

АССОЦИАЦИЯ МАРКЕРА КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА – ИНТЕРВАЛА QTc С 64V/64I-ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА CCR2 И КОМПОНЕНТАМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ОБЩЕЙ МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА**А.А. Кузнецов, М.И. Воевода, В.Н. Максимов, И.В. Куликов, Т.И. Батлук,
А.А. Кузнецова, Н.И. Терещенко, С.К. Малютина, Ю.П. Никитин***ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины»
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Электрическая нестабильность миокарда, по-видимому, имеет мультигенную и мультифакториальную основу. Представляет интерес изучение ассоциации интервала QTc с полиморфизмом гена С-С рецептора хемокина 2 (*CCR2*) и компонентами метаболического синдрома. Данными послужили материалы исследования репрезентативной выборки 831 мужчины 25–64 лет из общей популяции Новосибирска, выполненного по проекту ВОЗ «MONICA». Для молекулярно-генетического исследования случайным путем отобрали 393 человека. Компоненты метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия и гипо- α -липопротеидемия) выделяли согласно критериям ВОЗ. Для расчета скорректированного интервала QTc применяли формулу Bazett. Анализ в мультивариативной линейной регрессионной модели продемонстрировал, что интервал QTc был независимо ассоциирован с 64V/64I (rs1799864)-полиморфизмом гена *CCR2* ($p = 0,04$) и артериальной гипертензией ($p = 0,0003$).

Ключевые слова: интервал QTc, 64V/64I-полиморфизм, ген *CCR2*, компоненты метаболического синдрома, общая популяция.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанно, что удлинение интервала QT имеет важное прогностическое значение в отношении фатальных кардиоваскулярных событий [1, 2]. Считается, что за исключением редко встречающегося врожденного синдрома удлиненного интервала QT, его пролонгация в подавляющем большинстве случаев носит вторичный характер, являясь следствием фармако-

логических влияний, различных патологических процессов, в том числе метаболических, но главным образом коронарного атеросклероза [3, 4].

Отличные от врожденного нарушения в ионных каналах мембраны миокардиоцитов механизмы, которые вызывают электрофизиологические сдвиги в миокарде, также в свою очередь могут быть генетически детерминированы.

Кузнецов Александр Александрович – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: : kuznetsoviimed@gmail.com

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Куликов Игорь Вячеславович – канд. мед. наук

Батлук Татьяна Ивановна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Кузнецова Анастасия Александровна – студентка медицинского факультета НГУ

Терещенко Наталия Игоревна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, рук. сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний

© Кузнецов А.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Куликов И.В., Батлук Т.И., Кузнецова А.А., Терещенко Н.И., Малютина С.К., Никитин Ю.П., 2015

Так, например, показана ассоциация индексов желудочковой реполяризации с полиморфизмом генов β_1 -адренорецептора и α_{2B} -адренорецептора [5], а атеросклероза и коронарной болезни сердца – с полиморфизмом гена С-С рецептора хемокина 2 (*CCR2*), модулирующего процесс воспаления [6–10]. Таким образом, электрическая нестабильность миокарда, по-видимому, имеет мультигенную и мультифакториальную основу.

На наш взгляд, представляет интерес изучение связи интервала QTc с 64V/64I-полиморфизмом гена *CCR2* и компонентами метаболического синдрома в общей мужской популяции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основой для работы послужили материалы стандартного эпидемиологического исследования репрезентативной выборки (831 человек) из общей популяции мужчин 25–64 лет, выполненного по проекту ВОЗ «MONICA» в 1994 г. в Новосибирске. Для молекулярно-генетического исследования случайным путем отобрали 393 человека, данные которых использовались при подготовке настоящей публикации.

Обследование репрезентативной выборки проводили стандартными эпидемиологическими методами [11, 12], включающими опрос, измерение артериального давления (АД), антропометрию, исследование липидного профиля крови, запись электрокардиограммы покоя (ЭКГ).

АД измеряли ртутным сфигмоманометром Riva-Rocci минимум дважды с интервалом 5 мин и рассчитывали среднее значение.

Рост обследованных измеряли в положении стоя без обуви на стандартном ростомере. Массу тела измеряли без верхней одежды и обуви на рычажных весах с точностью до 0,1 кг.

Для биохимического определения концентрации общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) у обследуемых лиц натощак брали кровь в положении сидя путем венопункции с помощью вакуумированных пробирок. Анализ проводили на автоматизированном аппарате фирмы Technicon в соответствии с инструкциями и под контролем лаборатории стандартизации липидных исследований при ВОЗ и лаборатории стандартизации популяционных исследований Института профилактики неинфекционных заболеваний.

Компоненты метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия и гипо- α -липопротеидемия) выделяли согласно критериям ВОЗ [13]. Выбор данной системы критериев был обусловлен имеющимся (ограниченным протоколом программы

ВОЗ «MONICA») набором полученных в ходе исследования показателей.

Запись ЭКГ осуществляли в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 3-канальном электрокардиографе FUKUDA DENSHI со скоростью 25 мм/с.

Во II стандартном отведении произвели мануальное измерение интервалов QT и RR в соответствии с общепринятыми рекомендациями [14–16]. Оценку проводили не менее чем в трех сердечных циклах. Началом интервала QT считали самую раннюю точку комплекса QRS (место перехода изоэлектрической линии сегмента PQ(R) в зубец Q(R)), окончанием – максимально позднюю точку зубца T (место его перехода в изоэлектрическую линию TP). Единицами измерения являлись ms. Для расчета скорректированного интервала QTc применяли преобразованную L. Taran и N. Szilagyi формулу H. Bazett: $QTc = QT/\sqrt{RR}$ [17, 18]. Значения интервала QTc выражали в $ms^{1/2}$.

Анализ ЭКГ проводили «слепо» по отношению к остальным данным исследования.

Для определения полиморфизма гена хемокнового рецептора (*CCR2*), обусловленного заменой G на A в 190-й позиции кодирующей части, приводящей соответственно к замене валина (V) на изолейцин (I) в 64-й позиции полипептида (rs1799864), из исследуемого образца крови методом фенол-хлороформной экстракции [19] выделяли ДНК, которую затем подвергали амплификации путем полимеразной цепной реакции с использованием аллельспецифических праймеров. Для идентификации распространенного аллеля *CCR2* 64V использовали прямой праймер 5'-TGCGCATTTATTAAGATGAGGTC-3', для идентификации редкого аллеля *CCR2* 64I применяли прямой праймер 5'-TGCGCAGTTTATTAAGATGAGGCT-3'; обратным праймером в обоих случаях служила последовательность 5'-GTGTGGTCATCATTTTGTCTTTG-3'. О наличии в образце аллелей гена *CCR2* судили по появлению в геле после электрофореза амплифицированной ДНК фрагмента размером 296 п. н.; при этом выявление названного фрагмента после амплификации ДНК с обеими парами праймеров свидетельствовало о присутствии обоих аллелей, тогда как амплификация фрагмента только с одной из пар праймеров – о наличии одного соответствующего ей аллеля *CCR2* [20].

При анализе данных применяли методы описательной статистики, унивариативную и мультивариативную линейную регрессионную модель. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение $p < 0,05$.

Таблица 1

| Клиническая характеристика обследованных лиц | |
|--|---|
| Контролируемые в исследовании клинические показатели | (<i>m</i> ± <i>SD</i>) (<i>n</i> / %) |
| Возраст | 46 ± 12 |
| Индекс массы тела > 30 кг/м ² | 56/14 |
| Артериальное давление ≥ 140/90 мм рт. ст. | 166/42 |
| Уровень триглицеридов ≥ 150 мг/дл | 80/20 |
| Уровень липопротеидов высокой плотности < 35 мг/дл | 27/7 |
| CCR2-генотипы (64V/64V; 64V/64I; 64I/64I) | 321/82; 68/17; 4/1 |
| Интервал QTc (ms) | 398 ± 27 |

Примечание. Общее число наблюдений – 393 человека; *m* – среднее значение; *SD* – стандартное отклонение; *n* – число наблюдений; % – доля в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические показатели, контролируемые в исследовании, приведены в табл. 1. Средний возраст обследованных составил 46 ± 12 лет. Частота выделяемых нами компонентов метаболического синдрома оказалась следующей: ожирение у 14 %, артериальная гипертензия у 42 %, гипертриглицеридемия у 20 %, гипо-α-липопротеидемия у 7 %.

Частота генотипов гена *CCR2* была близка к опубликованным значениям для европеоидных популяций и находилась в равновесии Харди–Вайнберга: 64V/64V – 82 %, 64V/64I – 17 %, 64I/64I – 1 %.

Средний интервал QTc составил 398 ± 27 ms^{1/2}.

При анализе в унивариативной регрессионной линейной модели интервал QTc ассоциировался с 64V/64I-полиморфизмом гена *CCR2*, а также с артериальной гипертензией, гипертриглицеридемией и возрастом (табл. 2). Анализ

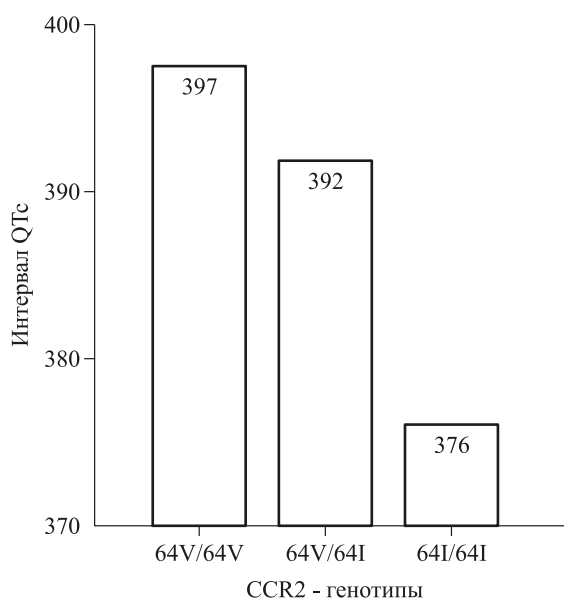


Рис. 1. Интервал QTc, стандартизованный на возраст, наличие ожирения, артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии и гипо-α-липопротеидемии, у лиц с различными CCR2-генотипами в общей мужской популяции Новосибирска (*p* = 0,04)

в мультивариативной модели продемонстрировал, что интервал QTc был независимо связан с 64V/64I-полиморфизмом гена *CCR2* (рис. 1), артериальной гипертензией (рис. 2) и возрастом.

ОБСУЖДЕНИЕ

К моменту подготовки публикации данные о связи 64V/64I-полиморфизма гена *CCR2* с индексами желудочковой реполяризации отсутствовали. Зафиксированную нами ассоциацию указанного полиморфизма с величиной интервала QTc, предположительно, можно объяснить известной связью гена *CCR2* с состоя-

Таблица 2

Статистические показатели ассоциации интервала QTc с 64V/64I-полиморфизмом гена *CCR2* и компонентами метаболического синдрома в унивариативной и мультивариативной регрессионной линейной модели

| Показатель | Унивариативная модель | | Мультивариативная модель | |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------|--------------------------|----------|
| | Коэффициент <i>B</i> | <i>p</i> | Коэффициент <i>B</i> | <i>p</i> |
| Возраст | 0,56 | 0,0000001 | 0,42 | 0,0003 |
| ИМТ > 30 кг/м ² | -3,61 | нз | -6,94 | нз |
| АД ≥ 140/90 мм рт. ст. | 13,52 | 0,000001 | 10,21 | 0,0003 |
| ТГ ≥ 150 мг/дл | 6,71 | 0,04 | 4,35 | нз |
| ЛПВП < 35 мг/дл | -0,02 | нз | -2,83 | нз |
| 64V/64I-полиморфизм гена <i>CCR2</i> | -2,63 | 0,02 | -2,30 | 0,04 |

Примечание. Общее число наблюдений *n* = 393 человека; *B* – коэффициент регрессии; *p* – уровень значимости.

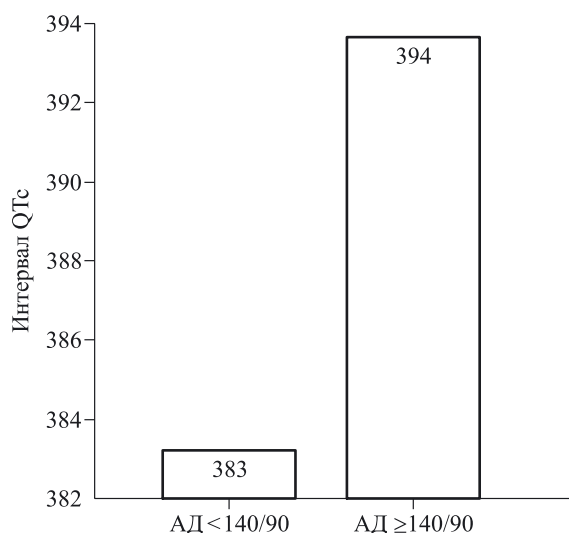


Рис. 2. Интервал QTc, стандартизованный на 64V/64I-полиморфизм гена *CCR2*, возраст, наличие ожирения, гипертриглицеридемии и гипо- α -липопротеидемии, у лиц с артериальной гипертензией и нормотензивных лиц в общей мужской популяции Новосибирска ($p = 0,0003$)

нием сердечно-сосудистой системы, в частности коронарных артерий [6–10], что способно отражаться и на электрофизиологических процессах в миокарде.

Сведения об ассоциации интервала QTc с метаболическим синдромом, полученные к настоящему времени в масштабных популяционных исследованиях, немногочисленны. Такая связь констатирована в исследованиях SAPHIR [21] и NHANES III [22], популяционных наблюдениях W. Li с соавт. [23] и A. Grandinetti с соавт. [24]. В двух последних работах отмечен факт увеличения продолжительности интервала QTc с увеличением числа компонентов метаболического синдрома.

Ассоциация продолжительности интервала QTc с отдельными компонентами метаболического синдрома, продемонстрированная в нашем наблюдении, подтверждена и другими авторами в популяционном исследовании гавайских сельских жителей (с артериальной гипертензией) [25] и в клинических исследованиях (с гипертриглицеридемией) [26, 27].

Показано, что пролонгация интервала QTc на фоне метаболических нарушений выявляется независимо от ишемической болезни сердца [26]. Вероятно, удлинение интервала QT может быть связано напрямую с факторами риска коронарной болезни сердца, а не только развивается в результате ее ишемических проявлений, т. е.

электрофизиологические процессы в миокарде подвергаются некоронарогенному повреждающему воздействию, например артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии, являющихся компонентами метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей мужской популяции Новосибирска 25–64 лет молекулярно-генетический маркер атеросклероза и коронарной болезни сердца 64V/64I-полиморфизм гена C-C рецептора хемокина 2 и такие прогностически значимые компоненты метаболического синдрома, как артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия, ассоциированы с индикатором кардиоваскулярного и проаритмического риска – продолжительностью интервала QTc, что свидетельствует о целесообразности интегрального подхода при анализе генетических, гемодинамических, метаболических и электрофизиологических параметров при проведении научных и клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shouten E., Dekker J., Meppelink P. et al. QT interval prolongation predict cardiovascular mortality in an apparently healthy population // *Circulation*. 1991. Vol. 84 (4). P. 1516–1523.
2. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютина С.К., Симонова Г.И. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов QT и RR в общей популяции Новосибирска // *Кардиология*. 2002. № 2. С. 76–83.
3. Дошниц В.Л., Сигал Е.С., Седов В.В. Удлинение интервала QT на ЭКГ: классификация, клиническое значение // *Кардиология*. 1981. Т. 21 (10). С. 22–28.
4. Moss A.J. Prolonged QT interval syndromes // *JAMA*. 1986. Vol. 256. P. 2985–2987.
5. Воевода М.И., Кузнецов А.А., Орлянская И.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Шахтштейн Е.В., Кузнецова Т.Н., Казаринова Ю.Л., Ромашенко А.Г., Малютина С.К., Никитин Ю.П. Ассоциация индексов желудочковой реполяризации с полиморфизмом генов β_1 -адренорецептора и α_{2B} -адренорецептора // *Бюл. СО РАМН*. 2007. № 123 (1). С. 11–14.
6. Воевода М.И., Устинов С.Н., Юдин Н.С., Долгих М.М. с соавт. Связь полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* с инфарктом миокарда // *ДАН*. 2002. Т. 385, № 2. С. 279–282.
7. Petrakova J., Cermakova Z., Drabek J., Lukl J., Petrek M. CC chemokine receptor (*CCR2*) polymorphism in Czech patients with myocardial infarction // *Immunol. Lett*. 2003. Vol. 8, N 1. P. 53–55.
8. Bursill C.A., Channon K.M., Greaves D.R. The role of chemokines in atherosclerosis: recent evidence from experimental models and population genetics // *Curr. Opin. Lipid*. 2004. Vol. 159 (2). P. 145–149.

9. Apostolakis S., Papadakis E., Krambovitis E. et al. Chemokines in vascular pathology (Review) // *Int. J. Molecular Med.* 2006. Vol. 17. P. 691–701.
10. Nyquist P.A., Winkler C.A., McKenzie L.M., Yanek L.R., Becker L.C., Becker D.M. Single nucleotide polymorphisms in monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor act synergistically to increase the risk of carotid atherosclerosis // *Cerebrovasc. Dis.* 2009. Vol. 28 (2). P. 124–130.
11. Эпидемиологические методы исследования сердечно-сосудистых заболеваний / Д. Роуз, Г. Блэкберн, Р. Гиллум, Р. Принеас. ВОЗ. Серия монографий. Женева, 1984.
12. Профилактика ИБС: Методическое указание / ВКНЦ АМН СССР; Ин-т профилактической кардиологии. М., 1983.
13. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
14. Ahnve S. Correction of the QT interval for heart rate: review of different formulas and the use of Bazett's formula in myocardial infarction // *Am. Heart J.* 1985. Vol. 109. P. 568–574.
15. Surawicz B., Knochel S. Long QT: good, bad or indifferent? // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984. Vol. 4. P. 398–413.
16. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT // *Кардиология.* 1998. Т. 38, № 5. С. 58–63.
17. Bazett H.S. An analysis of time relations of electrocardiograms // *Heart.* 1920. Vol. 7. P. 353–367.
18. Taran L.M., Szilagyi N. The duration of the electrical systole (QT) in acute rheumatic carditis in children // *Am. Heart J.* 1947. Vol. 33. P. 14–26.
19. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Анализ генома / под ред. К. Дейвис. М.: Мир, 1990. С. 58–94.
20. Воевода М.И., Устинов С.Н., Юдин Н.С., Кузнецова Т.Н., Кобзев В.Ф., Ромашенко А.Г. Способ определения аллелей гена хемокинового рецептора *CCR2* по полиморфному сайту V64I // Патент РФ. № 2180922. 27.03.2002.
21. Strohmer B., Schernthaner C., Iglseider B., Paulweber B., Pichler M. Gender-specific effect of metabolic syndrome on rate adjusted QT interval in middle-aged participants of an atherosclerosis prevention program // *Wien. Klin. Wochenschr.* 2007. Vol. 119. P. 544–552.
22. Faramawi M.F., Wildman R.P., Gustat J., Rice J., Abdul Kareem M.Y. The association of the metabolic syndrome with QTc interval in NHANES III // *Eur. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 23. P. 459–465.
23. Li W., Bai Y., Sun K., Xue H., Wang Y., Song X., Fan X., Song H., Han Y., Hui R. Patients with metabolic syndrome have prolonged corrected QT interval (QTc) // *Clin. Cardiol.* 2009. Vol. 32. P. 93–99.
24. Grandinetti A., Chow D.C., Miyasaki M., Low P. Association of increased QTc interval with the cardiometabolic syndrome // *J. Clin. Hypertens.* 2010. Vol. 12. P. 315–320.
25. Grandinetti A., Seifried S., Mor J., Chang H.K., Theriault A.G. Prevalence and risk factors for prolonged QTc in a multiethnic cohort in rural Hawaii // *Clin. Biochem.* 2005. Vol. 38. P. 116–122.
26. Szabó Z., Harangi M., Lőrincz I., Seres I., Katona E., Karányi Z., Paragh G. Effect of hyperlipidemia on QT dispersion in patients without ischemic heart disease // *Can. J. Cardiol.* 2005. Vol. 21. P. 847–850.
27. Castro S.H., Faria-Neto H.C., Gomes M.B. QTc interval and traditional risk factors to atherosclerotic disease in patients with type 1 diabetes // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol. 51. P. 1153–1159.

THE ASSOCIATION OF THE MARKER OF CARDIOVASCULAR RISK – QTc INTERVAL WITH 64V/64I CCR2 GENE POLYMORPHISM AND METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN THE GENERAL MALE POPULATION OF NOVOSIBIRSK

A.A. Kuznetsov, M.I. Voevoda, V.N. Maksimov, I.V. Kulikov, T.I. Batluk, A.A. Kuznetsova, N.I. Tereshchenko, S.K. Malyutina, Yu.P. Nikitin

*FSBSI «Institute of Internal and Preventive Medicine»
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Myocardial electric instability, apparently, has a multigenic and multifactorial basis. It is interesting to examine of the association of the QTc interval with CC chemokine receptor 2 gene polymorphism (*CCR2*) and metabolic syndrome components. Survey data from a representative sample 831 men aged 25–64 out of a general population of Novosibirsk («MONICA» WHO project) were used. For genetic research by randomly were selected 393 people. The components of the metabolic syndrome (obesity, hypertension, hypertriglyceridemia and hypo-alpha-lipoproteinemia) were determined according to the WHO criteria. To calculate the corrected QTc interval Bazett formula has been used. The analysis in the multivariate linear regression model showed that the QTc interval was independently associated with 64V/64I(rs1799864) *CCR2* gene polymorphism ($p = 0.04$) and hypertension ($p = 0.0003$).

Keywords: QTc interval; 64V/64I polymorphism; CC chemokine receptor 2 gene; metabolic syndrome components; general population.

Статья поступила 28 октября 2015 г.