



Колоцей Л.В. ✉, Гладкий М.Л.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Полиморфизмы гена интерлейкина-1 и лекарственно-индуцированный синдром удлиненного интервала QT: есть ли взаимосвязь?

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.

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

Подана: 15.07.2025

Принята: 31.10.2025

Контакты: lkolotsey@mail.ru

Резюме

Цель. Установить ассоциации полиморфных вариантов T31C, T511C и C3953T гена интерлейкина-1 β (IL-1 β) с развитием лекарственно-индуцированного синдрома удлиненного интервала QT (СУИ QT) у пациентов Гродненского региона, принимающих антиаритмические препараты (ААП) III класса.

Материалы и методы. Обследовано 129 пациентов с нарушениями ритма сердца, принимавшие ААП 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). В качестве группы контроля обследовано 40 человек без анамнеза нарушений ритма сердца. Всем пациентам проводилось определение полиморфизмов T31C, T511C и C3953T гена IL-1 β с помощью полимеразной цепной реакции. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 12.0.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов с лекарственно-индуцированным СУИ QT достоверно чаще встречался генотип ТТ полиморфизма C3953T гена IL-1 β по сравнению с другими группами пациентов (p=0,001 и p=0,015 соответственно). При анализе распределений аллелей выявлен больший процент встречаемости мутантной аллели Т у пациентов с СУИ QT (44,6%) по сравнению с пациентами без СУИ QT (16,2%) (p=0,001) и пациентами контрольной группы (19,4%) (p=0,011). Не установлено значимых различий в распределении аллелей и генотипов между группами QT+ и QT- по полиморфным вариантам T31C и T511C гена IL-1 β .

Заключение. Полученные данные позволяют предположить, что связь между воспалительными маркерами и внезапной сердечной смертью может быть по крайней мере частично объяснена более высокой склонностью к развитию лекарственно-индуцированного СУИ QT вследствие генетической вариабельности полиморфного варианта C3953T гена IL-1 β .

Ключевые слова: синдром удлиненного интервала QT, антиаритмические препараты III класса, интерлейкин 1-бета, генетический полиморфизм, провоспалительные цитокины

Kalatsei L. ✉, Hladki M.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Interleukin-1 Gene Polymorphisms and Drug-Induced Long QT Syndrome: Is There a Correlation?

Conflict of interest: nothing to declare.

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

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

Submitted: 15.07.2025

Accepted: 31.10.2025

Contacts: lkolotsey@mail.ru

Abstract

Purpose. To establish associations of polymorphic variants T31C, T511C and C3953T of the interleukin 1-beta (IL-1B) gene with drug-induced long QT syndrome (LQTS) in patients of Grodno region taking class III antiarrhythmic drugs.

Materials and methods. A total of 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, the patients were divided into 2 groups: "QT+" (n=64) and "QT-" (n=65). As a control group, 40 subjects with no history of cardiac arrhythmias were examined. All patients underwent testing for T31C, T511C and C3953T polymorphisms of the IL-1B gene using polymerase chain reaction. The statistical analysis was performed using Statistica 12.0 software.

Results. It was found that in the group of patients with drug-induced LQTS, the TT genotype of the C3953T polymorphism of the IL-1B gene was significantly more common compared to other groups of patients ($p = 0.001$ and $p=0.015$, respectively). When analyzing the distribution of alleles, a higher percentage of the mutant T allele was found in patients with LQTS (44.6%) compared to patients without LQTS (16.2%) ($p=0.001$) and patients in the control group (19.4%) ($p=0.011$). No significant differences were found in the distribution of alleles and genotypes between the QT+ and QT- groups for the T31C and T511C polymorphic variants of the IL-1B gene.

Conclusion. Thus, the data obtained suggest that the correlation between inflammatory markers and sudden cardiac death could be at least partially explained by a higher susceptibility to drug-induced LQTS due to genetic variability in the C3953T polymorphism of the IL-1B gene.

Keywords: long QT syndrome, class III antiarrhythmic drugs, interleukin 1-beta, genetic polymorphism, proinflammatory cytokines

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) – это потенциально жизнеугрожающая каналопатия, сопровождающаяся удлинением интервала QT на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ), синкопальными состояниями и высоким риском внезапной сердечной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой

тахикардии типа «пируэт» [1]. СУИ QT может быть как врожденным, так и приобретенным. В основе врожденных вариантов синдрома лежат редкие высокопенетрантные мутации, возникающие в генах, кодирующих субъединицы ионных каналов (натриевых, калиевых и кальциевых) либо их регуляторные белки [2].

Наиболее часто лекарственно-индуцированный СУИ QT возникает при назначении антиаритмических препаратов (ААП) IA и III классов по классификации M. Vaughan-Williams, механизм действия которых основан на замедлении скорости реполяризации миокарда желудочков сердца [3].

Роль молекулярно-генетического компонента в механизме возникновения лекарственно-индуцированного СУИ QT до сих пор недостаточно глубоко изучена, а литературные данные противоречивы в своих оценках [4, 5]. 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 [6–8]. В частности, многие экспериментальные исследования показали, что воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин 1-бета (ИЛ-1), интерлейкин-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 [6–11].

Прямое воздействие маркеров воспаления на кардиомиоциты может также включать следующие механизмы [7]:

- изменение функционирования трансмембранных ионных каналов, то есть ингибирование внешних реполяризующих токов – транзитного внешнего калиевого тока, медленного компонента калиевого тока замедленного выпрямления и быстрого компонента калиевого тока замедленного выпрямления, а также ускорение внутренних деполяризующих токов – кальциевого тока L-типа и натриевого тока, что приводит к удлинению потенциала действия желудочков [8];
- нарушение работы ключевых внутриклеточных белков, участвующих в метаболизме ионов кальция (рианодинового рецептора-2, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и фосфоламбана), способствующих спонтанной диастолической утечке ионов кальция из саркоплазматического ретикула [10].

Косвенные эффекты являются результатом системных изменений, вызванных цитокинами, и могут включать:

- сверхактивацию симпатической нервной системы через центральные (воспалительный рефлекс) и периферические (левый звездчатый ганглий) механизмы, что еще больше усугубляет удлинение потенциала действия кардиомиоцитов и их перегрузку ионами кальция [8];
- индукцию лихорадки, приводящую к температурно-опосредованным биофизическим изменениям функционирования ионных каналов (прежде всего замедлению быстрого калиевого тока);
- снижение уровня тестостерона у мужчин, вызванное повышенной активностью ароматазы и превращением андрогенов в эстрогены в жировой ткани, что в свою очередь удлиняет потенциал действия/продолжительность интервала QT [6];
- ингибирование метаболизма лекарственных средств (ЛС), зависящего от цитохрома P450 печени, что способствует накоплению в крови препаратов, удлиняющих интервал QT [6].



В совокупности все эти механизмы могут вызывать развитие желудочковых тахикардий в результате усиленной эктопической активности, вызванной внутриклеточной перегрузкой ионами кальция, развитием ранних и поздних постдеполяризаций, в свою очередь возникающих в результате удлинения потенциала действия, что способствует внутренней реактивации кальциевых каналов со спонтанным высвобождением ионов калия в диастолу.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить ассоциации полиморфных вариантов T31C, T511C и C3953T гена IL-1 β с развитием лекарственно-индуцированного СУИ QT у пациентов Гродненского региона, принимающих ААП III класса.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Гродненском областном клиническом кардиологическом центре (Гродно, Беларусь) с марта 2023 г. по январь 2025 г. Обследовано 129 пациентов с нарушениями ритма сердца, принимавших 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 анамнеза нарушений ритма.

Критериями не включения в исследование 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); недавний 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 фибрилляции предсердий; нарушения атриовентрикулярного проведения (АВ-блокада второй и третьей степени); активный воспалительный процесс любой локализации инфекционной, аутоиммунной или другой этиологии.

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

При проведении молекулярно-генетических методов исследования в качестве биоматериала использовали цельную венозную кровь. Забор материала проводился в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт этилендиамин-тетраацетилловую 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, T511C и C3953T гена IL-1 проводили с помощью соответствующих наборов реактивов производства «Синтол» (РФ) и «Литех» (РФ). Рабочую реакционную смесь готовили согласно инструкции производителя, исходя из количества исследуемых образцов, а также трех положительных и отрицательного контролей. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q (Qiagen, Германия).

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 12.0. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное

распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% ДИ. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

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. 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 (наличию и степени АГ, форме ИБС, наличию в анамнезе ИМ, функциональному классу (ФК) 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. Данные представлены в табл. 1.

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±9,4	56,1±9,2	55,2±7,7
ИМТ, кг/м² (M±SD)		29,8±4,6	29,5±4,8	28,9±4,6
Курение, n (%)		13 (20,3%)	15 (23,1%)	10 (25%)
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: атеросклеротический 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 (47,3%)	23 (35,4%)
		ФК III, n (%)	3 (5,4%)	3 (4,5%)
	ИМ в анамнезе, n (%)	10 (15,6%)	7 (15,2%)	8 (20%)

Окончание таблицы 1

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%)
Нарушения ритма, n (%)	Пароксизмальная форма ФП, n (%)	18 (28,1%)*	15 (23,1%)*	–
	Персистирующая форма ФП, n (%)	19 (29,7%)*	23 (35,4%)*	–
	Частая ЖЭС, n (%)	21 (32,8%)*	21 (32,3%)*	–
	Эпизоды неустойчивой мономорфной ЖТ, n (%)	19 (29,7%)*	22 (33,8%)*	–
	Частая НЖЭС, n (%)	5 (7,8%)*	6 (9,2%)*	–

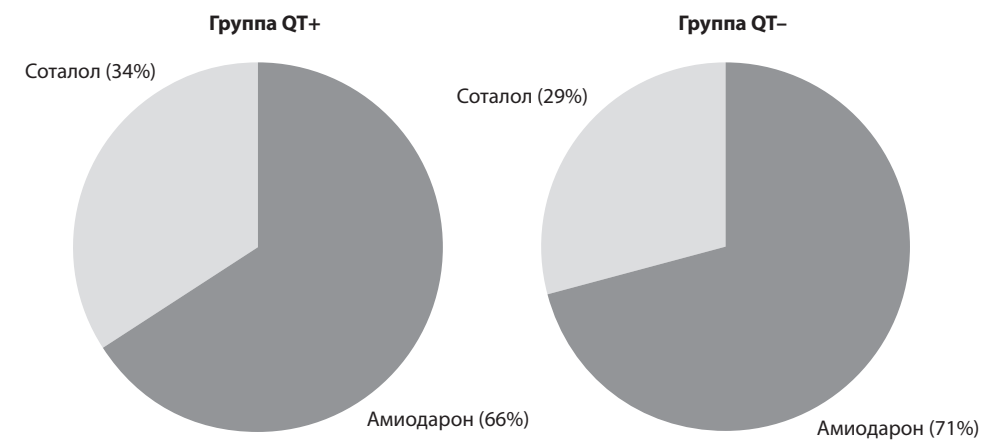
Примечание: * статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой (p<0,05).

Пациенты были сопоставимы между собой по общему количеству принимаемых ЛС: 7,39±2,22 в группе QT+ против 6,89±1,65 в группе QT– (p=0,121) и 7,0±1,68 в контрольной группе (p=0,126).

Анализ назначения ЛС выявил во всех группах высокий процент полипрагмазии (90% и более). Сопоставление распространенности выявления полипрагмазии в исследуемых группах пациентов не выявило каких-либо достоверных различий (p<0,05) между ними.

Все пациенты групп QT+ и QT– получали один из ААП III класса (амиодарон либо соталол). В группе QT+ амиодарон был назначен 42 (65,6%), а соталол – 22 (34,4%) пациентам, что значимо не отличалось от показателей группы QT–, 46 пациентов (70,8%) из которой получали амиодарон (p=0,719), а 19 (29,2%) – соталол (p=0,724). Данные представлены на рисунке.

Общая продолжительность приема ААП III класса в первой группе составила 3,58±1,3 суток, что значимо отличалось от пациентов 2-й группы (7,82±1,6 суток,



Структура антиаритмической терапии у пациентов исследуемых групп
Structure of antiarrhythmic therapy in patients of the study groups

$p < 0,001$), что можно объяснить отменой причинного ЛС 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 1 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 дозировках.

При распределении частот генотипов и аллелей по полиморфизму T31C гена IL-1 β установлено, что в исследуемой выборке пациентов доминантная аллель Т встречалась в 68% случаев, а рецессивная аллель С – в 32% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 2,26$, $p = 0,13$).

При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма T31C среди пациентов исследуемых групп (табл. 2) нами установлено, что в группе QT+ генотип ТТ имели 24 (37,5%) пациента, генотип ТС – 34 (53,1%), генотип СС – 6 (9,4%) пациентов. В группе QT– генотип ТТ выявлен у 25 (38,4%) пациентов, генотип ТС – у 34 (52,3%), генотип СС – у 6 (9,3%). В контрольной группе генотип СС выявлен у 1 (2,5%) пациента, в большинстве случаев встречались генотипы ТТ и ТС (62,5% и 35% соответственно).

При проведении межгруппового анализа не установлено значимых различий в распределении аллелей и генотипов между группами QT+ и QT–. Однако в обеих группах пациентов достоверно чаще встречался мутантный аллель С по сравнению с контрольной группой ($p = 0,015$ и $p = 0,018$ соответственно). Кроме того, в контрольной группе достоверно чаще встречался генотип ТТ ($p = 0,013$ и $p = 0,017$ соответственно).

Таблица 2
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма T31C гена IL-1 β по группам пациентов (абс/%)
Table 2
Distribution of genotype and allele frequencies of the T31C polymorphism of the IL-1 β gene by patient groups (abs/%)

Показатель	Частота (абс. и %)						p 1–2	p 1–3	p 2–3
	QT+		QT–		Без ААТ				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
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			
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	χ²=1,51, p=0,21		χ²=1,34, p=0,24		χ²=0,35, p=0,55		–	–	–

Выявление полиморфизмов T511C и C3953T гена IL-1 β на данном этапе исследования выполнено у 92 пациентов: у 37 пациентов из группы QT+, 37 пациентов группы QT- и 18 пациентов из контрольной группы.

Установлено, что в исследуемой выборке пациентов доминантная аллель T по полиморфизму T511C встречалась в 61,1% случаев, а рецессивная аллель C – в 35,9% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,14$, $p=0,70$). Доминантная аллель C полиморфизма C3953T гена IL-1 встречалась в 71,7% случаев, а рецессивная аллель T – в 28,3% случаев. Распределение соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($\chi^2=0,14$, $p=0,70$).

При изучении частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма T511C среди пациентов исследуемых групп (табл. 3) установлено, что в группе QT+ генотип TT имели 12 (32,4%) пациентов, генотип TC – 21 (56,8%), генотип CC – 4 (10,8%). В группе QT- генотип TT выявлен у 17 (45,9%) пациентов, генотип TC – у 15 (40,5%), генотип CC – у 5 (13,6%). В контрольной группе генотип CC выявлен у 2 (11,2%) пациентов, в большинстве случаев встречались генотипы TT и TC (по 44,4% соответственно). Не установлено значимых различий в распределении аллелей и генотипов между всеми группами пациентов.

Частота распределения генотипов и аллелей полиморфизма C3953T среди пациентов исследуемых групп представлена в табл. 4.

В группе пациентов с СУИ QT генотип CC имели 10 (27%) пациентов, генотип CT – 21 (56,8%), генотип TT – 6 (16,2%). В группе пациентов без удлинения интервала QT генотип CC выявлен у 26 (70,3%) пациентов, генотип CT – у 10 (27%), генотип TT – у 1 (2,7%). В контрольной группе пациентов без нарушений ритма гомозиготный генотип TT не был выявлен, в большинстве случаев встречались генотипы CC и CT (61,1 и 38,9% соответственно).

При анализе распределений генотипов между группами установлено, что в группе пациентов QT+ достоверно чаще встречался генотип TT по сравнению с другими

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма T511C гена IL-1 β по группам пациентов (абс/%)
Table 3
Distribution of genotype and allele frequencies of the T511C polymorphism of the IL-1 β gene by the patient groups (abs/%)

Показатель	Частота (абс. и %)						p 1–2	p 1–3	p 2–3
	QT+		QT–		Без ААТ				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Генотип									
ТТ	12	32,4	17	45,9	8	44,4	>0,05	>0,05	>0,05
ТС	21	56,8	15	40,5	8	44,4	>0,05	>0,05	>0,05
СС	4	10,8	5	13,6	2	11,2	>0,05	>0,05	>0,05
Аллель									
Т	45	60,8	49	66,2	24	66,6	>0,05	>0,05	>0,05
С	29	39,2	25	33,8	12	33,4			
Соответствие равно- весию Харди-Вайн- берга	$\chi^2=1,35$, p=0,24		$\chi^2=0,32$, p=0,57		$\chi^2=0,01$, p=0,99		–	–	–

Таблица 4
Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма C3953T гена IL-1 β по группам пациентов (абс/%)
Table 4
Distribution of genotype and allele frequencies of the IL-1 β gene C3953T polymorphism by the patient groups (abs/%)

Показатель	Частота (абс. и %)						p 1–2	p 1–3	p 2–3
	QT+		QT–		Без AAT				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Генотип									
CC	10	27,0	26	70,3	11	61,1	0,002	0,006	>0,05
CT	21	56,8	10	27,0	7	38,9	0,010	>0,05	>0,05
TT	6	16,2	1	2,7	0	0,0	0,001	0,015	>0,05
Аллель									
C	41	55,4	62	83,8	29	80,6	0,001	0,011	>0,05
T	33	44,6	12	16,2	7	19,4			
Соответствие равновесию Харди – Вайнберга	χ²=0,82, p=0,37		χ²=0,02, p=0,97		χ²=1,05, p=0,31		–	–	–

группами пациентов ($p=0,001$ и $p=0,015$ соответственно). При анализе распределений аллелей выявлен больший процент встречаемости мутантной аллели Т у пациентов с СУИ QT (44,6%) по сравнению с пациентами без СУИ QT (16,2%) ($p=0,001$) и пациентами контрольной группы (19,4%) ($p=0,011$).

Полученные результаты согласуются с данными, полученными в испытаниях на животных моделях. Так, инкубация *in vitro* кардиомиоцитов желудочков крысы с IL-1 β приводила к значительному ингибированию транзиторного калиевого тока. J. Wang и соавт. продемонстрировали, что IL-1 β подавляет *in vitro* быстрый компонент калиевого тока замедленного выпрямления, нарушая функцию калиевого канала hERG, которая также удлиняет потенциал действия [12].

A. Hussein и соавт. описали вызванное IL-1 β удлинение потенциала действия как в кардиомиоцитах желудочков крысы, так и в кардиомиоцитах, полученных из человеческих плюрипотентных стволовых клеток. Более того, в экспериментальной модели повышенные уровни IL-1 β в сердце были связаны с удлинением интервала QT и повышенной индуцируемостью ЖТ в кардиомиоцитах мышей [11]. Эксперименты по оптическому картированию показали, что краткосрочная перфузия *in vitro* с IL-1 β продлевала потенциал действия и способствовала возникновению ранних постдеполяризаций. И наоборот, блокада сигнализации IL-1 β путем введения антагониста рецептора IL-1 β анакинры или генетического удаления рецепторов IL-1 β предотвращала удлинение QTс и возникновение желудочковых аритмий [12].

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 [10].

Так, С. Pisoni и соавт. предоставили доказательства того, что сывороточный ИЛ-1 β был независимым предиктором наличия удлинения интервала QTс у пациентов с приобретенным СУИ QT [13]. Более того, P. Lazzerini и соавт. продемонстрировали,

что во время острых инфекций интервал QTc значительно удлинялся, и выздоровление от инфекции приводило к быстрому и значительному укорочению интервала QTc, что в свою очередь коррелировало со снижением уровня ИЛ-6 и ИЛ-1β [14]. Примечательно, что у этих пациентов экспрессия канала РНК-мессенджера Kir2.1 в кардиомиоцитах была обратно пропорциональна изменениям уровня ИЛ-1 в крови [14].

Кроме того, провоспалительные цитокины могут снижать печеночный метаболизм ряда лекарственных препаратов, напрямую ингибируя цитохром P450, тем самым увеличивая их биодоступность. Исследования *in vitro* показали, что ИЛ-1β и ФНО значительно снижают экспрессию матричной РНК и/или белка основных изоферментов цитохрома P450 в гепатоцитах человека (в первую очередь CYP3A4) и что эти эффекты значительно восстанавливаются специфическими антицитокиновыми агентами (ИЛ-1Ra, моноклональные антитела к ИЛ-6) [15, 16]. Соответственно, В.М. Wollman и соавт. продемонстрировали, что уровни ИЛ-1β обратно коррелируют с активностью CYP3A4 у пациентов с ревматоидным артритом [17].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эти цитокины значительно подавляют способность пациента метаболизировать субстраты CYP3A, включая препараты, удлиняющие интервал QT, такие как макролиды и азольные противогрибковые препараты и психоактивные препараты [18]. Таким образом, в случае одновременного приема одного или нескольких из этих часто используемых препаратов ожидается, что повышение уровня цитокинов может косвенно усиливать связанный с этим риск СУИ QT и связанных с ним желудочковых нарушений ритма за счет аномального увеличения их биодоступности у пациента.

Наше исследование имело некоторые ограничения. Во-первых, в исследование были включены только пациенты, получавшие антиаритмические препараты III класса (амиодарон и соталол). Во-вторых, размер выборки был ограничен, 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 данные позволяют предположить, что связь между воспалительными маркерами и внезапной сердечной смертью может быть по крайней мере частично объяснена более высокой склонностью к развитию лекарственно-индуцированного СУИ QT вследствие генетической вариабельности полиморфных вариантов гена ИЛ-1β.

■ 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 CK, 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 BP. 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 MN, van den Berg ME, 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. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 A;5(4):868–77. doi: 10.1161/CIRCEP.111.962019. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Dec;5(6):e119–20.
6. Lazzarini PE, Capecchi PL, 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 PE, 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. Lazzarini PE, 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
9. Wit AL. Afterdepolarizations and triggered activity as a mechanism for clinical arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018;41(8):883–896. doi: 10.1111/pace.13419
10. Capecchi PL, Laghi-Pasini F, El-Sherif N, et al. Autoimmune and inflammatory K⁺ channelopathies in cardiac arrhythmias: Clinical evidence and molecular mechanisms. *Heart Rhythm.* 2019;16(8):1273–1280. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.02.017
11. Hussein AA, Gottdiener JS, Bartz TM, 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
12. 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
13. Pisoni CN, Reina S, Arakaki D, et al. Elevated IL-1 β levels in anti-Ro/SSA connective tissue diseases patients with prolonged corrected QTc interval. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5):715–20.
14. Lazzarini PE, 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
15. Aitken AE, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(9):1687–93. doi: 10.1124/dmd.107.015511
16. Mimura H, Kobayashi K, Xu L, et al. Effects of cytokines on CYP3A4 expression and reversal of the effects by anti-cytokine agents in the three-dimensionally cultured human hepatoma cell line FLC-4. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2015;30(1):105–10. doi: 10.1016/j.dmpk.2014.09.004.
17. Wollmann BM, Syversen SW, Vistnes M, et al. Associations between Cytokine Levels and CYP3A4 Phenotype in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Drug Metab Dispos.* 2018;46(10):1384–1389. doi: 10.1124/dmd.118.082065
18. White CM. Inflammation Suppresses Patients' Ability to Metabolize Cytochrome P450 Substrate Drugs. *Ann Pharmacother.* 2022;56(7):809–819. doi: 10.1177/10600280211047864