

Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(4): 14-18

Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(4): 14-18

УДК 616.12.008.318:615.222.06]:[616.002:612.398.12]: 575.174.015.3

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Людмила Владимировна Колоцей

1-я кафедра внутренних болезней

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Беларусь

Аннотация. В ходе обследования 129 пациентов с нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты III класса (амиодарон либо соталол) установлено, что сочетание генотипов СТ полиморфизма C3953T гена IL-1B, GC полиморфизма G174C гена ИЛ-6 и GA полиморфизма G308A гена ФНО-α повышало риск развития синдрома удлиненного интервала QT в 5,26 раза (95 % ДИ 1,42-19,50, $p=0,013$). 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 %).

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, C-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли альфа, генетический полиморфизм

Для цитирования: Колоцей Л.В. Межгенные взаимодействия генов провоспалительных цитокинов у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT. Верхневолжский медицинский журнал. 2025; 24(4): 14-18.

INTERGENIC INTERACTIONS OF PROINFLAMMATORY CYTOKINE GENES IN PATIENTS WITH LONG QT SYNDROME

L. V. Kalatsei

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Abstract. In a study of 129 patients with cardiac arrhythmias taking class III antiarrhythmic drugs (amiodarone or sotalol), it was found that the combination of genotypes of the CT polymorphism C3953T of the IL-1B gene, GC polymorphism G174C of the IL-6 gene, and GA polymorphism G308A of the TNF-α gene increased the risk of developing long QT syndrome by 5,26 times (95 % CI 1,42-19,50, $p=0,013$). The greatest effect of intergene interaction was demonstrated by combinations of polymorphisms G308A of the TNF-α gene and C3872 of the CRP gene (5,22 %), as well as polymorphisms G308A of the TNF-α gene and T31C of the IL-1B gene (3,49 %).

Key words: long QT syndrome, C-reactive protein, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, genetic polymorphism

For citation: Kalatsei L.V. Intergenic interactions of proinflammatory cytokine genes in patients with long QT syndrome. Upper Volga Medical Journal. 2025; 24(4): 14-18.

Введение

Удлинение интервала QT считается общепринятым 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 QT (СУИ QT), методам его диагностики, лечения и стратификации риска у отдельных категорий пациентов.

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 [3-6]. В частности, многие экспериментальные исследования показали, что воспалительные цитокины, в частности, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин 1-бета (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 [4-9].

Индукцированный цитокинами аритмогенез представляет собой сложное взаимодействие структурного ремоделирования миокарда, электрофизиологи-

ческих нарушений и экстракардиальных эффектов. Повышенный уровень СРБ, ФНО- α и ИЛ-6 может изменять экспрессию и активность ионных каналов, таких как потенциалзависимые натриевые каналы, калиевые и кальциевые каналы [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.

Целью исследования было оценить вклад генетической вариабельности системы провоспалительных цитокинов в развитие лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT.

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в Гродненском областном клиническом кардиологическом центре (Гродно, Беларусь) с марта 2023 года по январь 2025 года. Обследовано 129 пациентов с нарушениями ритма сердца, принимавших антиаритмические препараты (ААП) III класса (амиодарон либо соталол). В зависимости от наличия или отсутствия лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT, пациенты разделены на 2 группы: «QT+» (n=64) и «QT-» (n=65). В качестве группы контроля обследовано 40 человек без нарушений ритма в анамнезе.

При проведении молекулярно-генетических методов исследования в качестве биоматериала использовали цельную венозную кровь. Забор материала проводился в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт этилендиамин-тетраацети-

ловую кислоту. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «ДНК-Экстран-1» («Синтол», РФ), предназначенным для выделения геномной ДНК из лейкоцитов крови. Выявление полиморфных вариантов T31C и C3953T гена IL-1B, C3872T гена СРБ, G308A гена ФНО- α и G174C гена ИЛ-6 проводили с помощью соответствующих наборов реактивов производства «Литех» (РФ). Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили 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 двумя 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 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 рассчитывались границы 95 % доверительного интервала (ДИ). Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение

Пациенты исследуемых групп на момент включения в исследование были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-нозологической характеристике (наличию и степени артериальной гипертензии, форме ишемической болезни сердца, наличию в анамнезе инфаркта миокарда, функциональному классу 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 (таблица 1).

Таблица 1. Клинико-нозологическая характеристика групп пациентов

Table 1. Clinical and nosological characteristics of 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 $\pm$ SD)		57,2 $\pm$ 9,4	56,1 $\pm$ 9,2	55,2 $\pm$ 7,7
ИМТ, кг/м ² (M $\pm$ 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 (10%)
	ИБС: кардиосклероз, n (%)	8 (14,5%)	5 (7,7%)	2 (5%)
	Вазоспастическая стенокардия	6 (10,9%)	8 (12,3%)	6 (15%)
	ФК I, n (%)	14 (25,4%)	18 (27,8%)	9 (22,5%)
	ССН ФК II, n (%)	26 (47,3%)	23 (35,4%)	14 (35%)
	ФК III, n (%)	3 (5,4%)	3 (4,6%)	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 (32,8%)	23 (35,4%)	14 (35%)
	ФК III, n (%)	5 (7,8%)	6 (9,2%)	2 (5%)

Общая продолжительность приема ААП III класса в группе «QT+» составила $3,58 \pm 1,3$ суток, значительно отличаясь от пациентов группы «QT-» ($7,82 \pm 1,6$ суток, $p < 0,001$), что можно объяснить отменой причинного ААП при регистрации удлинения интервала QT на ЭКГ.

При анализе общего количества препаратов, влияющих на продолжительность интервала QT, установлено, что в обеих группах преобладали пациенты, применяющие только один подобный препарат – ААП III класса (64,1 % против 71,7 %). В то время как 34,4 % пациентов группы «QT+» и 28,3 % пациентов группы «QT-» принимали 2 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 ЛС, оказывающих влияние на продолжительность интервала QT, а также их среднесуточных дозировок.

Учитывая, что фенотип синдрома удлиненного интервала QT, как генетически гетерогенного заболевания, определяется не одним геном, а определенными комбинациями генотипов и аллелей разных генов, был проведен анализ межгенных взаимодействий полиморфных локусов генов T31C и C3953T гена IL-1B, C3872T гена CРБ, G308A гена ФНО-α и G174C гена ИЛ-6. Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью программного обеспечения MDR 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, присутствующей в обучающей выборке, был рассчитан параметр, характеризующий соотношение количества больных и здоровых, несущих эту комбинацию, и в зависимости от величины этого параметра комбинации классифицированы на категории высокого и низкого риска (таблица 2).

Таблица 2. Моно- и полигенные модели оценки риска удлинения интервала QT

Table 2. Mono- and polygenic models for assessing the risk of prolongation of the QT interval

Модель	Точность предсказания	Воспроизводимость
G308A гена ФНО-α	54,6%	8/10
G308A гена ФНО-α, G174C гена ИЛ-6.	66,8%	9/10
C3953T гена IL-1B, G308A гена ФНО-α, G174C гена ИЛ-6.	78,9%	10/10

Оптимальная модель характеризовалась 100%-ной воспроизводимостью и 79%-ной точностью предсказания. Чувствительность модели составила 68,7 %, специфичность – 88,2 %.

Сочетания генотипов, ассоциированные с повышением и понижением риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сочетания генотипов, ассоциированные с повышением и понижением риска развития лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT

Table 3. Genotype combinations associated with increased and decreased risk of developing drug-induced long QT syndrome

Сочетания генотипов	Отношение шансов	Доверительный интервал	P
Повышают риск удлинения интервала QT			
СТ полиморфизма C3953T гена IL-1B GC полиморфизма G174C гена ИЛ-6 GA полиморфизма G308A гена ФНО-α	5,26	1,42-19,50	0,013
СТ полиморфизма C3953T гена IL-1B GC полиморфизма G174C гена ИЛ-6 AA полиморфизма G308A гена ФНО-α	3,50	1,76-5,56	0,018
CC полиморфизма C3953T гена IL-1B GG полиморфизма G174C гена ИЛ-6 GG полиморфизма G308A гена ФНО-α	2,05	1,13-3,42	0,044
Снижают риск удлинения интервала QT			
СТ полиморфизма C3953T гена IL-1B CC полиморфизма G174C гена ИЛ-6 GG полиморфизма G308A гена ФНО-α	5,83	1,22-17,79	0,026
CC полиморфизма C3953T гена IL-1B CC полиморфизма G174C гена ИЛ-6 GG полиморфизма G308A гена ФНО-α	2,49	1,11-3,63	0,011
СТ полиморфизма C3953T гена IL-1B GC полиморфизма G174C гена ИЛ-6 GG полиморфизма G308A гена ФНО-α	2,18	1,05-5,57	0,043

Наиболее выраженным эффектом обладало сочетание генотипов СТ полиморфизма C3953T гена IL-1B, GC полиморфизма G174C гена IL-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 IL-1B, CC полиморфизма G174C гена IL-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 обо всех возможных комбинациях генотипов представлены на рисунке 1.

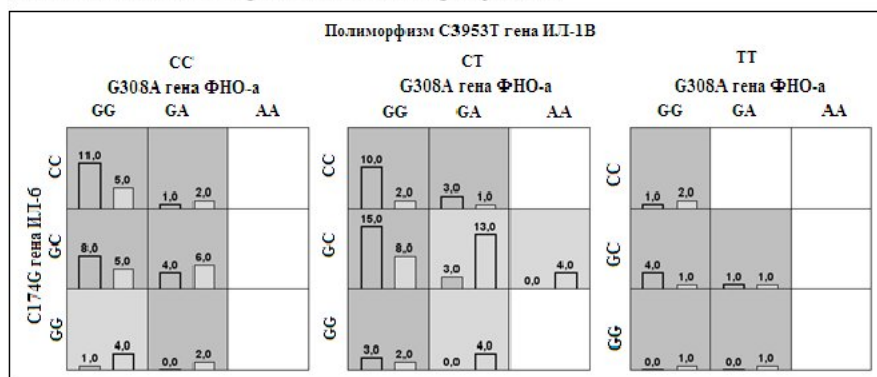


Рис. 1. Комбинации генотипов полиморфных локусов C3953T гена IL-1B, G174C гена IL-6 и G308A гена ФНО- α (столбцы справа – основная группа, столбцы слева – контрольная группа)

Fig. 1. Combinations of genotypes of polymorphic loci C3953T of the IL-1B gene, G174C of the IL-6 gene and G308A of the TNF- α gene (columns on the right – main group, columns on the left – control group)

Обсуждение

В настоящее время изучению связи между уровнями провоспалительных цитокинов, а также их генетическими полиморфизмами и развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы уделяется большое внимание. Проаритмический потенциал воспалительных цитокинов имеет клиническое значение не только при активных воспалительных заболеваниях, но и при наличии слабовыраженного хронического воспалительного процесса, наблюдаемого у пациентов со структурными заболеваниями сердца, такими как ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность [5].

Так, С. Pisoni и соавт. предоставили доказательства того, что сывороточный ИЛ-1B был независимым предиктором наличия удлинения интервала QTc у пациентов с приобретенным СУИ QT [9]. Более того, Р. Lazzerini и соавт. продемонстрировали, что во время острых инфекций интервал QTc значительно удлинялся, а выздоровление от инфекции приводило к быстрому и значительному укорочению интервала QTc, что, в свою очередь, коррелировало со снижением уровня ИЛ-6 и ИЛ-1B [7].

Эксперименты также продемонстрировали, что ИЛ-6 удлиняет продолжительность потен-

циала 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 субъединицы кальциевого канала Cav1.2 под действием киназы, регулируемой внеклеточным сигналом, и что это фосфорилирование увеличивает ток ICaL [5, 7].

При исследовании полиморфного варианта G174C гена IL-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 [10].

Заключение

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

кальциевых и кальциевых ионных каналов в ответ на взаимодействие с причинным лекарственным препаратом, зависящей, в том числе от концентрации цитокинов в крови пациента. Использование моно- и полигенных моделей взаимодействия полиморфных вариантов генов провоспалительных цитокинов возможно применять в стратификации риска развития лекарственно-индуцированного СУИ QT у пациентов, принимающих антиаритмические препараты III класса.

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

Список источников

1. Antoniou C.K., Dilaveris P., Manolakou P., Galanakis S., Magkas N., Gatzoulis K., Tousoulis D. QT Prolongation and Malignant Arrhythmia: How Serious a Problem? *Eur Cardiol.* 2017; 12(2): 112-120. doi: 10.15420/ecr.2017.16:1
2. Niemeijer M.N., van den Berg M.E., Eijgelsheim M., Rijnbeek P.R., Stricker B.H. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Saf.* 2015; 38(10): 855-867. doi: 10.1007/s40264-015-0316-6
3. Curran M.E., Splawski I., Timothy K.W., Vincent G.M., Green E.D., Keating M.T. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995; 80(5): 795-803. doi: 10.1016/0092-8674(95)90358-5
4. Lazzerini P.E., Capecchi 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

5. Lazzerini P.E., Abbate A., Boutjdir M., Capecchi P.L. 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
6. Wang J., Wang H., Zhang Y., Gao H., Nattel S., Wang Z. Impairment of HERG K(+) channel function by tumor necrosis factor-alpha: role of reactive oxygen species as a mediator. J Biol Chem. 2004; 279(14):13289-13292. doi: 10.1074/jbc.C400025200
7. Lazzerini P.E., Laghi-Pasini F., Boutjdir M., Capecchi P.L. 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
8. Lazzerini P.E., Acampa M., Laghi-Pasini F., Bertolozzi I., Finizola F., Vanni F., Natale M., Bisogno S., Cevenini G., Cartocci A., Giabbani B., Migliacci N., D'Errico A., Dokollari A., Maccherini M., Boutjdir M., Capecchi P.L. 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
9. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalla N.S. 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
10. Marcus G.M., Whooley M.A., Glidden D.V., Pawlikowska L., Zaroff J.G., Olgin J.E. 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. doi: 10.1016/j.ahj.2007.09.006

*Колоцей Людмила Владимировна (контактное лицо) – канд. мед. наук, ассистент
1-й кафедры внутренних болезней
УО «Гродненский государственный медицинский университет»; 230009, Республика Беларусь,
Гродно, ул. Горького, д. 80; lkolotsey@mail.ru*

*Поступила в редакцию / The article received
12.10.2025.*

*Принята к публикации / Was accepted for
publication 09.12.2025.*