



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.15.2.007>

УДК 616.12-008.318:615.222.06:[616.002:612.398.12]:575.174.015.3



Колоцей Л.В.✉, Гладкий М.Л.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Колоцей Л.В.; выполнение генотипирования, редактирование текста – Гладкий М.Л.

Этическое заявление: протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № M24МП-038).

Подана: 26.08.2025

Принята: 16.03.2026

Контакты: lkolotsey@mail.ru

Резюме

Цель. Установить ассоциации полиморфных вариантов C3872T гена CРБ, G308A гена ФНО-α и G174C гена ИЛ-6 с развитием лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) у пациентов Гродненской области Республики Беларусь.

Материалы и методы. Обследованы 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 2 группы: QT+ (n=64) и QT- (n=65). Группу контроля составили обследованные 40 человек без анамнеза нарушений ритма сердца. Всем пациентам проводилось определение полиморфизмов C3872T гена CРБ, G308A гена ФНО-α и G174C гена ИЛ-6 с применением полимеразной цепной реакции. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 12.0.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов QT+ достоверно чаще встречались генотип GG полиморфизма G174C гена ИЛ-6 и генотип GA G308A гена ФНО-α по сравнению с другими группами пациентов ($p<0,05$). У пациентов с генотипами GA и AA по полиморфизму G308A гена ФНО-α были выявлены значимые различия ($p<0,05$) в ряде показателей, характеризующих продолжительность реполяризации миокарда (корригированные интервалы QT и JT), а также степень ее гетерогенности (дисперсия интервала QT) по сравнению с пациентами с генотипом GG. Присутствие в генотипе пациента рецессивной аллели A полиморфного варианта G308A гена ФНО-α было связано с увеличением риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT в 2,53 раза ($p=0,003$), присутствие аллели G полиморфизма G174C гена ИЛ-6 было ассоциировано с увеличением риска развития СУИ QT в 1,58 раза ($p=0,011$), а генотипа GG – с увеличением риска в 3,81 раза ($p<0,001$).

Закключение. Полученные данные свидетельствуют о возможной вовлеченности системы генетического полиморфизма провоспалительных цитокинов (ФНО-α 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 ФНО- α и ИЛ-6 в крови пациента.

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

Kalatsei L.✉, Hladki M.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Polymorphism of Proinflammatory Cytokine Genes in Patients with Long QT Syndrome

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collection, processing, text writing, editing – Kalatsei L.; genotyping, editing – Hladki M.

Ethics statement: the study protocol was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Grodno State Medical University.

Funding: the study was carried out with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Scientific project № M24-МП-038).

Submitted: 26.08.2025

Accepted: 16.03.2026

Contacts: lkolotsey@mail.ru

Abstract

Purpose. To establish associations of polymorphic variants C3872T of the CRP gene, G308A of the TNF- α gene and G174C of the IL-6 gene with drug-induced long QT syndrome (LQTS) in patients of the Grodno region of Republic of Belarus.

Materials and methods. A total of 129 patients with cardiac arrhythmias who received class III antiarrhythmic drugs were examined. Depending on the presence or absence of drug-induced LQTS, the patients were divided into 2 groups: QT+ (n=64) and QT- (n=65). The control group included 40 subjects with no history of cardiac arrhythmias. All patients underwent genotyping for C3872T CRP gene, G308A TNF- α gene and G174C IL-6 gene polymorphisms using polymerase chain reaction. A statistical analysis was performed using Statistica 12.0.

Results. It was found that in the QT+ group of patients, the GG genotype of the G174C IL-6 gene polymorphism and the GA genotype of the G308A TNF- α gene were significantly more common than in other groups of patients ($p<0.05$). In patients with the GA and AA genotypes, significant differences ($p<0.05$) were found in the G308A polymorphism of the TNF- α gene in a number of parameters characterizing the duration of myocardial repolarization (corrected QT and JT intervals), as well as the degree of its heterogeneity (QT interval dispersion) compared to patients with the GG genotype. The presence of the recessive allele A of the polymorphic variant G308A of the TNF- α gene in the patient's genotype was associated with an increase in the risk of drug-induced LQTS by 2.53 times ($p=0.003$), the presence of the allele G of the polymorphism G174C of the IL-6 gene was



associated with an increase in the risk of LQTS by 1.58 times ($p=0.011$), and the presence of the GG genotype with an increase in the risk of LQTS by 3.81 times ($p<0.001$).

Conclusion. The data obtained suggest that genetic polymorphisms system of pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) may be involved in the regulation of drug-induced LQTS. A putative mechanism underlying this association may be varying degrees of activation of potassium and calcium ion channels in response to interaction with the causative drug, depending, among other factors, on TNF- α and IL-6 levels in patients' blood.

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

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания чаще других приводят к смертности и инвалидности в большинстве стран мира. Главные причины смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) (около половины всех летальных исходов) и внезапная сердечная смерть (ВСС) (другая половина) [1]. В подавляющем большинстве случаев (85%) механизмами развития ВСС являются желудочковые тахикардии: желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) с последующим развитием асистолии [2, 3].

Удлинение интервала QT считается общепринятым фактором риска и независимым предиктором развития жизнеугрожающих ЖТ и ВСС у пациентов как с наличием структурной патологии сердца, так и без нее [2, 4, 5]. Создавая функциональный субстрат для возникновения трансмурального механизма re-entry, удлинение интервала QT может инициировать развитие эпизодов полиморфной ЖТ, которая в 20% случаев трансформируется в ФЖ [4, 5]. Это обуславливает все возрастающий интерес к разнообразным аспектам синдрома удлинённого интервала QT (СУИ QT), методам его диагностики, лечения и стратификации риска у отдельных категорий пациентов.

Результаты разносторонних исследований позволяют предполагать, что в патологический процесс может быть вовлечена система маркеров воспаления, одним из эффектов которой является участие в регуляции желудочковой реполяризации [6–11]. В частности, многие экспериментальные исследования показали, что воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), 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 ЭКГ [9].

Индукированный цитокинами аритмогенез представляет собой сложное взаимодействие структурного ремоделирования миокарда, электрофизиологических нарушений и экстракардиальных эффектов. Молекулярные механизмы, посредством которых цитокины способствуют развитию аритмий, многогранны и включают в себя различные сигнальные пути, влияющие как на электрические, так и на структурные свойства миокарда [6].

Один из наиболее хорошо изученных путей включает активацию ядерного фактора каппа В (NF-κB), ключевого фактора транскрипции, который регулирует экспрессию нескольких провоспалительных цитокинов, хемокинов и молекул адгезии. При активации цитокинами, такими как ФНО-α и ИЛ-1, NF-κB индуцирует экспрессию дополнительных воспалительных медиаторов, которые способствуют воспалению тканей и фиброзу [11]. В сердце длительная активация NF-κB приводит к накоплению компонентов внеклеточного матрикса, что вызывает фиброз миокарда. Фиброзное ремоделирование играет важную роль в аритмогенезе, поскольку оно нарушает нормальную проводимость в миокарде и способствует формированию циркулирующих цепей, которые имеют решающее значение для возникновения и персистирования аритмий. Фиброзная ткань нарушает распространение электрического сигнала, увеличивая вероятность эктопических сокращений и формирования аритмических очагов [12].

Помимо фиброза важную роль в цитокин-индуцированном аритмогенезе играет окислительный стресс [7]. Такие цитокины, как ФНО-α и ИЛ-6, запускают высвобождение активных форм кислорода в кардиомиоцитах. Кроме того, активные формы кислорода могут способствовать деградации белков щелевых контактов, таких как коннексины, которые необходимы для синхронизации электрических сигналов между кардиомиоцитами [13]. Разрушение щелевых контактов приводит к электрическому разобщению и является общепризнанным фактором, способствующим аритмогенезу, особенно при ФП и ЖТ [9, 11, 13].

Повышенный уровень СРБ, ФНО-α и ИЛ-6 может изменять экспрессию и активность ионных каналов, таких как потенциалзависимые натриевые (NaV) каналы, калиевые (K⁺) и кальциевые (Ca²⁺) каналы [7]. Вызванные цитокинами изменения функции ионных каналов могут укорачивать или удлинять потенциал действия, нарушать реполяризацию и повышать вероятность эктопической пейсмекерной 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 [10]. Кроме того, провоспалительные цитокины могут влиять на транспорт кальция в клетках миокарда, что еще больше повышает риск аритмических событий.

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

Однако, несмотря на наличие большого количества исследований, проведенных на животных моделях, к настоящему времени клинических исследований, посвященных взаимосвязи между лекарственно-индуцированным СУИ QT, желудочковыми нарушениями ритма и полиморфизмами генов провоспалительных цитокинов, в доступной литературе не имеется, чем и обусловлена актуальность настоящего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить ассоциации полиморфных вариантов С3872Т гена СРБ, G308А гена ФНО-α и G174С гена ИЛ-6 с развитием лекарственно-индуцированного СУИ QT у пациентов Гродненской области Республики Беларусь.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Гродненском областном клиническом кардиологическом центре (Гродно, Беларусь) с марта 2023 года по январь 2025 года. Обследованы 129 пациентов (65 (50,4%) мужчин, 64 (49,6%) женщины в возрасте $56,6 \pm 9,4$ года) с нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты (ААП) III класса (амиодарон либо соталол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного СУИ QT, пациенты разделены на 2 группы: QT+ (n=64) и QT- (n=65). Группу контроля составили обследованные 40 человек без анамнеза нарушений ритма.

Критериями исключения из исследования были: прием любых ЛС, кроме ААП III класса (амиодарон или соталол), с подтвержденным либо вероятным риском ЖТ типа «пируэт»; прием ААП III класса на амбулаторном этапе (менее 1 месяца до госпитализации в стационар); недавно перенесенный острый инфаркт миокарда или аортокоронарное шунтирование (менее чем за 3 месяца до включения в исследование); гемодинамически значимое поражение коронарных артерий без эффективной реваскуляризации; увеличение продолжительности комплекса QRS ≥ 100 мс; постоянная и длительно персистирующая форма ФП; нарушения атриовентрикулярного проведения (АВ-блокада 2-й и 3-й степени); активный воспалительный процесс (инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии) любой локализации.

При проведении молекулярно-генетических методов исследования в качестве биологического материала использовали цельную венозную кровь. Забор материала осуществлялся в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт этилендиаминтетраацетилловую кислоту. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ), предназначенным для выделения геномной ДНК из лейкоцитов крови. Полиморфные варианты C3872T гена СРБ, G308A гена ФНО- α и G174C гена ИЛ-6 выявляли с помощью соответствующих наборов реактивов производства «Литех» (РФ). Рабочую реакционную смесь готовили согласно инструкции производителя, исходя из количества исследуемых образцов, а также 3 положительных и отрицательного контролей. Амплификацию исследуемого локуса ДНК осуществляли на амплификаторе Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия).

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 12.0. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Сравнение численных показателей между 2 независимыми группами проводилось 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 использовался показатель относительного риска (ОР), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличию и степени АГ, форме ИБС, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, функциональному классу (ФК) ХСН по классификации NYHA). Достоверные различия в частоте встречаемости и структуре нарушений ритма между первыми 2 группами пациентов и контрольной группой обусловлены критериями включения пациентов в данные группы. Данные представлены в табл 1.

Пациенты были сопоставимы между собой по общему количеству принимаемых ЛС ($7,39 \pm 2,22$ в группе QT+ против $6,89 \pm 1,65$ в группе QT– ($p=0,121$) и $7,0 \pm 1,68$ в контрольной группе ($p=0,126$)). Общая продолжительность приема ААП III класса в 1-й группе составила $3,58 \pm 1,3$ суток, что значимо отличалось от пациентов 2-й группы ($7,82 \pm 1,6$ суток, $p<0,001$), что можно объяснить отменой причинного лекарственного препарата при регистрации удлинения интервала QT на ЭКГ.

Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов представлено в табл. 2. Следует отметить, что распределение частот генотипов во всех группах пациентов соответствовало теоретически ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга.

Как следует из табл. 2, в группе пациентов QT+ 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 группе пациентов

Таблица 1
Клинико-нозологическая характеристика исследуемых групп пациентов
Table 1
Clinical and nosological characteristics of the studied patient groups

Параметры	Критерии	Группа QT+ (n=64)	Группа QT– (n=65)	Контрольная группа (n=40)
Мужчины, n (%)		27 (42,1)	38 (58,5)	21 (52,5)
Возраст, лет (M±SD)		$57,2 \pm 9,4$	$56,1 \pm 9,2$	$55,2 \pm 7,7$
ИМТ, кг/м ² (M±SD)		$29,8 \pm 4,6$	$29,5 \pm 4,8$	$28,9 \pm 4,6$
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	8 (12,5)	6 (9,2)	2 (5)
	I ст., n (%)	10 (15,6)	18 (30,8)	10 (25)
	II ст., n (%)	44 (68,8)	38 (58,5)	26 (65)
	III ст., n (%)	2 (3,1)	3 (4,6)	2 (5)
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	9 (14,1)	8 (12,3)	4 (1)
	ИБС: кардиосклероз, n (%)	8 (14,5)	5 (7,7)	2 (5)
	Вазоспастическая стенокардия	6 (10,9)	8 (12,3)	6 (15)
	ССН	ФК I, n (%)	14 (25,4)	18 (27,8)
		ФК II, n (%)	26 (47,)	23 (35,4)
		ФК III, n (%)	3 (5,4)	3 (4,5)
	ИМ в анамнезе, n (%)	10 (15,6)	7 (15,2)	8 (20)
ФК ХСН, n (%)	ФК 0, n (%)	3 (5,4)	8 (12,3)	3 (7,5)
	ФК I, n (%)	35 (54,7)	28 (43,1)	21 (52,5)
	ФК II, n (%)	21 (32,)	23 (35,4)	14 (35)
	ФК III, n (%)	5 (7,8)	6 (9,2)	2 (5)



Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов C3872T гена CRP, G308A гена ФНО-α и G174C гена ИЛ-6 по группам пациентов

Table 2

Distribution of genotype and allele frequencies of the C3872T polymorphism of the CRP gene, G308A polymorphism of the TNF gene and G174C polymorphism of the IL-6 gene by patient groups

Параметр	Частота						p 1–2	p 1–3	p 2–3
	QT+		QT–		Без ААТ				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Полиморфизм C3872T 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			
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2=0,14$, p=0,84		$\chi^2=0,64$, p=0,42		$\chi^2=1,20$, p=0,27		–	–	–
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			
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2=0,96$, p=0,33		$\chi^2=0,67$, p=0,41		$\chi^2=0,37$, p=0,54		–	–	–
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
С	61	47,7	87	66,8	56	70,0			
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	$\chi^2=1,61$, p=0,20		$\chi^2=2,03$, p=0,18		$\chi^2=1,45$, p=0,23		–	–	–

QT+, в то время как в других группах пациентов он отсутствовал. При анализе распределений аллелей выявлен больший процент встречаемости мутантной аллели А полиморфного варианта G308A гена ФНО-α у пациентов с СУИ QT (29,7%) по сравнению с пациентами без СУИ QT (9,2%) ($p<0,001$) и пациентами контрольной группы (8,7%) ($p<0,001$).

Таблица 3
Оценка относительного риска развития у пациентов лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема ААП III класса
Table 3
Assessment of the relative risk of drug-induced QT syndrome in patients taking class III antiarrhythmic drugs

Параметр	Относительный риск развития СУИ QT	95% ДИ	p
Полиморфизм C3872T гена СРБ5			
Генотип CC	0,90	0,59–1,38	>0,05
Генотип CG	0,98	0,69–1,40	>0,05
Генотип GG	1,52	0,57–4,03	>0,05
Аллель C	0,93	0,77–1,12	>0,05
Аллель G	1,13	0,82–1,57	>0,05
Полиморфизм G308A гена ФНО-α			
Генотип GG	0,57	0,43–0,76	0,001
Генотип GA	2,54	1,43–4,51	0,002
Генотип AA	9,13	0,51–16,35	>0,05
Аллель A	2,53	1,36–4,73	0,003
Аллель G	0,84	0,75–0,94	0,002
Полиморфизм G174C гена ИЛ-6			
Генотип GG	3,81	1,33–10,85	<0,001
Генотип GC	1,07	0,79–1,46	>0,05
Генотип CC	0,48	0,25–0,84	0,011
Аллель G	1,58	1,17–2,12	0,002
Аллель C	0,71	0,57–0,88	0,002

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

Таблица 4
Сравнительная характеристика электрокардиографических параметров пациентов в зависимости от генотипа по полиморфизму G308A гена ФНО-α
Table 4
Comparative characteristics of the electrocardiographic parameters of patients depending on the genotype of the G308A polymorphism of the TNF gene

Параметр	Генотип GG (n=83)	Генотип GA+AA (n=46)	p
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	424 [346; 478]	477 [450; 516]	0,004
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	333 [270; 350]	382 [350; 420]	0,036
Дисперсия интервала QT, мс	48 [33; 60]	66 [53; 79]	0,038
Продолжительность интервала T _{peak} –T _{end} , мс	80 [72; 94]	84 [75; 99]	>0,05
Пространственный угол QRS-T, град.	76 [37; 106]	68 [30; 92]	>0,05
Патологическая альтернация зубца T, %	25 [12; 37]	30 [12,5; 50]	>0,05

Примечания: QTc – скорректированный интервал QT; JTc – скорректированный интервал JT.



Следует отметить, что в распределении аллелей и генотипов полиморфизма С3872Т гена СРБ между всеми исследуемыми группами пациентов значимых различий установлено не было.

Результаты оценки относительного риска развития у пациентов лекарственно-индуцированного СУИ QT на фоне приема ААП III класса представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 3, присутствие в генотипе пациента рецессивной аллели А полиморфного варианта G308A гена ФНО-α в генотипе было связано с увеличением риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT в 2,53 раза ($p=0,003$). Аналогичная зависимость была продемонстрирована и для генотипа GA (OR=2,54, 95% ДИ 1,43–4,51, $p=0,002$). В то же время присутствие в генотипе аллели G, напротив, снижало риск развития лекарственно-индуцированного СУИ QT (OR=0,84, 95% ДИ 0,75–0,94, $p=0,003$), как и наличие генотипа GG (OR=0,57, 95% ДИ 0,43–0,76, $p=0,001$).

Подчеркнем, что присутствие в генотипе пациента аллели G полиморфизма G174C гена ИЛ-6 было ассоциировано с увеличением риска развития СУИ QT в 1,58 раза ($p=0,011$), а генотипа GG – с увеличением риска в 3,81 раза ($p<0,001$). Генотип CC и аллель C, напротив, были ассоциированы со снижением риска развития удлинения интервала QT при приеме антиаритмических препаратов.

Сравнительная характеристика электрокардиографических показателей пациентов групп QT+ и QT– в зависимости от их генотипа по полиморфным вариантам G308A гена ФНО-α и C174G гена ИЛ-6 приведена в табл. 4 и 5.

Так, между пациентами с генотипами GG и GC+CC по полиморфизму C174G гена ИЛ-6 не было выявлено достоверных различий ни в одном из исследуемых электрокардиографических показателей ($p>0,05$). В то же время у пациентов с генотипами GA и AA по полиморфизму G308A гена ФНО-α были выявлены значимые различия ($p<0,05$) в ряде показателей, характеризующих продолжительность реполяризации миокарда (корригированные интервалы QT и JT), а также степень ее гетерогенности (дисперсия интервала QT), по сравнению с пациентами с генотипом GG.

Таблица 5

Сравнительная характеристика электрокардиографических параметров пациентов в зависимости от генотипа по полиморфизму G174C гена ИЛ-6

Table 5

Comparative characteristics of electrocardiographic parameters of patients depending on the genotype of the G174C polymorphism of the IL-6 gene

Параметр	Генотип CC (n=40)	Генотип GG+GC (n=89)	p
Продолжительность интервала QTc (Bazett), мс	444 [366; 480]	463 [430; 502]	>0,05
Продолжительность интервала JTc (Bazett), мс	358 [288; 390]	374 [344; 418]	>0,05
Дисперсия интервала QT, мс	50 [28; 64]	56 [37; 77]	>0,05
Продолжительность интервала $T_{peak}-T_{end}$, мс	75 [72; 87]	80 [75; 99]	>0,05
Пространственный угол QRS-T, град.	70 [32; 110]	79 [44; 98]	>0,05
Патологическая альтернация зубца T, %	30 [12,5; 50]	28 [12,5; 50]	>0,05

Примечания: QTc – корригированный интервал QT; JTc – корригированный интервал JT.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время изучению связи между уровнями провоспалительных цитокинов, а также их генетическими полиморфизмами и развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы уделяется большое внимание. Проаритмогенный эффект воспалительных цитокинов имеет клиническое значение не только при активных воспалительных процессах, но и при наличии слабовыраженного хронического воспаления, которое наблюдается при структурных заболеваниях сердца, таких как ИБС и ХСН.

В экспериментальных моделях у трансгенных мышей со сверхэкспрессией ФНО- α наблюдалось снижение транзитного калиевого тока (Ito) и соответствующего белка калиевых каналов, а также пролонгирование потенциала действия и повышенная восприимчивость к развитию желудочковых нарушений ритма [14].

Инкубация *in vitro* кардиомиоцитов желудочков крысы с ФНО- α приводила к значительному ингибированию транзитного калиевого тока. J. Wang и соавт. продемонстрировали, что ФНО- α подавляет *in vitro* быстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления, нарушая функцию калиевого канала hERG, которая также удлиняет потенциал действия [15]. 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 коррелировал с продолжительностью интервала QTc у пациентов женского пола [16].

Нами не встречено в доступной литературе данных о связи между полиморфизмом G308A гена ФНО- α и развитием желудочковых аритмий, хотя ассоциации данного полиморфизма изучались при ИБС, инфаркте миокарда, сахарном диабете, неблагоприятном течении ХСН [17]. Авторы большинства работ указывают на ассоциацию носительства аллели А и генотипа АА с повышенным уровнем ФНО- α в сыворотке крови, а также с риском развития коронарного атеросклероза и ИБС [17, 18]. В выполненном нами исследовании присутствие в генотипе пациента рецессивной аллели А полиморфного варианта G308A гена ФНО- α было связано с увеличением риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT в 2,53 раза, а присутствие генотипа GA – с увеличением риска в 2,54 раза, что может объясняться повышенной экспрессией ФНО- α у пациентов и его влиянием на функционирование калиевых каналов у пациентов с «резервом реполяризации».

Экспериментальной частью работ показано, что ИЛ-6 увеличивает продолжительность потенциала действия, повышая ток кальция через каналы L-типа. В частности, полученные данные указывают на то, что ИЛ-6 индуцирует фосфорилирование остатка серина в положении 1829 субъединицы кальциевого канала Cav1.2 под действием киназы, регулируемой внеклеточным сигналом, и что это фосфорилирование увеличивает ток I_{CaL} [6, 7, 10].

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 ЖТ и ФЖ [19]. В исследовании PROSe-ICD (проспективное обсервационное исследование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов), в котором приняли участие 1189 пациентов с ХСН с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД) для первичной профилактики ВСС, более высокие уровни ИЛ-6 сопровождалась увеличением риска разрядов ИКД [20]. Более того, среди 382 пациентов с ИКД циркулирующий ИЛ-6



был основным предиктором разрядов ИКД и ВСС, наряду с госпитализацией по поводу ХСН [20].

Полиморфизм С174G гена ИЛ-6 впервые был описан в 1998 году, когда D. Fishman и соавт. было показано, что у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих аллель С в генотипе, продуцируется меньше ИЛ-6, чем у пациентов, имеющих аллель G [21]. Исследования данного полиморфизма в настоящее время включают потенциальную связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа, инсультом, ожирением и осложнениями, возникающими после трансплантации органов [21–23].

В исследовании J. Majewski и соавт., включавшем 136 пациентов, которым был имплантирован ИКД в качестве первичной (106 пациентов) или вторичной (30 пациентов) профилактики ВСС, наличие генотипа GC полиморфизма G174C гена ИЛ-6 было связано с более высокой частотой ЖТ и ФЖ по сравнению с генотипами GG и CC ($p=0,02$) [22]. 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 ФП на фоне ИБС в 2,35 раза по сравнению с носителями генотипов CG и CC [23]. В нашем исследовании генотип GG оказался ассоциирован с увеличением риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT в 3,81 раза по сравнению с пациентами с другими генотипами полиморфизма G174C, что коррелирует с результатами приведенных экспериментальных и клинических исследований.

Выполненное нами исследование имело некоторые ограничения. Размер выборки был невелик, что могло способствовать переоценке или недооценке величины обнаруженных ассоциаций, а также повлиять на отсутствие статистической значимости полученных межгрупповых различий. В связи с этим полученные результаты требуют уточнения и проверки на более многочисленной и разнородной группе пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу возможной вовлеченности системы генетического полиморфизма провоспалительных цитокинов (ФНО- α 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 ФНО- α и ИЛ-6 в крови пациента. Таким образом, использование генотипов CC полиморфизма G174C гена ИЛ-6 и GA полиморфизма G308A гена ФНО- α возможно в стратификации риска развития приобретенного СУИ QT и его потенциально жизнеугрожающих осложнений у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang G., Chu H., Zhao N. The Clinical Diagnosis and Management of Long QT Syndrome: Insights from the 2022 ESC Guidelines. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24(6):170. doi: 10.31083/j.rcm2406170
2. 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. doi: 10.15420/ecr.2017:16:1

3. Tse G., Yan B.P. Traditional and novel electrocardiographic conduction and repolarization markers of sudden cardiac death. *Europace*. 2017;19(5):712–721. doi: 10.1093/europace/euw280
4. Niemeijer M.N., van den Berg M.E., Eijgelsheim M., et al. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Saf*. 2015;38(10):855–67. doi: 10.1007/s40264-015-0316-6
5. Shenthur J., Rachaiah J.M., Pillai V., et al. Incidence of drug-induced torsades de pointes with intravenous amiodarone. *Indian Heart J*. 2017;69(6):707–713. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.024
6. Lazzarini P.E., Capecci P.L., Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:26. doi: 10.3389/fcvm.2015.00026
7. Lazzarini 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. doi: 10.1016/j.jacbs.2022.12.004
8. 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):13289–92. doi: 10.1074/jbc.C400025200
9. Lazzarini 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. doi: 10.1038/s41577-018-0098-z
10. Lazzarini 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):e008627. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008627
11. 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. doi: 10.1007/s10741-018-9716-x
12. Zhao H., Wu L., Yan G., et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):263. doi: 10.1038/s41392-021-00658-5
13. Ayoub K.F., Pothineni N.V.K., Rutland J., et al. Immunity, Inflammation, and Oxidative Stress in Heart Failure: Emerging Molecular Targets. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5–6):593–608. doi: 10.1007/s10557-017-6752-z
14. Hussein A.A., Gottdiener J.S., Bartz T.M., et al. Inflammation and sudden cardiac death in a community-based population of older adults: the Cardiovascular Health Study. *Heart Rhythm*. 2013;10(10):1425–32. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.07.004
15. 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):13289–92. doi: 10.1074/jbc.C400025200
16. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0095994
17. Hazova E.V., Bulashova O.V., Valeeva E.V. Polymorphism of the tumor necrosis factor gene rs1800629 in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases. *Consilium Medicum*. 2023;25(10):674–678. doi: 10.26442/20751753.2023.10.202164
18. Wang W., Peng W.H., Lu L., et al. Polymorphism on chromosome 9p21.3 contributes to early-onset and severity of coronary artery disease in non-diabetic and type 2 diabetic patients. *Chin Med J*. 2011;124:66–71. doi: 10.3901/jme.2011.08.066
19. Safranow K., Dziedzic 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. doi: 10.5604/17322693.1194612
20. 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):e017002. doi: 10.1161/JAHA.120.017002
21. Fishman D., Faulds G., Jeffery R., et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest*. 1998 Oct 1;102(7):1369–76. doi: 10.1172/JCI2629
22. Majewski J.P., Senderek T., Lelakowski J. The relationship between the 174G>C IL-6 gene polymorphism and ventricular arrhythmias in patients with ICD. *EP Europace*. 2014;16(3):26.
23. 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):303–9. doi: 10.1016/j.ahj.2007.09.006