

СПЕКТР МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *KCNQ1* У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА QT

Поляк М. Е.¹, Иванова Е. А.², Поляков А. В.², Заклязьминская Е. В.^{1,3}

Первичный синдром удлиненного интервала QT (LQTS) — наследственное нарушение сердечного ритма. Известно более 15 генетических форм заболевания. Наиболее распространен в популяции вариант заболевания, связанный с нарушением калиевого канала KvLQT1.

Цель. Анализ спектра мутаций в гене *KCNQ1*, кодирующем α -субъединицу калиевого канала I_{Ks} , полученных на материалах 143 семей с LQTS.

Материал и методы. Клиническое обследование и установление диагноза LQTS стандартно включало сбор личного и семейного анамнеза, ЭКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование, Эхо-КГ, выполнение длительной пассивной ортостатической пробы — тилт-теста (по показаниям). ДНК-диагностика мутаций в гене *KCNQ1* была выполнена методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. LQTS, тип 1, был верифицирован в 53 семьях (37% обратившихся). Были выявлены 39 мутаций в гене *KCNQ1*. Большинство мутаций представляли собой миссенс-замены. Большинство мутаций встретились только в одной семье, только четыре мутации встретились в трех и более неродственных семьях. Самая частая выявленная мутация с.477+1G>A в гетерозиготном состоянии характеризуется мягким течением заболевания. Вторая по частоте замена p.A341V указывает на серьезный прогноз заболевания и может рассматриваться как генетический фактор риска ВСС. Относительное преобладание мутаций наблюдалось в экзонах 2, 5, 6, 7, 8, гена *KCNQ1*. Около 20% мутаций возникли *de novo*. Две независимые мутации были выявлены в 5 семьях (3,5% пробандов). Во всех случаях у пациентов-носителей двух мутаций заболевание протекало значительно тяжелее, чем в случае носительства одной мутации.

Заключение. Данные о молекулярно-генетической природе заболевания и о клинических проявлениях отдельных мутаций при LQTS могут использоваться при планировании динамического наблюдения и тактики антиаритмической терапии.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 15–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-15-20>

Ключевые слова: наследственные каналопатии, синдром удлиненного интервала QT, LQTS, *KCNQ1*, I_{Ks} , ДНК-диагностика.

¹ФГБНУ Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского, Москва; ²ФГБНУ Медико-генетический научный центр, Москва; ³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Поляк М. Е.* — врач-генетик, лаборатория медицинской генетики, Иванова Е. А. — к.м.н., н.с., лаборатория ДНК-диагностики, Поляков А. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией ДНК-диагностики, Заклязьминская Е. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией медицинской генетики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
margaritapolyak@gmail.com

LQT1 — синдром удлиненного интервала QT, тип 1, LQTS — синдром удлиненного интервала QT, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПДРФ — полиморфизм длин рестрикционных фрагментов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 10.10.2016

Рецензия получена 12.10.2016

Принята к публикации 17.10.2016

MUTATION SPECTRUM OF THE GENE *KCNQ1* IN RUSSIAN PATIENTS WITH LONG QT SYNDROME

Polyak M. E.¹, Ivanova E. A.², Polyakov A. V.², Zaklyazminskaya E. V.^{1,3}

The primary long QT syndrome (LQTS) is hereditary disorder of cardiac rhythm. More than 15 genetic types of the disease known. Most prevalent is the type of the disorder related to potassium channel KvLQT1.

Aim. Analysis of mutation spectrum in the gene *KCNQ1*, coding α -subunit of potassium channel I_{Ks} , collected with specimens of 143 families with LQTS.

Material and methods. Clinical part of the study and LQTS diagnostics included a standard range of personal and family history, ECG, 24-hour Holter monitoring, EchoCG, long-time passive orthostatic test (tilt-test) if indicated. DNA-diagnostics of mutations in the gene *KCNQ1* was performed with the method of direct automatic sequencing by Sanger.

Results. LQTS, type 1, was verified in 53 families (37%). There were 39 mutations revealed in the gene *KCNQ1*. Most mutations were found once per family, only 4 mutations repeated in 3 or more non-related families. Most prevalent mutation с.477+1G>A in heterozygous kind presents with milder course of the disease. Second by prevalence mutation replacement p.A341V points on serious prognosis of the disease and might be regarded as genetic factor of SCD. Relative predominance of mutations was found for exons 2, 5, 6, 7, 8 of gene *KCNQ1*. About

20% of mutations appeared *de novo*. Two non-related mutations were found in 5 families (3,5%) probands. In all cases the carriers of two mutations the disease had worse course, than in one mutation carriage.

Conclusion. The data on genetic nature of the disease and clinical signs of various mutations in LQTS can be applied for planning of dynamic follow-up and tactics of antiarrhythmic therapy.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 15–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-15-20>

Key words: hereditary canalopathies, long QT syndrome, LQTS, *KCNQ1*, I_{Ks} , DNA-diagnostics.

¹V. B. Petrovskiy Russian National Research Centre of Surgery, Moscow; ²Medical Genetics Scientific Center, Moscow; ³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Прогресс в молекулярно-генетических и электрофизиологических методах исследования существенно расширил представления об этиологии и патогенезе многих заболеваний. Описание гене-

тически детерминированной дисфункции ионных каналов привело к выделению нового, стремительно расширяющегося класса заболеваний — каналопатий. К ним относятся неврологические

Таблица 1

Генетическая гетерогенность LQTS [5]

Тип синдрома	Ген	Белковый продукт	Частота генетического типа синдрома
LQTS1	<i>KCNQ1</i>	α -субъединица канала I_{Ks}	30-35%
LQTS2	<i>KCNH2</i>	α -субъединица канала I_{Kr}	25-30%
LQTS3	<i>SCN5A</i>	α -субъединица канала I_{Na}	5-10%
LQTS4	<i>ANK2</i>	Анкирин В	<1%
LQTS5	<i>KCNE1</i>	β -субъединица канала I_{Ks}	<1%
LQTS6	<i>KCNE2</i>	β -субъединица канала I_{Kr}	<1%
LQTS7	<i>KCNJ2</i>	α -субъединица канала I_{K1}	<1%
LQTS8	<i>CACNA1C</i>	α -субъединица канала I_{CaL}	<1%
LQTS9	<i>CAV3</i>	Кавеолин-3	<1%
LQTS10	<i>SCNB4</i>	β -субъединица канала I_{Na}	Очень редкий (2 случая)
LQTS11	<i>AKAP9</i>	Якорный белок киназы А	Очень редкий (1 случай)
LQTS12	<i>SNTA1</i>	$\alpha 1$ -синтрофин	Очень редкий (3 случая)
LQTS13	<i>KCNJ5</i>	α -субъединица канала I_{KACh}	Очень редкий (2 случая)
LQTS14	<i>CALM1</i>	Кальций-связывающий белок, одна из четырех субъединиц киназы фосфорилазы	<1%
LQTS15	<i>CALM2</i>	Кальций-связывающий белок, одна из четырех субъединиц киназы фосфорилазы	<1%

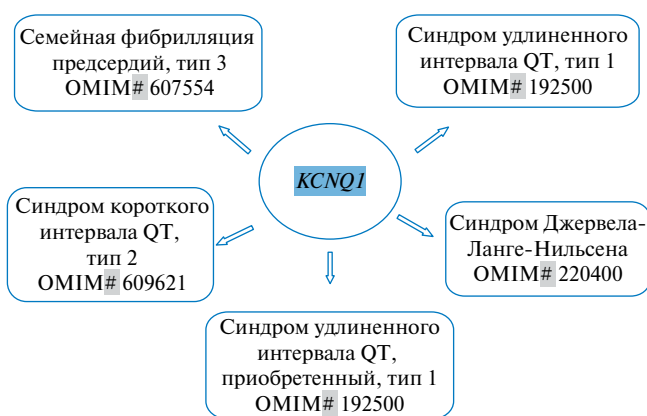


Рис. 1. Аллельная серия заболеваний гена *KCNQ1*.

и почечные заболевания, а также наследственные аритмии.

Наследственные аритмии характеризуются выраженной клинической и генетической гетерогенностью. Один и тот же клинический признак (например, удлинение интервала QT на ЭКГ) может возникать в результате патологической активности различных ионных каналов, кодируемых разными генами. Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) встречается повсеместно с частотой около 1:2500 [1]. Это генетически гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся удлинением интервала QT на ЭКГ, синкопальными состояниями и высоким риском внезапной смерти в результате полиморфной желудочковой тахикардии (“Torsade des pointes”) [2, 3].

Диагноз LQTS ставится на основании модифицированных балльных критериев Schwartz, et al. 2011 [4],

учитывающих электрокардиографические, антропометрические и анамнестические данные. Нормальная продолжительность интервала QTc оценивается в 380-440 мс. Для женщин диагностически значимым является удлинение интервала QTc >480 мс, для мужчин QTc >470 мс. Большие трудности представляет диагностика LQTS, если продолжительность скорректированного интервала QTc попадают в так называемую “серую зону”, от 440 до 470-480 мс. Необходимо отметить, что оцениваются Эхо-КГ-параметры на серии разовых ЭКГ, а выявление удлинения интервала QT только при суточном холтеровском мониторинге недостаточно для постановки диагноза.

В настоящее время известно не менее 15 генов, ответственных за развитие LQTS (табл. 1).

Потенциал-зависимый медленноактивирующийся калиевый канал I_{Ks} в кардиомиоцитах активируется во время фазы реполяризации (фазы 2 и 3 потенциала действия). Этот канал представляет собой комплекс, состоящий из четырех α -субъединиц, кодируемых геном *KCNQ1*. Мутации в этом гене, реализующиеся по типу “усиления функции”, приводят к развитию семейной формы “идиопатической” фибрилляции предсердий и синдрому короткого интервала QT. Заболевания, обусловленные мутациями различных типов в гене *KCNQ1*, формируют аллельную серию (рис.1).

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. От пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и проведение ДНК-диагностики. Критерием включения в исследование являлось установление диагноза LQTS в соответствии

Таблица 2

**Специфические триггеры аритмических событий
у носителей мутаций в гене *KCNQ1*
с синкопальной формой заболевания**

Триггер	Доля пациентов
Физическая нагрузка и/или стресс	70%
Не могут указать с уверенностью	18,5%
Без провокации, в покое	4%
Другие неповторяющиеся причины	7,5%

с диагностическими критериями Schwartz (2011) хотя бы одному члену семьи (пробанду).

Клиническое обследование и установление диагноза LQTS было выполнено пациентам в различных направляющих учреждениях, специализирующихся на диагностике и лечении больных с аритмиями, и стандартно включало сбор личного и семейного анамнеза, ЭКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование, ЭхоКГ, выполнение длительной пассивной ортостатической пробы — тилт-теста (по показаниям). Результаты этих исследований пациенты предоставляли при проведении медико-генетического консультирования. Выделение ДНК из крови проводилось стандартными методами. ПЦР-амплификация и последующее прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру всех экзонов и прилегающих интронных областей гена *KCNQ1* проводилось с использованием оригинальных олигопраймеров (последовательности могут быть предоставлены по запросу). Для родственников пробандов каскадный семейный скрининг проводился с помощью ПЦР-ПДРФ анализа. Оценка частоты выявленных замен осуществлялась в контрольной группе из 100 образцов ДНК здоровых доноров и с привлечением частот мутаций баз dbSNP, ExomeVariantServer. Биоинформатический анализ впервые выявленных замен проводился с помощью ресурсов PolyPhen2, SIFT, MutationTaster.

Результаты и обсуждение

За период с 1997 по 2016 годы ДНК-диагностика была выполнена для пробандов и их родственников из 143 неродственных семей с LQTS. Внутри группы больных с диагнозом LQTS были выделены два неродственных больных с сочетанием удлинения интервала QT на ЭКГ и двусторонней нейросенсорной тугоухости, у которых был диагностирован синдром Джервелла-Ланге-Нильсена (1,4% пробандов).

Мы проанализировали частоту синкопальных эпизодов в группе пациентов и триггеры синкопе. Синкопальная форма заболевания наблюдалась в 62% семей. Самым частым провоцирующим фактором был стресс, физический или эмоциональный (табл. 2). Также частым провоцирующим фактором оказалось нахождение в воде и/или плавание.

Таблица 3

Список мутаций, выявленных в гене *KCNQ1*

Мутация	Число пробандов	Экзон	Место в белке	Ссылка
p.P73T	1	1	N-конец	Dahimène, et al. 2006
p.Q107H	2		N-конец	Данное исследование
p.Y111C	1			Splawski, et al. 2000
c.157_173del	1		N-конец	Данное исследование
c.387-5T>A	1	2	S2	Данное исследование
c.477+1G>A (гетерозиготное состояние)	6			Donger, et al. 1997
c.477+1G>A (гомозиготное состояние)	1			Donger, et al. 1997
p.del165Val	1			Данное исследование
p.R174H	1	3		Donger, et al. 1997
p.R174P	1		S2-S3	Napolitano et al. 2005
p.G179S	1			Splawski, et al. 2000
p.R190W	1			Napolitano, et al. 2005
c.687+1G>A	1	4		Данное исследование
p.L239P	1	5	S4-S5	Данное исследование
p.R243C	1			Franqueza, et al. 1999
p.W248R	1			Franqueza, et al. 1999
p.L251P	1			Данное исследование
p.G252D	1			Данное исследование
p.V254M	1			Wang, et al. 1996
IVS5 DS +2T>G	1			Данное исследование
p.G269R	1	6	S5	Данное исследование
p.L282R	1		S5	Данное исследование
p.G306R	2		Попа	Wang, et al. 1996
p.G314S	3	7	Попа	Russel, et al. 1996
p.G314C	1			Chen, et al. 2003
p.A341V	3		S6	Wang, et al. 1996
c.1030+1G>T	1		S6	Данное исследование
p.A344A (c.G1032A)	1		S6	Tsuji-Wakisaka K, et al. 2011
p.A344A (c.G1032T)	1		S6	Данное исследование
p.G348D	1	8	S6	Данное исследование
p.Q357H	1		C-конец	Данное исследование
p.R366W	1		C-конец	Splawski, et al. 1998
p.R366Q	1		C-конец	Данное исследование
p.R539W	1	13	C-конец	Chouabe, et al. 1997
p.I567L	1	14	C-конец	Данное исследование
p.G568A	1		C-конец	Данное исследование
p.R583H	1	13	C-конец	Kanters, et al. 2004
p.T587M	1	15	C-конец	Itoh, et al. 1998
p.G589D	3		C-конец	Piippo, et al. 2001
p.R591L	1		C-конец	Crotti, et al. 2012

Результаты ДНК-диагностики. В обследованной группе больных в гене *KCNQ1* было выявлено 39 мутаций в 53 неродственных семьях (табл. 3). Таким образом, диагноз LQTS, тип 1 (LQT1), был подтвержден в 37% семей, обратившихся за ДНК-диагностикой.



Рис. 2а. Фрагмент ЭКГ покоя пациента А., 14 лет (ЧСС 60 уд./мин, QTс = 454 мс — пограничное удлинение интервала QTс). Выявлена мутация p.R190W в гене *KCNQ1* в гетерозиготном состоянии, диагноз LQT1 подтвержден.

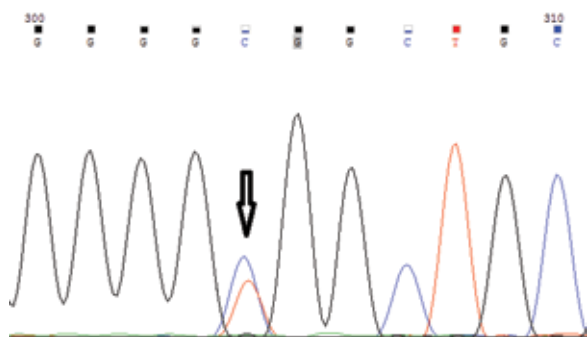


Рис. 2б. Фрагмент хроматограммы прямого секвенирования по Сэнгеру экзона 3 гена *KCNQ1* пациента А. Мутация p.R190W в гетерозиготном состоянии отмечена стрелкой.

Большинство выявленных мутаций (32/39 — 82%) представляли собой миссенс-замены; доля мутаций сплайсинга составила 7/39 — 17,9%. Также были выявлены 2 делеции (2/39 — 5% случаев): делеция с.157_173del, приводящая к сдвигу рамки считывания и образованию преждевременного стоп-кодона, и делеция с сохранением рамки считывания с.495-497delGTG (p.del165Val).

Большая часть мутаций (75%) была выявлена в экзонах 2, 5, 6, 7, 8 гена *KCNQ1* (NM_000218). Тем не менее, несмотря на высокую частоту обнаружения мутаций в этих экзонах, мы не считаем целесообразным начинать проведение ДНК-диагностики с этих участков гена, поскольку около 25% мутаций практически равномерно распределены по другим экзонам гена, и отсутствие мутаций в “горячих” экзонах не избавляет от генетического поиска в оставшихся участках гена. Фрагмент ЭКГ пациента с подтвержденным LQT1 представлен на рисунке 2а, фрагмент прямого секвенирования экзона 3 гена *KCNQ1* с выявленной мутацией — на рисунке 2б.

Частота мутаций, для которых было доказано возникновение *de novo*, составила около 20%. Такая высокая частота мутаций *de novo* представляется обоснованной. LQTS — жизнеугрожающее заболевание, которое в отсутствие должного лечения может суще-

Таблица 4
Сравнительное описание клинических данных носителей мутаций*с.477+1G>A, p.G314S и p.A341V.

	Мутации в гене <i>KCNQ1</i>		
	с.477+1G>A	p.G314S	p.A341V
Число пробандов	6	4	3
Общее число пациентов	9	7	8
QTс, мс (стандартное отведение II)	454,1±33,7	457,4±31,5	587±11,8
Пациенты с QTс ≤440 мс	3 (33%)	3 (43%)	0
Синкопе до лечения	0	5 (71%)	6 (75%)
Синкопе на терапии β-блокаторами	0	0	5 (57%)
ВСС в семье	0	0	3 (29%)
Пациенты с ИКД	0	0	4 (57%)

Примечание: *В таблицу не были включены данные гомозиготных носителей мутации с.477+1G>A с синдромом Джервелла-Ланге-Нильсена, врожденной нейросенсорной глухотой и ранними синкопе (с 4 лет), резистентными к терапии.

ственно снизить продолжительность жизни. В то же время, частота заболевания, по данным исследований в различных этнических группах (не менее, чем 1:2500), остается стабильной [6]. Мы полагаем, что высокая частота может поддерживаться значительной и стабильной частотой возникновения мутаций *de novo*. Однако эта цифра может оказаться завышенной, так как выборка больных была относительно небольшой. Кроме того, высокая частота асимптомного течения заболевания приводит к тому, что носители “мягких” мутаций, имеющих семейный характер, могут не попадать в поле зрения врачей, и не обращаться за ДНК-диагностикой.

Четыре мутации p.477+1 G>A, p.G314S, p.A341V и p.G589D — встретились более чем в трех неродственных семьях. Наиболее частая мутация с.477+1G>A была обнаружена у 6 пациентов в гетерозиготном состоянии и у двух пациентов — в гомозиготном. Оба неродственных случая синдрома Джервелла-Ланге-Нильсена у детей были связаны с гомозиготным носительством этой мутации, при этом родители, бывшие гетерозиготными носителями этой замены, имели лишь пограничные значения удлинения интервала QT. Мутации p.G314S и p.A341V в гетерозиготном состоянии были обнаружены в четырех и трех семьях, соответственно. Можно предположить, что эти мутации являются относительно частыми в российской популяции. Эти мутации также встречаются у пациентов в европейской и северо-американской группа больных, однако их невысокая частота не позволяет считать их частыми [7].

В двух семьях была выявлена мутация p.G589D. Для этой замены показан эффект основателя в Финляндии, она является наиболее частой среди финских пациентов (30% случаев LQTS) и, характеризуется низкой пенетрантностью — около 50% [8]. Это соответствует нашим наблюдениям — у носителей этой

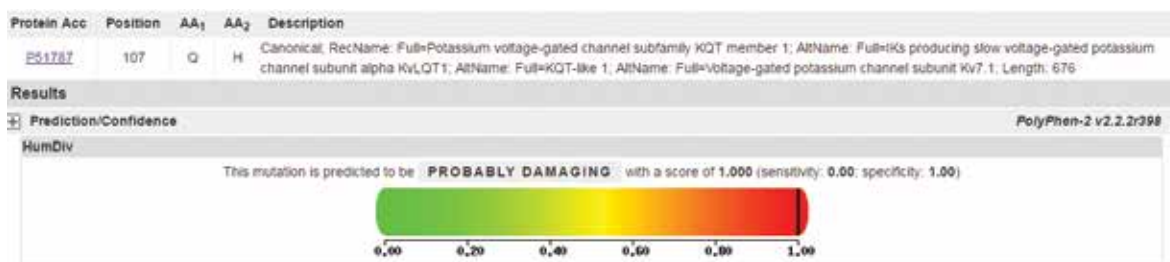


Рис. 3. Результат биоинформатического анализа генетического варианта p.Q107H на примере ресурса PolyPhen2.

мутации мы наблюдали относительно мягкие клинические проявления. Мы сравнили клинические проявления заболевания у носителей трех других мутаций (табл. 4).

Как видно из приведенных данных, у пациентов-носителей мутации p.A341V наблюдалось более выраженное удлинение интервала QT ($p < 0,05$). У пяти пациентов-носителей мутации p.A341V сохранялись синкопальные эпизоды, несмотря на проводимую терапию β -блокаторами, четверым было проведено хирургическое лечение (установка кардиостимулятора или ИКД). Наши наблюдения соотносятся с литературными описаниями этих мутаций [9], что подтверждает тяжелое течение заболевания у носителей мутации p.A341V. Мы считаем носительство мутации p.A341V независимым генетическим фактором риска ВСС, указывающим на серьезный прогноз заболевания.

Необходимо отметить, что на долю четырех относительно частых мутаций — c.477+1G>A, p.G314S/p.G314C, p.A341V, p.G589D — приходится всего 33,9% генотип-положительных случаев (12,5% всей группы больных с LQTS), поэтому ограничивать генетический поиск у пациента с подозрением на LQTS или начинать диагностику с поиска этих мутаций, на наш взгляд, нецелесообразно.

В двух неродственных семьях был выявлен генетический вариант с неустановленным клиническим значением — p.Q107H. Для него был проведен биоинформатический анализ с помощью ресурсов PolyPhen2 и SIFT (рис.3). По данным биоинформатического анализа, эта замена является патогенной с высокой вероятностью.

У шести пациентов из пяти неродственных семей было выявлено по две независимые мутации (включая скрининг других генов, ответственных за заболевание). В четырех семьях обе мутации располагались в двух аллелях гена *KCNQ1* (*транс*-положение). Таким образом, доля пробандов-носителей двух мутаций в генах, ответственных за развитие LQTS, составила 3,5%. Во всех случаях у пациентов-носителей двух мутаций заболевание протекало значительно тяжелее, чем в случае носительства одной мутации. У пациентов наблюдалось более ранняя манифеста-

ция (многочисленные синкопальные эпизоды, провоцируемые различными факторами, удлинение интервала QTc >500 мс. Три пациента (двое из которых состояли в родстве) умерли внезапно в возрасте 3 дней, 10 лет (синдром Джервела-Ланге-Нильсена) и 20 лет, несмотря на проводимую антиаритмическую терапию.

Носительство более одной мутации в генах, ответственных за развитие LQTS, было неоднократно описано в литературе [4, 10]. Частота обнаружения компаунд-гетерозигот, согласно литературным данным, составляет от 4,6 до 7,9%; также описано более тяжелое течение заболевания у носителей двух мутаций [11]. Мы полагаем, что обнаружение более чем одной мутации в генах, ответственных за LQTS, особенно в *транс*-положении, когда нет ни одной нормальной копии гена, прогностически неблагоприятно. Наличие двух мутаций можно рассматривать как независимый генетический фактор риска фатальных аритмий; для таких пациентов может быть обоснованно раннее применение хирургических методов лечения.

Необходимо отметить, что у троих из четверых пациентов с двумя мутациями в гене *KCNQ1* нарушения слуха отсутствовали, что можно объяснить специфическими функциональными эффектами отдельных мутаций. Один из пробандов с нормальным слухом унаследовал одну мутацию от одного из родителей, вторая мутация возникла *de novo* в *сис*-положении. Таким образом, одна из копий гена *KCNQ1* осталась неповрежденной. У двух пробандов с направляющим диагнозом “синдром Джервела-Ланге-Нильсена” была выявлена только одна мутация в гене *KCNQ1*, а в гене *KCNQ1* мутаций обнаружено не было. Это может объясняться расположением второй мутации в регуляторных областях генов, ограничением молекулярно-генетических методов, а также сочетанием двух заболеваний у пациента — LQTS и этиологически независимой нейросенсорной глухоты.

Среди родственников пробандов, у которых было подтверждено носительство мутаций, частота бессимптомного носительства мутаций (бессинкопальное течение, пограничное удлинение интервала QT), составило 19%.

Заключение

Наличие двух мутаций в генах, ответственных за LQTS, а также выявление мутаций, приводящих к стабильно тяжелым проявлениям заболевания, может рассматриваться как независимый генетический предиктор риска ВСС. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование семей пациентов с LQTS, особенно в случае тяжелого течения заболевания, должны проводиться в максимально возможном объеме с поиском мутаций во всех генах, ответственных за возникновение заболевания. По нашим данным, анализ отдельных участков гена *KCNQ1*, в которых наблюдается отно-

сительное скопление мутаций, нецелесообразно. Несмотря на высокую стоимость и длительность выполняемой диагностики, такой подход поможет избежать ошибок в интерпретации результатов, особенно в случае определения прогноза заболевания и проведения пренатальной диагностики. Проведение ДНК-диагностики позволяет выявлять пациентов с высоким риском аритмических событий среди асимптомных родственников. Кроме того, полученные результаты помогут изучить взаимодействия между различными аллельными вариантами заболевания и их вклад в молекулярные механизмы аритмогенеза.

Литература

1. Update on the Diagnosis and Management of Familial Long QT Syndrome, CSANZ Genetics Council Writing Group, Heart, Lung and Circulation (2016), 769–76.
2. Splawski I, Shen J, Timothy K, et al. Spectrum of Mutations in long-QT syndrome genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. Circulation. 2000, 1178-85.
3. Molecular basis of cardiovascular disease. A Companion to Braunwald's HEART DISEASE. 2nd Ed., edited by K. R. Chien. SAUNDERS, USA, 2004, 704.
4. Schwartz P, Crotti L. QTc Behavior During Exercise and Genetic Testing for the Long-QT Syndrome, Circulation, 2011, 2181-4
5. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
6. Schwartz PJ, Priori SG, Napolitano C. How Really Rare Are Rare Diseases?: The Intriguing Case of Independent Compound Mutations in the Long QT Syndrome. J. Cardiovasc. Electrophysiol., 2003, 1120-1.
7. GENE connection to the heart: <http://triad.fsm.it/cardmoc/> (дата обращения 15.10.2016)
8. Piippo K, Swan H, Pasternack M. A founder mutation of the potassium channel KCNQ1 in long QT syndrome: implications for estimation of disease prevalence and molecular diagnostics. J. Am. Coll. Cardiol. 2001, 562-8.
9. Jongbloed RJE, Wilde AAM, Geelen JLMC, et al. Novel KCNQ1 and HERG Missense Mutations in Dutch Long-QT Families. Human Mutation 1999. 13:301-10.
10. Westenkow P, Splawski I, Timothy K, et al: Compound mutations a common cause of severe Long-QT syndrome. Circulation, 109, 2004, 1834-41.
11. Zaklyazminskaya EV, Hugues A. "Prevalence of Significant Genetic Variants in Congenital Long QT Syndrome Is Largely Underestimated." Frontiers in Pharmacology 3, 2012, 3:72.

ВНИМАНИЕ!

Открыта подписка на 2017 год на журналы.
Подписка на 2017г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1200-00 руб
---	----------------------------------	-------------

Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2017

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2017г, формат PDF)	6 номеров (годовая подписка)	600-00 руб
---	---------------------------------	------------

* Стоимость подписки по прайсу издательства. Подписка осуществляется через сайт www.rosocardio.ru. Оплата подписки осуществляется наличными в отделении Сбербанка (платежное поручение распечатывается через сайт) или электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном — МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами.

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования
- Мобильная версия сайта для планшетов и сотовых телефонов.