07 ; 25.16] mmol/l, both against the level of 17.52 [15.37 ; 20.72] mmol/L of the TC heterozygote subgroup, and against 16.41 [14.48; 17.93] mmol/L of the homozygote subgroup for the C allele ($p < 0.05$). However, there was no significant difference between the heterozygote and homozygote subgroups for the C allele ($p > 0.05$).

Conclusions. Decreased nitric oxide metabolites occur among patients with non-valvular paroxysmal atrial fibrillation compared with the healthy group. The level of nitrate-ions in the group of patients from the city was significantly lower than in the group of patients from the rural areas. The level of nitrite-ions was lower among patients with the C allele of the T786C polymorphism of the 3 type of nitric oxide synthase gene, whereas the value of nitrate-ions did not depend on this polymorphism.

Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) – одна з найважливіших медичних та соціальних проблем сучасного суспільства, яка є частою причиною ішемічного інсульту та призводить до інвалідності. Частота емболічних ускладнень становить близько 2,1% на рік серед пацієнтів із пароксизмальною ФП, і в даний час розглядається як потенційно небезпечна аритмія зі значним збільшенням частоти серйозних ускладнень [1].

Фібриляція передсердь – це багатofакторне захворювання, у розвитку якого мають значення вік пацієнта, артеріальна гіпертензія, фактори зовнішнього середовища і генетична схильність. Ризик розвитку ФП зростає серед тих, у кого в анамнезі є хоча б один із батьків, що має цю аритмію [2].

Оцінка дисфункції ендотелію є одним із нових і найбільш перспективних напрямів у вивченні патогенезу

ФП, що виникає при коморбідній патології. Недавні дослідження переконливо продемонстрували незалежну роль ендотелію в розвитку серцево-судинних захворювань. На сьогоднішній день визначення концентрації метаболітів оксиду азоту в плазмі крові є одним із маркерів дисфункції ендотелію [3].

Генетична схильність до ФП має сильний успадкований компонент, який не залежить від супутніх серцево-судинних захворювань. До третини пацієнтів з цією аритмією мають загальноприйняті генетичні варіанти, які схильні до ФП, хоча і з відносно низьким додатковим ризиком [4, 5].

Рівень експресії синтази оксиду азоту (NO-синтази) пов'язаний із різними серцево-судинними захворюваннями. У той же час ген синтази оксиду азоту 3 типу (NOS3) має алельні поліморфізми, які пов'язані з різною

Оригінальні дослідження

активністю оксиду азоту. Зміни амінокислотної послідовності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) можуть призвести до зниження його каталітичної активності і, як результат, до низького продукування оксиду азоту (NO) в тих ситуаціях, коли місцево необхідно брати участь у реалізації захисних або регуляторних механізмів [6, 7].

Інтерес дослідників до поліморфізмів eNOS при ФП зріс за останні роки, але результати деяких досліджень суперечливі через малі розміри їх вибірок. За результатами метааналізу Y.Q. Zhang et al. поліморфізм локусу гена eNOS C786T пов'язаний із ризиком розвитку ФП. Результати показали, що цей поліморфізм суттєво знижує ризик ФП у білих людей у контрольній популяції, проте автори приходять до висновку, що для їх оцінки необхідні подальші дослідження [8].

Забруднення повітря може бути причиною розвитку ФП, яке, ймовірно чинить негативні ефекти на серцево-судинну систему, це спостерігається в епідеміологічних дослідженнях. Важливим аспектом є виявлення взаємодії генів із навколишнім середовищем для кращого розуміння різних факторів впливу. Визначення взаємодії генів та навколишнього середовища корисно для розуміння серцево-судинних захворювань [9, 10].

Дослідження функції ендотелію серед пацієнтів із пароксизмальною формою ФП неклапанного генезу становить великий практичний інтерес для кардіологів. Взаємозв'язок між генетичними та екологічними факторами визначатиме різні фенотипи захворювання. Отже, у зв'язку з вищезазначеним, існує інтерес визначити рівні метаболітів оксиду азоту в плазмі крові в різних популяціях пацієнтів із пароксизмальною ФП та порівняти такі з поліморфізмом C786T гена eNOS, що визначило мету даної роботи.

Мета дослідження. Визначити вплив поліморфізму T786C гена NOS3 на рівні метаболітів оксиду азоту серед пацієнтів із пароксизмальною фібриляцією передсердь неклапанного генезу.

Матеріал і методи. Для досягнення цієї мети проведено проспективне дослідження на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 10» Запорізької міської ради. Вибірка пацієнтів проводилася в період з 2014 по 2019 рік. Результати дослідження базуються на даних всебічного обстеження та динамічного моніторингу 176 пацієнтів із пароксизмальною ФП неклапанного генезу, серед яких 98 осіб були з міста Запоріжжя, а 78 – із сільської місцевості. Майже здоровий 31 доброволець був обстежений амбулаторно.

Критерії включення у дослідження: пацієнти чоловічої та жіночої статі віком від 45 до 70 років; рецидив пароксизмальної фібриляції передсердь; згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: атріовентрикулярна блокада II-III ступеня; шлуночкові аритмії; недостатність кровообігу більше II класу NYHA; онкологічні захворювання; порушення функції щитоподібної залози; цукровий діабет; гемодинамічно значущі вади

серця; наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів; відмова пацієнта від подальшого спостереження.

Скринінг та розподіл пацієнтів на групи. Верифікацію діагнозу пароксизмальної ФП проводили згідно з рекомендаціями щодо лікування ФП Європейського кардіологічного товариства 2016 [11]. Наявність ФП визначали, реєструючи зміни ЕКГ у пацієнта під час обстеження. Поділ пацієнтів на групи проводили після встановлення відповідності пацієнтів критеріям включення / виключення дослідження, залежно від місця проживання та проводили розподіл на підгрупи залежно від поєднання генотипу поліморфізму T786C.

- До першої групи увійшли 98 пацієнтів із ФП з міста (медіана віку становила 61,0 [45,0; 70,0] років);

- до другої групи увійшли 78 пацієнтів із ФП із сільської місцевості (медіана віку становила 60,0 [46,0; 69,0] років);

- до третьої групи увійшов 31 майже здоровий доброволець (медіана віку становила 58,0 [45,0; 66,0] років).

Визначення рівня іонів нітратів та нітритів у плазмі крові проводили методом, заснованим на відновленні нітратів до нітритів з подальшим визначенням останніх за реакцією з реагентом Гріса. Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі SF-46 (Росія) при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок кількості нітритів проводили за калібрувальним графіком на основі нітриту азоту. Дослідження отримало три результати: вміст нітрит-іонів (NO₂) (мкмоль/л), вміст нітрат-іонів (NO₃) (мкмоль/л) та загальний вміст нітритів та нітрат-іонів (NO₂+NO₃) (мкмоль/л).

Поліморфізм гена визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Генотипи ДНК виділяли з лейкоцитів периферичної крові за допомогою стандартної системи ДНК-експрес-аналізу крові (Літех, Росія) відповідно до інструкцій виробника. Визначення поліморфізмів SNP (Single Nucleotide Polymorphism) T786C гена eNOS проводили методом ПЛР у режимі реального часу з використанням ампліфікатора "Rotor-Gene 6000", Австралія. Використана структура праймерів із стандартних наборів "SNP-express-PB" (Літех).

Статистичний аналіз. Проводили аналіз розподілу по кожному досліджуваному показнику за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Отримані дані представлені у вигляді медіани та міжквартильного діапазону Me [Q25; Q75]. При тестуванні статистичних гіпотез нульову гіпотезу відхиляли при рівні статистичної значущості (p) нижче 0,05. Для порівняння використано дисперсійний аналіз (однобічний ANOVA) з подальшим апостеріорним тестом (post-hoc аналізом). Рівність дисперсій перевіряли за допомогою тесту Левена. У випадку рівності дисперсій у досліджуваних групах застосовували критерій Шеффе. За відсутності рівності дисперсій застосовували тест T2 Темхана. У разі розподілу даних, відмінних від нормальних, при порівнянні незалежних змінних застосовували аналог дисперсійного аналізу - метод Kruskal-Wallis (H-тест) із подальшим post-hoc аналізом за допомогою критерію Данна (Dunn). Для

обробки статистичних даних використаний статистичний програмний пакет PSPP (версія 1.2.0, проект GNU, 1998-2018, ліцензія GNU GPL).

Результати дослідження та їх обговорення. Визначили рівні метаболітів оксиду азоту (NO) у плазмі крові досліджуваних. У таблиці 1 представлений розподіл залежно від груп обстежених осіб.

Рівні NO₂ у плазмі крові пацієнтів, як із першої, так і з другої груп – 7,02 [5,74; 8,14] мкмоль/л та 6,77 [5,47; 7,98] мкмоль/л, відповідно, були достовірно значно нижчими проти значення 8,46 [7,45; 9,45] мкмоль/л у третій групі ($p < 0,05$). Достовірної різниці за зазначеним показником між групами один та два не було ($p > 0,05$).

Достовірно найнижчий рівень NO₃ був у першій групі 10,36 [8,14; 13,32] мкмоль/л, на відміну від значення 11,69 [10,36; 15,33] мкмоль/л у другій групі та проти 13,36 [11,85; 15,35] мкмоль/л у третій групі, ($p < 0,05$). Однак статистично значущої різниці між другою та третьою групами не було ($p > 0,05$).

Найвище значення NO₂+NO₃ було в третій групі – 21,56 [20,38; 24,53] мкмоль/л, проти рівня 18,02 [15,83; 21,78] мкмоль/л у другій групі і – 17,60 [14,80; 20,35] мкмоль/л у першій групі ($p < 0,05$). Достовірної різниці між групами один та два обстежених хворих за сумою

метаболітів оксиду азоту не було ($p > 0,05$).

Крім того, рівні метаболітів оксиду азоту в плазмі пацієнтів розподілялись на підгрупи залежно від поліморфізму T786C гена NOS3. Отримані результати представлені в таблиці 2.

Медіана рівня NO₂ у підгрупі гомозигот за алелем T становила 7,86 [6,66; 8,88] мкмоль/л і була значно вищою, ніж у підгрупі гетерозигот TC – 6,66 [5,18; 7,98] мкмоль/л – і підгрупі гомозиготи за алелем C – 5,81 [5,07; 6,72] мкмоль/л ($p < 0,05$). Однак суттєвої різниці між підгрупами гетерозиготи та гомозиготи за алелем C не було ($p > 0,05$). Не було статистично значущої різниці між підгрупами пацієнтів залежно від генотипів поліморфізму T786C при порівнянні рівнів NO₃ ($p > 0,05$).

Найбільше значення NO₂+NO₃ було в підгрупі гомозиготи за алелем T – 20,35 [17,07; 25,16] мкмоль/л, як проти рівня 17,52 [15,37; 20,72] мкмоль/л підгрупи гетерозиготи TC, так і проти 16,41 [14,48; 17,93] мкмоль/л підгрупи гомозиготи за алелем C ($p < 0,05$). Однак достовірної різниці між підгрупами гетерозиготи та гомозиготи за алелем C не було ($p > 0,05$).

Оксид азоту є універсальним регулятором обмінних процесів у різних тканинах людини. Результати нашого дослідження показали, що рівні метаболітів оксиду

Таблиця 1

Рівні метаболітів NO у плазмі крові обстежених осіб (Me [25 ; 75], n = 207)

Показники, одиниця вимірювання	Групи обстежених осіб		
	1-ша група (n = 98)	2-га група (n = 78)	3-тя група (n=31)
	1	2	3
NO ₂ , ммоль/л	7,02 [5,74 ; 8,14]	6,77 [5,47 ; 7,98]	8,46 [7,45 ; 9,45]
p-рівень	$p_{1-2} = 1,0$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
NO ₃ , ммоль/л	10,36 [8,14 ; 13,32]	11,69 [10,36 ; 15,33]	13,36 [11,85 ; 15,35]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,04$	$p_{2-3} = 0,08$	$p_{1-3} < 0,001$
NO ₂ + NO ₃ , ммоль/л	17,60 [14,80 ; 20,35]	18,02 [15,83 ; 21,78]	21,56 [20,38 ; 24,53]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,22$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$

Таблиця 2

Рівні метаболітів NO у плазмі крові досліджуваних залежно від поліморфізму T786C гена NOS3 (Me [25; 75], n = 176)

Показники, одиниця вимірювання	Підгрупи		
	ТТ (n = 47)	ТС (n = 99)	СС (n = 30)
	1	2	3
NO ₂ , ммоль/л	7,86 [6,66 ; 8,88]	6,66 [5,18 ; 7,98]	5,81 [5,07 ; 6,72]
p-рівень	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} = 0,20$	$p_{1-3} < 0,001$
NO ₃ , ммоль/л	11,68 [8,88 ; 16,78]	11,10 [8,98 ; 14,36]	10,86 [9,64 ; 12,25]
	$p = 0,29$		
NO ₂ +NO ₃ , ммоль/л	20,35 [17,07 ; 25,16]	17,52 [15,37 ; 20,72]	16,41 [14,48 ; 17,93]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,02$	$p_{2-3} = 0,33$	$p_{1-3} < 0,001$

Оригінальні дослідження

азоту залежать від різних факторів. Забруднення повітря є глобальною проблемою і пов'язане з розвитком та прогресуванням серцево-судинних захворювань. Одним із пунктів впливу забруднення повітря є ендотеліальна функція [12].

Хоча в даний час існує обмежена кількість даних про зв'язок забруднення повітря з ФП, але існують такі дослідження. Так, згідно з дослідженням Х. Liu et al. встановлено, що забруднення атмосферного повітря збільшує ризик розвитку ФП [13].

На сьогоднішній день поліморфізм T786C є найбільш вивченим для регулювання експресії гена NOS3. Встановлено, що наявність алеля С у положенні -786 промотору гена NOS3 призводить до зменшення його експресії і може бути фактором зменшення синтезу та вивільнення оксиду азоту і, як наслідок, дисфункції ендотелію в пацієнти з ІХС [14].

Однак вплив поліморфізму T786C на перебіг ФП може бути зовсім різним залежно від етнічної приналежності. Таким чином, у метааналізі Н. Chen et al. зазначається, що поліморфізм 786T/C гена eNOS знижує ризик розвитку ФП для носіїв СС проти ТТ серед кавказької етнічної групи, але не для змішаних популяцій [15].

Загалом, питання про те, з чим пов'язані виявлені міжпопуляційні відмінності, чи пов'язані вони з різницею факторів навколишнього середовища, чи з тим, що ефект певного локусу може бути модифікований необлікованими поліморфними варіантами, що впливають на фенотип, залишається відкритим і потребує подальших досліджень. Швидше за все, асоціацію ФП неможливо легко виявити в одному локусі, навіть при великому розмірі вибірки. Це узгоджується із складною природою цієї аритмії та уточнює відносно незначну роль поліморфізму генів у розвитку серцево-судинних захворювань [5].

Таким чином, генетичне тестування в даний час не використовується в повсякденній клінічній практиці, але в майбутньому геномний аналіз може надати можливість вдосконалити принципи вибору тактики лікування ФП. Сучасні наукові дослідження спрямовані на проблему NO, нові дані про його роль у різних серцево-судинних захворюваннях та, зокрема, аритмії. Важливість оксиду азоту та необхідність коригувати його метаболіти у пацієнтів з ФП є дуже важливим завданням, стимулює подальше вивчення цієї проблеми дозволить оцінити та зрозуміти багатогранність та важливість функціонування системи оксиду азоту в організмі.

Висновки

1. Зниження рівня метаболітів оксиду азоту у плазмі крові спостерігалось серед пацієнтів із пароксизмальною фібриляцією передсердь неклапанного генезу.

2. Рівень NO₃ у групі пацієнтів міської популяції був значно нижчим, ніж у групі осіб із сільської місцевості.

3. Рівень NO₂ був нижчим серед пацієнтів, що мали гомозиготу за алелем С поліморфізму T786C гена NOS3, тоді як значення NO₃ не залежало від цього поліморфізму.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження спрямовані на визначенні залежності інших гуморальних факторів від варіації поліморфізмів генів. Це може допомагати в стратифікації ризику рецидивів ФП, створення комплексу лікувальних і профілактичних заходів на основі індивідуальних характеристик пацієнта, що в подальшому може скласти основу персоналізованої медицини. Необхідно проведення подальших поглиблених досліджень у цьому напрямку для розробки персоналізованого підходу до вибору лікарських засобів, що може покращити прогноз у пацієнтів із пароксизмальною ФП.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфліктів інтересів.

Список літератури

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Кускаева АВ, Никулина СЮ, Чернова АА, Аксютин НВ. Генетические предикторы фибрилляции предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(3):331-36.
- Podzolkov V, Tarzimanova A, Pisarev M, Gataulin R. Plasma markers of endothelial dysfunction in patients with hypertension and atrial fibrillation. *Journal of Hypertension*. 2016;34:e202. Doi: 10.1097/01.hjh.0000491909.87663.77.
- Tucker NR, Clauss S, Ellinor PT. Common variation in atrial fibrillation: navigating the path from genetic association to mechanism. *Cardiovasc Res*. 2016;109(4):493-501. DOI: 10.1093/cvr/cvv283.
- Roselli C, Chaffin MD, Weng L, Aeschbacher S, Ahlberg G, Almgren P, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nature Genetics*. 2018;50(9):1225-33. DOI: 10.1038/s41588-018-0133-9.
- Corban MT, Godo S, Burczak DR, Noseworthy PA, Toya T, Lewis BR, et al. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(8):e014850. DOI: 10.1161/JAHA.119.014850.
- Saha Jamaluddin M, Liang Z, Lu JM, Yao Q, Chen C. Roles of cardiovascular risk factors in endothelial nitric oxide synthase regulation: an update. *Curr Pharm Des*. 2014;20(22):3563-3578. DOI: 10.2174/13816128113196660744.
- Zhang YQ, Jiang YF, Hong L, Yang HJ, Zhang JY, Zhou YF. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphisms in Atrial Fibrillation: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2019;25:2687-94. DOI: 10.12659/MSM.913528.
- Kwon OK, Kim SH, Kang SH, Cho Y, Oh IY, Yoon CH, et al. Association of short-and long-term exposure to air pollution with atrial fibrillation. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(11):1208-16. DOI: 10.1177/2047487319835984.
- Захаров ИА. Экологическая генетика и современные проблемы биосферы. *Успехи современной биологии*. 2020;140(2):107-15.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2016;50(5):e1-e88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313.
- Münzel T, Gori T, Al-Kindi S, Deanfield J, Lelieveld J, Daiber A, et al. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur Heart J*. 2018;39(38):3543-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy481.
- Liu X, Kong D, Liu Y, Fu J, Gao P, Chen T, et al. Effects of the short term exposure to ambient air pollution on atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018;41(11):1441-46. DOI: 10.1111/

pace.13500.

14. Cotta Filho CK, Oliveira-Paula GH, Rondon Pereira VC, Lacchini R. Clinically relevant endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and their impact on drug response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(10):927-51. DOI: 10.1080/17425255.2020.1804857.

15. Chen H, Chu H, Shi Y, Bhuyan SS, ping Li J, Liu SR, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(4):528-34. DOI: 10.1007/s12265-012-9375-6.

References

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;ehaa612. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

2. Kuskaeva AV, Nikulina SYu, Chernova AA, Aksyutina NV. Geneticheskie prediktory fibrillyatsii predserdiy [Genetic predictors of atrial fibrillation]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2016;12(3):331-36. (in Russian).

3. Podzolkov V, Tarzimanova A, Pisarev M, Gataulin R. Plasma markers of endothelial dysfunction in patients with hypertension and atrial fibrillation. *Journal of Hypertension.* 2016;34:e202. Doi: 10.1097/01.hjh.0000491909.87663.77.

4. Tucker NR, Clauss S, Ellinor PT. Common variation in atrial fibrillation: navigating the path from genetic association to mechanism. *Cardiovasc Res.* 2016;109(4):493-501. DOI: 10.1093/cvr/cvv283.

5. Roselli C, Chaffin MD, Weng L, Aeschbacher S, Ahlberg G, Almgren P, et al. Multi-ethnic genome-wide association study for atrial fibrillation. *Nature Genetics.* 2018;50(9):1225-33. DOI: 10.1038/s41588-018-0133-9.

6. Corban MT, Godo S, Burczak DR, Noseworthy PA, Toya T, Lewis BR, et al. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Incident Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(8):e014850. DOI: 10.1161/JAHA.119.014850.

7. Saha Jamaluddin M, Liang Z, Lu JM, Yao Q, Chen C. Roles

of cardiovascular risk factors in endothelial nitric oxide synthase regulation: an update. *Curr Pharm Des.* 2014;20(22):3563-78. DOI: 10.2174/13816128113196660744.

8. Zhang YQ, Jiang YF, Hong L, Yang HJ, Zhang JY, Zhou YF. Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphisms in Atrial Fibrillation: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* 2019;25:2687-94. DOI: 10.12659/MSM.913528.

9. Kwon OK, Kim SH, Kang SH, Cho Y, Oh IY, Yoon CH, et al. Association of short-and long-term exposure to air pollution with atrial fibrillation. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2019;26(11):1208-16. DOI: 10.1177/2047487319835984.

10. Zakharov IA. Ekologicheskaya genetika i sovremennyye problemy biosfery [Ecological genetics and modern problems of the biosphere]. *Uspekhi sovremennoy biologii.* 2020;140(2):107-15. (in Russian).

11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2016;50(5):e1-e88. DOI: 10.1093/ejcts/ezw313.

12. Münzel T, Gori T, Al-Kindi S, Deanfield J, Lelieveld J, Daiber A, et al. Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur Heart J.* 2018;39(38):3543-50. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy481.

13. Liu X, Kong D, Liu Y, Fu J, Gao P, Chen T, et al. Effects of the short-term exposure to ambient air pollution on atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(11):1441-46. DOI: 10.1111/pace.13500.

14. Cotta Filho CK, Oliveira-Paula GH, Rondon Pereira VC, Lacchini R. Clinically relevant endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and their impact on drug response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(10):927-51. DOI: 10.1080/17425255.2020.1804857.

15. Chen H, Chu H, Shi Y, Bhuyan SS, ping Li J, Liu SR, et al. Association between endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(4):528-34. DOI: 10.1007/s12265-012-9375-6.

Відомості про авторів

Фуштей І. М. – д-р. мед. наук, професор, кафедра терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя Україна.

Подлужний С.Г. – директор, комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №10» Запорізької міської ради, пошукач кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», м. Запоріжжя, Україна.

Information about the authors

Fushtey I. M. – PhD, MD, Professor at the Chair of Therapy, Clinical Pharmacology & Endocrinology Department, State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine», Zaporizhzhia, Ukraine.

Podluzhnyi S.G. – director, communal uncommercial company “City Hospital № 10” of Zaporizhzhia City Council, aspirant of Therapy, Clinical Pharmacology & Endocrinology Department, State Institute «Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine» Zaporizhzhia, Ukraine.

Сведения об авторах

Фуштей И.М. – д-р. мед. наук, профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина.

Подлужный С.Г. – директор, коммунальное некоммерческое предприятие «Городская больница № 10» Запорожского городского совета, соискатель кафедры терапии, клинической фармакологии и эндокринологии, ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина.

Надійшла до редакції 27.10.2020

Рецензент — Тащук В.К.

© І.М. Фуштей, С.Г. Подлужний, 2020