

УДК 616:12 008.318:615.222.06]:[616.002:612.398.12]:575.174.015.3

<https://doi.org/10.65249/1027-7218-2026-1-4-12>

Вклад генетической вариабельности системы провоспалительных цитокинов в развитие синдрома удлинённого интервала QT

Л. В. Колоцей

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Оценить вклад генетической вариабельности системы провоспалительных цитокинов в развитие лекарственно-индуцированного синдрома удлинённого интервала (СУИ) QT.

Материал и методы. Обследовано 129 пациентов с нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного СУИ QT пациенты были разделены на группы: 1-я группа (n = 64) – с удлинением интервала QT; 2-я группа (n = 65) – без удлинения интервала QT. В контрольную группу вошли 40 человек без анамнеза нарушений ритма сердца. Всем пациентам проводили определение полиморфизмов T31C и C3953T гена *ИЛ-1b*, C3872T гена *СРБ*, G308A гена *ФНО-α* и G174C гена *ИЛ-6* с помощью полимеразной цепной реакции. Статистический анализ был проведен с применением программы Statistica 12.0.

Результаты. Установлено, что наиболее выраженным эффектом обладало сочетание генотипов СТ полиморфизма C3953T гена *ИЛ-1b*, GC полиморфизма G174C гена *ИЛ-6* и GA полиморфизма G308A гена *ФНО-α*, наличие которых повышало риск развития СУИ QT в 5,26 раза (95 % ДИ (1,42–19,50), p = 0,013). При использовании алгоритма Фрухтермана – Рейнгольда наибольшим предсказательным потенциалом в отношении развития СУИ QT обладали полиморфизмы G308A гена *ФНО-α* (9,16 %), C3953T гена *ИЛ-1b* (8,95 %) и G174C гена *ИЛ-6* (6,31 %). Наибольший эффект межгенного взаимодействия продемонстрировали сочетания полиморфизмов G308A гена *ФНО-α* и C3872 гена *СРБ* (5,22 %), а также полиморфизмов G308A гена *ФНО-α* и T31C гена *ИЛ-1b* (3,49 %).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют в пользу возможной вовлеченности системы генетического полиморфизма провоспалительных цитокинов в регуляцию развития лекарственно-индуцированного СУИ QT. Предположительным механизмом этой связи можно считать различную степень активации калиевых и кальциевых ионных каналов в ответ на взаимодействие с причинным лекарственным препаратом, зависящую в том числе от концентрации цитокинов в крови пациента.

Ключевые слова: синдром удлинённого интервала QT, антиаритмические препараты III класса, C-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, генетический полиморфизм.

Objective. To evaluate the contribution of genetic variability in the proinflammatory cytokine system to the development of drug-induced long QT syndrome (LQTS).

Materials and methods. 129 patients with cardiac arrhythmias taking Class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol) were examined. Depending on the presence or absence of drug-induced LQTS, patients were divided into 2 groups: group 1 (n = 64) – with QT interval prolongation; group 2 (n = 65) – without QT interval prolongation. Forty individuals without a history of cardiac arrhythmias served as a control group. All patients underwent polymerase chain reaction analysis for the T31C and C3953T polymorphisms in the *IL-1b* gene, C3872T in the *CRP* gene, G308A in the *TNF-α* gene, and G174C in the *IL-6* gene. Statistical analysis was performed using Statistica 12.0.

Results. The most pronounced effect was demonstrated by the combination of the CT genotype of the *IL-1b* gene C3953T polymorphism, the GC genotype of the *IL-6* gene G174C polymorphism, and the GA genotype of the *TNF-α* gene G308A polymorphism. These genotypes increased the risk of developing LQTS by 5.26 times (95 % CI (1.42–19.50), p = 0.013). Using the Fruchterman – Reingold algorithm, the G308A polymorphism of the *TNF-α* gene (9.16 %), the C3953T polymorphism of the *IL-1b* gene (8.95 %), and the G174C polymorphism of the *IL-6* gene (6.31 %) had the greatest predictive potential for the development of LQTS. The greatest gene-gene interaction effect was demonstrated by combinations of the G308A *TNF-α* gene and C3872 CRP gene polymorphisms (5.22 %), as well as the G308A *TNF-α* gene and T31C *IL-1b* gene polymorphisms (3.49 %).

Conclusion. The obtained data support the possible involvement of the proinflammatory cytokine genetic polymorphism system in the regulation of drug-induced LQTS development. A putative mechanism for this association may be the varying degrees of activation of potassium and calcium ion channels in response to the causative drug, which depends, among other things, on the patient's blood cytokine concentration.

Key words: long QT syndrome, class III antiarrhythmic drugs, C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, genetic polymorphism.

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

В настоящее время роль молекулярно-генетического компонента в этиологии и патогенезе лекарственно-индуцированного СУИ QT не подлежит сомнению. Открытие в 1995 г. группой исследователей под руководством М. Китинга генетической природы врожденного СУИ QT и описание первых причинных генетических мутаций оказало значительное влияние на развитие аритмологии в целом и создало предпосылки для поиска взаимосвязи между лекарственно-обусловленными синкопе и нарушениями генетического аппарата [3].

Результаты разносторонних исследований позволяют предполагать, что в патологический процесс при СУИ QT может быть вовлечена система маркеров воспаления, одним из эффектов которой является участие в регуляции желудочковой реполяризации [4–6]. В частности, многие экспериментальные исследования показали, что воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-1-бета (ИЛ-1b), интерлейкин-6 (ИЛ-6)) вызывают изменения в функционировании калиевых и кальциевых ионных каналов, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия кардиомиоцитов и, следовательно, удлинению интервала QT на поверхностной электрокардиографии [4–9].

Индукцированный цитокинами аритмогенез представляет собой сложное взаимодействие структурного ремоделирования миокарда, электрофизиологических нарушений и экстракардиальных эффектов. Повышенные уровни СРБ, ФНО-α и ИЛ-6 могут изменять экспрессию и активность ионных каналов, таких как потенциал-зависимые натриевые, калиевые и кальциевые [5]. Вызванные цитокинами изменения функции ионных каналов могут укорачивать или удлинять потенциал действия, нарушать реполяризацию и увеличивать вероятность

эктопической пейсмейкерной активности. Так, в исследованиях *in vitro* было показано, что ФНО-α снижает экспрессию некоторых калиевых каналов, что приводит к удлинению потенциалов действия и повышению восприимчивости к аритмиям [7]. Кроме того, провоспалительные цитокины могут влиять на транспорт кальция в миокарде, что еще больше повышает риск аритмических событий.

В совокупности эти данные позволяют предположить, что связь между воспалительными маркерами и внезапной сердечной смертью может быть, по крайней мере, частично объяснена более высокой склонностью к развитию злокачественных аритмий, связанных с удлинением интервала QT.

Цель исследования – оценить вклад генетической вариабельности системы провоспалительных цитокинов в развитие лекарственно-индуцированного СУИ QT.

Материал и методы

Исследование проводили в УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» с марта 2023 г. по январь 2025 г. Обследовано 129 пациентов с нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты (ААП) III класса (амиодарон или соталол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного СУИ QT, пациенты были разделены на группы: 1-я группа (n = 64) – с удлинением интервала QT; 2-я группа (n = 65) – без удлинения интервала QT. В контрольную группу вошли 40 человек без анамнеза нарушений ритма.

Критериями не включения в исследование были: прием любых лекарственных средств, кроме амиодарона или соталола, с подтвержденным либо вероятным риском желудочковой тахикардии типа «пирует»; прием ААП III класса на амбулаторном этапе (менее 1 мес. до госпитализации в стационар); недавний острый инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование (менее чем за 3 мес. до включения в исследование); гемодинамически значимое поражение коронарных артерий без эффективной реваскуляризации; увеличение продолжительности комплекса QRS ≥ 100 мс; постоянная и длительно персистирующая форма фибрилляции предсердий; активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

При проведении молекулярно-генетических методов исследования в качестве биоматериала использовали цельную венозную кровь. Забор материала выполняли в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт – этилен-

диамин-тетраацетилловую кислоту. Экстракцию геномной ДНК человека проводили с помощью набора реагентов «ДНК-Экстран-1» (ООО «Синтол», Россия), предназначенного для выделения геномной ДНК из лейкоцитов крови. Выявляли полиморфные варианты T31C и C3953T гена *ИЛ-1b*, C3872T гена *СРБ*, G308A гена *ФНО-α* и G174C гена *ИЛ-6* – с помощью соответствующих наборов реактивов производства НПФ «Литех» (Россия). Амплификацию исследуемого локуса ДНК осуществляли на амплификаторе Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия).

Статистический анализ был проведен с применением программы Statistica 12.0. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовали непараметрические методы. Сравнение численных показателей между двумя независимыми группами проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различий между качественными характеристиками оценивали при помощи точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений

ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличие и степень артериальной гипертензии, форма ишемической болезни сердца (ИБС), наличие в анамнезе инфаркта миокарда, функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) по классификации NYHA). Достоверные различия в частоте встречаемости и структуре нарушений ритма между первыми двумя группами пациентов и контрольной группой обусловлены критериями включения пациентов в данные группы (табл. 1).

Общая продолжительность приема ААП III класса в 1-й группе составила $3,58 \pm 1,3$ сут., что значительно отличалось от такового показателя у пациентов 2-й группы ($7,82 \pm 1,6$ сут., $p < 0,001$). Это можно объяснить отменой причинного ААП при регистрации удлинения интервала QT на электрокардиографии.

При анализе общего количества препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT, установлено, что в обеих группах преобладали пациенты, применявшие только один подобный препарат – ААП III класса (64,1 % и 71,7 % соответственно). В то же

Таблица 1. Клинико-нозологическая характеристика групп пациентов

Table 1. Clinical and nosological characteristics of patient groups

Показатель	Критерий	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
Мужской пол	–	27 (42,1 %)	38 (58,5 %)	21 (52,5 %)
Возраст, лет	–	$57,2 \pm 9,4$	$56,1 \pm 9,2$	$55,2 \pm 7,7$
ИМТ, кг/м ²	–	$29,8 \pm 4,6$	$29,5 \pm 4,8$	$28,9 \pm 4,6$
Артериальная гипертензия	Отсутствует	8 (12,5 %)	6 (9,2 %)	2 (5 %)
	I степень	10 (15,6 %)	18 (30,8 %)	10 (25 %)
	II степень	44 (68,8 %)	38 (58,5 %)	26 (65 %)
	III степень	2 (3,1 %)	3 (4,6 %)	2 (5 %)
ИБС	Отсутствует	9 (14,1 %)	8 (12,3 %)	4 (10 %)
	Кардиосклероз	8 (14,5 %)	5 (7,7 %)	2 (5 %)
	Вазоспастическая стенокардия	6 (10,9 %)	8 (12,3 %)	6 (15 %)
	Стабильная стенокардия напряжения	функциональный класс I	14 (25,4 %)	18 (27,8 %)
		функциональный класс II	26 (47,3 %)	23 (35,4 %)
		функциональный класс III	3 (5,4 %)	3 (4,5 %)
	ИМ в анамнезе	10 (15,6 %)	7 (15,2 %)	8 (20 %)
Функциональный класс ХСН	0	3 (5,4 %)	8 (12,3 %)	3 (7,5 %)
	I	35 (54,7 %)	28 (43,1 %)	21 (52,5 %)
	II	21 (32,8 %)	23 (35,4 %)	14 (35 %)
	III	5 (7,8 %)	6 (9,2 %)	2 (5 %)

время 34,4 % пациентов 1-й группы и 28,3 % пациентов 2-й группы принимали два препарата, влияющих на продолжительность интервала QT (ААП III класса и диуретик). Достоверных различий между обеими группами выявлено не было ($p = 0,678$).

Таким образом, у пациентов исследуемых групп не было выявлено достоверных различий

в структуре и частоте комбинаций принимаемых лекарственных средств, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, а также в их среднесуточных дозировках.

Распределение частот генотипов во всех группах пациентов соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга (табл. 2).

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов по группам пациентов

Table 2. Distribution of genotype and allele frequencies of the studied polymorphisms by patient groups

Генотип/аллель	Частота			p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа			
Полиморфизм Т31С гена ИЛ-1b						
Генотип						
ТТ	24 (37,5 %)	25 (38,4 %)	25 (62,5 %)	> 0,05	0,013	0,017
ТС	34 (53,1 %)	34 (52,3 %)	14 (35,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СС	6 (9,4 %)	6 (9,3 %)	1 (2,5 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Аллель						
Т	82 (64,1 %)	84 (64,6 %)	64 (80 %)	> 0,05	0,015	0,018
С	46 (35,9 %)	46 (35,4 %)	16 (20 %)			
Полиморфизм С3953Т гена ИЛ-1b						
Генотип						
СС	10 (27,0 %)	26 (70,3 %)	11 (61,1 %)	0,002	0,006	> 0,05
СТ	21 (56,8 %)	10 (27,0 %)	7 (38,9 %)	0,010	> 0,05	> 0,05
ТТ	6 (16,2 %)	1 (2,7 %)	0 (0,0 %)	0,001	0,015	> 0,05
Аллель						
С	41 (55,4 %)	62 (83,8 %)	29 (80,6 %)	0,001	0,011	> 0,05
Т	33 (44,6 %)	12 (16,2 %)	7 (19,4 %)			
Полиморфизм С3872Т гена СРБ						
Генотип						
СС	24 (37,5 %)	27 (41,5 %)	14 (35 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
СТ	31 (48,4 %)	32 (49,2 %)	22 (55 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ТТ	9 (14,1 %)	6 (9,3 %)	4 (10 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Аллель						
С	79 (61,7 %)	86 (66,2 %)	50 (62,5 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Т	49 (38,3 %)	44 (33,8 %)	30 (37,5 %)			
Полиморфизм G308A гена ФНО-α						
Генотип						
GG	30 (46,9 %)	53 (81,5 %)	33 (82,5 %)	<0,001	<0,001	> 0,05
GA	30 (46,9 %)	12 (18,5 %)	7 (17,5 %)	<0,001	<0,001	> 0,05
AA	4 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0,041	> 0,05	> 0,05
Аллель						
G	90 (70,3 %)	118 (90,8 %)	73 (91,3 %)	<0,001	<0,001	> 0,05
A	38 (29,7 %)	12 (9,2 %)	7 (8,7 %)			
Полиморфизм G174C гена ИЛ-6						
Генотип						
GG	15 (23,4 %)	4 (6,2 %)	2 (5,0 %)	0,006	0,014	> 0,05
GC	37 (57,9 %)	35 (53,8 %)	20 (50,0 %)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
CC	12 (18,7 %)	26 40,0 %)	18 (45,0 %)	0,018	0,004	> 0,05
Аллель						
G	67 (52,3 %)	43 (33,2 %)	24 (30,0 %)	0,002	0,002	> 0,05
C	61 (47,7 %)	87 (66,8 %)	56(70,0 %)			

Примечание: p_3 – достоверность различий показателей в контрольной группе.

Так, в 1-й группе достоверно чаще встречался генотип GA полиморфного варианта G308A гена *ФНО-α* по сравнению с другими группами пациентов ($p < 0,001$). При этом генотип AA встречался только в 1-й группе пациентов, в то время как в других группах он отсутствовал. При анализе распределений аллелей выявлен больший процент встречаемости мутантной аллели А полиморфного варианта G308A гена *ФНО-α* у пациентов 1-й группы (29,7 %) по сравнению с пациентами 2-й группы (9,2 %) ($p < 0,001$) и контрольной группы (8,7 %) ($p < 0,001$).

При анализе распределений генотипов полиморфизма G174C гена *ИЛ-6* между группами установлено, что в 1-й группе пациентов достоверно чаще встречался генотип GG по сравнению с пациентами 2-й и контрольной групп ($p = 0,006$ и $p = 0,014$ соответственно). При анализе распределений аллелей выявлен больший процент встречаемости мутантной аллели G у пациентов 1-й группы (52,3 %) по сравнению с пациентами 2-й группы (33,2 %) ($p = 0,002$) и контрольной группы (30,0 %) ($p = 0,002$).

Кроме того, установлено, что в 1-й группе пациентов достоверно чаще встречался генотип TT полиморфного варианта C3953T гена *ИЛ-1b* по сравнению с пациентами 2-й и контрольной групп ($p = 0,001$ и $p = 0,015$ соответственно). При анализе распределений аллелей выявлен больший процент встречаемости мутантной аллели Т у 44,6 % пациентов 1-й группы по сравнению с 16,2 % пациентов 2-й группы ($p = 0,001$) и 19,4 % пациентов контрольной группы ($p = 0,011$).

При проведении межгруппового анализа по полиморфному варианту T31C не было установлено значимых различий в распределении аллелей и генотипов между 1-й и 2-й группами. Однако в обеих группах пациентов достоверно чаще встречалась мутантная аллель С по сравнению с контрольной группой ($p = 0,015$ и $p = 0,018$ соответственно). Следует отметить, что в распределении аллелей и генотипов полиморфизмов C3872T гена *СРБ* между всеми исследуемыми группами пациентов значимых различий не было установлено.

Учитывая, что фенотип СУИ QT как генетически гетерогенного заболевания определяется не одним геном, а определенными комбинациями генотипов и аллелей разных генов, был проведен анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов T31C и C3953T гена *ИЛ-1b*, C3872T гена *СРБ*, G308A гена *ФНО-α* и G174C гена *ИЛ-6* с помощью программного обеспечения MDR (managed detection and response) с использованием алгоритма полного поиска (exhaustive search algorithm).

На первом этапе MDR-анализа исходные данные были случайным образом разделены на две выборки: обучающую (9/10 данных) и тестовую (1/10 данных). Затем для каждой комбинации аллелей и генотипов, которая присутствовала в обучающей выборке, был рассчитан параметр, характеризующий соотношение количества больных и здоровых пациентов, несущих эту комбинацию, и в зависимости от величины этого параметра комбинации классифицированы на категории высокого и низкого риска.

Оптимальная модель характеризовалась 100%-й воспроизводимостью и 79%-й точностью предсказания (табл. 3). Чувствительность модели составила 68,7 %, специфичность – 88,2 %.

Сочетания генотипов, ассоциированные с повышением и понижением риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, представлены в табл. 4.

Наиболее выраженным эффектом обладало сочетание генотипов СТ полиморфизма C3953T гена *ИЛ-1b*, GC полиморфизма G174C гена *ИЛ-6* и GA полиморфизма G308A гена *ФНО-α*, наличие которых повышало риск развития СУИ QT в 5,26 раза (95 % ДИ (1,42–19,50), $p = 0,013$). В то же время наиболее значительный протекторный характер в отношении развития лекарственно-индуцированного СУИ QT имели сочетания генотипов СТ полиморфизма C3953T гена *ИЛ-1b*, CC полиморфизма G174C гена *ИЛ-6* и GG полиморфизма G308A гена *ФНО-α* (ОШ = 5,83, 95 % ДИ (1,22–17,79), $p = 0,026$). Остальные комбинации генотипов не продемонстрировали статистически значимых взаимодействий. Данные о всех возможных комбинациях генотипов представлены на рис. 1.

Таблица 3. Моно- и полигенные модели оценки риска удлинения интервала QT

Table 3. Mono- and polygenic models for the risk assessment of QT interval prolongation

Модель	Точность предсказания, %	Воспроизводимость
G308A гена <i>ФНО-α</i>	54,6	8/10
G308A гена <i>ФНО-α</i> , G174C гена <i>ИЛ-6</i>	66,8	9/10
C3953T гена <i>ИЛ-1b</i> , G308A гена <i>ФНО-α</i> , G174C гена <i>ИЛ-6</i>	78,9	10/10

Таблица 4. Сочетания генотипов, ассоциированные с повышением и понижением риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT

Table 4. Genotype combinations associated with increased and decreased risk of drug-induced long QT syndrome development

Сочетания генотипов	ОШ	95 % ДИ	p
Повышают риск удлинения интервала QT			
СТ полиморфизма C3953T гена <i>ИЛ-1b</i> GC полиморфизма G174C гена <i>ИЛ-6</i> GA полиморфизма G308A гена <i>ФНО-α</i>	5,26	1,42–19,50	0,013
СТ полиморфизма C3953T гена <i>ИЛ-1b</i> GC полиморфизма G174C гена <i>ИЛ-6</i> AA полиморфизма G308A гена <i>ФНО-α</i>	3,50	1,76–5,56	0,018
CC полиморфизма C3953T гена <i>ИЛ-1b</i> GG полиморфизма G174C гена <i>ИЛ-6</i> GG полиморфизма G308A гена <i>ФНО-α</i>	2,05	1,13–3,42	0,044
Снижают риск удлинения интервала QT			
СТ полиморфизма C3953T гена <i>ИЛ-1b</i> CC полиморфизма G174C гена <i>ИЛ-6</i> GG полиморфизма G308A гена <i>ФНО-α</i>	5,83	1,22–17,79	0,026
CC полиморфизма C3953T гена <i>ИЛ-1b</i> CC полиморфизма G174C гена <i>ИЛ-6</i> GG полиморфизма G308A гена <i>ФНО-α</i>	2,49	1,11–3,63	0,011
СТ полиморфизма C3953T гена <i>ИЛ-1b</i> GC полиморфизма G174C гена <i>ИЛ-6</i> GG полиморфизма G308A гена <i>ФНО-α</i>	2,18	1,05–5,57	0,043

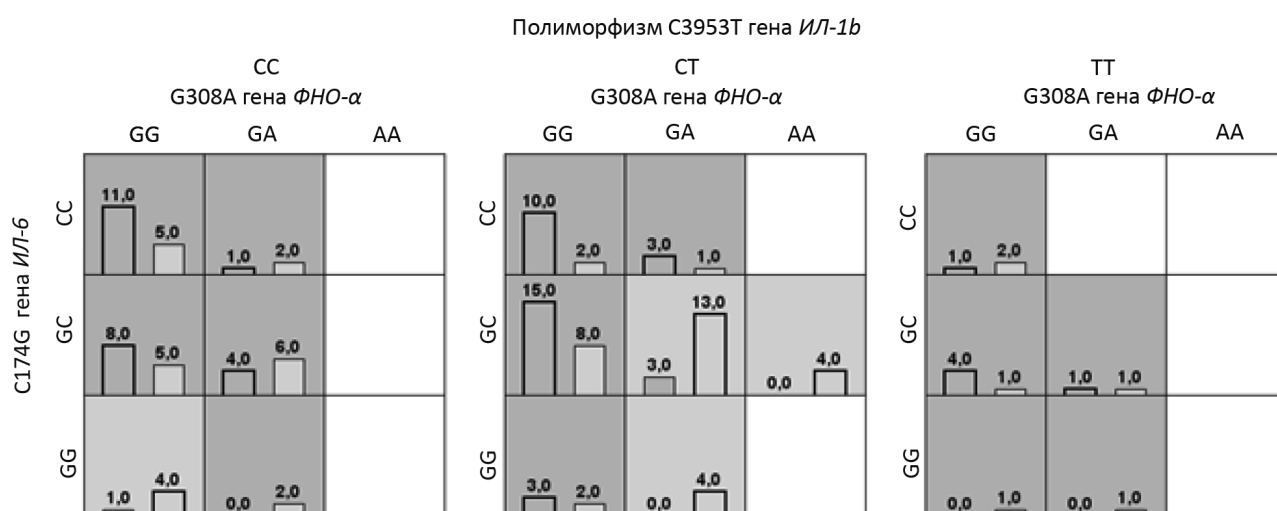


Рис. 1. Комбинации генотипов полиморфных локусов C3953T гена *ИЛ-1b*, G174C гена *ИЛ-6* и G308A гена *ФНО-α* (левые столбцы в каждой ячейке – количество пациентов 1-й группы; правые столбцы в каждой ячейке – количество пациентов 2-й группы)

Fig. 1. Genotype combinations of the polymorphic loci C3953T of the *IL-1b* gene, G174C of the *IL-6* gene, and G308A of the *TNF-α* gene (left columns in each cell indicate the number of patients in group 1; right columns in each cell indicate the number of patients in group 2)

При использовании алгоритма Фрухтермана – Рейнгольда определен вклад каждого из полиморфизмов в формирование фенотипа СУИ QT (рис. 2). Так, из пяти анализируемых полиморфизмов наи-

большим предсказательным потенциалом обладали полиморфизмы G308A гена *ФНО-α* (9,16 %), C3953T гена *ИЛ-1b* (8,95 %) и G174C гена *ИЛ-6* (6,31 %). Наибольший эффект межгенного

взаимодействия при этом продемонстрировали сочетания полиморфизмов G308A гена *ФНО-α* и C3872 гена *СРБ* (5,22 %), а также полиморфизмов G308A гена *ФНО-α* и T31C гена *ИЛ-1b* (3,49 %). Взаимодействие остальных локусов оказало слабо выраженный или нейтральный эффект в формировании фенотипа СУИ QT.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению связи между уровнями провоспалительных цитокинов, а также их генетическими полиморфизмами и развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы. Проаритмогенный эффект воспалительных цитокинов имеет клиническое значение не только при активных воспалительных процессах, но и при наличии слабо выраженного хронического воспаления, которое

наблюдается при структурных заболеваниях сердца, таких как ИБС и ХСН [5].

Так, С. N. Pisoni и соавт. предоставили доказательства того, что сывороточный ИЛ-1b был независимым предиктором наличия удлинения интервала QTc у пациентов с приобретенным СУИ QT [10]. Более того, Р. E. Lazzerini и соавт. продемонстрировали, что во время острых инфекций интервал QTc значительно удлинялся, а выздоровление от инфекции приводило к быстрому и значимому укорочению интервала QTc, что, в свою очередь, коррелировало со снижением уровня ИЛ-6 и ИЛ-1b [7].

Инкубация *in vitro* кардиомиоцитов желудочков крысы с *ФНО-α* приводила к значительному ингибированию транзитного калиевого тока. J. Wang и соавт. продемонстрировали, что *ФНО-α*

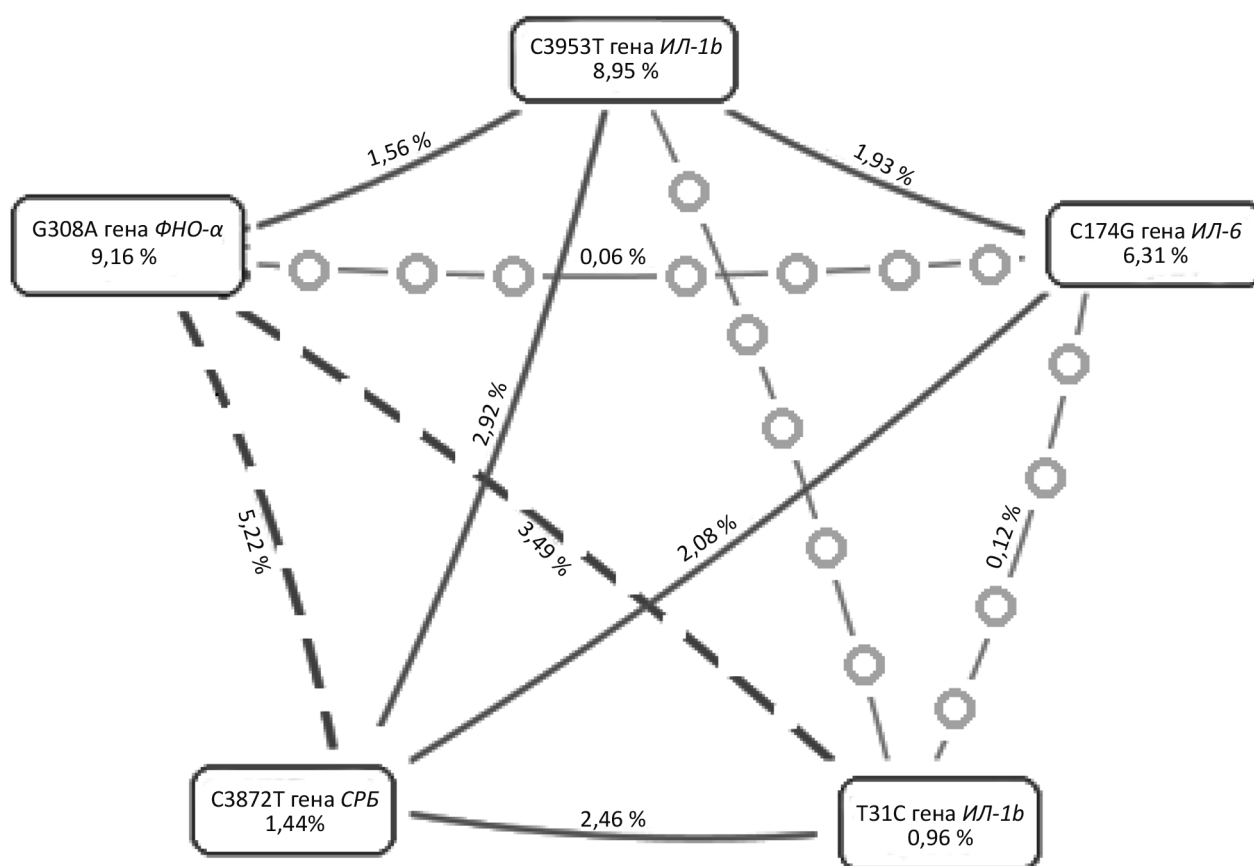


Рис. 2. Схема Фрухтермана – Рейнгольда

П р и м е ч а н и е: характер взаимодействия между генами при формировании фенотипа характеризуется типом линии: «---» – выраженный синергизм; «—» – умеренный синергизм; «-o-» – нейтральный эффект. Сила и направленность взаимодействия выражены в % энтропии

Fig. 2. Fruchterman – Reingold model

N o t e: The nature of the interaction between genes in the phenotype formation is characterized by the type of the line: “---” indicates marked synergism; “—” indicates moderate synergism, and “-o-” indicates neutral effect. The strength and direction of the interaction are expressed as % of entropy

подавляет *in vitro* быстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления, нарушая функцию калиевого канала hERG, которая также удлиняет потенциал действия [6]. Эти данные согласуются с результатами клинического исследования CARLA (Cardiovascular disease, living and ageing in Halle), показавшего, что в когорте из 1716 участников уровень ФНО- α независимо коррелирует с продолжительностью интервала QTc у пациенток женского пола [11].

Эксперименты также продемонстрировали, что ИЛ-6 удлиняет продолжительность потенциала действия, увеличивая ток кальция через каналы L-типа. В частности, полученные данные указывают на то, что ИЛ-6 индуцирует фосфорилирование остатка серина в положении 1829-й субъединицы кальциевого канала Cav1.2 под действием киназы, регулируемой внеклеточным сигналом и что это фосфорилирование увеличивает ток I_{CaL} [5; 7; 12].

В исследовании K. Safranow и соавт. в когорте из 167 пациентов с ИБС концентрация ИЛ-6 в плазме крови была признана независимым предиктором развития желудочковых нарушений ритма, включая устойчивую желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков [13]. В исследовании PROSe-ICD (проспективное обсервационное исследование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД)) приняли участие 1189 пациентов с ХСН, которым были имплантированы кардиовертеры-дефибрилляторы для первичной профилактики внезапной сердечной смерти, более высокие уровни ИЛ-6 независимо увеличива-

ли риск разрядов ИКД [14]. Более того, среди 382 пациентов с ИКД циркулирующий ИЛ-6 был основным предиктором разрядов ИКД наряду с госпитализацией по поводу ХСН [15].

При исследовании полиморфного варианта G174C гена ИЛ-6 у пациентов с ИБС, участвовавших в Heart and Soul Study, определено, что носители генотипа GG имели увеличение риска развития фибрилляции предсердий на фоне ИБС в 2,35 раза по сравнению с носителями генотипов CG и CC [15].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу возможной вовлеченности системы генетического полиморфизма провоспалительных цитокинов (ФНО- α , СРБ, ИЛ-1b и ИЛ-6) в регуляцию развития лекарственно-индуцированного СУИ QT. Предположительным механизмом этой связи можно считать различную степень активации калиевых и кальциевых ионных каналов в ответ на взаимодействие с причинным лекарственным препаратом, зависящую в том числе от концентрации цитокинов в крови пациента. Использование моно- и полигенных моделей взаимодействия полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов возможно применить в стратификации риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT у пациентов, принимающих ААП III класса.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № М24МП-038).

Литература

1. QT prolongation and malignant arrhythmia: how serious a problem? / C. K. Antoniou, P. Dilaveris, P. Manolakou [et al.] // *European Cardiology*. – 2017. – Vol. 12 (2). – P. 112–120.
2. Pharmacogenetics of drug-induced QT interval prolongation: an update / M. N. Niemeijer, M. E. van den Berg, M. Eijgelsheim [et al.] // *Drug Safety*. – 2015. – Vol. 38 (10). – P. 855–867.
3. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome / M. E. Curran, I. Splawski, K. W. Timothy [et al.] // *Cell*. – 1995. – Vol. 80 (5). – P. 795–803.
4. Lazzerini, P. E. Long QT syndrome: an emerging role for inflammation and immunity / P. E. Lazzerini, P. L. Capecchi, F. Laghi-Pasini // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2015. – Vol. 2. – doi: 10.3389/fcvm.2015.00026.
5. Fir(e)ing the Rhythm: inflammatory cytokines and cardiac arrhythmias / P. E. Lazzerini, A. Abbate, M. Boutjdir [et al.] // *JACC Basic Transl Sci*. – 2023. – Vol. 8 (6). – P. 728–750.
6. Impairment of HERG K(+) channel function by tumor necrosis factor-alpha: role of reactive oxygen species as a mediator / J. Wang, H. Wang, Y. Zhang [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – Vol. 279 (14). – doi: 10.1074/jbc.C400025200.
7. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies / P. E. Lazzerini, F. Laghi-Pasini, M. Boutjdir [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 63–64.
8. Cardiac arrest risk during acute infections: systemic inflammation directly prolongs QTc interval via cytokine-mediated effects on potassium channel expression / P. E. Lazzerini, M. Acampa, F. Laghi-Pasini [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2020. – Vol. 13 (8). – doi: 10.1161/CIRCEP.120.008627.
9. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease / M. Bartekova, J. Radosinska, M. Jelemensky [et al.] // *Heart Failure Reviews*. – 2018. – Vol. 23 (5). – P. 733–758.

10. Elevated IL-18 levels in anti-Ro/SSA connective tissue diseases patients with prolonged corrected QTc interval / C. N. Pisoni, S. Reina, D. Arakaki [et al.] // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2015. – Vol. 33 (5). – P. 715–720.
11. Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets / K. F. Ayoub, N. Pothineni, J. Rutland [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therap.* – 2017. – Vol. 31 (5–6). – P. 593–608.
12. Inflammation and prolonged QT time : results from the cardiovascular disease, living and ageing in Halle (CARLA) study / D. Medenwald, J. A. Kors, H. Loppnow [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (4). – doi: 10.1371/journal.pone.0095994.
13. Inflammation markers are associated with metabolic syndrome and ventricular arrhythmia in patients with coronary artery disease / K. Safranow, V. Dziedzicko, R. Rzeuski [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. – 2016. – Vol. 70 – P. 56–66.
14. Baseline and dynamic risk predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy / K. C. Wu, S. Wongvibulsin, S. Tao [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9 (20). – doi: 10.1161/JAHA.120.017002.
15. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study / G. M. Marcus, M. A. Whooley, D. V. Glidden [et al.] // *American Heart Journal*. – 2008. – Vol. 155 (2). – P. 303–309.

References

1. Antoniou C.K., Dilaveris P., Manolakou P., et al. QT prolongation and malignant arrhythmia: how serious a problem? *Eur Cardiol*. 2017; 12(2): 112–120.
2. Niemeijer M.N., van den Berg M.E., Eijgelsheim M., et al. Pharmacogenetics of drug-induced QT interval prolongation. *Drug Saf*. 2015; 38(10): 855–867.
3. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W., et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80(5): 795–803.
4. Lazzerini P.E., Capecci P.L., Laghi-Pasini F. Long QT syndrome: an emerging role for inflammation and immunity. *Front Cardiovasc Med*. 2015; 2. doi: 10.3389/fcvm.2015.00026.
5. Lazzerini P.E., Abbate A., Boutjdir M., et al. Fir(e)ing the rhythm: inflammatory cytokines and cardiac arrhythmias. *JACC Basic Transl Sci*. 2023; 8(6): 728–750.
6. Wang J., Wang H., Zhang Y., et al. Impairment of HERG K(+) channel function by tumor necrosis factor- α : role of reactive oxygen species as a mediator. *J Biol Chem*. 2004; 279(14). doi: 10.1074/jbc.C400025200.
7. Lazzerini P.E., Laghi-Pasini F., Boutjdir M., et al. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol*. 2019; 19(1): 63–64.
8. Lazzerini P.E., Acampa M., Laghi-Pasini F., et al. Cardiac arrest risk during acute infections: systemic inflammation directly prolongs qtc interval via cytokine-mediated effects on potassium channel expression. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020; 13(8). doi: 10.1161/CIRCEP.120.008627.
9. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., et al. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail Rev*. 2018; 23(5): 733–758.
10. Pisoni C.N., Reina S., Arakaki D., et al. Elevated IL-18 levels in anti-Ro/SSA connective tissue diseases patients with prolonged corrected QTc interval. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(5): 715–720.
11. Ayoub K.F., Pothineni N., Rutland J., et al. Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31(5–6): 593–608.
12. Medenwald D., Kors J.A., Loppnow H., et al. Inflammation and prolonged QT time: results from the cardiovascular disease, living and ageing in Halle (CARLA) study. *PLoS One*. 2014; 9(4). doi: 10.1371/journal.pone.0095994.
13. Safranow K., Dziedzicko V., Rzeuski R., et al. Inflammation markers are associated with metabolic syndrome and ventricular arrhythmia in patients with coronary artery disease. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016; 70: 56–66.
14. Wu K.C., Wongvibulsin S., Tao S., et al. Baseline and dynamic risk predictors of appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(20). doi: 10.1161/JAHA.120.017002.
15. Marcus G.M., Whooley M.A., Glidden D.V., et al. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2008; 155(2): 303–309.

Контактная информация:

Колоцей Людмила Владимировна – к. м. н., доцент 1-й кафедры внутренних болезней
Гродненский государственный медицинский университет

Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно

Сл. тел. +375 152 68-71-09

ORCID: 0000-0001-5211-709X

Конфликт интересов отсутствует

Поступила 29.10.2025
Принята к печати 19.11.2025