

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТЕРАПИИ И
ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

Нестерец Алина Михайловна

**АССОЦИАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНО - ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С
ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ИНТЕРВАЛА QT У МУЖЧИН**

3.1.20. Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Максимов Владимир Николаевич

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Интервал QT как прогностический фактор ВСС	16
1.2 Электрофизиологические аспекты интервала QT	21
1.3 Корригированный интервал QT	24
1.4 Факторы риска удлинения интервала QT	28
1.5 Синдром удлиненного интервала QT	39
1.6 Синдром укороченного интервала QT	48
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Общая характеристика и распределение по группам.....	52
2.2 Электрокардиографическое исследование.....	57
2.3 Генетическое исследование	57
2.3.1 Подготовка ДНК-библиотек и оценка результатов секвенирования нового поколения (NGS)	60
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	61
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	63
3.1 Сравнительная характеристика групп	63
3.2 Распространенность частот известных полиморфизмов в группах исследования.....	73
3.3 Логистический регрессионный анализ укорочения интервала QT с включением в модель связанного rs11720524 гена SCN5A	83
3.4 Логистический регрессионный анализ укорочения интервала QT с включением в модель rs11756438 гена CEP85L	88

3.5 Логистический регрессионный анализ относительного риска удлинения интервала QT, связанного с ОНП гена NOS1AP	90
3.6 Результаты секвенирования панели генов у мужчин с самым длинным интервалом QT	94
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	113
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Интервал QT является неотъемлемой частью интерпретации электрокардиограммы (ЭКГ), удлинение или укорочение которого повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий, а также внезапной сердечной смерти (ВСС).

В западных странах ВСС составляет 20 % общей летальности и 50 % летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1; 2]. Около 4 % всех случаев ВСС в возрасте до 35 лет, по данным Skinner J. R. et al., обусловлены наличием ионных каналопатий [3]. Изучение генетически опосредованных аритмогенных предикторов ВСС представляет особый интерес в кардиологической практике.

Синдром удлиненного интервала QT (LQTS) является одним из основных факторов риска ВСС молодых людей. Частота встречаемости LQTS составляет 1 : 2000, в то время как синдром укороченного интервала QT (SQTS) встречается крайне редко, на сегодняшний день зарегистрировано около 100 случаев в мире [3; 4].

Продолжительность интервала QT зависит от влияния ряда факторов, включая пол, возраст, частоту сердечных сокращений (ЧСС), курение, ожирение, гормональный дисбаланс, электролитные нарушения, наличие морфофункциональных изменений, полиморфизмы или мутации в генах, отвечающих за функцию сердечных ионных каналов, а также прием некоторых лекарственных препаратов.

Использование различных методов молекулярно-генетической диагностики позволило определить 17 подтипов LQTS и 8 подтипов SQTS, связанных с мутациями в известных генах *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *ANKB*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CACNA1C*, *CAV3*, *SCN4B*, *AKAP9*, *SNTA1*, *KCNJ5*, *CALM1*, *CALM2*, *CACNB2b*, *CACNA2D1*, *SLC4A3* [4; 5; 6; 7]. Однако в 25 % случаев LQTS невозможно обнаружить причинную мутацию, что связывают с полигенным типом наследования данного признака [8].

Таким образом, изучение новых вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) и оценка их ассоциации с длительностью интервала QT остается актуальной проблемой в настоящее время.

Степень разработанности темы исследования

Появление первых описаний синдрома удлиненного интервала QT в работах Л. Вольфа в 1950 году, А. Джервелла и Ф. Ланге – Нильсена в 1957 году являлось предпосылкой для изучения модифицируемых и немодифицируемых факторов, влияющих на интервал QT [9].

Проведение популяционных исследований позволило обнаружить отличительные особенности выборок, определить наиболее значимые факторы риска. Так, в исследовании китайской популяции удлинение интервала QT не было достоверно связано с наличием женского пола, общего ожирения, гипокальциемии, гипомагниемии, в то время как другие факторы (возраст, абдоминальное ожирение, гипертония, сахарный диабет (СД), гипокалиемия и лекарственные воздействия) были ассоциированы с удлинением интервала QT ($p < 0,05$), а высокая физическая активность снижала риск удлинения скорректированного интервала QT (QTc) на 70,2 % [10].

В 2005 году в популяции США такими факторами являлись возраст, женский пол, гипокальциемия у мужчин, гипокалиемия у женщин, заболевания щитовидной железы и наличие в анамнезе инфаркта миокарда у мужчин. Прием препаратов, удлиняющих интервал QT, был связан с более чем двукратным увеличением вероятности удлинения интервала QT как у мужчин, так и у женщин [11].

В 2016 году по результатам систематического обзора публикаций в базах данных Medline и Embase получены убедительные доказательства влияния гипокалиемии, диуретиков, антиаритмических препаратов и препаратов, удлиняющих QTc. Сомнительные результаты обнаружены относительно гиперлипидемии, дигоксина, статинов, неврологических расстройств, СД, почечной недостаточности, депрессии, злоупотребления алкоголем, ЧСС,

легочных заболеваний, заместительной гормональной терапии, гипомагниемии [12].

Молекулярно-генетические исследования позволили идентифицировать мутации, однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), которые способствуют удлинению / укорочению интервала QT. Известно более 600 мутаций в 17 генах LQTS. Чаще всего при LQTS обнаруживаются мутации в генах *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A* [13].

Ген *SCN5A* кодирует α -субъединицу натриевого ионного канала кардиомиоцитов. Более 300 мутаций в данном гене ассоциируют с развитием 3-го подтипа LQTS [7]. Скрининг в индийской когорте лиц с подтвержденным LQTS и их родственников первой линии с помощью методов ПЦР/SSCP обнаружил 5 полиморфизмов гена *SCN5A* – A29A, H558R, E1061E, S1074R и IVS25 + 65 G > A, определенные генотипы которого были ассоциированы с LQTS [14]. Ранее сообщалось, что вариант rs1805124 (H558R) является генетическим предиктором не только LQTS [14; 15; 16], но и идиопатических нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости [17;18], идиопатического синдрома слабости синусового узла (СССУ) [15; 19], синдрома Бругада [15; 18], фибрилляции предсердий (ФП) [15; 18; 20; 21], желудочковой тахикардии [22], семейной дилатационной кардиомиопатии [15], ВСС [14; 23]. Отмечен протективный эффект относительно развития фибрилляции желудочков (ФЖ) у пациентов с синдромом Бругада [17]. В дополнение следует отметить, что H558R является модификатором, который может либо ослаблять, либо усиливать эффекты конкретных мутаций в гене *SCN5A* [24]. Некоторые популяционные исследования, включающие изучение данного полиморфизма гена *SCN5A*, показали противоположные результаты. В работе Ивановой А. А. и соавторов не подтвердилась ассоциация H558R с ВСС у жителей города Новосибирска, но отмечена связь с общим холестерином (ОХС), индексом атерогенности [25]. В свою очередь, Marjamaa A. et al. [26] и Pfeufer A. et al. [27] признали взаимосвязь H558R с продолжительностью интервала QT недостаточно убедительной.

В 2010 году в европейской популяции rs11720524 гена *SCN5A* показал значимую связь с внезапной аритмической смертью, наличие аллеля С увеличивало риск ВСС в 1,3 раза ($p = 0,0005$) [28]. В исследовании случай-контроль, проведенном в Корее, частота аллеля С rs11720524, минорного в данной популяции, была вдвое выше в группе ВСС, чем в контрольной группе, однако, данная связь оказалась статистически незначимой, в том числе при разделении по полу [29]. Не получено статистически значимых различий и при анализе частот генотипов между группой ВСС и контрольной группой у мужчин г. Новосибирска [30]. В 2015 году Marcsa V. et al. обнаружили, что генотип СС чаще встречается в подгруппе с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) (отношение шансов (ОШ) = 1,455; $p = 0,012$) [31]. Датское исследование GEVAMI продемонстрировало значимую ассоциацию генотипа СС rs11720524 с ФЖ вследствие инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST ($p = 0,017$) [32]. Учитывая функцию гена *SCN5A*, rs11720524 требует дальнейшего изучения с целью определения роли в развитии ФЖ и ВСС, которые, вероятно, связаны с изменениями интервала QT, RR или QRS при наличии неравновесного сцепления с соседними ОНП, что не удалось подтвердить в работе Jabbari R. et al. [32].

Ген *KCNQ1* кодирует α – субъединицу калиевого канала $K_{v7.1}$. Мета – анализ данных трех полногеномных ассоциативных исследований (Framingham Heart Study, Rotterdam Study и Cardiovascular Health Study) определил два варианта гена *KCNQ1*, которые были связаны с продолжительностью интервала QT. Одним из них являлся rs12576239 (MAF = 0,13), минорный аллель которого связан с удлинением интервала QT на 0,12 SD или на 2,1 мс ($p = 2 \times 10^{-10}$) [33]. Подобные результаты были получены Noseworthy P. A. et al. (2011) [34] и Kolder I. C. R. M. et al. (2015) у лиц со 2 подтипом LQTS, связанным с мутациями в гене *KCNH2* [35]. Однако известны и противоположные результаты. В 2013 году в китайской популяции не удалось подтвердить связь rs12576239 с интервалом QT как у лиц с нормальным уровнем глюкозы в крови, так и у лиц с СД [36].

Ген *NOS1AP*, расположенный на длинном плече 1-й хромосомы (1q23.3), кодирует цитозольный белок, который связывается с сигнальной молекулой и

способствует взаимодействию nNOS с внутриклеточными эффекторами. Цитозольный белок имеет С-концевой PDZ-связывающий домен и N-концевой фосфотирозин-связывающий домен, которые связываются с nNOS и мономерным G-белком Dexas1 соответственно (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9722>). ОНП гена *NOS1AP* вызывают дисфункцию NOS1, усиливают токи I_{CaL} и I_{Na} , что пролонгирует потенциал действия (ПД) кардиомиоцитов, влияя на длину интервала QT, облегчая развитие аритмий. Известен ряд ОНП данного гена, связанных с LQTS и ВСС, включая rs10494366, rs12143842, rs10918594, rs4657139, rs16847548 и др. [9; 37; 38; 39]. В 2014 году в мета – анализе Arking D. et al. идентифицировали 35 распространенных вариантов, которые в совокупности объясняют около 8–10 % вариабельности интервала QT, показана ассоциация аллеля Т rs12143842 с пролонгацией интервала QT на 3,5 мс ($p = 1 \times 10^{-213}$) [40], что в дальнейшем нашло свое подтверждение в исследованиях случай – контроль финской [41], китайской [42], афроамериканской популяциях [43]. Стоит отметить, что в исследовании Mitchell R. N. et al. (2019) аллель Т rs12143842 был значительно связан с повышенным риском ВСС (ОШ = 1,14; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,25; $p = 0,005$). Большой риск ВСС наблюдался у женщин с удлинением интервала QT в группе с неишемической ВСС, по сравнению с группой мужчин с ишемической ВСС [41]. Кроме того, в 2018 году Орлов П. С. и соавторы подтвердили ассоциацию rs12143842 с ВСС у лиц, проживающих в г. Новосибирске ($p < 0,05$) [44].

Вариант rs4657139 гена *NOS1AP* в работе Crotti L. et al. (2009) также показал связь с возникновением симптомов и клинической тяжестью LQTS ($p = 0,019$), носители rs4657139 имели высокий риск ВСС ($p = 0,028$) и значительное удлинение интервала QT, по сравнению с другими носителями мутации LQT1 ($p = 0,03$) [38]. В исследовании Tomás M. et al. (2010) минорный аллель Т был ассоциирован с удлинением интервала QTc на 7 мс ($p = 0,047$) [45]. В 2019 году в ходе изучения ассоциации полиморфизмов гена *NOS1AP* с длительностью интервала QT в шведской популяции были получены обратные результаты, rs4657139 не показал значимой связи [39].

В рамках исследования консорциума QTGEN минорный аллель ОНП rs11756438 (C > A), расположенный на длинном плече 6 хромосомы (6q22.31), в интронной области гена *CEP85L* вблизи генов *SLC35F1* и *PLN*, был связан с более длинным интервалом QT на 0,09 SD. Ген *PLN* кодирует белок фосфоламбан, ингибитор Ca^{2+} -аденозинтрифосфатазы (АТФазы) сердечного саркоплазматического ретикулума, который играет роль в передаче сигналов кальция в кардиомиоцитах [33]. В дополнение к вышесказанному, имеются данные о связи этого локуса с большей ЧСС и с меньшим конечным диастолическим размером левого желудочка (ЛЖ) [46].

Межэтническое исследование Avery C. L. et al., проведенное в 2016 году с целью идентификации ранее известных и новых ОНП, связанных с удлинением интервала QT у лиц афро- и латиноамериканской популяции, включало некоторые вышеперечисленные ОНП как rs12576239 гена *KCNQ1*, rs1805124 гена *SCN5A*, rs11756438 локуса *CEP85L – PLN*, а также rs12143842 гена *NOS1AP*. По результатам данного исследования ОНП rs12576239 гена *KCNQ1* и rs11756438 гена *CEP85L* не подтвердили свою ассоциацию с удлинением интервала QT. ОНП rs7539120, в отличие от rs12143842 гена *NOS1AP*, был рассмотрен в качестве функционального варианта *NOS1AP*, что требует дальнейшего изучения, а rs1805124 гена *SCN5A* продемонстрировал себя в качестве нового популяционно-специфического сигнала, оказывающего влияние на длительность интервала QT у латиноамериканцев [47].

Цель исследования

Изучить ассоциацию молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT у мужчин в возрасте 25–69 лет из популяционной выборки жителей г. Новосибирска.

Задачи исследования

1. Проверить ассоциацию длительности интервала QT с рядом молекулярно-генетических маркёров путём сравнения частот генотипов и аллелей в отобранных контрастных по длительности интервала QT группах.

2. Изучить в мультивариантных моделях влияние некоторых однонуклеотидных вариантов и традиционных сердечно-сосудистых факторов риска на длительность интервала QT.

3. Оценить результаты секвенирования панели генов у 30 мужчин с самыми длинными интервалами QT с целью поиска возможных мутаций и полиморфизмов, влияющих на продолжительность интервала QT.

Научная новизна

Впервые в России в случайной выборке мужчин (1 353 человека) из сибирской городской популяции в широком возрастном диапазоне (25–69 лет) проведено измерение длительности интервала QT с последующей оценкой его ассоциации с молекулярно-генетическими маркерами в гене *SCN5A* (rs1805124, rs11720524), гене *KCNQ1* (rs12576239), гене *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139), гене *CEP85L* (rs11756438). Выполнено сравнение полученных результатов с зарубежными данными, полученными в других этнических группах.

При логистическом регрессионном анализе учтено влияние дополнительных факторов (систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), ЧСС, индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), показатели липидного профиля, уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), наличие курения в анамнезе). ОНП rs11720524 гена *SCN5A*, rs11756438 гена *CEP85L*, rs12143842 и rs4657139 гена *NOS1AP* сохранили независимое влияние на длительность интервала QT. Отношение шансов попадания в группу длинного интервала QT значительно выше у мужчин-носителей гомозиготного генотипа TT rs4657139 и у носителей генотипа TT rs12143842 гена *NOS1AP* в возрасте 50 лет и старше (ОШ = 2,66; 95 % ДИ 1,33–5,31; $p = 0,006$ и ОШ = 4,04; 95 % ДИ 1,35–12,03; $p = 0,012$). Носители гетерозиготного генотипа CG rs11720524 гена *SCN5A* чаще

имели короткий интервал QT в возрасте до 50 лет ($p = 0,016$), а гомозиготный генотип AA rs11756438 гена *CEP85L* значительно реже встречался в группе мужчин с коротким интервалом QT ($p = 0,031$), по сравнению с группой со средним интервалом QT. Не обнаружена ассоциация rs1805124 гена *SCN5A* и rs12576239 гена *KCNQ1* с продолжительностью интервала QT.

Анализ результатов секвенирования позволил определить 3 вероятно причинных варианта нуклеотидной последовательности (p.Pro197Leu гена *KCNQ1*, p.Arg176Trp и p.Asp1003GlyfsX116 гена *KCNH2*) у мужчин с самым длинным интервалом QT, что составляет 10 % от исследуемой группы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют предварительно оценить частоту генотипов и аллелей однонуклеотидных вариантов (ОНВ), мутаций в генах LQTS у мужчин в популяции Новосибирска и способствуют лучшему пониманию ряда популяционных особенностей, что в перспективе позволит выработать необходимый, индивидуализированный подход к тактике ведения пациентов.

Полученные данные об ассоциации изученных маркёров с длиной интервала QT могут быть полезны при планировании дальнейших исследований, нацеленных на разработку полигенного рискометра длины интервала QT у мужчин в популяции Новосибирска.

Методология и методы исследования

Дизайн диссертационного исследования - одномоментное/кросс-секционное популяционное исследование. Базой для набора изучаемых групп служили популяционные репрезентативные выборки международного проекта НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) (общая репрезентативная выборка из 9 360 человек), сформированная в период с 2003 по 2005 гг., и скрининга молодых людей 25–44 лет (общая репрезентативная выборка из 1 512 человек), сформированная в период с 2013 по 2017 гг. Все участники ранее подписали добровольное информированное согласие, получено разрешение на

обработку персональных данных. Исследование соответствует этическим нормам Хельсинской декларации, выполнено с разрешения Локального Этического Комитета Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 161 от 26.11.2019 г.).

В исследование включены 1 353 мужчины в возрасте 25–69 лет, проживающие в г. Новосибирске, которым была записана электрокардиограмма и рассчитан скорректированный интервал QT или QTc. Сформированы следующие группы: с самым коротким (185 человек), средним (178 человек) и самым длинным интервалом QT (179 человек). Выполнен анализ и обработка данных структурированных опросников проекта НАРИЕЕ и скрининга молодых людей 25–44 лет с регистрацией клинико-anamnestических данных, биохимических показателей.

На основании имеющихся литературных данных отобраны однонуклеотидные полиморфизмы и проанализировано их влияние на длительность интервала QT в исследуемых группах с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР с ПДРФ) и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РВ–ПЦР). Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из 10 мл венозной крови выполнено методом фенол-хлороформной экстракции. В последующем у 30 мужчин с самым длинным интервалом QT выполнено секвенирование панели генов и обнаружены возможные причинные ВНП удлинения интервала QT.

Статистическая обработка полученных результатов исследования выполнена с использованием критерия χ^2 для оценки соответствия частот равновесию Харди-Вайнберга, критерия χ^2 Пирсона, точного двустороннего критерия Фишера. Для оценки уровня значимости различий частот генотипов и аллелей между группами использовались таблицы сопряженности. Для оценки влияния факторов

применялся пошаговый алгоритм логистической регрессии с определением отношения шансов и 95 % доверительного интервала, в качестве уровня значимости использовали ($p < 0,05$), что позволило сформулировать достоверные и обоснованные выводы.

Положения, выносимые на защиту

1. Однонуклеотидные варианты rs11720524 гена *SCN5A*, rs11756438 гена *CEP85L*, rs12143842 и rs4657139 гена *NOS1AP* являются независимыми факторами, ассоциированными с длительностью интервала QT у мужчин, жителей г. Новосибирска.

2. 10 % мужчин с пограничным удлинением интервала QT являются носителями патогенных или вероятно патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах синдрома LQT.

3. Не выявлено ассоциации однонуклеотидных вариантов rs1805124 гена *SCN5A* и rs12576239 гена *KCNQ1* с длительностью интервала QT у мужчин, жителей г. Новосибирска.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов обусловлена достаточным количеством лиц в исследуемых группах ($n = 185, 178, 179$).

Использование стандартизированных высокотехнологичных функционально-диагностических методов исследований, лабораторных исследований с контролем качества по протоколу международного проекта, современного программного обеспечения подтверждает достоверность результатов и выводов диссертационной работы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS (версия 23.0).

Основные результаты, положения и выводы исследования доложены на IX съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» (г. Новосибирск, 2021), на Международной научно-практической конференции «Медицинская наука

в эру цифровой трансформации» (г. Курск, 2021), VIII съезде терапевтов Сибирского федерального округа (г. Новосибирск, 2022), опубликованы в реферируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации, 3 из которых опубликованы в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus и/или Web of Science).

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 162 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами и рисунками. Состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждения), заключения, содержит выводы, практические рекомендации и список цитируемой литературы, включающий 22 ссылки на отечественные и 211 ссылок на зарубежные источники.

Личный вклад автора

Автор принимал участие в разработке научной концепции и дизайна диссертационного исследования. Автором проведен анализ данных литературы и выбраны молекулярно-генетические маркеры, которые были включены в исследование. Сформированы группы исследования и отобраны образцы ДНК, совместно с сотрудниками лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний проведены все генетические исследования. Автором выполнен анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в

журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Интервал QT как прогностический фактор ВСС

Внезапная сердечная смерть составляет 15–20 % летальности в общей популяции, ежегодно ВСС регистрируется у 350 000 человек в Европе и от 300 000 до 400 000 человек в США [48]. Согласно данным эпидемиологического регистра, отмечаются следующие показатели годовой распространенности ВСС среди всех возрастных групп: Австралия – от 34,6 до 99,4 на 100 000 населения, что соответствует и показателям Новой Зеландии; Китай – 41,8 на 100 000 населения; Япония – 14,9 на 100 000 населения; Южная Корея – 20,1 на 100 000; США – от 50 до 100 на 100 000; Европа – 84,0 на 100 000 населения в год [2].

В Российской Федерации выполнен ряд исследований, посвященных распространенности ВСС в различных регионах. В 2011 году были опубликованы результаты широкомасштабного поперечного исследования РЕЗОНАНС (Рязань, Воронеж, Ханты-Мансийск), включившее 285 736 пациентов с ИБС, согласно которому частота ВСС составила 156 на 100 000 мужского населения и 72 – на 100 000 женского населения в год, что в 2,3 и 2,8 раза выше показателей, зарегистрированных в медицинских учреждениях [49].

В 2016 году Линчак Р. М. и соавторы опубликовали данные регистра ГЕРМИНА о структуре и частоте ВСС среди трудоспособного населения Брянской области за 2012 год. В исследовании приняли участие 417 740 человек в возрасте 25–64 лет, по результатам которого частота ВСС составила 25,4 на 100 000 населения, из них около 85 % приходилось на лиц мужского пола и 15 % – на лиц женского пола. В структуре общей и кардиоваскулярной смертности доля ВСС составила 2,9 % и 7,3 % соответственно [50].

Необходимо отметить рост частоты случаев ВСС с увеличением возраста населения, особенно это заметно после 45 лет, что связывают с увеличением риска развития ИБС. Мужчины среднего возраста имеют в 4 раза больший риск ВСС, по сравнению с женщинами того же возраста. Однако по мере увеличения возраста эта

разница между полами уменьшается, а в возрасте ≥ 85 лет исчезает [51; 52]. Среди лиц младше 35 лет наибольшая частота ВСС наблюдается в возрастной группе 0–5 лет. Вышеуказанные возрастные особенности распространённости ВСС с учетом гендерной принадлежности описаны Wong C. X et al. [2].

Известно, что лица афроамериканского происхождения имеют более высокий показатель ВСС, по сравнению с лицами латиноамериканского или европеоидного происхождения [52]. По результатам исследования Ghobrial J. et al. средний возраст в группах лиц афроамериканского и азиатского происхождения с эпизодом ВСС был меньше регистрируемого в группе латиноамериканского происхождения. В этих же группах наблюдался более низкий социально-экономический уровень, более низкая выживаемость после выполненной сердечно-легочной реанимации, а среди сопутствующих заболеваний чаще встречались СД, артериальная гипертензия (АГ) и терминальная стадия почечной недостаточности ($p < 0,001$) [53].

Основной причиной ВСС принято считать электрическую нестабильность миокарда как возможное последствие ИБС, приобретенных клапанных пороков сердца, кардиомиопатий (КМП), лекарственной токсичности, а также наследственных каналопатий (рисунок 1) [2; 51; 54; 55]. Соответственно, прогностическими факторами ВСС у мужчин и женщин, в первую очередь, являются факторы риска ИБС, включая АГ, СД, дислипидемию, ожирение, курение и пр. [51; 56; 57].

В последующем были опубликованы данные о взаимосвязи других сопутствующих заболеваний, таких как ФП, хронические заболевания почек, обструктивное апноэ сна, депрессии, тревожного синдрома, психоза, а также физической активности и других факторов образа жизни с риском ВСС [58; 59; 60].



Рисунок 1 – Основные причины и факторы риска внезапной сердечной смерти

Согласно данным исследования Ore – SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study), 58 % субъектов в возрасте от 5 до 34 лет, перенесших внебольничную ВСС, имели хотя бы один фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, распространенность ожирения среди этих молодых людей составляла 39 % [61; 62].

Стоит отметить, что основным современным и клинически используемым методом стратификация риска ВСС остается степень систолической дисфункции ЛЖ. Однако ретроспективное популяционное исследование в штате Орегон в 2002–2004 гг. позволило определить выраженную дисфункцию ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ≤ 35 %) лишь в одной трети случаев ВСС (30 %), в то время как в 70 % случаев регистрировалась умеренная и нормальная ФВ (ФВ > 35 %), что исключало потребность в имплантируемом кардиовертер-дефибрилляторе и требовало определения новых предикторов ВСС у женщин [61; 63]. Аналогичная тенденция

сохранилась при сравнении клинических характеристик лиц с ВСС за период с 2002 по 2007 гг., согласно которой у лиц женского пола значительно реже встречалась ИБС и тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ, когда АГ и СД имели высокую распространенность. Корригированный интервал QT был также значительно длиннее у женщин, по сравнению с мужчинами, (457 ± 39) против (444 ± 45) мс; ($p = 0,003$). В дополнение, не обнаружено различий в распространенности предшествующей остановки сердца, дислипидемии, ожирения, хронической обструктивной болезни легких/ астмы в анамнезе, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) ($p \geq 0,10$) [64].

У детей и лиц младше 35 лет на ИБС приходится гораздо меньшая доля смертей, значительную долю составляют гипертрофическая КМП, аномалии коронарных артерий, васкулит с вовлечением коронарных артерий, миокардит, аритмогенная дисплазия правого желудочка, стенозирующая фибромышечная дисплазия артерии атриовентрикулярного узла и первичные ионные каналопатии [48; 57]. По данным Markwerth P. et al. (2020), вскрытие и гистологическое исследование не позволяет определить причину в 30 % случаев ВСС. В данной ситуации речь идет о внезапной аритмической смерти, где проведение генетического исследования, молекулярной аутопсии, может способствовать идентификации причины ВСС.

Появление новых высокоэффективных методов генетических исследований, включая секвенирование нового поколения (NGS), полногеномные ассоциативные исследования (GWAS), позволило обнаружить сотни мутаций уже известных 49 генов, которые связаны с наиболее частыми причинами ВСС – КМП, ИБС и первичными аритмиями. Достаточно большое количество мутаций показали неполную пенетрантность, носительство которых, вероятно, не связано с фенотипическими признаками, но незначительно повышает риск заболевания, что характерно для нозологий с полигенным типом наследования (например, ИБС).

Оценка полигенного риска предсказанных аддитивных эффектов этих вариантов может быть использована для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [48].

Особую диагностическую ценность представляет семейный анамнез. Зачастую ВСС может быть первым проявлением заболевания в семье. Клиническая и генетическая оценка выживших членов семьи играет ключевую роль в диагностике основного сердечного заболевания, с учетом того, что большинству наследственных сердечных заболеваний характерен аутосомно-доминантный тип наследования, что, в свою очередь, предусматривает 50 % шанс определить один и тот же субстрат заболевания среди выживших членов семьи [57].

Акцентируя внимание на аритмогенную природу ВСС, которая составляет 10–20 % случаев ВСС, следует помнить о следующих первичных нозологиях: синдромы удлиненного и укороченного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, молекулярно-генетические аспекты которых рассматриваются в качестве альтернативных критериев стратификации риска ВСС, наряду с электрофизиологическими, ультразвуковыми параметрами, показателями МРТ-диагностики (участки ишемии, очаги фиброза, ФВ и пр.), биомаркерами как натрийуретический пептид типа В, тропонин, галектин-3, растворимый ST2 [1; 65; 66]. Проаритмическое влияние удлиненного интервала QT характеризуется ранней постдеполяризацией и развитием пируэтной желудочковой тахикардии (ЖТ), которая может быть причиной ФЖ, ВСС [67]. Так, в 2006 году в рамках проспективного популяционного когортного Роттердамского исследования удлиненный интервал QTc показал связь с более чем двукратным увеличением риска ВСС, в то время как у пациентов моложе 68 лет – с восьмикратным увеличением риска вне зависимости от влияния сердечно-сосудистых факторов [68]. Вышеуказанные результаты нашли подтверждение в популяционных исследованиях Noseworthy P. A. et al. (2012), Nielsen J. B. et al. (2014) и т. д. [13; 69; 70].

Текущие рекомендации American Heart Rhythm Society (HRS) или European HRS (EHRS) направлены на поиск мутаций 4 генов, связанных с LQTS (подтипы LQT 1–3), синдромом Бругада и катехоламинергической полиморфной ЖТ. Молекулярно-генетический скрининг позволяет обнаружить патогенные варианты в 65–70 % случаев синдрома удлиненного интервала QT, определяя лиц с неполной

пенетрантностью мутации, в 20 % случаев синдрома Бругада (первичные электрические заболевания) и в 20–52 % случаев КМП [66; 71; 72; 73].

1.2 Электрофизиологические аспекты интервала QT

Интервал QT – электрокардиографический показатель, отражающий процессы деполяризации и реполяризации миокарда желудочков, электрофизиологической основой которого является состояние ионных каналов мембраны кардиомиоцитов [74]. Баланс между ионными каналами определяет продолжительность ПД кардиомиоцитов (рисунок 2) [5; 40; 75].

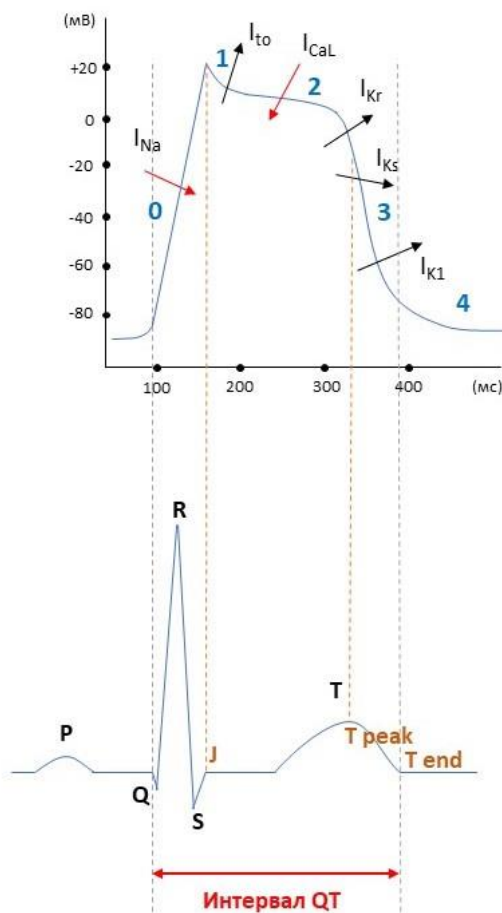


Рисунок 2 – Потенциал действия и трансмембранные ионные токи

Выделяют 4 фазы потенциала действия сердечной мышцы.

Фаза 0 (фаза деполяризации) – активация потенциал-зависимых натриевых каналов $Na_{v1.5}$, которые состоят из α -субъединицы и двух β -субъединиц, кодируются геном *SCN5A* [13; 76; 77]. Ионы Na^+ поступают внутрь кардиомиоцитов и деполяризуют мембрану (мембранный потенциал достигает + 20 мВ).

Фаза 1 (фаза начальной реполяризации) – начало реполяризации мембраны.

Инактивация натриевых каналов, открытие медленных потенциал-зависимых калиевых каналов (транзиторный выходящий ток калия, I_{to} , который подразделяется на быстрые и медленные токи, $I_{to f}$ и $I_{to s}$), $K_{v4.3}$ и $K_{v1.4}$ [76; 77; 78].

В отличие от желудочков, важную роль на начальной фазе реполяризации в предсердиях играет сверхбыстрый ток задержанного выпрямления I_{Kur} посредством каналов $K_{v1.5}$, которые медленно инактивируются и активны с 1 по 3 фазу ПД, образуя его треугольную форму [77].

Фаза 2 (фаза плато) характеризуется закрытием быстрых калиевых каналов и открытием потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов L-типа, Ca_L , которые состоят из основной $\alpha1$ -субъединицы, $\alpha2d$ - и $\beta2$ -вспомогательных субъединиц.

Длительность фазы плато зависит от равновесия между внутренними кальциевыми и внешними калиевыми токами. В начале ПД внутриклеточная концентрация Ca^{2+} значительно меньше его концентрации во внеклеточном пространстве, при активации каналов Ca_L ионы Ca^{2+} поступают в клетку в течение всей фазы плато. Этот ток вовлечен в процесс электромеханического сопряжения. Распространение ПД по Т-трубочкам приводит к открытию Ca_L , $Ca_{v1.2}$, и кальциевых каналов рианодинового рецептора мембраны саркоплазматического ретикулума, RYR2 (кальций-индуцированное высвобождение кальция). Следовательно, процесс возбуждения миокарда задействует 2 пути накопления Ca^{2+} в кардиомиоцитах, способствующих его сокращению. Концентрация ионов Ca^{2+} прямо пропорциональна силе сокращения.

Завершение фазы плато характеризуется обратным током Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум и внеклеточное пространство посредством Na/Ca-

обменника и Ca^{2+} -зависимой АТФазы, а также появлением калиевых токов, I_{Kr} и I_{Ks} [76; 77; 79].

Фаза 3 (фаза быстрой реполяризации) опосредована инактивацией медленных кальциевых каналов L-типа, открытием калиевых каналов и выходом ионов калия из кардиомиоцита. Определяющую роль играют 3 внешних калиевых тока: I_{Kr} , I_{Ks} и I_{K1} , которые способны частично покрывать функции друг друга. I_{Kr} (потенциал-зависимый быстрый ток задержанного выпрямления I_K) проходит через канал $K_{V11.1}$, состоящий из основной α -субъединицы *hERG* и дополнительной β -субъединицы *MiRP1*. Снижение I_{Kr} может привести к ранней постдеполяризации и развитию аритмий. I_{Ks} (потенциал-зависимый медленный ток задержанного выпрямления I_K) проходит через канал $K_{V7.1}$, состоящий из основной субъединицы $K_{V7.1}$ и дополнительной β -субъединицы *MinK*. Существует несколько вариантов β -субъединиц *MinK*, каждый из которых определенным образом влияет на I_{Ks} . I_{K1} (ток аномального входящего выпрямления) проводится с помощью каналов *Kir2.1-2.3*, α -субъединицы которых отличаются по своему строению (имеют 2 трансмембранных сегмента) и функции от вышеуказанных K_V -каналов. Каналы активируются при отрицательном ПД, пропускают как входящий, так и выходящий калиевый ток. I_{K1} способствует поздней реполяризации, поддержанию мембранного потенциала покоя кардиомиоцитов и остается открытым во время диастолы [13; 76; 77; 78]. Кроме того, существуют дополнительные калиевые ионные токи, как I_{Kach} , I_{KATP} , которые также оказывают значимое влияние на процессы реполяризации [76].

Фаза 4 (фаза покоя) – интервал между полной реполяризацией и началом следующего ПД, на протяжении которого сохраняется I_{K1} . Мембранный потенциал на уровне – 90 мВ [76; 78].

Снижение реполяризирующих выходящих K^+ -токов (в основном I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1}) или увеличение деполяризирующих входящих Na^+ или Ca^{2+} -токов (реактивация токов, в основном I_{Na} и I_{CaL}) в кардиомиоцитах может привести к ранней постдеполяризации, удлинению интервала QT, что представляет собой патофизиологический субстрат для LQTS [5; 80]. Фокальная постдеполяризация и

повышенная электрическая гетерогенность в соседних областях миокарда способствуют распространению и поддержанию желудочковой тахикардии «torsade de points» [13].

1.3 Корригированный интервал QT

Измерение, интерпретация и оценка интервала QT в динамике необходимы для диагностики, стратификации риска и определении тактики ведения пациента в практике врача-клинициста. Как правило, для точного измерения интервала подходит запись ЭКГ в 12 общепринятых отведениях со скоростью 25 мм/с и амплитудой 10 мВ. Более высокая скорость (50 мм/с) затрудняет определение морфологии сигналов реполяризации, в частности U-волн [77]. На протяжении многих лет основным отведением для анализа интервала QT является II стандартное отведение, в качестве альтернативы – V5, V6 или I, что обусловлено направлением результирующего вектора электродвижущей силы по отношению к осям отведений [77; 81]. Отведения III, aVL и V1 не рекомендованы к использованию ввиду различной морфологии ST-T. В анализ следует включать 3 последовательных комплекса в стабильном периоде сердечного ритма. Различают 2 ручных способа измерения интервала QT: метод касательной, пороговый метод [82]. Классическим методом определения окончания зубца T является метод E. Lepeshkin и B. Surawicz, который заключается в определении точки пересечения касательной вдоль максимального наклона нисходящей части зубца T и изоэлектрической линии (рисунок 3) [77].

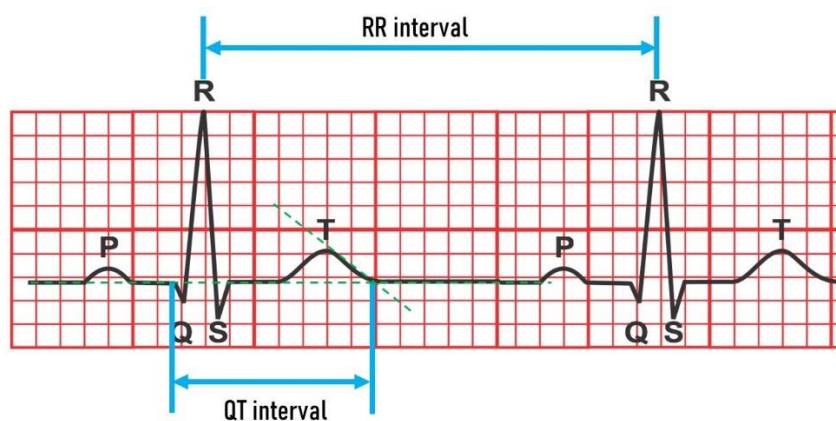


Рисунок 3 – Метод E. Lepeshkin и B. Surawicz для определения окончания зубца Т

Основная трудность при измерении интервала QT заключается в определении окончания зубца Т, особенно при наложении зубца U на Т. Зубец U рекомендовано исключать из анализа. При прерывании зубца Т зубцом U до пересечения его с ТР интервал QT измеряют до нижней точки между зубцами Т и U. При наличии двухфазности зубца Т второй компонент необходимо учитывать в измерении. Вышеуказанные условия применимы при использовании порогового метода, который является более субъективным [77; 82].

Автоматические методы измерения интервала QT включают пороговый и дифференциальный пороговый методы, метод наклона и максимального наклона, Novel-метод и другие [83].

Зависимость интервала QT от продолжительности сердечного цикла и ЧСС объясняет необходимость его стандартизации, в связи с чем для оценки данного интервала были предложены различные формулы расчёта «корригированного QT» или «QTc». Первой из известных формул и актуальной до настоящего времени является формула Bazett, предложенная в 1920 году:

$$QT_c = QT/\sqrt{RR} \text{ [сек]}, \quad (2)$$

где RR измеряется в предшествующем интервале RR [81].

Формула Bazett неоднократно подвергалась критике, что обусловлено наличием больших разбросов значений и малой информативностью в условиях бради- и тахикардии. Попытка нивелировать этот недостаток привела к открытию ряда формул. Наиболее известными являются следующие формулы: формула Fridericia (1920)

$$QTc = QT / \sqrt[3]{RR} \text{ [сек]}, \quad (3)$$

которая является более точной, по сравнению с формулой Базетта при высокой ЧСС; экспоненциальная формула Ashman (1942); линейные методы Framingham (1992), Hodges (1983) и другие [67; 81; 84]. Исследование Barsheshet и его коллег показало, что коррекция интервала QT у пациентов с синдромом удлиненного интервала QT должна быть специфичной для генотипа с целью оптимальной стратификации риска. В 2021 году в ходе сравнения 10 известных формул расчета QTc Andršová I. et al. обосновали преимущество методов Fridericia и Framingham, которые оказались наиболее близкими к усредненному QTc каждого субъекта, аналогичные результаты были получены у детей школьного возраста. Следует отметить, что в условиях покоя (ЧСС около 60 ударов в минуту) большинство формул дают похожие результаты. Тем не менее, коррекция Базетта остается значимой и наиболее часто используемой в клинической практике, в том числе для диагностики и оценки прогноза у пациентов с LQTS [81; 85; 86].

Удлиненный QTc, определяемый как значение QTc > 450 мс у мужчин и > 460 мс у женщин во II отведении или V5 на стандартной ЭКГ с 12 отведениями, предрасполагает к повторному входу импульса, ЖТ «torsades de pointes» и ВСС. Необъяснимый иным образом, исходный QTc ≥ 500 мс должен ассоциироваться с наследственным синдромом удлиненного интервала QT. Кроме того, резкое увеличение QTc ($\Delta QTc > 60$ мс) указывает на повышенный риск «torsades de pointes» / ВСС при LQTS, индуцированном лекарственными препаратами [75]. Оценка интервала QTc в клинической практике является обязательной при назначении лекарственных препаратов, которые влияют на процессы

реполяризации миокарда и способны вызывать желудочковые нарушения ритма; при верификации причины синкопальных и/или пресинкопальных состояний; для определения проаритмического действия электролитных нарушений; для определения риска и своевременной коррекции тактики ведения пациентов при наличии подтвержденного LQTS или SQTs; при скрининге родственников пациентов с диагностированной каналопатией или жертв ВСС и при прочих условиях и обстоятельствах [85].

Для улучшения стратификации риска развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС были разработаны дополнительные маркеры процессов реполяризации, такие как дисперсия интервала QT (QTD), пик зубца (Tpeak), окончание зубца T (Tend), интервал Tpeak – Tend (Tpe), соотношение Tpeak – Tend/QT [77; 82]. Наличие видимых альтернатив T-волн у пациента с LQTS указывает на риск возникновения желудочковых аритмий [87].

Дисперсия интервала QT (QTD) – разница между максимальным и минимальным значением интервала в 12 общепринятых отведениях. Достаточно часто фигурирует в исследованиях, наряду с другими электрокардиографическими показателями. Нормальные значения QTD находятся в пределах от 10 до 71 мс. Так, в мужской популяции г. Новосибирска пороговые прогностические индексы и вариабельности интервалов QR и RR, в том числе дисперсия QT и QTc ≥ 60 мс, идентифицировали лиц с двух-трехкратным увеличенным риском смерти от всех причин [88]. Изучение связи между дисперсией QTc и смертностью в проспективном Роттердамском исследовании у 5 812 условно здоровых лиц старше 55 лет позволило отметить, что в течение 4-летнего периода наблюдения у лиц в верхнем терциле по показателю дисперсии QTc регистрировалось увеличение частоты ВСС, общей смертности на 40 %, а риск сердечной смерти почти вдвое превышал таковой у лиц в нижнем терциле [89]. В мета-анализе Abdelsayed M. et al. (2020) в 10 из 12 исследований у пациентов с LQTS отметили увеличение QTc, значимую дисперсию QT и удлиненный интервал RR [90].

Tpeak является точкой максимальной амплитуды зубца T. Tpe – продолжительность терминальных компонентов зубца T, от пика до конца зубца T

(маркер дисперсии реполяризации). Мета-анализ, проведенный Tse G. et al. в 2018 году, показал связь интервала Tpeak – Tend и отношения Tpeak – Tend / QT с риском неблагоприятных сердечных событий у пациентов с врожденным удлинением интервала QT. Увеличение продолжительности терминального участка зубца T отражает увеличение трансмуральной дисперсии желудочковой реполяризации (гетерогенность реполяризации в эндокардиальном, миокардиальном, эпикардиальном слоях), что повышает риск развития желудочковых аритмий при 1 и 2 подтипах LQTS, синдроме Бругада и других сердечно-сосудистых заболеваниях, включая инфаркт миокарда [91]. В 2011 году в Орегонском исследовании Tpe был независимо связан с ВСС, при увеличении Tpe на 1SD риск ВСС повышался в 3,5 раза [89]. В исследовании Samol A. et al. (2016) интервал Tpeak-Tend продемонстрировал более высокую специфичность и аналогичную чувствительность прогнозирования неблагоприятных событий, по сравнению с традиционным маркером QTc. Однако, несмотря на высокую чувствительность к риску развития аритмий, в трех исследованиях не выявлено прогностической ценности Tpeak – Tend/QT в случаях LQTS и SQTs [89; 91].

1.4 Факторы риска удлинения интервала QT

К основным факторам, влияющим на длительность интервала QT (процессы деполяризации и реполяризации желудочков), относят: возраст, пол, ЧСС, курение, ИМТ, гормональный дисбаланс, электролитные нарушения, наличие морфофункциональных изменений (ИБС, клапанные пороки, КМП), полиморфизмы или мутации в генах, отвечающих за функцию сердечных ионных каналов, а также прием некоторых лекарственных препаратов [9; 13; 74; 77].

Интервал QTc увеличивается с возрастом, наличие возрастных электрофизиологических и структурных изменений могут повышать риск жизнеугрожающих аритмий и ВСС. После рождения регистрируется достаточно длинный интервал QTc как у мужчин, так и у женщин, в последующем оставаясь относительно постоянным до возраста ~16 лет. Анализ интервала QTc у здоровых

лиц в детском и подростковом возрасте выявил постепенное укорочение QTc у мужчин на ~15 мс в возрасте 13–19 лет, в то время как у женщин в возрасте 16–19 лет наблюдалось его постепенное удлинение на ~10 мс. В зрелом возрасте интервал QTc постепенно увеличивается с возрастом у обоих полов. У пациентов в возрасте старше 65 лет с появлением структурных изменений, в том числе фиброза миокарда, увеличивается частота предсердных и желудочковых аритмий, отражающих нарушение активации и инактивации ионных каналов. Лица с врожденным LQTS подвергаются более высокому риску опасных для жизни сердечных событий после 40 лет [13; 92; 93].

Несмотря на то, что мужчины имеют более высокий риск ВСС, что зачастую является следствием ИБС, наиболее часто увеличение риска ВСС, связанное с удлинением интервала QT, наблюдается у лиц женского пола. Женщины имеют более высокий риск аритмических событий, чем мужчины, в условиях врожденного и приобретенного удлинения интервала QT. Ранее было показано, что тестостерон сокращает продолжительность ПД кардиомиоцитов у морских свинок путем подавления деполяризующего кальциевого тока, I_{CaL} , усиления медленного калиевого тока задержанного выпрямления, I_{Ks} [41; 94]. В дополнение, во время менструального цикла и беременности у женщин наблюдаются динамические колебания продолжительности интервала QT, которые могут коррелировать с изменениями уровня половых гормонов в сыворотке. В отличие от прогестерона и тестостерона, 17β -эстрадиол, наиболее активный эстроген, увеличивает продолжительность ПД желудочков, особенно при низких концентрациях прогестерона. Колебания уровней прогестерона и эстрадиола с характерными циклическими изменениями продолжительности ПД во время менструального цикла у женщин могут быть связаны с повышенным риском желудочковых аритмий [95].

В исследовании Vicente J. et al. (2014) у мужчин определялся более короткий интервал QTc, причиной которого являлась более короткая ранняя реполяризация ($p < 0,001$). Гендерные различия с возрастом уменьшались, полностью исчезая в возрасте старше 60 лет и, вероятно, были связаны с влиянием тестостерона на ток

кальция [93; 94]. В 2019 году среди лиц финской популяции у женщин показана сильная связь между генетически детерминированным более длинным интервалом QT и ишемической ВСС, при этом риск был значительно выше, чем у мужчин с ишемической ВСС [41].

Наличие синусовой брадикардии, брадиаритмии, атриовентрикулярной блокады также рассматривают как фактор риска удлиненного интервала QT [9; 13; 96]. В 2007 году Topilski I. et al. отметили, что удлиненный интервал QTc и Тре коррелируют с повышенным риском «torsades de pointes» во время приобретенных брадиаритмий [97]. Однако значимых положительных или отрицательных корреляций частоты сердечных сокращений с интервалом QTc выявлено не было, что может быть результатом использования различных формул расчета QTc [12]. В то же время синусовая брадикардия на кардиотокограмме служит важным предиктором LQTS у плода. Например, у носителей мутации LQT1 брадикардия часто наблюдается в фетально-неонатальном периоде [98].

Некоторые исследования показали, что интервал QTc более продолжительный у людей с ИМТ ≥ 25 кг/м², что является несколько противоречивым утверждением. Waheed S. et al. (2016) проанализировали ассоциацию ИМТ с длиной интервала QT и их влияние на риск ВСС у участников NHANES III (США), в ходе которого более длинный интервал QTc наблюдался в группе с более высоким ИМТ ($p < 0,001$), подтверждена связь ИМТ с повышенным риском смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний при удлиненном интервале QTc [99]. В иранской популяции Yazdanpanah M. H. et al. с помощью различных коэффициентов, включая жировую, безжировую массу различных частей тела, общую жировую, общую безжировую массу, индекс безжировой массы (FMI) обнаружили, что жировая масса различных частей тела и общая жировая масса являются независимыми факторами риска более длинного интервала QTc. Более того, FMI у мужчин был положительно связан с интервалом QTc [100]. Ранее было доказано, что продолжительность интервала QT связана с метаболическим синдромом (МС) [101]. МС представляет собой сочетание кардиометаболических факторов риска, включая ожирение, повышенное

артериальное давление (АД), резистентность к инсулину и дислипидемию. В 2018 году Park B. et al. рассмотрели МС и его составляющие как фактор риска пролонгации интервала QT в корейской популяции. Общая распространенность МС составила 30,5 % у мужчин и 19,8 % у женщин. Интервал QTc положительно коррелировал с возрастом, ИМТ, АД, уровнем ГПН и триглицеридами (ТГ) как у мужчин, так и у женщин и отрицательно коррелировал с уровнями кальция, калия и статусом курения у мужчин. Среднее значение интервала QTc увеличивалось пропорционально увеличению количества компонентов МС ($p < 0,001$), в то же время в некоторых исследованиях определена роль именно абдоминального ожирения [10; 102; 103; 104].

Механизмы влияния гипергликемии на длительность интервала QT как у лиц с СД, так и без СД обсуждались длительное время. Предполагается, что в основе лежат изменения регуляции сердечных ионных каналов, преимущественно потенциал-зависимых калиевых каналов, и транспортеров (Na^+/K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -АТФазы), что ухудшает процессы возбудимости, сократимости и сократительную функцию миокарда [105; 106; 107]. Удлинение интервала QT является одним из признаков развития диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии [108]. Распространенность удлиненного интервала QTc у лиц с СД варьирует от 30 до 66 %, что также может быть обусловлено использованием различных формул расчета QTc [106]. В исследовании Ninkovic V. M. et al. (2016) у пациентов с СД 2 типа продемонстрирована относительно высокая распространенность удлинения интервала QT > 440 мс (44,1 %) и низкая распространенность удлинения интервала QT высокого риска (≥ 500 мс) и дисперсии QT > 80 мс (2 % и 3,6 % соответственно). Факторами риска удлинения интервала QT высокого риска (≥ 500 мс) являлись острая гипергликемия и ИБС в анамнезе [105]. Наличие сопутствующих патологий, таких как АГ, ИБС, нарушение липидного обмена, КМП, увеличивает дисперсию интервала QT при СД [67; 77; 105; 109; 110].

Прямая связь между удлинением QTc, дисперсией интервала QT и ишемией миокарда была отмечена несколькими авторами [111; 112; 113]. Предполагается, что данные электрокардиографические изменения являются следствием ионного и

структурного ремоделирования миокарда и значительной гетерогенности реполяризации в соседних областях миокарда [114]. Значения $QTc \geq 460$ мс у пациентов с болью в грудной клетке являются предвестником острого коронарного синдрома (ОКС) или внезапной смерти (ОШ = 8,12; 95 % ДИ 4,0–16,72) [110], а в исследовании Galluzzo A. et al. (2016) интервал $QTc \geq 480$ мс в острой фазе инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST служил независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти (ОШ = 6,38; 95 % ДИ 1,77–22,92; $p = 0,004$), что в сочетании со сниженной ФВ ЛЖ ≤ 35 % повышало точность определения риска (ОШ = 4,20; 95 % ДИ 1,24–14,16; $p = 0,021$) [115]. Анализ дисперсии интервала QT у пациентов с коронарным стенозом > 50 % сразу после проведения велоэргометрии позволил обнаружить значительное увеличение дисперсии, по сравнению с пациентами без ИБС [111]. По данным Rodríguez-Jiménez A. E. et al. (2019), дисперсия $QTc \geq 80$ мс ассоциируется с более высоким риском рецидива инфаркта миокарда [116]. Проведение реваскуляризация миокарда с помощью чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования может способствовать уменьшению вышеуказанных показателей [112].

В 2017 году в систематическом обзоре Vandael E. et al. ишемическая КМП и АГ упоминались как значимые факторы риска удлинения интервала QT, в то же время влияние гиперлипидемии оставалось сомнительным [12]. Прогрессирование АГ приводит к развитию ГЛЖ, тем самым повышая риск ВСС. Porthan K. et al. (2007) отметили значимую прямую корреляционную связь между эхокардиографическими изменениями (индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ)) и степенью удлинения интервала QT у мужчин с АГ, что в дальнейшем может быть применимо на практике для косвенной оценки структурных изменений [117]. В 2003 году Никитин Ю. П. и соавторы определили ассоциацию АГ с относительным увеличением длительности, дисперсии интервала QT, ускорением синусового ритма и снижением его вариабельности в исследуемой группе мужчин и обнаружили связь перечисленных показателей с высоким риском кардиальной смерти [118]. В то время как Li X. et al. (2012) к факторам риска удлинения QTc отнесли лишь повышение ДАД [119].

В представленных выше исследованиях получены неоднозначные данные относительно влияния дислипидемии на интервал QT [10; 12; 37; 68; 77]. Тем не менее, некоторые из них подчеркнули связь повышенного уровня ТГ [102], липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и ОХС с удлинением интервала QT [110], а также показали ассоциацию липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) с укорочением интервала QTс ($p < 0,05$) [120]. В ходе анализа электрокардиографических изменений детей с семейной гиперхолестеринемией выявлены достоверно большие значения интервала QTс, дисперсии интервала QT, дисперсии QTс, интервала JT, скорректированного JT, интервала Tре, по сравнению с контрольной группой [121]. Учитывая важную роль дислипидемии в патогенезе атеросклероза, следует упомянуть об известной ассоциации субклинического атеросклероза сонных артерий с длительностью интервала QTс у лиц без СД [122].

Кроме уже перечисленных кардиальных факторов, имеются данные о связи с удлинением интервала QT кардиомиопатий (дилатационная, гипертрофическая, такоубо, цирротическая, ..., идиопатическая), застойной сердечной недостаточности, пролапса створки митрального клапана, стеноза аортального клапана, мио- и перикардита [9; 10; 12; 13; 77; 96; 123; 124; 125; 126; 127; 128].

Электролитные нарушения как гипокалиемия, гипомагниемия и гипокальциемия могут серьезно повлиять на процессы реполяризации и увеличить риск ранней постдеполяризации за счет влияния на ионные токи кардиомиоцитов [13; 77; 96].

Как известно, гипокалиемия является сильным независимым фактором удлинения интервала QT, механизм которого не подчиняется уравнению Нернста, согласно которому снижение внеклеточной концентрации калия вызывает усиление градиентной силы, увеличение оттока калия и уменьшение продолжительности ПД и интервала QT соответственно [10; 12; 13]. Низкая концентрация внеклеточного калия парадоксальным образом уменьшает I_{K1} за счет усиленной инактивации калиевых каналов $K_{V11.1}$ и увеличивает чувствительность калиевых каналов к ингибированию лекарственными препаратами. При высокой концентрации внеклеточного K^+ регистрируются обратные процессы, что следует

учитывать в клинической практике. Следовательно, коррекция гипокалиемии и увеличение уровня K^+ до верхней границы нормы может уменьшить интервал QT [13].

В свою очередь, кальциевый ток является важным деполяризующим током в ПД желудочков. Гипокальциемия приводит к уменьшению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , что способствует пролонгации фазы плато, удлинению интервала QT [13]. Так, в исследовании Heemskerk C. P. M. et al. (2018) гипокалиемия, гипокальциемия как независимые факторы способствовали удлинению интервала QT на 10 мс и более [129]. Однако в литературе достаточно редко встречаются случаи кальций-зависимой пируэтной ЖТ [13].

Влияние ионов Mg^{2+} на ПД обусловлено участием Mg^{2+} в регуляции токов калия, I_{Kr} и I_{to} , и в ингибировании I_{CaL} . Более того, Mg^{2+} является кофактором Na^+/K^+ -АТФазы, что облегчает приток ионов K^+ в клетки и стабилизирует мембранный потенциал. В некоторых исследованиях гипомагниемия не является распространенным фактором риска удлинения интервала QT, аритмогенное действие которой зарегистрировано в сочетании с гипокалиемией и брадикардией [12; 13]. Kim E. D. et al. (2019) подтвердили связь более низких значений калия и кальция с более длинным интервалом QT у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, что не удалось обнаружить в отношении сывороточного уровня магния [130].

Изменения гормонального профиля также влияют на характеристики желудочковой проводимости и продолжительность реполяризации желудочков [77; 131; 132]. В литературе представлены основные нозологические причины и предполагаемые механизмы, посредством которых осуществляется регуляция процессов реполяризации. Locati E. T. et al. (2017) подчеркнули связь повышенной функции щитовидной железы с гипертермией, гиперкальциемией и вегетативным дисбалансом, которые укорачивают интервал QT [77], что нашло подтверждение в работе Akin A. et al. (2018) [133]. В исследовании Aweimer A. et al. (2021) у пациентов с гипотиреозом прослеживалась сильная корреляционная связь между показателями реполяризации, включая интервал QT, и уровнем циркулирующих

гормонов щитовидной железы. Явный гипотиреозный статус сопровождался пролонгацией QT и повышенным риском ВСС. У пациентов с тиреотоксикозом наблюдали лишь умеренную корреляцию концентрации свободного Т3 с ЧСС и интервалом QT, однако, не обнаружено корреляции с другими маркерами реполяризации и функциональными показателями щитовидной железы, что позволило Aweimer A. et al. выдвинуть предположение об отсутствии нарушений процессов реполяризации кардиомиоцитов при гипертиреозе [134]. Обратные результаты получены Kulairi Z. et al. (2017) [135], Lee Y. S. et al. [136], в данных работах показана ассоциация гипертиреоза с удлинением интервала QT. Интересно, что в датском исследовании Tayal B. et al. (2019) удлинение интервала QT наблюдалось в ответ на гипо- и гипертиреоз [137]. Основополагающим механизмом при гипертиреозе является влияние повышенного уровня свободного Т4 на работу Na^+/K^+ -АТФазу кардиомиоцитов, что приводит к увеличению концентрации внутриклеточного K^+ , гиперполяризации мембраны и замедленной реполяризации желудочков [135]. Также зафиксированы случаи удлинения интервала QT на фоне гиперпаратиреоза и феохромоцитомы [138; 139; 140].

Лекарственные препараты достаточно часто являются причиной приобретенного LQTS. Согласно рекомендациям АСС/АНА интервал QTc > 500 мс или увеличение QTc более чем на 60 мс после введения препарата, по сравнению с исходным уровнем, являются тревожным сигналом, требующим незамедлительной коррекции терапии. Однако некоторые данные свидетельствуют о том, что величина удлинения интервала QTc напрямую не коррелирует с риском развития «torsades de pointes». Оценка трансмуральной дисперсии желудочковой реполяризации с использованием интервала Tpeak и соотношения Tpeak-Tend/QT позволяет правильно предсказать риск потенциально опасных для жизни аритмий при медикаментозном LQTS. Во время применения психотропных препаратов выявлено увеличение дисперсии интервала QT, которую также следует рассматривать в качестве маркера гетерогенности реполяризации желудочков [74].

Основной механизм, вовлеченный в развитие лекарственно-индуцированного LQTS – взаимодействие лекарственных средств с сердечными

ионными каналами, включая блокаду быстрого калиевого тока задержанного выпрямления, I_{Kr} , путем ингибирования каналов $K_{V11.1}$. В качестве предрасполагающего фактора может служить ингибирование или подавление функций кишечных или печеночных ферментов (P450, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6, CYP1A2, CYP3A, CYP3A4 и CYP2D6) иными лекарственными препаратами или определенными ВПП, что повышает концентрацию препаратов с аритмогенным эффектом в сыворотке крови. Существует гипотеза о влиянии некоторых вариантов гена *NOS1AP* на биодоступность различных препаратов, в частности блокаторов кальциевых каналов L-типа [74].

Постоянный систематический анализ имеющихся данных Аризонским центром образования и исследований в области терапии (AZCERT) позволил распределить некоторые лекарственные средства на категории с известным риском, с возможным риском, с умеренным риском «torsades de pointes» и препараты, которые следует избегать при LQTS. Однако ранжированный список препаратов с известным риском «torsades de pointes» составить невозможно, поскольку риск зависит от кратности приема препарата и клинических характеристик пациента [13]. К группам препаратов с повышенным риском «torsades de pointes» относят антиаритмические препараты IA, IC и III классов, антипсихотические средства, антидепрессанты, опиаты, антибиотики, в первую очередь макролиды, фторхинолоны, противоопухолевые, антигистаминные, антиангинальные, противомаларийные препараты, противокинетические средства и другие [13; 74]. Для большинства препаратов (за исключением препаратов класса IA) риск возрастает при более высоких концентрациях. Препараты класса IA блокируют внешний ток калия, внутренний ток натрия. Блокада натриевого тока усиливается по мере увеличения уровня препарата в сыворотке, блокада калиевого тока – при низких уровнях в сыворотке. По данным Heemskerk C. P. M. et al., пациенты, принимающие 1 препарат, способствующий пролонгации интервала QT, имели удлинение интервала QTc на 11,08 мс, дополнительное назначение второго препарата увеличивали интервал QTc на 3,04 мс ($p < 0,001$) [129].

Изучение различных факторов риска у лиц, проживающих в США (2005), позволило определить связь возраста, женского пола, гипокальциемии у мужчин, гипокалиемии у женщин, заболеваний щитовидной железы в анамнезе, АГ, инфаркта миокарда у мужчин и применения препаратов с удлинением интервала QTc. Как у мужчин, так и у женщин наличие в анамнезе заболевания щитовидной железы и прием препаратов, способствующих удлинению интервала QT, были связаны с более чем двукратным увеличением риска пролонгации интервала QTc. В настоящем исследовании не обнаружено повышенного риска удлинения интервала QTc при сравнении популяций афроамериканцев и мексиканоамериканцев с белыми [11], что удалось отметить Manini A. F. et al. (2014), в работе которых более высокий риск удлинения интервала QT наблюдался у афроамериканцев, а самый низкий риск у латиноамериканцев, по сравнению с другими этническими группами с лекарственно-индуцированным LQTS [141].

В 2013 году Tisdale J. E. et al. разработали шкалу риска для прогнозирования удлинения интервала QT у госпитализированных пациентов. Основными критериями шкалы являлись независимые факторы риска удлинения интервала QT, включая женский пол, диагноз инфаркта миокарда, сепсис, систолическую дисфункцию ЛЖ, прием 1 препарата, пролонгирующего интервал QT, прием более 2 препаратов, удлиняющих интервал QT, лечение петлевым диуретиком, возраст старше 68 лет, сывороточный калий менее 3,5 мЭкв/л и QTc при поступлении > 450 мс, где на основании отношения шансов удлинения интервала QT каждому фактору риска присваивалось количество баллов. Оценка риска эффективно отличала госпитализированных пациентов с умеренным или высоким риском удлинения интервала QTc от пациентов с низким риском [142].

Ma Q. et al. в 2019 году оценили распространенность удлиненного интервала QTc и его факторов риска в китайской популяции, которая составила 31,6 % и значительно увеличивалась с возрастом (24,1 % у лиц в возрасте 35–44 лет; 28,3 % – в возрасте 45–54 лет; 35,2 % – в возрасте 55–64 лет; 43,4 % – в возрасте \geq 65 лет), ($p < 0,001$). Риск удлинения интервала QTc у женщин увеличивался примерно в 3 раза, по сравнению с мужчинами. Наличие в анамнезе сердечно-сосудистых

заболеваний ассоциировалось с более высокой распространенностью удлинения интервала QTc (40,7 % против 30,0 %). В модели логистической регрессии возраст ≥ 65 лет, абдоминальное ожирение, АГ, СД, гипокалиемия и прием лекарственных средств, включая препараты, влияющие на длительность интервала QT, в течение последних двух недель были независимо связаны с повышенным риском удлинения интервала QTc ($p < 0,05$), но не удалось обнаружить значимой корреляции с другими известными факторами риска (курение, прием алкоголя, общее ожирение, гипокальциемия и гипомагниемия). Кроме того, высокая физическая активность снижала риск удлинения интервала QTc на 70,2 % [10].

Несмотря на имеющиеся спорные данные касательно влияния курения на процессы реполяризации кардиомиоцитов, в некоторых работах отмечена его значимая связь с электрокардиографическими показателями, а именно: с интервалом QTc, дисперсией интервала QT, интервалом Tpe и соотношением Tpe/QT и Tpe/QTc [143; 144; 145].

Риск развития лекарственно-индуцированного LQTS, главным образом, определяется наличием генетических факторов, участвующих в работе ионных каналов и фармакокинетике лекарственного препарата, включая варианты генов, связанных с врожденным LQTS. Идентификация мутаций или полиморфизмов генов врожденного LQTS, преимущественно генов *KCNQ1*, *KCNH2* (*hERG*), *KCNE1*, *KCNE2*, *SCN5A*, у лиц с неизменной ЭКГ после эпизода пируэтной ЖТ может свидетельствовать о неполной пенетрантности ВНП и повышенном риске развития жизнеугрожающих аритмий при назначении лекарственных препаратов, влияющих на длительность интервала QT [13; 146; 147; 148]. Следовательно, родственники первой линии родства пациентов с врожденным LQTS имеют более высокий риск удлинения интервала. Наследуемость продолжительности интервала QT в общей популяции, за исключением врожденного LQTS, составляет около 35 % [149]. Генетические исследования, включая исследования «случай-контроль» с применением метода ПЦР, исследования с помощью методов секвенирования нового поколения, GWAS, помогают идентифицировать и изучить большое количество ВНП уже известных генов, оказывающих влияние на вариабельность

интервала QT, тем самым, показывая их значимость в стратификации риска внезапной аритмогенной смерти.

За исключением вышеуказанных факторов, в литературе имеются упоминания о влиянии на интервал QT алкоголя, этнической принадлежности, синдрома обструктивного апноэ сна, печеночной и почечной недостаточности, инсульта, субарахноидального кровоизлияния, ВИЧ-инфекции, серповидноклеточной анемии и т.д. [12; 13; 77; 96; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155].

1.5 Синдром удлинённого интервала QT

Появление первых описаний синдрома удлинённого интервала QT в 1957 году, выполненных Jervell и Lange-Nielsen, а затем Romano (1963) и Ward (1964), способствовало дальнейшему изучению наследственных аритмий и определению их роли в структуре ВСС [156].

Синдром удлинённого интервала QT или LQTS представляет собой широкий спектр электрофизиологических нарушений сердца, характеризующихся удлинением интервала QT и аномалиями зубца T на электрокардиограмме, которые могут являться предвестниками развития ЖТ типа «torsades de pointes». Адренергическая тахикардия у лиц с LQTS зачастую приводит к появлению таких клинических симптомов, как сердцебиение, обмороки, судороги или наступлению ВСС [7; 13; 156; 157]. Различают приобретенную и врожденную формы LQTS.

Наиболее распространенная приобретенная форма LQTS связана с наличием предрасполагающих факторов риска удлинения интервала QT, в частности с воздействием электролитных нарушений и лекарственных препаратов, вклад которых более подробно обсуждался ранее [12; 149; 158; 159]. Так, в 2012 году Pasquier M. et al. определили приобретенный LQTS у 22,3 % пациентов, находящихся на стационарном лечении, причинами которого являлось применение препаратов, пролонгирующих интервал QT, гипокалиемия и заболевания печени [160]. Определение триггера и устранение его влияний нормализует процессы реполяризации. В то же время, в 36–40 % случаев лекарственно-индуцированного

LQTS обнаруживаются мутации в генах врожденного LQTS [13; 161], что согласуется с результатами Itoh H. et al. (2016), по данным которых у 28 % пациентов с лекарственно-индуцированным LQTS выявлены патогенные ВНП, преимущественно гена *KCNH2* ($p < 0,01$) [146].

Врожденный LQTS является наиболее распространенной наследственной каналопатией и основной причиной ВСС у молодых людей при отсутствии структурных изменений сердца, с частотой встречаемости 1 : 2500 живорожденных в общей популяции [156; 162; 163; 164]. Симптомные пациенты без соответствующей терапии имеют высокий уровень смертности, до 21 % в течение года после первого эпизода обморока, которая при получении необходимого лечения может снизиться до 1 % [162]. В качестве причинного фактора врожденного LQTS выступают патогенные мутации в генах, кодирующих ионные каналы и ответственных за основные деполяризующие и реполяризующие токи кардиомиоцитов [163].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC 2015), синдром удлиненного интервала QT может быть установлен при наличии следующих критериев и отсутствии вторичных причин пролонгации интервала QT:

- а) риск LQTS по шкале Шварца составляет > 3 баллов;
- б) подтвержденная причинная мутация в одном из генов LQTS;
- в) интервал QTc по формуле Базетта ≥ 480 мс на повторных ЭКГ в 12-канальных отведениях.

При регистрации на ЭКГ QTc ≥ 460 мс у пациентов с синкопальными состояниями неясного генеза или ЭКГ-признаками ЖТ/ ФЖ необходимо исключить диагноз LQTS [165].

Как было сказано выше, ключевую роль в диагностике LQTS играет генетический скрининг, позволяющий выявить патогенную мутацию и определиться с дальнейшей тактикой ведения пациентов. В настоящее время известно 17 различных подтипов LQTS, связанных с более чем 600 мутациями

генов, 15 из которых имеют аутосомно-доминантный тип наследования (LQT1-15) (таблица 1) [7; 166].

Таблица 1 – Основные типы LQTS по материалам Schwartz P. J. et al.

Подтип LQTS	Ген	Локус	Частота мутаций среди случаев LQTS (%)	Эффект
LQT1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	40–55	↓K _v 7.1
LQT2	<i>KCNH2</i>	7q35–36	30–45	↓K _v 11.1
LQT3	<i>SCN5A</i>	3p21–24	< 1	↓Nav _v 1.5
LQT4	<i>ANKB</i>	4q25–27	< 1	↓Ankyrin B
LQT5	<i>KCNE1</i>	21q22.1	< 1	↓MinK
LQT6	<i>KCNE2</i>	21q22.1	< 1	↓MiRP1
LQT7	<i>KCNJ2</i>	17q23	< 1	↓Kir2.1
LQT8	<i>CACNA1C</i>	12p13.3	< 1	↑L-type calcium channel
LQT9	<i>CAV3</i>	3p25	< 1	↓Caveolin 3
LQT10	<i>SCN4B</i>	11q23.3	< 1	↓Sodium channel – β4
LQT11	<i>AKAP9</i>	7q21–22	< 1	↓Yotiao
LQT12	<i>SNTA1</i>	20q11.2	< 1	↓Syntrophin α1
LQT13	<i>KCNJ5</i>	11q24	< 1	↓Kir3.4
LQT14	<i>CALM1</i>	14q32.11	< 1	Calmodulin 1 (нарушение передачи кальциевого сигнала)
LQT15	<i>CALM2</i>	2p21	< 1	Calmodulin 2 (нарушение передачи кальциевого сигнала)
JLN1	<i>KCNQ1</i>	11p15.5	< 1	↓K _v 7.1
JLN2	<i>KCNE1</i>	21q22.1–22.2	< 1	↓MinK

Причинные мутации генов выявляются у ~ 70–75 % пациентов с LQTS [156; 167]. Примерно у 90 % пациентов с положительным генотипом и у 75 % всех пациентов с клинически диагностированным LQTS патогенные варианты обнаруживаются в генах *KNCQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, которые отвечают за подтипы LQTS 1–3 у пациентов при наличии ≥ 4 баллов по шкале Шварца, в то время как у 25 % генотип остается не идентифицированным после обширного генетического тестирования с использованием различных панелей [8; 162; 168; 169; 170]. Вероятно, небольшая часть пациентов с генотип-отрицательным LQTS может иметь еще неизвестный менделевский дефект, однако, нельзя отрицать и существование другого, более сложного, паттерна наследования в данной группе. Применение полногеномного метода поиска ассоциаций в исследовании случай (случаи редких наследственных первичных аритмий) - контроль позволило определить генетические модуляторы, способствующие усилению/уменьшению/изменению функций генов, участвующих в процессах деполяризации и реполяризации мембран кардиомиоцитов, и предположить полигенную этиологию аритмий. Так, в исследовании случай-контроль Lahrouchi N. et al. определена важная роль общих генетических вариантов в развитии LQTS и подтверждена сложная (полигенная) архитектура генотип-отрицательных случаев LQTS, данные которого согласуются с более ранней публикацией Giudicessi J. R. et al. (рисунок 4) [8; 171].

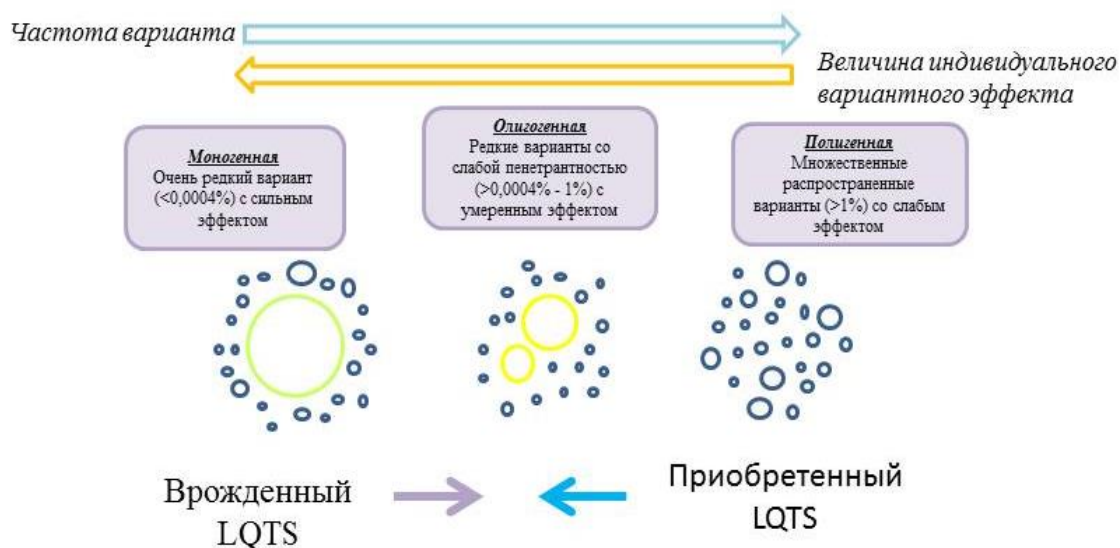


Рисунок 4 – Генетические модели, лежащие в основе приобретенных и врожденных форм синдрома удлиненного интервала QT

Ряд редких и распространенных полиморфных ОНВ вызывают кумулятивные эффекты, синергетическая ассоциация которых может привести к клиническому фенотипу LQTS. К таким ВВП относят K897T-*KCNH2*, S1103Y-*SCN5A*, D85N-*KCNE1*, варианты гена *NOS1AP* и других генов, обнаруженные в полногеномных ассоциативных исследованиях [13; 146].

Для LQT 1–3 очевидна корреляция фенотип-генотип. В $\approx 85\%$ случаев LQTS пациент с положительным генотипом несет мутацию, унаследованную от одного из родителей, а у оставшихся 15% уместна мутация *de novo*. Примерно у 50% пациентов с генотипом LQTS нет симптомов на протяжении всей жизни, в то время как у 10–50% не наблюдается и явного удлинения интервала QT. Обнаружение сложных мутаций (≥ 2 мутаций) у 10% пациентов с положительным генотипом, как правило, сопровождается более тяжелыми клиническими проявлениями синдрома [168]. Стоит заметить, что для прогнозирования клинических проявлений недостаточно информации о локализации мутации и ее электрофизиологическом эффекте. Наиболее ярким примером служит мутация A341V-*KCNQ1*, которую относят к мутации со слабым патогенным действием, незначительным снижением

I_{Ks} . Данная мутация была обнаружена у 80 % симптомных пациентов, при этом у более 30 % регистрировалась остановка сердца или ВСС [166].

LQT1 является наиболее распространенным подтипом и верифицируется у > 40 % лиц с LQTS. Главный субстрат – потеря/снижение функции гена *KCNQ1*, расположенного в локусе 11p15.5, кодирующего α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала, $K_{V7.1}$. $K_{V7.1}$ состоит из 4 α -субъединиц, которые совместно с β -субъединицами *KCNE1*, генерируют медленно активирующийся калиевый ток задержанного выпрямления, I_{Ks} , и участвуют в поддержании фаз плато и реполяризации ПД, частично путем противодействия притоку кальция. Из-за медленной активации канал *KCNQ1* – *KCNE1* незначительно открыт во время фазы плато, при этом I_{Ks} медленно увеличивается до тех пор, пока не будет достигнута фаза реполяризации и канал полностью не активируется. Канал медленно деактивируется, формируя хвост фазы реполяризации и опосредуя возврат к мембранному потенциалу покоя. I_{Ks} физиологически увеличивается за счет симпатических влияний с целью адаптации интервала QT к определенной ЧСС. Потеря функции гена *KCNQ1* приводит к уменьшению I_{Ks} , пролонгации фазы реполяризации, что усугубляется при активации β -адренергических рецепторов [5; 7; 172]. На электрокардиограмме пациента с LQT1 регистрируется широкая и симметричная волна T на фоне удлиненного интервала QTc. Соответственно, основным триггером обморока или ВСС при LQT1 является физическая нагрузка. Частота опасных для жизни событий самая низкая при LQT1, по сравнению с LQT2 или LQT3. Мутации в этом гене могут вызывать как наиболее распространенный вариант LQTS с аутосомно-доминантным типом наследования, синдром Романо-Уорда (LQT1), так и более редкий и тяжелый вариант с аутосомно-рецессивным типом наследования, синдром Джервелла-Ланге-Нильсена.

LQT2, второй по распространенности подтип, поражающий 30 % индивидуумов с LQTS. LQT2 вызван мутациями в гене *KCNH2* или *hERG*, расположенным в позиции 7p35–36, который кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала $K_{V11.1}$. Каждая субъединица имеет шесть трансмембранных доменов (S1–S6) с соответствующими внутриклеточными

амино- и карбоксильными концами. Спираль S5 и S6 образуют пору и фильтр селективности канала. α -субъединицы в комплексе с трансмембранным белком *KCNE2*, гомологичным *KCNE1*, генерируют быстрый компонент тока задержанного выпрямления, I_{Kr} ток. Интересно, что инактивация $K_{V11.1}$ происходит с большей скоростью, чем активация и деактивация канала (закрытие), по сравнению с другими потенциал-зависимыми каналами, вследствие чего небольшой I_{Kr} во время фаз 1 и 2 ПД способствует поддержанию фазы плато. В ходе 3 фазы каналы $K_{V11.1}$ восстанавливаются после инактивации, увеличивая внешний ток. По окончании реполяризации каналы медленно закрываются до достижения базального уровня мембранного потенциала. Это явление способствует рефрактерности кардиомиоцитов после реполяризации и служит механизмом, препятствующим появлению преждевременных экстрасистол. В дополнение, $K_{V11.1}$ обладает выраженным тропизмом к лекарственным препаратам [5; 13]. Мутации LQT2 в калиевом канале *hERG* представляют собой мутации с потерей функции кодируемого белка, которые снижают амплитуду I_{Kr} и продлевают реполяризацию. На электрокардиограмме на фоне удлинения QT регистрируется двугорбый или зазубренный зубец T, который имеет низкую амплитуду и является асимметричным. К потенциальным триггерам относят эмоциональный стресс. Более агрессивный фенотип наблюдается у пациентов с мутациями в области поры (S5-петля-S6).

LQT3 вызван мутациями в гене *SCN5A*, расположенным в позиции 3p21–24. Ген *SCN5A* кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого натриевого канала $Na_{V1.5}$, участвующего в генерации позднего деполяризующего тока I_{Na} . $Na_{V1.5}$ быстро активируется и также быстро инактивируется, что приводит к кратковременному скачку натриевого тока внутрь кардиомиоцитов и деполяризации клеточной мембраны. В отличие от LQT1 и LQT2, LQT3 вызван мутациями с усилением функции натриевых каналов, которые вызывают «утечку» I_{Na} вследствие неполной инактивации $Na_{V1.5}$. Функциональные внешние токи I_{Kr} и I_{Ks} не могут компенсировать постоянный внутренний ток I_{Na} , продлевая начало и завершение фазы реполяризации [5;7;172]. Мутации в этом гене определяются у

10 % генетически диагностированных пациентов с LQTS. Триггером данного подтипа LQTS является сон (брадикардия). На электрокардиограмме LQT3 регистрируется в виде удлинённого изоэлектрического интервала и относительно нормального зубца Т.

Ещё 6 относительно редких форм LQTS связаны с дефектом ионных каналов вследствие мутаций в соответствующих генах, а именно:

1. *KCNE1* (LQT5), который кодирует регуляторную $\beta 1$ – субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала $K_{V7.1}$; участвует в генерации тока I_{Ks} ;

2. *KCNE2* (LQT6), который кодирует $\beta 2$ – субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала $K_{V11.1}$; участвует в генерации тока I_{Kr} ;

3. *KCNJ2* (LQT7 или синдром Андерсена-Тавила), который кодирует калиевый канал $K_{ir} 2.1$, посредника тока внутреннего аномального выпрямления, I_{K1} ;

4. *CACNA1C* (LQT8 или синдром Тимоти), который кодирует $\alpha 1C$ -субъединицу потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа, $Ca_{V1.2}$, дефект которого увеличивает входящий деполяризующий ток кальция и приводит к пролонгации фазы плато ПД и удлинённому интервалу QT;

5. *SCN4B* (LQT10), кодирующий $\beta 4$ -субъединицу потенциал-зависимого $Na_{V1.5}$;

6. *KCNJ5* (LQT13), отвечающего за работу калиевого канала, $K_{ir} 3.4$, который активируется G-белком.

Последующие 3 редкие формы LQTS включают причинные гены, кодирующие адаптерные белки, связывающие клеточную мембрану с цитоскелетом:

1. *ANK2* (LQT4) – анкирин 2, который координирует работу Na^+/K^+ -АТФ-азы, Na^+/Ca^{2+} -обменника и инозитол-3-фосфатного рецептора;

2. *CAV3* (LQT9) – кавеолин 3, регулирующий ионные каналы в кавеолах, в т.ч. мембранную экспрессию $Na_{V1.5}/K_{ir} 2.1$;

3. *SNTA1* (LQT12), кодирующий α -синтропин, который связывает каналы $Na_{V1.5}$ с комплексом NOS - PMCA4b.

Другие редкие гены подтипов LQTS связаны с киназной активностью, такие как *AKAP9* (LQT11), кодирующий связывание якорного белка А киназы-9 с регуляторной субъединицей протеинкиназы А, мутации которого приводят к уменьшению I_{Ks} ; *CALM1* (LQT14), *CALM2* (LQT15) и *CALM3* (LQT16), отвечающие за белок кальмодулин, важный внутриклеточный сенсор Ca^{2+} , который передает сигнал и модулирует $Ca_{v1.2}$. Мутации в одном из 3 генов, даже при наличии гетерозиготного генотипа, достаточно, чтобы привести к ранней и тяжелой форме LQTS с чрезвычайно длинным интервалом QTс. Мутация в гене *TRDN*, кодирующем белок триадин, известный как регулятор RYR-рецепторов и кальциевых каналов $Ca_{v1.2}$, также увеличивает I_{CaL} . В литературе упоминаются мутации еще 2 генов *TRPM4* и *RYR2* у лиц с LQTS, механизмы влияния которых требуют дальнейшего изучения [5; 7; 80; 166].

Выявление новых причинных вариантов и определение их влияния на реполяризацию миокарда может способствовать снижению риска ВСС и лекарственно-индуцированных аритмий у лиц с LQTS. В ходе мета-анализа Newton-Cheh C. et al. (2009) с участием 13 685 лиц европейского происхождения из 3 проспективных когортных исследований, Фремингемского исследования сердца, Роттердамского исследования и исследования здоровья сердечно-сосудистой системы обнаружена ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов известных генов *NOS1AP* (rs12143842, rs12029454, rs16857031), *KCNQ1* (rs2074238, rs12576239), *KCNE1* (rs1805128), *KCNH2* (rs4725982, rs2968864) и *SCN5A* (rs12053903) ($p < 5 \cdot 10^{-8}$) с длительностью интервала QT. Выявлено 5 новых локусов, ассоциированных с интервалом QT: 16q21 вблизи *NDRG4* и *GINS3*, 6q22 вблизи *PLN* (rs11756438), 1p36 – *RNF207*, 16p13 – *LITAF* и 17q12 – *LIG3* и *RIFFL*. 14 независимых вариантов в 10 локусах объясняли 5,4–6,5 % вариаций интервала QT [33], что согласуется с полученными результатами в исследовании Pfeuffer A. et al. (2009) [27]. В 2014 году Arking D. E. et al. определили 35 распространенных ВНП, которые в совокупности объясняли ~ 8–10 % вариаций QT и подчеркнули важность кальциевой регуляции в реполяризации миокарда [40]. Bihlmeyer N. A. et al. (2018) дополнили результаты Arking D. E. et al. и представили уже около 45

ОНП, ассоциированных с реполяризацией желудочков, 10 из которых были неизвестны ранее [173]. Стоит отметить, что глобальная значимость ранее идентифицированных локусов QT и существование специфичных для популяции ОНП, влияющих на интервал QT, и в настоящее время остаются предметом изучения многих исследований.

1.6 Синдром укороченного интервала QT

Синдром укороченного интервала QT – это редкая наследственная аутосомно-доминантная сердечная каналопатия, связанная со злокачественными желудочковыми и предсердными аритмиями.

Впервые синдром был описан как наследственное заболевание в 2000 году Gussak et al., когда у 4 членов одной семьи на электрокардиограмме были зарегистрированы стойкие идиопатические короткие интервалы QT. В последующем целью многих исследований являлся поиск диагностических критериев. В 2011 году Gollob et al. предложили критерии SQTS, основанные на 4 компонентах, включая электрокардиографические данные, анамнез заболевания, наследственный анамнез и генотип.

Генетическое тестирование позволяет обнаружить причинную мутацию лишь в < 25 % случаев SQTS. По данным Campuzano O. et al., во всем мире выявлено не более 200 случаев, соответственно, распространенность SQTS оценивается в 0,02–0,1 % [4; 174].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) 2015 года, клинический диагноз SQTS может быть диагностирован при уменьшении длительности интервала QTc ≤ 340 мс и должен быть рассмотрен у лиц с продолжительностью интервала QTc ≤ 360 мс при наличии 1 или более из следующих критериев:

- а) подтвержденная патогенная мутация;
- б) случаи выявления SQTS в семье;
- в) семейный анамнез внезапной смерти в возрасте < 40 лет;

г) наличие в анамнезе синкопальных состояний неясного генеза или зафиксированного эпизода ЖТ/ФЖ при отсутствии структурных изменений сердца [165].

Ключевым патогенетическим звеном SQTs служит изменение работы ионных каналов, которые регулируют ПД кардиомиоцитов и влияют на длительность реполяризации миокарда. Основные мутации связаны с усилением функции в субъединицах потенциал-зависимых калиевых каналов (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*) и уменьшением/потерей функции потенциал-зависимых кальциевых каналов (*CACNA1C*, *CACNB2B* и *CACNA2D*).

Анализ 32 вариантов генов, описанных в литературе, показал, что только 9 из них (28,12 %) имеют решающую патогенную роль. Все патогенные варианты расположены в генах *KCNQ1*, *KCNH2* или *KCNJ2*, кодирующих калиевые каналы. Другие варианты, расположенные в генах, кодирующих кальциевые и натриевые каналы, связаны с электрическими нарушениями, которые также могут приводить к укорочению интервала QT, но не гарантируют развитие синдрома укороченного интервала QT.

Единственный ранее известный патогенный вариант *CACNA2D1*, p.Ser755Thr, связанный с бругадоподобным фенотипом и коротким интервалом QT, в исследовании Campruzano O. et al. был рассмотрен в качестве варианта, имеющего неоднозначное влияние на фенотип, т.к. не продемонстрировал значимых изменений ионного тока. В гене *KCNH2* определено патогенную роль играют только 4 варианта: p.Asn588Lys, p.Asn588Lys, p.Thr618Ile и p.Phe560Thr; 3 варианта, p.Glu50Asp, p.Ser631Ala и p.Trp927Gly, были классифицированы как вероятно патогенные. Еще 2 варианта в *KCNH2*, p.Arg1135His и p.Arg164Cys, остаются неопределенными, поскольку оба идентифицированы у пациентов с синдромом Бругада и укороченным интервалом QT, однако, недостаточно соответствовали диагнозу SQTs. Патогенными вариантами гена *KCNJ2* в отношении SQTs являются p.Met301Lys, p.Glu299Val и p.Asp172Asn; гена *KCNQ1* - p.Val307Leu, а вариант p.Phe279Ile в настоящее время классифицируется как вероятно патогенный. Наконец, потенциально патогенный вариант p.Arg370His,

обнаруженный в гене *SLC4A3* предполагает ассоциацию нового гена с SQTS и представляет собой ранее недооцененный механизм развития злокачественной аритмии [4].

Наиболее распространенными подтипами SQTS являются подтипы SQT1–6.

SQT1 обусловлен мутациями в гене *KCNH2/hERG*, которые преимущественно связаны со сдвигом пика инактивации потенциал-зависимых калиевых каналов $K_{V11.1}$. Данные мутации приводят к увеличению тока I_{Kr} , уменьшению продолжительности интервала QT, повышая риск развития как фибрилляции/трепетания предсердий, так и ЖТ/ФЖ.

SQT2 вызван мутациями по типу «gain of function» в гене *KCNQ1*, который кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала $K_{V7.1}$ и совместно с продуктом гена *KCNE1* участвует в генерации I_{Ks} . Мутации приводят к быстрой активации или замедленной инактивации калиевых каналов $K_{V7.1}$, увеличивают внешний I_{Ks} , что клинически проявляется укорочением интервала QT.

SQT3 – результат мутаций в гене *KCNJ2*, кодирующего белок Kir 2.1, усиление функции которого влияет на длительности конечной части реполяризации ПД.

SQT4 и SQT5 включают мутации генов *CACNA1C* и *CACNB2b*, кодирующих $\alpha1C$ - и $\beta2$ - субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, обеспечивающих ток I_{CaL} . Мутации в гене *CACNA1C* укорачивают ПД кардиомиоцитов за счет уменьшения скорости движения $\alpha1C$ -субъединицы к мембране. Мутации в *CACNB2b*, резко снижают I_{CaL} , не влияя на скорость движения субъединицы. Обе мутации, уменьшая внутренние токи I_{CaL} , вызывают трансмуральную и эпикардальную дисперсию реполяризации, что приводит к SQTS и синдрому Бругада.

SQT6 вызван мутацией в гене *CACNA2D1*, кодирующем $\alpha2\delta1$ -субъединицу потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа. Предложенный механизм снижения I_{CaL} оказался сомнительным, поскольку у генотип-положительных родственников не удалось зарегистрировать укорочения интервала QT.

Кроме того, обнаружены 2 дополнительных вероятно патогенных варианта SQTs. Первый вариант (SQT7) связывают с мутациями в гене *SCN5A*, который кодирует α -субъединицу натриевых каналов, влияя на поздний ток натрия, потеря функции которого может повлиять на процессы деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов. Второй вариант (SQT8) связан с мутациями в гене *SLC4A3*, который кодирует белок AE3, способствующий транспортировке ионов Cl^- в кардиомиоциты в обмен на транспорт HCO_3^- . По мнению ряда авторов, р.Arg370His в гене *SLC4A3* следует отнести к вероятно патогенному варианту, который приводит к уменьшению обмена, увеличению рН и индуцирует укорочение длительности интервала QT [4; 5; 175; 176].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика и распределение по группам

Базой для набора исследуемых групп служили популяционные репрезентативные выборки, сформированные в период с 2003 по 2017 гг. в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН, международного проекта НАPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) и скрининга молодых людей 25–44 лет [177; 178]. Согласно протоколам проекта НАPIEE и скрининга молодых людей 25–44 лет вся репрезентативная выборка состояла из 9 360 человек и 1 512 человек соответственно. Все участники ранее подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (26.11.2019, протокол № 161). Исследование выполнено при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 17-29-06036.

Исследуемая выборка была отобрана с помощью таблицы случайных чисел и составила 1 353 мужчины (779 мужчин из проекта НАPIEE и 574 из скрининга молодых людей 25–44 лет) в возрасте 25–69 лет, проживающих в г. Новосибирске, которым была записана электрокардиограмма и рассчитан скорректированный интервал QT. Общая выборка была разделена на 9 возрастных подгрупп с интервалом в 5 лет: 25–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69 лет. Разделение обусловлено необходимостью нивелировать влияние возраста на длительность интервала QT, значимая связь которых наблюдалась при проведении корреляционного анализа с определением коэффициентов корреляции Спирмена (таблица 2).

Таблица 2 – Коэффициенты парной корреляции между переменными у мужчин (r Спирмена)

	QTc	Возраст	ЧСС	САД	ДАД	ИМТ	ОТ	ОТ/ОБ	ОХС	ХС-ЛВП	ТГ	ГПН
QTc	1,00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Возраст	0,390**	1,00	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ЧСС	0,129**	p > 0,05	1,00	—	—	—	—	—	—	—	—	—
САД	0,163**	0,355**	0,064*	1,00	—	—	—	—	—	—	—	—
ДАД	0,151**	0,270**	0,224**	0,830**	1,00	—	—	—	—	—	—	—
ИМТ	p > 0,05	p > 0,05	0,083**	0,290**	0,339**	1,00	—	—	—	—	—	—
ОТ	0,057*	0,054*	0,123**	0,285**	0,341**	0,915**	1,00	—	—	—	—	—
ОТ/ОБ	0,152**	0,313**	0,123**	0,308**	0,332*	0,645**	0,803**	1,00	—	—	—	—
ОХС	0,165**	0,345**	0,071**	0,269**	0,276**	0,213**	0,224**	0,277**	1,00	—	—	—
ХС-ЛВП	0,097**	0,369**	-0,055*	0,149**	0,101**	-0,316**	-0,308**	-0,145**	0,190**	1,00	—	—
ТГ	0,110**	0,168**	0,141**	0,223**	0,279**	0,409**	0,431**	0,399**	0,441**	-0,311**	1,00	—
ГПН	p > 0,05	p > 0,05	0,128**	0,177**	0,190**	0,321**	0,302**	0,236**	0,136**	-0,138**	0,285**	1,00

Примечание: ** – значимость коэффициента корреляции $\leq 0,01$; * – значимость коэффициента корреляции $> 0,01$ и $\leq 0,05$.

Каждая возрастная группа была разделена на терции, 12–14 % (18–20 человек) с самым коротким и с самым длинным интервалом QTс отобрано из нижнего и верхнего терция методом сортировки данных (крайние значения), лица со средним интервалом QT из среднего терция – с помощью таблицы случайных чисел. Из каждой возрастной подгруппы с самым коротким, средним и самым длинным интервалом QT сформированы следующие группы: QT короткий (185 человек), QT средний (178 человек) и QT длинный (179 человек). В ходе статистической обработки результатов исследования возраст 50 лет является дополнительной условной возрастной границей с целью определения особенностей у лиц старше и младше 50 лет, принимая во внимание тот факт, что значимое влияние генетических факторов, носительства определенных вариантов нуклеотидной последовательности, традиционно следует ожидать в молодом возрасте, в том числе на продолжительность интервала QT, в то время как после 45–50 лет отмечается их сочетанное влияние с другими факторами, включая ИБС, АГ, приобретенные клапанные пороки и т.д. [2; 55]. Вторым этапом исследования из каждой возрастной подгруппы с длинным интервалом QT отобрано 2–3 образца с самым длинным интервалом QT и сформирована группа из 30 мужчин, которым в последующем выполнялось ДНК-секвенирование образцов с поиском патогенных, вероятно патогенных вариантов и вариантов неопределенного значения в генах LQTS (рисунок 5).

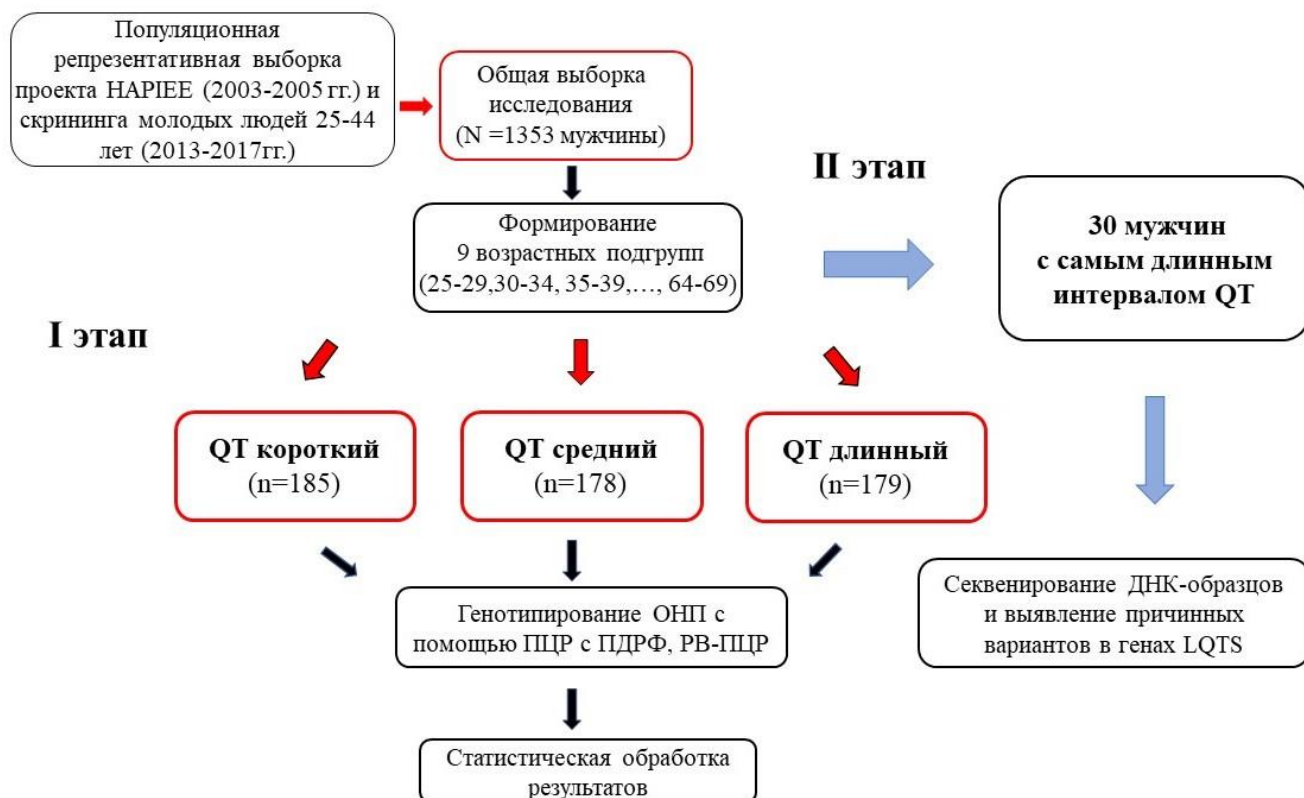


Рисунок 5 – Дизайн исследования

Дизайн исследования – кросс-секционное (одномоментное) популяционное исследование: формирование выборки, анализ данных опросников проекта НАРИЕЕ (2003–2005 гг.) и скрининга молодых людей 25–44 лет (2013–2017 гг.), включение в базу данных антропометрических, биохимических и электрокардиографических показателей, расчет интервала QTс, проведение молекулярно-генетических исследований у сформированных групп.

Критерии включения: мужской пол, возраст 25–69 лет, синусовый ритм на электрокардиограмме.

Критерии исключения: женский пол, возраст младше 25 или старше 70 лет, искусственный водитель ритма, блокада ножек пучка Гиса и их ветвей, феномен предвозбуждения желудочков, эктопия более 25 % от основных комплексов, фибрилляция/трепетание предсердий, признаки Q-позитивного инфаркта миокарда, значительное количество артефактов на ЭКГ.

В программу обследования исходных выборок были включены клинико-анамнестические данные, в т.ч. наличие вредных привычек (курение), данные объективного осмотра (рост, вес, ИМТ, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), ОТ/ОБ, систолическое АД, диастолическое АД, ЧСС, биохимические показатели (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды, глюкоза плазмы натощак), электрокардиографические данные (интервал QT). Информация о табакокурении ограничивалась данными о факте курения на момент исследования (курит в настоящее время, никогда не курил/курение в прошлом).

Всем участникам на этапе базового скрининга проведены антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ, соотношение окружности талии к окружности бедер) и выполнено измерение АД, ЧСС.

Индекс массы тела вычислялся по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2) \quad (4)$$

Уровень САД и ДАД – средние значения САД и ДАД при трёхкратном измерении с интервалом в 10 минут.

Биохимический анализ крови выполнен в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Определение показателей липидного спектра (ОХС, ХС-ЛВП, ТГ) выполнено на биохимическом анализаторе KoneLab (США) с использованием наборов «Bioscop» (Германия) прямым энзиматическим методом. Концентрацию ХС-ЛНП вычисляли с использованием формулы Фридвальда с последующим перерасчетом из мг/дл в ммоль/л. Оценка концентрации глюкозы сыворотки осуществляли глюкозооксидазным методом Триндлера.

2.2 Электрокардиографическое исследование

Запись ЭКГ выполнена в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 3-канальном электрокардиографе Fukuda Denshi (Япония) со скоростью 25 мм/сек.

Во II стандартном отведении проведено измерение интервалов QT и RR в соответствии с общепринятыми рекомендациями [179]. 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). В случаях нечеткого окончания зубца T, использовали «метод касательной». Единицами измерения являлись мс. Оценку интервалов проводили не менее, чем в трех сердечных циклах, определяя их среднее значение. Для расчета QTc применяли, преобразованную L. Taran и N. Szilagyi, формулу H. Bazett (формула 2) [180]. Значения интервала QTc выражали в мс. Анализ ЭКГ проводили «слепо» по отношению к остальным данным исследования.

2.3 Генетическое исследование

У каждого участника исследуемой группы был выполнен забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического исследования. Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [181].

Выбор возможных молекулярно-генетических маркеров осуществлялся на основании имеющихся литературных данных о взаимосвязи с длительностью интервала QT. Выбраны следующие ОНВ: rs1805124, rs11720524 гена *SCN5A*, rs12576239 гена *KCNQ1*, rs11756438 гена *CEP85L*, rs12143842, rs4657139 гена *NOS1AP*. Генотипирование изучаемых полиморфизмов проводилось с помощью ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов.

Для генотипирования rs1805124 гена *SCN5A* использовали праймеры: 5'-CCAGGGCACCCAGCAGTGATGCG-3'(F) и 5'-AAGCCACGTTCCAAGCCGCGG-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9.0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20 мМ, Tween-20 0.01 %, 3.0 мМ MgCl₂, по 2.0 мкл каждого праймера, 0.5 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Taq-полимеразы, вода до объема 25 мкл.

Аmplификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 67°C 30 с и элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 10 ед. активности рестриктазы BstNI I («СибЭнзим», Новосибирск) при 50°C в течение 16 ч. Размер продукта амплификации 135 п.н. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 135 п.н., при генотипе GG – продукты 116 п.н. и 19 п.н., при гетерозиготном генотипе, все перечисленные продукты: 135 п.н., 116 п.н., 19 п.н.

Для генотипирования rs11756438 гена *CEP85L* использовали праймеры: 5'-GTGCTAGCTGTTATGGACG-3'(F) и 5'-AAGTCTCACCATGTTGCCC-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9.0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20 мМ, Tween-20 0.01 %, 2.0 мМ MgCl₂, по 1.0 мкл каждого праймера, 1 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Taq-полимеразы, вода до объема 25 мкл.

Аmplификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 60°C 30 с и элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 10 ед. активности рестриктазы Hinf I («СибЭнзим», Новосибирск) при 37°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации 177 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 177 п.н., при генотипе CC – продукты 128 п.н. и 49 п.н., при гетерозиготном генотипе, все перечисленные продукты: 177 п.н., 128 п.н., 49 п.н.

Для генотипирования rs12576239 гена *KCNQ1* использовали праймеры: 5'-TTGGATTTCACTCATAGCCT-3'(F) и 5'-CGTTCTCTGATТААСАТТТСТГААС-3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9.0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20 мМ, Tween-20 0.01 %, 3.0 мМ MgCl₂, по 2.0 мкл каждого праймера, 1 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Таq-полимеразы, вода до объема 25 мкл.

Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 54°C 30 с и элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 10 ед. активности рестриктазы Таq I («СибЭнзим», Новосибирск) при 65°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации 189 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 189 п.н., при генотипе СС – продукты 179 п.н. и 20 п.н., при гетерозиготном генотипе, все перечисленные продукты: 189 п.н., 179 п.н., 20 п.н.

Для генотипирования rs4657139 гена *NOS1AP* использовали праймеры: 5'-CCACAGAGGATTAGAAGTGAAATG - 3'(F) и 5'-TATTGGCTAAAATAGGAGG ACG - 3'(R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-НСI (рН 9.0) 75 мМ, (NH₄)₂SO₄ 20 мМ, Tween-20 0.01 %, 3.0 мМ MgCl₂, по 1.0 мкл каждого праймера, 1 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, 1 единицу Таq-полимеразы, вода до объема 25 мкл.

Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 48°C 30 с и элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 10 ед. активности рестриктазы Hinf I («СибЭнзим», Новосибирск) при 37°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4 % полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации 140 п.н. После проведения рестрикции при генотипе АА детектировался продукт 140 п.н., при генотипе ТТ – продукты 118 п.н., 22 п.н., при генотипе АТ, все перечисленные продукты: 140 п.н., 118 п.н., 22 п.н.

Генотипирование полиморфизмов rs11720524 гена *SCN5A*, rs12143842 гена *NOS1AP* выполнялось с помощью ПЦР в режиме реального времени в соответствии

с протоколом фирмы – производителя (зонды «TaqMan», Thermo Fisher Scientific, США) на приборе «StepOnePlus» (Thermo Fisher Scientific, США).

2.3.1 Подготовка ДНК-библиотек и оценка результатов секвенирования нового поколения

Количество и качество ДНК для секвенирования оценивали на микропланшетном спектрофотометре Epoch (BioTek, США). Фрагментацию ДНК для приготовления библиотек проводили с использованием системы Covaris (Covaris, США). Очистку полученных образцов проводили с использованием магнитных частиц AMPure XP beads (Beckman Coulter Life Sciences, США). Для приготовления библиотек использовали набор SureSelect Target Enrichment System (Agilent Technologies, США) согласно протоколу производителя. Гибридизацию амплифицированной библиотеки проводили с использованием библиотеки зондов Agilent SureSelectXT Focused Exome (Agilent Technologies, США). Качество финальных ДНК-библиотек оценено с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec.Inc., США). Приготовленные образцы ДНК секвенировали на платформе Illumina HiSeq (Illumina, США).

Автоматизированная обработка и аннотирование полученных данных NGS проводились на платформе NGS Wizard (URL: <https://genomenal.ru/>). Картирование полученных данных проводилось на геном человека версии GRCh38 с использованием программы BWA (Burrow-Wheeler Alignment tool) (URL: <http://bio-bwa.sourceforge.net/>), удаление ПЦР дубликатов проводили с использованием программы PICARD tool (URL: <https://broadinstitute.github.io/picard/>). Поиск ОНВ и инсерций-делеций с помощью утилит SAMtools. В исследование были взяты варианты с глубиной прочтения > 50 и качеством не ниже Q30. Аннотация полученных ОНВ производилась в программе VEP (URL: <https://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>) с использованием базы данных GNOMAD (URL: <https://gnomad.broadinstitute.org/>). Для анализа найденных вариантов использовались существующие данные о клинической

значимости аннотированных ОНВ, база данных аннотированных ВНП, опубликованных в литературе (HGMD) (URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk>), Лейденская открытая база данных вариаций (URL: <https://www.lovd.nl/>) и литературные данные. Возможные функциональные и значимые эффекты для новых ОНВ оценивались с помощью данных трех инструментов прогнозирования *in silico* PolyPhen-2 (URL: <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>), Mutation Taster (URL: <http://www.mutationtaster.org/>) и SIFT (URL: <http://sift.jcvi.org/>) и данных о частотах этих вариантов в популяции. Варианты, описанные в ClinVar или предсказанные *in silico* как доброкачественные/вероятно доброкачественные, а также варианты с частотой минорных аллелей выше 0,01 % согласно базам данных, были исключены из анализа. Патогенность каждой новой мутации-кандидата оценивалась в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG) и Ассоциации молекулярной патологии [182]. Поиск патогенных, вероятно патогенных вариантов и вариантов неопределенного значения проводился в генах, ассоциированных с LQTS: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CACNA1C*, *SCN4B*, *KCNJ5*, *ANK2*, *CAV3*, *SNTA1*, *AKAP9*, *CALM1* и *CALM2*. Обнаруженные варианты были проверены с помощью прямого секвенирования по Сэнгеру на анализаторе ABI SeqStudio Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, США).

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета программ SPSS (версия 23.0). С целью проверки подчинения распределения признаков нормальному закону использовали критерии Колмагорова-Смирнова. При соответствии признака критериям нормального распределения использовался однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отсутствии нормального распределения – тест Краскела-Уоллиса для *k*-независимых выборок, U-тест Манна-Уитни для двух независимых выборок. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и

относительные величины (n, %) для категориальных переменных. Для непрерывных показателей описательная статистика приведена как медиана и межквартильный размах – Me [25 %; 75 %]. Для оценки уровня значимости различий частот генотипов и аллелей между группами использовались таблицы сопряженности, критерий χ^2 для оценки соответствия частот равновесию Харди-Вайнберга, критерий χ^2 Пирсона, точный двусторонний критерий Фишера. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,05$. Относительный риск по каждому генотипу был рассмотрен как отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом. Анализ ассоциаций молекулярно-генетических маркеров с длительностью интервала QT проводился с использованием множественного логистического регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной выступала группа QT, в то время как независимыми переменными являлись генотип, возраст, ИМТ, САД, ЧСС, ОХС, ХС-ЛВП, ТГ, ГПН и категориальная переменная – курение. Для построения логистических регрессионных моделей использовался пошаговый алгоритм исключения Вальда. Результаты представлены в виде $\text{Exp}(B)$, которая интерпретируется как отношение шансов и 95 % доверительный интервал для $\text{Exp}(B)$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Сравнительная характеристика групп

На основании медицинской документации, анамнестических данных, результатов объективного осмотра, биохимических и электрокардиографических исследований ниже представлена таблица сравнительных характеристик исследуемых групп (таблица 3).

В связи с тем, что распределение изучаемых показателей, по данным теста Колмогорова-Смирнова, не подчинялось закону нормального распределения ($p < 0,05$), попарное сравнение средних величин (медианы) исследуемых групп выполнено с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимые различия получены по следующим показателям: САД, ДАД, ЧСС, ИМТ, ОТ/ОБ, ОТ, ТГ, длительность интервала QT. Не получено статистически значимых различий по показателям ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ГПН (таблица 3). На рисунке 6 представлена возрастная динамика продолжительности интервала QTс.

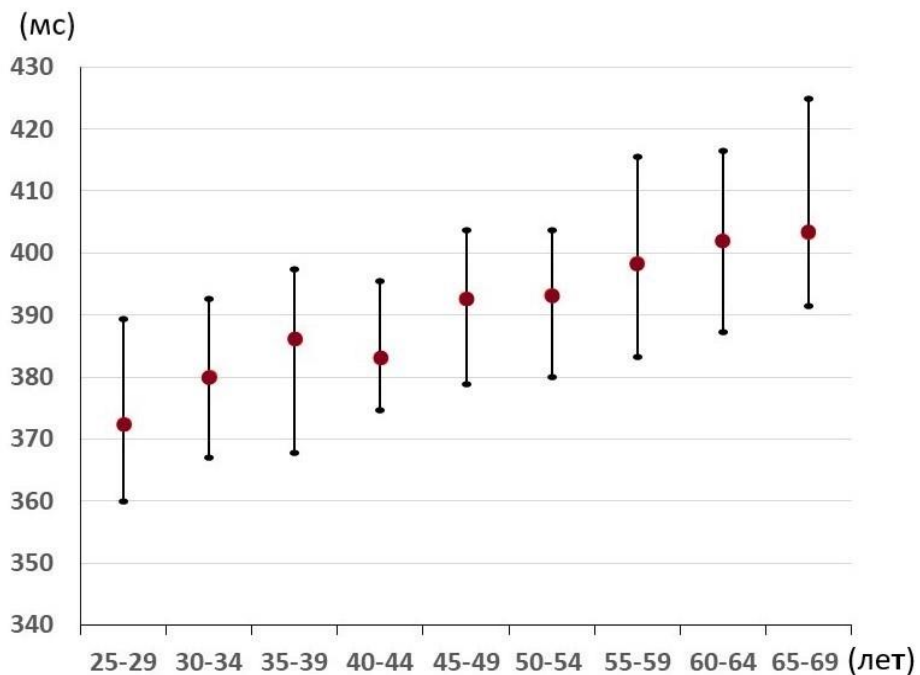


Рисунок 6 – Возрастная динамика длительности интервала QTс

Согласно дизайну исследования, группы не различаются по возрасту. В группе с длинным интервалом QT регистрировались более высокие показатели ЧСС, АД, у 53,6 % мужчин АД превышало 140/90 мм рт. ст., по сравнению с группами с короткими и средним интервалом QT. Кроме того, группы различались и по медианным значениям ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ. В группе с длинным и средним интервалом QT 63,1 % и 65,8 % мужчин имели избыточную массу тела/ожирение, в то время как в группе с коротким интервалом QT – 47,0 %.

В ходе анализа биохимических показателей, в том числе показателей липидного профиля, не отмечено значимых различий в группах сравнений, однако, стоит заметить незначительно большие значения ТГ в группах среднего ($p = 0,006$) и длинного интервала QT ($p = 0,082$), по сравнению с группой с коротким интервалом QT, а также общего холестерина и уровня глюкозы ($p > 0,05$).

Процент курящих мужчин значимо не отличался в группах и находился в пределах 42–48 %.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика исследуемых групп

Показатель	Группа короткого QT (n = 185) (1)	Группа среднего QT (n = 178) (2)	Группа длинного QT (n = 179) (3)	P (1–2)	P (1–3)	P (2–3)
САД, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]	127,66 [117,00; 139,17]	131,33 [121,62; 146,12]	136,33 [123,67; 159,33]	p = 0,011	p < 0,01	p = 0,005
ДАД, мм рт.ст. Me [25 %; 75 %]	82,33 [75,75; 91,50]	86,00 [78,50; 94,41]	89,67 [81,00; 102, 30]	p = 0,012	p < 0,01	p = 0,004
ЧСС (ударов в мин) Me [25 %; 75 %]	66,33 [60,00; 74,66]	73,00 [65,00; 78,75]	76,00 [65,00; 84,00]	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,025
АД \geq 140/90 мм рт.ст. n (%)	66 (35,7 %)	78 (43,8 %)	96 (53,6 %)	p = 0,113	p = 0,001	p = 0,064
ИМТ Me [25 %; 75 %]	25,24 [23,17; 28,33]	26,45 [23,69; 29,26]	26,75 [23,71; 30,09]	p < 0,001	p = 0,001	p = 0,840
Избыточный вес (ИМТ 25- 29,9 кг/м ²) n (%)	69 (37,30 %)	85 (47,8 %)	68 (38,00 %)	p = 0,044	p = 0,892	p = 0,062
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²) n (%)	18 (9,7 %)	32 (18 %)	45 (25,1 %)	p = 0,023	p < 0,001	p = 0,100
Ожирение I степени (ИМТ 30–34,9 кг/м ²) n (%)	15 (8,1 %)	26 (14,6 %)	33 (18,4 %)			
Ожирение II степени	3 (1,6 %)	5 (2,8 %)	8 (4,5 %)			

Показатель	Группа короткого QT (n = 185) (1)	Группа среднего QT (n = 178) (2)	Группа длинного QT (n = 179) (3)	P (1–2)	P (1–3)	P (2–3)
(ИМТ 35-39,9 кг/м ²) n (%)						
Ожирение III степени (ИМТ ≥ 40 кг/м ²) n (%)	0	1 (0,6 %)	4 (2,2 %)			
ОТ/ОБ Me [25 %; 75 %]	0,91 [0,86; 0,95]	0,93 [0,89; 0,97]	0,93 [0,88; 0,98]	p = 0,001	p = 0,003	p = 0,850
ОТ, см Me [25 %; 75 %]	88,5 [83; 95,75]	94 [86,9; 100,35]	94 [84,4; 101,8]	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,728
ОТ ≥ 94 см n (%)	53 (28,6 %)	89 (50,3 %)	92 (51,4 %)	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,833
ОХС, ммоль/л Me [25 %; 75 %]	5,24 [4,62; 6,12]	5,50 [4,77; 6,27]	5,40 [4,63; 6,07]	p = 0,129	p = 0,669	p = 0,333
ОХС > 4,9 ммоль/л n (%)	119 (64,7 %)	128 (71,9 %)	124 (69,7 %)	p = 0,139	p = 0,312	p = 0,641
ХС-ЛНП, ммоль/л Me [25 %; 75 %]	3,36 [2,80; 4,00]	3,55 [2,85; 4,10]	3,34 [2,67; 3,90]	p = 0,217	p = 0,508	p = 0,063
ХС-ЛВП, ммоль/л Me [25 %; 75 %]	1,34 [1,16; 1,57]	1,34 [1,08; 1,55]	1,34 [1,08; 1,70]	p = 0,303	p = 0,895	p = 0,403
ХС-ЛВП < 1,0 ммоль/л n (%)	16 (8,7 %)	20 (11,2 %)	22 (12,4 %)	p = 0,429	p = 0,263	p = 0,742

Показатель	Группа короткого QT (n = 185) (1)	Группа среднего QT (n = 178) (2)	Группа длинного QT (n = 179) (3)	P (1–2)	P (1–3)	P (2–3)
ТГ, ммоль/л Me [25 %; 75 %]	1,13 [0,82; 1,54]	1,27 [0,96; 1,76]	1,29 [0,83; 1,81]	p = 0,006	p = 0,082	p = 0,480
ТГ >1,7 ммоль/л n (%)	36 (19,7 %)	47 (26,4 %)	54 (30,3 %)	p = 0,129	p = 0,019	p = 0,411
ГПН, ммоль/л Me [25 %; 75 %]	5,73 [5,31; 6,15]	5,80 [5,42; 6,14]	5,83 [5,31; 6,35]	p = 0,247	p = 0,108	p = 0,414
ГПН ≥7,0 ммоль/л n (%)	10 (5,4 %)	6 (3,4 %)	12 (6,7 %)	p = 0,345	p = 0,603	p = 0,150
Курение n (%)	85 (45,9 %)	75 (42,1 %)	86 (48,0 %)	p = 0,465	p = 0,688	p = 0,262

В последующем нами изучена ассоциация генотипов выбранных ОНВ с клинико-лабораторными показателями у мужчин (таблица 4). По результатам анализа статистически значимых различий обнаружено не было.

Таблица 4 – Асоціація генотипов с клініко-анамнестическими і біохіміческими показателями у мужчин

ОНП	Генотип	САД, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	ДАД, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	ЧСС, ударов в минуту Ме [25 %; 75 %]	ИМТ, кг/м ² Ме [25 %; 75 %]	ОТ, см Ме [25 %; 75 %]	ОТ/ОБ Ме [25 %; 75 %]	ОХС, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ХС-ЛНП, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ХС-ЛВП, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ТГ, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ГПН, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]
rs1805124 гена <i>SCN5A</i>	AA	130,50 [121,00; 147,75]	86,00 [78,00; 95,50]	71,00 [63,00; 78,00]	25,87 [23,60; 28,80]	91,30 [84,45; 98,00]	0,92 [0,89; 0,97]	5,37 [4,61; 6,14]	3,35 [2,75; 3,98]	1,34 [1,13; 1,68]	1,22 [0,85; 1,72]	5,65 [5,26; 6,00]
	AG	133,50 [119,75; 146,67]	88,00 [79,12; 95,45]	73,00 [64,75; 81,00]	26,14 [23,26; 29,09]	91,90 [85,00; 100,30]	0,93 [0,87; 0,97]	5,41 [4,80; 6,17]	3,54 [2,86; 4,13]	1,34 [1,11; 1,55]	1,19 [0,87; 1,73]	5,60 [5,22; 6,00]
	GG	132,00 [123,75; 148,58]	85,00 [77,00; 94,00]	71,83 [66,25; 83,95]	27,01 [24,15; 30,10]	93,55 [84,00; 100,25]	0,93 [0,89; 0,99]	5,58 [4,58; 5,99]	3,47 [2,90; 3,93]	1,29 [1,10; 1,47]	1,24 [0,90; 1,76]	5,71 [5,30; 6,41]
p		p = 0,829	p = 0,548	p = 0,170	p = 0,428	p = 0,585	p = 0,544	p = 0,629	p = 0,215	p = 0,498	p = 0,925	p = 0,512
rs11720524 гена <i>SCN5A</i>	CC	132,33 [120,12; 148,25]	86,33 [77,08; 96,00]	71,00 [63,00; 78,58]	25,83 [23,17; 28,62]	91,00 [84,20; 98,57]	0,93 [0,88; 0,97]	5,51 [4,78; 6,22]	3,46 [2,88; 4,04]	1,37 [1,16; 1,62]	1,20 [0,89; 1,69]	5,60 [5,20; 6,00]
	CG	131,50 [121,00; 147,33]	86,33 [79,50; 94,33]	72,00 [65,00; 79,00]	26,32 [23,75; 29,10]	92,00 [84,50; 99,80]	0,92 [0,87; 0,96]	5,34 [4,56; 6,11]	3,31 [2,73; 4,00]	1,31 [1,11; 1,62]	1,20 [0,82; 1,68]	5,63 [5,30; 6,10]

ОНП	Генотип	САД, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	ДАД, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	ЧСС, ударов в минуту Ме [25 %; 75 %]	ИМТ, кг/м ² Ме [25 %; 75 %]	ОТ, см Ме [25 %; 75 %]	ОТ/ОБ Ме [25 %; 75 %]	ОХС, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ХС-ЛНП, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ХС-ЛВП, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ТГ, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ГПН, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]
rs11720524 гена <i>SCN5A</i>	GG	130,33 [122,83; 146,25]	87,00 [76,33; 96,25]	72,00 [63,00; 81,50]	26,52 [23,75; 30,19]	94,00 [87,00; 99,90]	0,93 [0,89; 0,96]	5,39 [5,04; 6,14]	3,58 [3,15; 3,98]	1,26 [1,06; 1,47]	1,28 [0,91; 1,99]	5,71 [5,10; 6,10]
p		p = 0,751	p = 0,985	p = 0,390	p = 0,464	p = 0,398	p = 0,990	p = 0,344	p = 0,116	p = 0,209	p = 0,465	p = 0,799
rs11756438 гена <i>CEP85L</i>	CC	130,50 [119,75; 146,83]	86,00 [77,50; 94,83]	72,00 [65,00; 78,67]	26,15 [23,47; 29,07]	91,80 [84,80; 100,45]	0,92 [0,87; 0,96]	5,31 [4,51; 6,01]	3,34 [2,70; 3,83]	1,29 [1,08; 1,50]	1,22 [0,81; 1,77]	5,70 [5,21; 6,04]
	CA	131,67 [121,00; 147,50]	86,33 [78,00; 95,00]	71,33 [63,00; 79,33]	26,09 [23,26; 28,63]	91,40 [84,20; 98,50]	0,92 [0,87; 0,97]	5,49 [4,77; 6,27]	3,48 [2,89; 4,05]	1,37 [1,16; 1,65]	1,24 [0,88; 1,74]	5,65 [5,30; 6,09]
	AA	132,33 [121,00; 146,42]	86,33 [78,58; 96,00]	71,00 [64,83; 79,00]	26,09 [23,67; 29,48]	92,70 [85,50; 100,00]	0,93 [0,89; 0,97]	5,37 [4,67; 6,07]	3,31 [2,76; 4,01]	1,37 [1,13; 1,60]	1,19 [0,85; 1,65]	5,59 [5,20; 6,00]
p		p = 0,800	p = 0,793	p = 0,831	p = 0,720	p = 0,543	p = 0,607	p = 0,070	p = 0,250	p = 0,102	p = 0,734	p = 0,527
rs12576239 гена <i>KCNQ1</i>	CC	132,33 [121,00; 147,33]	86,33 [78,00; 95,50]	71,33 [64,00; 79,00]	26,22 [23,72; 29,10]	92,10 [86,00; 99,30]	0,93 [0,88; 0,97]	5,42 [4,59; 6,14]	3,41 [2,78; 4,01]	1,34 [1,11; 1,57]	1,22 [0,85; 1,75]	5,66 [5,26; 6,04]

ОНП	Генотип	САД, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	ДАД, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	ЧСС, ударов в минуту Ме [25 %; 75 %]	ИМТ, кг/м ² Ме [25 %; 75 %]	ОТ, см Ме [25 %; 75 %]	ОТ/ОБ Ме [25 %; 75 %]	ОХС, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ХС-ЛНП, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ХС-ЛВП, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ТГ, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ГПН, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]
rs12576239 гена <i>KCNQ1</i>	СТ	131,00 [122,00; 146,00]	86,42 [79,50; 95,00]	72,00 [61,17; 81,00]	25,86 [23,29; 28,94]	91,05 [82,85; 100,25]	0,91 [0,86; 0,96]	5,42 [4,90; 6,26]	3,44 [2,94; 4,08]	1,37 [1,18; 1,68]	1,20 [0,84; 1,56]	5,59 [5,22; 6,00]
	ТТ	121,25 [119,00; 148,92]	81,25 [74,62; 93,92]	68,00 [63,75; 77,00]	23,67 [21,72; 27,83]	84,10 [79,55; 97,25]	0,90 [0,86; 0,94]	5,07 [4,46; 5,61]	3,32 [2,14; 3,67]	1,17 [1,05; 1,53]	1,18 [0,91; 1,69]	5,55 [5,35; 5,85]
p		p = 0,177	p = 0,584	p = 0,564	p = 0,448	p = 0,570	p = 0,177	p = 0,267	p = 0,916	p = 0,134	p = 0,794	p = 0,455
rs12143842 гена <i>NOS1AP</i>	СС	132,00 [121,42; 148,17]	86,33 [77,83; 95,42]	70,67 [63,33; 78,00]	25,86 [23,14; 28,64]	92,00 [84,20; 98,55]	0,93 [0,88; 0,97]	5,39 [4,80; 6,23]	3,47 [2,85; 4,04]	1,34 [1,12; 1,62]	1,20 [0,87; 1,69]	5,61 [5,26; 6,05]
	СТ	131,33 [120,00; 146,08]	87,00 [78,00; 95,00]	73,00 [65,00; 81,00]	26,35 [23,99; 29,42]	91,45 [85,87; 100,42]	0,92 [0,88; 0,96]	5,38 [4,57; 5,99]	3,32 [2,70; 3,86]	1,34 [1,13; 1,65]	1,21 [0,83; 1,74]	5,61 [5,26; 6,00]
	ТТ	128,50 [119,62; 145,42]	84,42 [78,00; 92,50]	71,17 [62,00; 79,67]	26,21 [23,73; 29,12]	92,75 [83,00; 100,00]	0,92 [0,86; 0,99]	5,55 [4,57; 6,46]	3,55 [2,70; 4,39]	1,33 [1,14; 1,50]	1,21 [0,80; 1,96]	5,70 [5,20; 6,23]
p		p = 0,733	p = 0,562	p = 0,280	p = 0,505	p = 0,903	p = 0,872	p = 0,739	p = 0,152	p = 0,931	p = 0,983	p = 0,999

ОНП	Генотип	САД, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	ДАД, мм рт.ст. Ме [25 %; 75 %]	ЧСС, ударов в минуту Ме [25 %; 75 %]	ИМТ, кг/м ² Ме [25 %; 75 %]	ОТ, см Ме [25 %; 75 %]	ОТ/ОБ Ме [25 %; 75 %]	ОХС, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ХС-ЛНП, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ХС-ЛВП, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ТГ, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]	ГПН, ммоль/л Ме [25 %; 75 %]
rs4657139 гена <i>NOS1AP</i>	AA	132,00 [122,50; 147,00]	86,00 [78,50; 95,50]	71,00 [63,00; 78,00]	25,86 [23,41; 28,51]	91,10 [84,30; 98,00]	0,92 [0,88; 0,96]	5,37 [4,77; 6,29]	3,47 [2,85; 4,07]	1,34 [1,13; 1,60]	1,19 [0,82; 1,69]	5,63 [5,30; 6,03]
	AT	131,00 [117,83; 146,62]	86,75 [77,54; 95,00]	71,50 [65,00; 81,00]	26,19 [23,73; 29,17]	92,20 [82,00; 100,27]	0,93 [0,88; 0,97]	5,43 [4,64; 6,06]	3,37 [2,79; 3,89]	1,37 [1,14; 1,65]	1,25 [0,91; 1,62]	5,61 [5,21; 6,00]
	TT	132,75 [122,92; 149,62]	86,67 [80,00; 95,00]	72,33 [62,92; 81,75]	26,21 [23,73; 29,42]	90,80 [83,15; 100,17]	0,91 [0,86; 0,97]	5,50 [4,46; 6,39]	3,55 [2,71; 4,16]	1,33 [1,12; 1,52]	1,19 [0,79; 1,88]	5,60 [5,11; 6,03]
p		p = 0,740	p = 0,861	p = 0,646	p = 0,622	p = 0,847	p = 0,113	p = 0,595	p = 0,319	p = 0,731	p = 0,596	p = 0,874

3.2 Частоты генотипов и аллелей известных полиморфизмов в группах исследования

Частоты генотипов rs1805124, rs11720524 гена *SCN5A*, rs11756438 гена *CEP85L*, rs12576239 гена *KCNQ1*, rs12143842 и rs4657139 гена *NOS1AP* находятся в равновесии Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,035; 1,507; 1,004; 0,006; 0,394; 0,756$) (таблица 5).

Таблица 5 – Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфных вариантов в исследуемых группах

Ген	ОНП	Генотип /аллель	1 группа (QT короткий)		2 группа (QT средний)		3 группа (QT длинный)	
			n	%	n	%	n	%
<i>SCN5A</i>	rs1805124	AA	105	59	91	52,6	96	56,5
		AG	62	34,8	73	42,2	60	35,3
		GG	11	6,2	9	5,2	14	8,2
		A	272	76,4	255	73,7	252	74,12
		G	84	23,6	91	26,3	88	25,88
	rs11720524	CC	73	41	85	49,7	75	43,4
		CG	88	49,4	60	35,1	74	42,8
		GG	17	9,6	26	15,2	24	13,9
		C	234	65,73	230	67,25	224	64,74
		G	122	34,27	112	32,75	122	35,26
<i>CEP85L</i>	rs11756438	CC	55	31,1	42	24,1	43	25
		CA	84	47,5	77	44,3	89	51,7
		AA	38	21,5	55	31,6	40	23,3
		C	194	54,8	161	46,26	175	50,87

Ген	ОНП	Генотип /аллель	1 группа (QT короткий)		2 группа (QT средний)		3 группа (QT длинный)	
			n	%	n	%	n	%
<i>CEP85L</i>	rs11756438	A	160	45,2	187	53,74	169	49,13
<i>KCNQ1</i>	rs12576239	CC	126	70	121	68,8	119	68
		CT	48	26,7	53	30,1	49	28
		TT	6	3,3	2	1,1	7	4
		C	300	83,33	295	83,81	287	0,82
		T	60	16,67	57	16,19	63	0,18
<i>NOS1AP</i>	rs12143842	CC	113	62,1	106	60,2	88	50,9
		CT	58	31,9	62	35,2	70	40,5
		TT	11	6,0	8	4,5	15	8,7
		C	284	78,02	274	77,84	246	71,11
		T	80	21,98	78	22,16	100	28,9
	rs4657139	AA	77	44,4	75	43,6	64	37,9
		AT	75	43,1	82	47,7	71	42
		TT	22	12,6	15	8,7	34	20,1
		A	229	65,8	232	67,44	199	58,88
		T	119	34,2	112	32,56	139	41,12

Выявлены статистически значимые различия по частотам генотипов rs11720524 гена *SCN5A* при использовании модели CG vs CC + GG (таблица 6). Для носителей генотипов CC и GG характерны большие значения интервала QT, по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа CG ($p = 0,025$).

Таблица 6 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs 11720524 гена *SCN5A* в исследуемых группах

Генотип/ аллель	Группы					
	1 группа (QT короткий)		2 группа (QT средний)		3 группа (QT длинный)	
	n	%	n	%	n	%
CG	88	49,4	60	35,1	74	42,8
CC+GG	90	50,6	111	64,9	99	57,2
C	234	65,73	230	67,25	224	64,74
G	122	34,27	112	32,75	122	35,26

При разделении групп по возрасту (до 50 лет, 50 лет и старше) различия сохраняются у мужчин в возрасте до 50 лет (ОШ = 1,858; 95 % ДИ 1,117–3,089; $p = 0,016$), частота гетерозиготного генотипа CG в группе короткого интервала QT составила 55,9 %, в то время как в группах со средним и длинным интервалом QT – 40,6 %. По частотам аллелей не выявлено статистически значимых различий между группами (таблица 7).

Таблица 7 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs 11720524 гена *SCN5A* в зависимости от возраста

Возрастная группа	Генотип/аллель	QT короткий		QT средний и длинный		p
		n	%	n	%	
до 50 лет	CG	52	55,9	71	40,6	p = 0,016 (ОШ = 1,858; 95 % ДИ 1,117– 3,089)
	CC+GG	41	44,1	104	59,4	
	C	116	62,37	223	63,71	p = 0,758

Возрастная группа	Генотип/аллель	QT короткий		QT средний и длинный		p
		n	%	n	%	
до 50 лет	G	70	37,63	127	36,29	p = 0,758
50 лет и старше	CG	36	42,4	63	37,3	p = 0,496
	CC+GG	49	57,6	106	62,7	
	C	118	69,41	231	68,34	p = 0,806
	G	52	30,59	107	31,66	p = 0,806

По частотам генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs11756438 гена *CEP85L* также обнаружены статистически значимые различия между группами с коротким интервалом QT и средним интервалом QT. Гомозиготный генотип AA полиморфизма rs11756438 гена *CEP85L* в модели AA vs CA+CC в группе мужчин с коротким интервалом QT встречался достоверно реже, по сравнению с группой со средним интервалом QT, у 21,5 % и 31,6 % соответственно (ОШ = 0,59; 95 % ДИ 0,366–0,956; p = 0,031) (таблица 8). Аллель A в 0,71 раз реже встречался в группе с коротким интервалом QT (ОШ = 0,71; 95 % ДИ 0,528–0,956; p = 0,024), что говорит об условно протективном эффекте аллеля A и генотипа AA rs11756438 гена *CEP85L* в отношении укорочения интервала QT.

Таблица 8 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs11756438 гена *CEP85L* в исследуемых группах

Генотип/аллель	1 группа (QT короткий)		2 группа (QT средний)		P
	n	%	n	%	
AA	38	21,5	55	31,6	p = 0,031 (ОШ = 0,590; 95 % ДИ 0,366–0,956)
CA+CC	139	78,5	119	68,4	

Генотип/аллель	1 группа (QT короткий)		2 группа (QT средний)		P
	n	%	n	%	
C	194	45,2	161	53,74	p = 0,024 (ОШ = 1,408; 95 % ДИ 1,046–1,895)
A	160	54,8	187	46,26	p = 0,024 (ОШ = 0,710; 95 % ДИ 0,528–0,956)

При исследовании полиморфизма rs12143842 гена *NOS1AP* выявлены статистически значимые различия по частотам генотипов и аллелей в модели CC vs CT+TT & длинный QT vs короткий + средний QT, где в группе с коротким и средним интервалом QT у 61,2 % мужчин определялся гомозиготный генотип CC (ОШ = 0,657; 95 % ДИ 0,456–0,948; p = 0,024) (таблица 9).

Таблица 9 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs12143842 гена *NOS1AP* в исследуемых группах

Генотип/аллель	QT короткий и средний		QT длинный		p
	n	%	n	%	
CC	219	61,2	88	50,9	p = 0,024 (ОШ = 0,657; 95 % ДИ 0,456–0,948)
CT+TT	139	38,8	85	49,1	
C	558	77,93	246	71,1	p = 0,015 (ОШ = 0,697; 95 % ДИ 0,520–0,933)
T	158	22,07	100	28,9	p = 0,015 (ОШ = 1,436; 95 % ДИ 1,072–1,922)

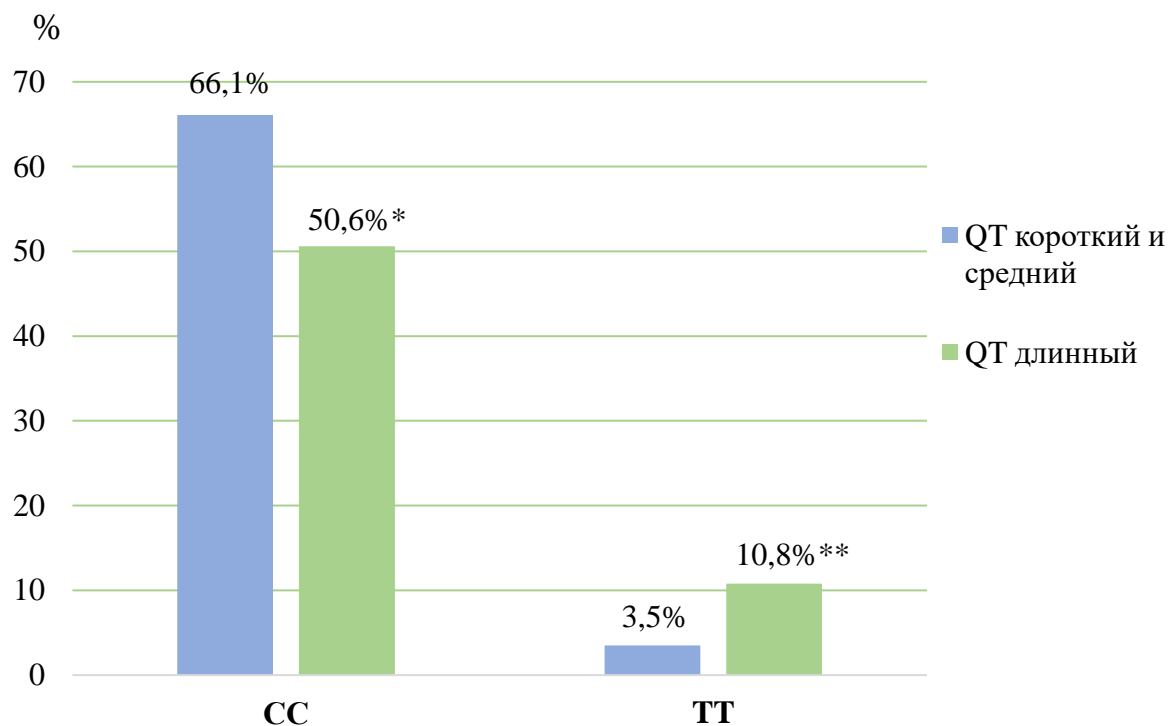
Статистическая значимость различий сохраняется при разделении групп по возрасту у лиц 50 лет и старше (ОШ = 0,526; 95 % ДИ 0,308–0,897; $p = 0,018$) (таблица 10), в то время как гомозиготный генотип ТТ преобладал в группе с длинным интервалом QT, в 10,8 % случаев (ТТ vs СТ + СС & длинный QT vs короткий + средний QT; ОШ = 3,345; 95 % ДИ 1,149–9,739; $p = 0,02$) (таблица 11) (рисунок 7). Аллель Т в представленной выше модели в 1,87 раз чаще встречался в группе мужчин с длинным интервалом QT (ОШ = 1,872; 95 % ДИ 1,220–2,874; $p = 0,004$) (таблица 11).

Таблица 10 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs12143842 гена *NOS1AP* в группах мужчин в возрасте 50 лет и старше в модели СС vs СТ+ТТ и QT короткий и средний vs QT длинный

Генотип/аллель	QT короткий и средний		QT длинный		p
	n	%	n	%	
СС	113	66,1	42	50,6	p = 0,018 (ОШ = 0,526; 95 % ДИ 0,308–0,897)
СТ+ТТ	58	33,9	41	49,4	
С	278	81,29	116	69,88	p = 0,004 (ОШ = 0,534; 95 % ДИ 0,348–0,820)
Т	64	18,71	50	30,12	

Таблица 11 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs12143842 гена *NOS1AP* в группах мужчин в возрасте 50 лет и старше в модели ТТ vs СС+СТ и QT короткий и средний vs QT длинный

Генотип/аллель	QT короткий и средний		QT длинный		p
	n	%	n	%	
ТТ	6	3,5	9	10,8	p = 0,02 (ОШ = 3,345; 95 % ДИ 1,149–9,739)
СС+СТ	165	96,5	74	89,2	
С	278	81,29	116	69,88	p = 0,004 (ОШ = 0,534; 95 % ДИ 0,348–0,820)
Т	64	18,71	50	30,12	p = 0,004 (ОШ = 1,872; 95 % ДИ 1,220–2,874)



Примечание: * – CC vs CT + TT: ОШ = 0,526; 95 % ДИ 0,308–0,897; $p = 0,018$;
 ** – TT vs CT + CC: ОШ = 3,345; 95 % ДИ 1,149–9,739; $p = 0,02$.

Рисунок 7 – Частоты генотипов ОНП rs12143842 гена *NOS1AP* у мужчин в возрасте 50 лет и старше

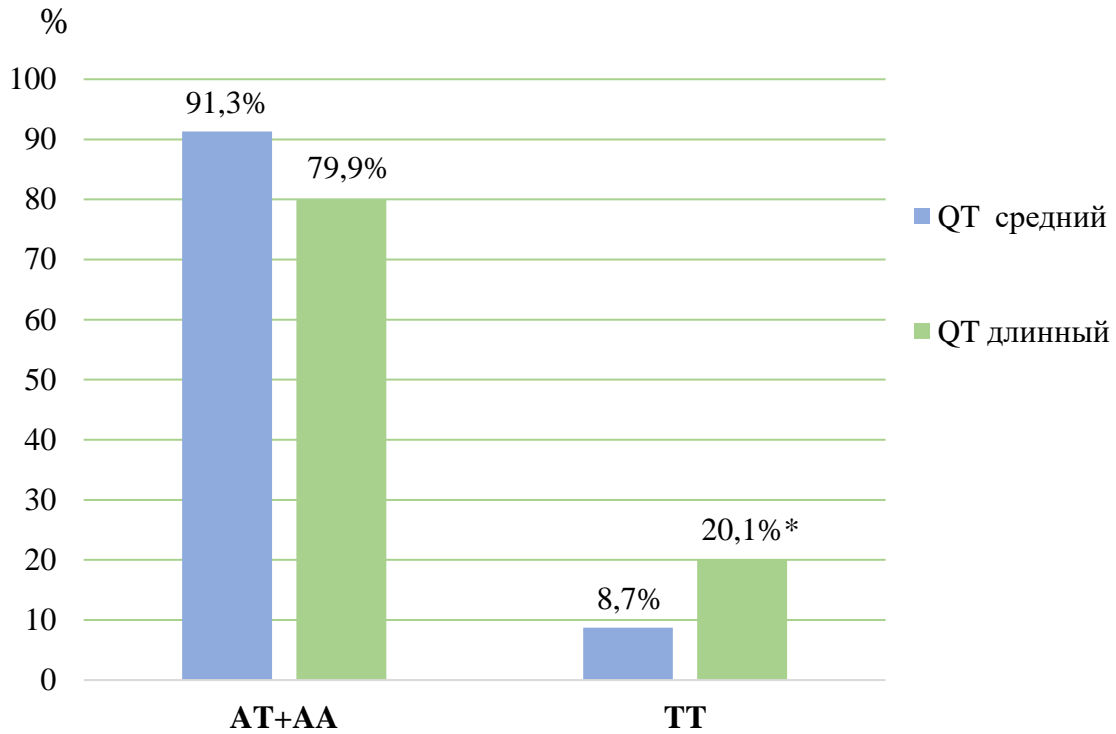
Также получены статистически значимые различия между группами по частотам генотипов и аллелей ОНП rs4657139 гена *NOS1AP*.

Гомозиготный генотип TT rs4657139 встречался чаще в группе длинного интервала QT, в 20,1 % случаев, в то время как в группах короткого и среднего QT преобладали генотипы AA и AT ($p = 0,041$) (таблица 5). Значимые различия наблюдались и при сравнении частот генотипов и аллелей в модели TT vs AA + AT & QT средний vs QT длинный, где большая часть мужчин с длинным интервалом QT являлись носителями аллеля T (ОШ = 1,447; 95 % ДИ 1,058–1,978; $p = 0,02$) и

генотипа ТТ (ОШ = 2,636; 95 % ДИ 1,377–5,048; $p = 0,003$) (таблица 12) (рисунок 8).

Таблица 12 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs4657139 гена *NOS1AP* в модели ТТ vs АА + АТ & QT средний vs QT длинный

Генотип/аллель	QT средний		QT длинный		p
	n	%	n	%	
ТТ	15	8,7	34	20,1	p = 0,003 (ОШ = 2,636; 95 % ДИ 1,377–5,048)
АТ+АА	157	91,3	135	79,9	
А	232	67,44	199	58,88	p = 0,02 (ОШ = 0,691; 95 % ДИ 0,506–0,945)
Т	112	32,56	139	41,12	p = 0,02 (ОШ = 1,447; 95 % ДИ 1,058–1,978)



Примечание: * – TT vs AA + AT: ОШ = 2,636; 95 % ДИ 1,377–5,048;
 $p = 0,003$

Рисунок 8 – Частоты генотипов ОНП rs4657139 гена *NOS1AP* в исследуемых группах

Стоит заметить, что у мужчин 50 лет и старше генотип TT был связан с увеличением риска попадания в группу длинного интервала QT в 6,48 раз ($p = 0,001$) (таблица 13).

Таблица 13 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs4657139 гена *NOS1AP* в группах мужчин в возрасте 50 лет и старше в модели TT vs AA + AT & QT средний vs QT длинный

Генотип/аллель	QT средний		QT длинный		p
	n	%	n	%	
TT	3	3,5	15	19,0	p = 0,001 (ОШ = 6,484; 95 % ДИ 1,800–23,363)
AT+AA	83	96,5	64	81,0	
A	119	69,19	95	60,13	p = 0,085
T	53	30,81	63	39,87	p = 0,085

Не обнаружено статистически значимых различий между группами по частотам генотипов и аллелей ОНП rs1805124 гена *SCN5A* ($p = 0,48$), rs12576239 гена *KCNQ1* ($p = 0,52$), в том числе при разделении по возрасту (до 50 лет, 50 лет и старше) ($p > 0,05$) (таблица 5).

3.3 Логистический регрессионный анализ укорочения интервала QT с включением в модель связанного rs11720524 гена *SCN5A*

Однонуклеотидный полиморфизм rs11720524 гена *SCN5A* был включен в логистический регрессионный анализ, согласно которому в возрастной группе мужчин младше 50 лет носители генотипа CG имели больший относительный риск укорочения интервала QT в 1,858 раз, по сравнению с носителями генотипов CC и GG (ОШ = 1,858; 95 % ДИ 1,117–3,089; $p = 0,017$). Зависимая переменная – группа QT. Процент правильных предсказаний 65,3 %.

Следующим шагом был выполнен корреляционный анализ дополнительных независимых переменных для обнаружения мультиколлинеарности и последующего регрессионного анализа, согласно которому выявлены значительные корреляционные связи между САД и ДАД, ОХС и ХС-ЛНП, ИМТ и ОТ, ОТ/ОБ ($p < 0,01$), в связи с чем данные показатели не рассматривались в одной

модели регрессионного анализа. Для построения логистических регрессионных моделей использовался пошаговый алгоритм исключения Вальда (таблица 14).

Таблица 14 – Логистический регрессионный анализ укорочения интервала QTc включением в модель связанного с rs11720524 гена SCN5A

Переменные		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5	Модель 6	Модель 7
ОШ (95 % ДИ)	Генотип CG rs11720524	2,128 (1,222–3,706) p = 0,008	2,122 (1,220–3,692) p = 0,008	2,123 (1,220–3,692) p = 0,008	2,119 (1,219–3,684) p = 0,008	2,134 (1,229–3,707) p = 0,007	2,114 (1,219–3,665) p = 0,008	2,078 (1,202–3,591) p = 0,009
	ИМТ	0,920 (0,845–1,002) p = 0,056	0,922 (0,848–1,002) p = 0,056	0,923 (0,849–1,003) p = 0,060	0,935 (0,866–1,009) p = 0,083	0,941 (0,873–1,014) p = 0,109	0,945 (0,878–1,017) p = 0,131	—
	САД	0,972 (0,950–0,994) p = 0,014	0,972 (0,951–0,994) p = 0,013	0,972 (0,951–0,994) p = 0,013	0,970 (0,949–0,992) p = 0,007	0,972 (0,951–0,993) p = 0,009	0,975 (0,955–0,995) p = 0,014	0,969 (0,950–0,988) p = 0,002
	ЧСС	0,952 (0,925–0,979) p = 0,001	0,952 (0,926–0,979) p = 0,001	0,951 (0,925–0,978) p < 0,001	0,952 (0,926–0,979) p = 0,001	0,951 (0,925–0,978) p < 0,001	0,951 (0,925–0,978) p < 0,001	0,950 (0,924–0,976) p < 0,001
	ОХС	1,170 (0,840–1,631) p = 0,352	1,186 (0,888–1,584) p = 0,248	1,189 (0,891–1,589) p = 0,240	1,156 (0,873–1,531) p = 0,312	1,157 (0,874–1,530) p = 0,308	—	—
	ХС-ЛВП	0,759 (0,300–1,922) p = 0,561	0,737 (0,314–1,728) p = 0,482	0,715 (0,308–1,663) p = 0,437	—	—	—	—
	ТГ	1,033 (0,695–1,534)	—	—	—	—	—	—

Переменные		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5	Модель 6	Модель 7
ОШ (95 % ДИ)	ТГ	p = 0,873	—	—	—	—	—	—
	ГПН	1,241 (0,747–2,063) p = 0,404	1,244 (0,748–2,067) p = 0,400	1,237 (0,746–2,051) p = 0,410	1,247 (0,752–2,066) p = 0,392	—	—	—
	Курение	0,863 (0,490–1,520) p = 0,610	0,868 (0,495–1,522) p = 0,621	—	—	—	—	—

В качестве независимых переменных были включены ИМТ, САД, ЧСС, ОХС, ХС-ЛВП, ТГ, ГПН и категориальная переменная – наличие курения. Последовательное исключение переменных ТГ, курения, ХС-ЛВП, ГПН, ОХС, ИМТ не повлияло на значимость влияния генотипа CG rs11720524 гена *SCN5A* на длину интервала QT у мужчин соответствующей возрастной группы (ОШ = 2,078; 95 % ДИ 1,202–3,591; $p = 0,009$), уменьшая долю дисперсии зависимой переменной с 0,191 до 0,168 и сохраняя общий процент правильных предсказаний на уровне 69,4–71,7 %.

В представленных моделях отмечено значимое влияние на зависимую переменную САД и ЧСС ($p < 0,05$) (рисунок 9).

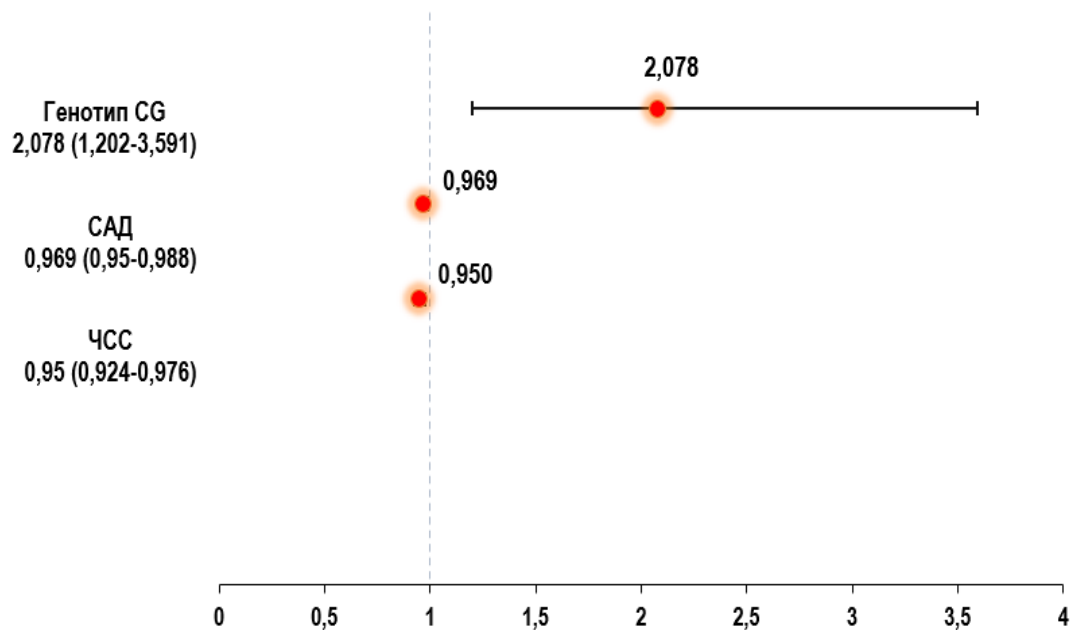


Рисунок 9 – Регрессионная модель относительного риска наличия короткого интервала QT (генотип CG rs11720524 с ЧСС и САД)

3.4 Логистический регрессионный анализ укорочения интервала QT с включением в модель rs11756438 гена CEP85L

Носители генотипа AA однонуклеотидного полиморфизма rs11756438 гена *CEP85L* при проведении логистического регрессионного анализа (зависимая переменная – группа QT), напротив, имели меньший риск попадания в группу с коротким интервалом QT в 0,59 раз, по сравнению с носителями генотипов CC и CA (ОШ = 0,591; 95 % ДИ 0,366–0,956; $p = 0,032$), однако, общий процент правильных предсказаний составил лишь 55,3 %.

Последовательное исключение переменных ОХС, ХС-ЛВП, ТГ и курения значимо не повлияло на уровень значимости генотипа AA rs11756438 гена *CEP85L* (ОШ = 0,588; 95 % ДИ 0,353–0,979; $p = 0,041$), ИМТ, ЧСС, ГПН ($p < 0,05$) и не способствовало ухудшению модели, уменьшив долю дисперсии зависимой переменной с 0,172 до 0,169 (таблица 15) (рисунок 10). Процент правильных предсказаний в моделях варьировал от 64,3 % до 66,3 %.

Таблица 15 – Логистический регрессионный анализ укорочения интервала QT с включением в модель связанного с rs11756438 гена *CEP85L*

Переменные		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5
ОШ (95 % ДИ)	генотип AA rs11756438	0,589 (0,353–0,984) p = 0,043	0,590 (0,353–0,984) p = 0,043	0,589 (0,353–0,984) p = 0,043	0,590 (0,354–0,984) p = 0,043	0,588 (0,353–0,979) p = 0,041
	ИМТ	0,893 (0,830–0,961) p = 0,002	0,893 (0,830–0,960) p = 0,002	0,891 (0,831–0,956) p = 0,001	0,886 (0,828–0,949) p = 0,001	0,885 (0,827–0,947) p < 0,001
	САД	0,988 (0,975–1,001) p = 0,075	0,988 (0,975–1,001) p = 0,074	0,988 (0,976–1,001) p = 0,072	0,988 (0,976–1,001) p = 0,062	0,988 (0,976–1,001) p = 0,060
	ЧСС	0,954 (0,934–0,976) p < 0,001	0,954 (0,934–0,976) p < 0,001	0,954 (0,934–0,976) p < 0,001	0,954 (0,933–0,975) p < 0,001	0,955 (0,934–0,976) p < 0,001

Переменные		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5
ОШ (95 % ДИ)	ОХС	0,992 (0,770–1,277) p = 0,949	—	—	—	—
	ХС-ЛВП	1,080 (0,484–2,411) p = 0,850	1,069 (0,511–2,237) p = 0,859	—	—	—
	ТГ	0,930 (0,653–1,323) p = 0,685	0,924 (0,679–1,259) p = 0,618	0,918 (0,680–1,241) p = 0,579	—	—
	ГПН	1,463 (1,090–1,963) p = 0,011	1,462 (1,090–1,960) p = 0,011	1,462 (1,090–1,961) p = 0,011	1,435 (1,081–1,905) p = 0,013	1,426 (1,075–1,893) p = 0,014
	Курение	1,186 (0,744–1,892) p = 0,473	1,188 (0,746–1,891) p = 0,468	1,193 (0,751–1,895) p = 0,455	1,179 (0,744–1,868) p = 0,484	—

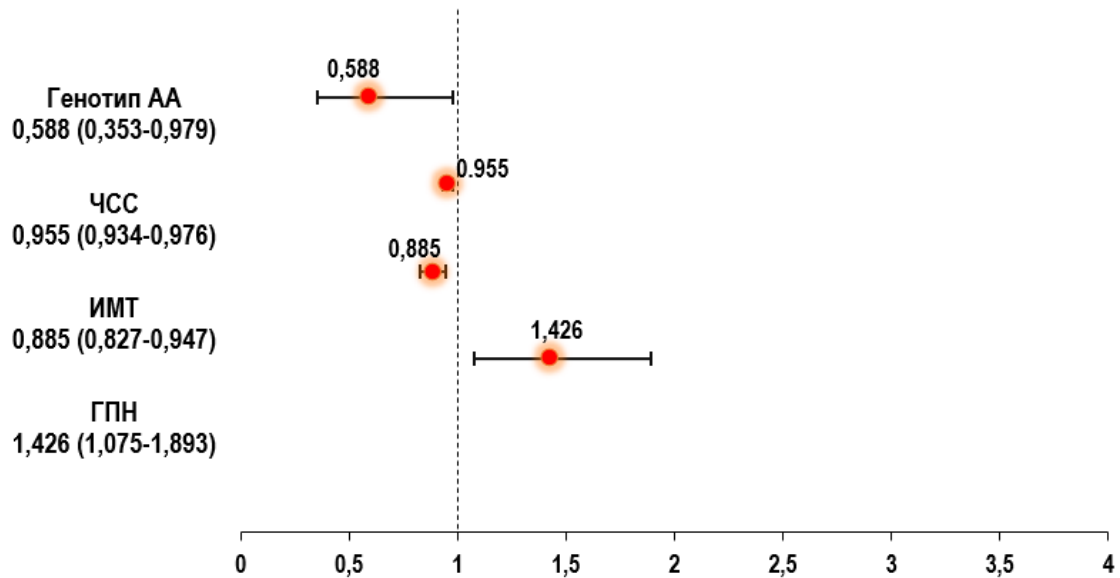


Рисунок 10 – Регрессионная модель относительного риска наличия короткого интервала QT (генотип AA rs11756438 с ЧСС, САД, ХС-ЛВП)

3.5 Логистический регрессионный анализ относительного риска удлинения интервала QT, связанного с ОНП гена NOS1AP

Однонуклеотидный вариант rs12143842 был включен в логистический регрессионный анализ, в ходе которого гомозиготный генотип ТТ в возрастной группе старше 50 лет был связан с увеличением шансов удлинения интервала QT в 4,036 раз, по сравнению с двумя другими генотипами (ОШ = 4,036; 95 % ДИ 1,354–12,028; $p = 0,012$). Зависимая переменная – группа QT. Процент правильных предсказаний составил 68,5 % (таблица 16).

Таблица 16 – Логистический регрессионный анализ относительного риска удлинения интервала QT, связанного с rs12143842 гена NOS1AP

Переменные		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5
ОШ (95 % ДИ)	генотип ТТ rs12143842	7,362 (2,154– 25,163) p = 0,01	7,233 (2,131– 24,550) p = 0,002	7,049 (2,088– 23,800) p = 0,002	7,119 (2,102– 24,102) p = 0,002	6,729 (2,008– 22,544) p = 0,002
	ИМТ	1,036 (0,954–1,125) p = 0,404	1,037 (0,956–1,126) p = 0,381	1,041 (0,960–1,129) p = 0,327	—	—
	САД	1,024 (1,011–1,037) p < 0,01	1,024 (1,011–1,037) p < 0,01	1,024 (1,011–1,037) p < 0,01	1,025 (1,012–1,038) p < 0,01	1,026 (1,014–1,039) p < 0,01
	ЧСС	1,052 (1,027–1,078) p < 0,01	1,053 (1,027–1,078) p < 0,01	1,054 (1,029–1,079) p < 0,01	1,055 (1,030–1,080) p < 0,01	1,053 (1,028–1,078) p < 0,01
	ОХС	0,7 (0,496–0,987) p = 0,042	0,717 (0,529–0,971) p = 0,031	0,734 (0,545–0,988) p = 0,042	0,762 (0,572–1,014) p = 0,063	0,781 (0,589–1,035) p = 0,085
	ХС-ЛВП	3,302 (1,223–8,911) p = 0,018	3,108 (1,264–7,644) p = 0,014	2,928 (1,210–7,085) p = 0,017	2,530 (1,105–5,792) p = 0,028	2,382 (1,049–5,410) p = 0,038

Переменные		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5
ОШ (95 % ДИ)	ТГ	1,089 (0,607–1,952) p = 0,776	—	—	—	—
	ГПН	1,091 (0,856–1,391) p = 0,482	1,098 (0,865–1,394) p = 0,444	—	—	—
	Курение	0,712 (0,373–1,360) p = 0,304	0,720 (0,379–1,369) p = 0,317	0,718 (0,379–1,362) p = 0,311	0,674 (0,360–1,262) p = 0,217	—

В модель 1 в качестве независимых переменных были включены ИМТ, САД, ЧСС, ОХС, ХС-ЛВП, ТГ, ГПН и курение (категориальный фактор). По данным логистического регрессионного анализа отношение шансов попадания в группу с длинным интервалом QT у мужчин с генотипом ТТ оставалось значимым (ОШ = 6,729; 95 % ДИ 2,008–22,544; p = 0,002), как и влияние ЧСС, САД, ХС-ЛВП (p < 0,05) (рисунок 11).

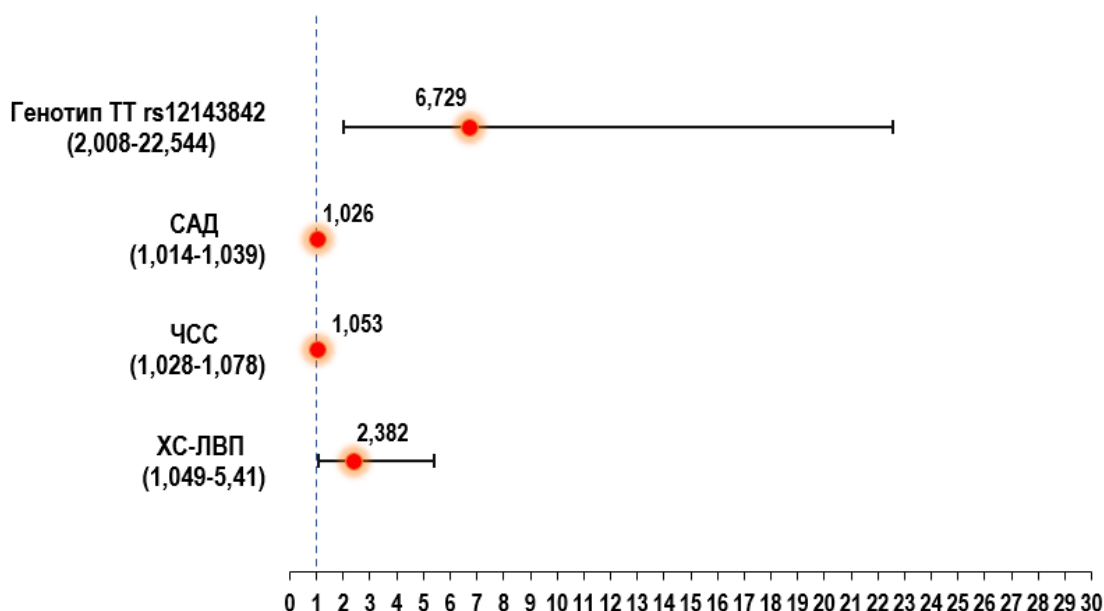


Рисунок 11 – Регрессионная модель относительного риска наличия удлиненного интервала QT (генотип ТТ rs12143842 с ЧСС, САД, ХС-ЛВП)

Последовательное исключение переменных ТГ, глюкозы, ИМТ и курения в моделях 2, 3, 4, 5 не отражалось на уровне значимости и не способствовало ухудшению модели, уменьшая долю дисперсии зависимой переменной с 0,275 до 0,261 и повышая общий процент правильных предсказаний с 73,8 % до 75 %. Дополнительно проанализировано и отмечено статистически значимое влияние показателей ДАД, ХС-ЛНП на зависимую переменную ($p < 0,05$).

Полиморфизм rs4657139 гена *NOS1AP* также был включен в логистический регрессионный анализ (зависимая переменная – группа QT), в ходе которого гомозиготный генотип ТТ оказывал значимое влияние на длину интервала QT (ОШ = 2,656; 95 % ДИ 1,328–5,312; $p = 0,006$). Процент правильных предсказаний составил 56,0 %.

В ходе построения моделей логистического регрессионного анализа включены независимые переменные возраст, ИМТ, САД, ЧСС, ОХС, ХС-ЛВП, ТГ, ГПН, курение (категориальный фактор), наличие которых не повлияло на значимость влияний генотипа ТТ rs4657139, уменьшая долю дисперсии зависимой переменной с 0,139 до 0,125 и сохраняя общий процент правильных предсказаний на уровне 62,9–64,1 %. (таблица 17) (рисунок 12).

Таблица 17 – Логистический регрессионный анализ относительного риска удлинения интервала QT, связанного с rs4657139 гена *NOS1AP*

Переменные		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5	Модель 6
ОШ (95 % ДИ)	генотип ТТ rs4657139	2,790 (1,343– 5,798) p = 0,006	2,788 (1,342– 5,796) p = 0,006	2,832 (1,367– 5,865) p = 0,005	2,809 (1,358– 5,811) p = 0,005	2,819 (1,365– 5,820) p = 0,005	2,709 (1,317– 5,572) p = 0,007
	Возраст	0,977 (0,956– 0,998) p = 0,031	0,977 (0,956– 0,998) p = 0,031	0,977 (0,956– 0,998) p = 0,030	0,977 (0,956– 0,998) p = 0,034	0,974 (0,954– 0,994) p = 0,010	0,976 (0,956– 0,995) p = 0,016

Переменные		Модель 1	Модель 2	Модель 3	Модель 4	Модель 5	Модель 6
ОШ (95 % ДИ)	ИМТ	0,981 (0,927– 1,039) p = 0,519	0,982 (0,927– 1,040) p = 0,530	0,980 (0,926– 1,037) p = 0,478	—	—	—
	САД	1,020 (1,008– 1,033) p = 0,001	1,021 (1,008– 1,033) p = 0,001	1,020 (1,008– 1,033) p = 0,001	1,019 (1,007– 1,031) p = 0,001	1,018 (1,007– 1,030) p = 0,002	1,019 (1,008– 1,031) p = 0,001
	ЧСС	1,027 (1,006– 1,047) p = 0,011	1,027 (1,007– 1,048) p = 0,008	1,028 (1,008– 1,048) p = 0,006	1,027 (1,007– 1,047) p = 0,008	1,025 (1,006– 1,045) p = 0,011	1,026 (1,007– 1,046) p = 0,007
	ОХС	0,873 (0,670– 1,137) p = 0,314	0,889 (0,708– 1,116) p = 0,310	0,890 (0,709– 1,118) p = 0,317	0,878 (0,701– 1,100) p = 0,257	—	—
	ХС-ЛВП	1,801 (0,891– 3,642) p = 0,101	1,728 (0,922– 3,237) p = 0,088	1,727 (0,922– 3,234) p = 0,088	1,862 (1,029– 3,371) p = 0,040	1,805 (1,001– 3,256) p = 0,050	1,713 (0,955– 3,071) p = 0,071
	ТГ	1,042 (0,763– 1,423) p = 0,796	—	—	—	—	—
	ГПН	1,299 (0,950– 1,777) p = 0,101	1,300 (0,950– 1,777) p = 0,101	1,297 (0,949– 1,773) p = 0,102	1,266 (0,934– 1,716) p = 0,129	1,235 (0,915– 1,667) p = 0,169	—
	Курение	1,091 (0,679– 1,753) p = 0,720	1,096 (0,683– 1,759) p = 0,703	—	—	—	—

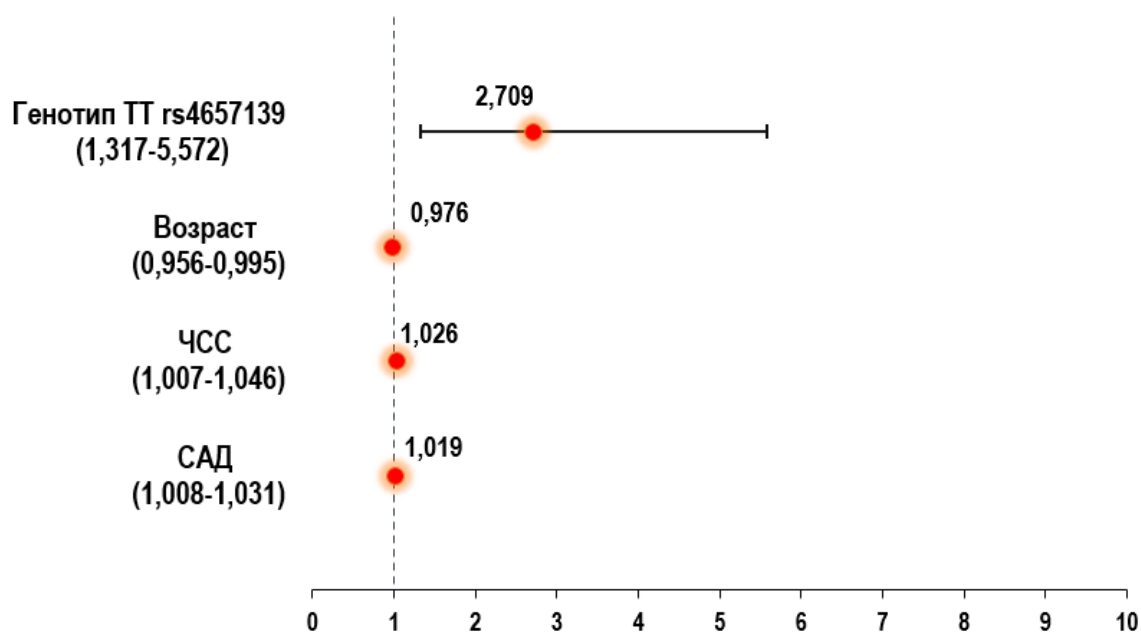


Рисунок 12 – Регрессионная модель относительного риска наличия удлиненного интервала QT (генотип ТТ rs4657139 с возрастом, ЧСС, САД)

В представленных моделях прослеживается дополнительное влияние возраста, САД, ЧСС ($p < 0,05$) на длину интервала QT.

3.6 Результаты секвенирования панели генов у мужчин с самым длинным интервалом QT

Проведен анализ секвенирования нового поколения в генах, ассоциированных с LQTS. Исключены варианты с высокой распространенностью в популяции (более 1%), замены с доброкачественным/вероятно доброкачественным влиянием на функцию белка по данным ClinVar или предиктивных программ, варианты с низким качеством прочтения.

Дальнейший анализ выявил 3 редких варианта в генах, ассоциированных с LQTS, которые могли стать причиной удлинения интервала QT. Два из них находятся в гене *KCNH2* и один – в гене *KCNQ1* (таблица 18).

Однако не удалось идентифицировать варианты в остальных вышеупомянутых генах, а именно в генах *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *CACNA1C*, *SCN4B*, *KCNJ5*, *ANK2*, *CAV3*, *SNTA1*, *AKAP9*, *CALM1* и *CALM2*, которые могли бы объяснить пограничное удлинение интервала QT.

Таблица 18 – Варианты, вероятно ассоциированные с длительностью интервала QT

ID	Ген	Статус варианта	Нуклеотидные замены	Замена АК	Экзон	Генотип	MAF (gnomAD)	dbSNP ID	ClinVar	HGMD	LOVD Database	Патогенность варианта согласно ACMG [183]
P30	<i>KCNQ1</i>	Известный	c.590 C > T	p.Pro197Leu	3	Гетерозиготный	2.09374e-05	rs200108320	U	NA	NA	PM1, PM2, PM5, PP2, PP3
P5	<i>KCNH2</i>	Известный	c.526 C > T	p.Arg176Trp	4	Гетерозиготный	2.88268e-04	rs36210422	CI	CM001198	<i>KCNH2_00132</i>	PR
P12	<i>KCNH2</i>	Новый	NM_000238.4:c.3007dup (3'rule)	p.Asp1003GlyfsX116	13	Гетерозиготный	NA	—	—	NA	—	PVS1, PM2, PP5
<p>Примечание: ID – номер образца; АК – аминокислота; MAF – частота минорного аллеля; U – вариант неопределенного значения; CI – конфликт интерпретаций; NA - недоступно; HGMD - база данных аннотированных ВНП, опубликованных в литературе; LOVD database - Лейденская открытая база данных вариаций; PR - ранее сообщалось, что связан с патологическим фенотипом и не был классифицирован в соответствии с рекомендациями ACMG [183]; PVS1, PM1,2,5, PP2,3,5 – критерии патогенности варианта согласно рекомендациям ACMG [183].</p>												

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжительность интервала QT зависит от многих факторов, в первую очередь сердечно-сосудистых факторов риска. Наличие морфофункциональных изменений, характерных для гипертонической болезни, увеличение ММЛЖ вследствие гипертрофии миокарда с сопутствующими изменениями трансмуральной дисперсии желудочковой реполяризации, а также дисбаланс вегетативной нервной системы у некоторых больных с АГ может являться причиной удлинения интервала QT и увеличения дисперсии QT, а также повышенного риска развития реципрокных желудочковых тахиаритмий [184; 185]. На сегодняшний день известно большое количество работ как зарубежных, так и отечественных авторов, посвященных изучению корреляционных связей между показателями АД, индексом ММЛЖ, другими эхокардиографическими параметрами (отношение E/A, время изоволюмического расслабления желудочков) и интервалом QT [118; 185; 186; 187]. В 2019 году в рамках популяционного исследования Sun G. et al., в котором приняли участие 10 553 человека в возрасте старше 35 лет, у лиц с АГ регистрировался более длинный интервал QTc по сравнению с лицами с нормальным уровнем АД ($p \leq 0,001$). САД и ДАД были независимо связаны с интервалом, ($\beta = 0,12$) и ($\beta = 0,16$) соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, в качестве категориальной переменной АГ была независимо связана с удлинением интервала QTc (ОШ = 1,71; $p < 0,001$). Указанные независимые ассоциации были обнаружены для обоих полов ($p < 0,001$) [188]. Peng S. et al. (2006) у 1 480 пациентов с АГ также определили значимую положительную корреляционную связь между интервалом QT и САД, ДАД [189]. Следует отметить, что во многих исследованиях большее внимание уделяют увеличению дисперсии интервала QT как маркеру ГЛЖ [186; 190; 191; 192]. У больных АГ с концентрической и эксцентрической ГЛЖ средние значения дисперсии скорректированного интервала QT значительно выше, чем у лиц с нормальной геометрией ЛЖ [193]. В 2003 г. опубликованы результаты исследования Никитина Ю. П. и соавторов, согласно которым обследованные

мужчины г. Новосибирска в возрасте 25–64 лет с АГ демонстрировали значимое увеличение ЧСС, (67 ± 10) против (63 ± 9), ($p < 0,01$), интервала QTc, (399 ± 23) против (390 ± 20), ($p < 0,01$), дисперсии интервала QTc и уменьшение показателя SDNN в сравнении с контрольной группой. Показана положительная корреляционная связь продолжительности интервала QTc и уровня АД [118; 194]. Пороговые прогностические индексы продолжительности, вариабельности интервала QT и RR, соответствующие значениям QTc и максимальному QTc ≥ 420 –440 мс, дисперсии фактического интервала QT и QTc ≥ 60 мс, SDNN ≤ 20 мс в 2–5 раз увеличивают риск сердечно-сосудистой смерти у данных лиц [88]. Значимое независимое влияние АГ на длительность интервала QT у мужчин г. Новосибирска, также удалось проследить в унивариантной и мультивариантной регрессионных линейных моделях, представленных Кузнецовым А. А. и соавторами [195]. В 2012 году Li X. et al. (2012) к факторам риска удлинения QTc отнесли лишь повышение ДАД [119]. Результаты нашего исследования согласуются с имеющимися данными, что подтверждает влияние гемодинамических показателей на продолжительность интервала QT у мужчин в сибирской популяции. В группе с длинным QT определены большие значения САД (136,33 [123,67; 159,33] мм рт.ст. против 127,66 [117,00; 139,17] и 131,33 [121,62; 146,12] мм рт.ст.; $p < 0,01$), ДАД (89,67 [81,00; 102,30] мм рт.ст. против 82,33 [75,75; 91,50] и 86,00 [78,50; 94,41] мм рт.ст.; $p < 0,01$) и ЧСС (76,00 [65,00; 84,00] ударов в минуту против 66,33 [60,00; 74,66]; $p < 0,01$, и 73,00 [65,00; 78,75] ударов в минуту; $p = 0,025$). Более того, в группе с длинным интервалом QT у 53,6 % мужчин уровень АД превышал 140/90 мм рт.ст.

Изучение клинико-anamнестических данных группы с АГ в исследовании случай-контроль, выполненном Akintunde A. A. et al. (2012) в Нигерии, позволило обнаружить у пациентов с недавно диагностированной АГ, наряду с удлинением интервала QT, более высокие показатели ОТ/ОБ, ИМТ, а также большую долю курящих лиц, чем в контрольной группе. Akintunde A. A. et al. отметили, что ожирение у данной категории лиц может в большей степени способствовать удлинению интервала QT, чем уровень САД и ДАД [196].

Известно, что ожирение является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а именно: ИБС, застойной сердечной недостаточности, инсульта и облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [197]. Так, в ходе исследования Arslan E. et al. (2010) выявлены статистически значимые различия между группами молодых мужчин 19–25 лет с ожирением (ИМТ $(36,2 \pm 2,2)$ кг/м²; ОТ $(114 \pm 8,1)$ см) и контрольной группой в отношении QTc, $(407,9 \pm 17,1)$ мс против $(397,7 \pm 14,0)$ мс соответственно; ($p < 0,001$), а также наблюдалась положительная корреляционная связь интервала QTc с ОТ ($r = 0,357$); ($p < 0,001$), ИМТ ($r = 0,424$); ($p < 0,001$) [198]. В 2019 году Kumar T. et al. получили подобные результаты в индийской популяции у лиц в возрасте 18–40 лет ($p < 0,001$) [199]. Ассоциация показателей ИМТ, ОТ как составляющих компонентов МС и интервала QTc продемонстрирована в работах Waheed S. et al. [99], Yazdanpanah M. H. et al. [100], Park B. et al. [102], Hussain G. et al. [200], Braschi A. et al. [201]. Кроме того, установлено, что снижение веса и уменьшение ИМТ у лиц, страдающих ожирением, благоприятно влияет на структурные, гемодинамические и электрокардиографические показатели [199; 202; 203], в т.ч. на интервал QTc [204]. Обратные результаты были получены Girola A. et al. (2001) в ходе сравнения исследуемых групп европейской популяции, где средние значения интервала QTc у лиц с ожирением, избыточной массой тела и у лиц с нормальным ИМТ значимо не различались, $(411,8 \pm 3,3)$, $(407,2 \pm 3,9)$ и $(410,3 \pm 3,9)$ мс соответственно, и не коррелировали с ИМТ [205]. Согласно результатам собственного исследования выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами, а именно между группами с коротким и средним интервалом QT, а также с коротким и длинным интервалом QT, в отношении показателей ИМТ $(25,24 [23,17; 28,33])$ против $26,45 [23,69; 29,26]$; $p < 0,01$ и $25,24 [23,17; 28,33]$ против $26,75 [23,71; 30,09]$; $p < 0,01$), ОТ/ОБ $(0,91 [0,86; 0,95])$ против $0,93 [0,89; 0,97]$; $p < 0,01$ и $0,91 [0,86; 0,95]$ против $0,93 [0,88; 0,98]$; $p < 0,01$), ОТ $(88,50 [83,00; 95,75])$ против $94,00 [86,90; 100,35]$; $p < 0,01$ и $88,50 [83,00; 95,75]$ против $94,00 [84,40; 101,80]$; $p < 0,01$), где большие значения отмечены в группах со средним и длинным интервалом QT. По данным литературы, преимущественно абдоминальный тип ожирения является

фактором, способствующим пролонгации интервала QT [103; 104], что соответствует полученным в настоящем исследовании результатам. В группе короткого интервала QT значительно реже QT превышала 94 см, в 28,6 % случаев, по сравнению с группами со средним и с длинным QT, в 50,3 % и в 51,4 % случаев соответственно. В 2005 году Benoit S. R. et al. по материалам NHANES (США) проанализировали вероятные факторы риска удлинения интервала QT (верхний 5-й перцентиль распределения QTс в популяции) у лиц старше 40 лет обоих полов. Анализируемыми переменными являлись возраст, раса/этническая принадлежность, уровень электролитов, ИМТ, факт применения препаратов, способствующих пролонгации интервала QT, наличие инсультов, заболеваний щитовидной железы, АГ в анамнезе. Хотя однофакторный анализ показал более высокий процент женщин с ожирением в группе удлиненного QTс, при многофакторном моделировании связи обнаружено не было, что позволило авторам предположить, что ожирение не является независимым фактором риска удлинения интервала QTс. В группе мужчин с длинным интервалом QT (270 человек) регистрировалось 2,7 % мужчин с дефицитом массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²), 24,2 % мужчин с ожирением 1 и 2 степени (30 кг/м² ≤ ИМТ < 40 кг/м²) и 0,3 % мужчин с ожирением 3 степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²), большие показатели отмечались в соответствующей группе женщин [11]. В нашей работе были получены частично схожие результаты, в группе длинного QT доля мужчин с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) составила 25,1 %, в группе среднего QT – 18 %, в группе короткого QT – 9,7 %, несмотря на другой дизайн исследования. Среди прочих факторов риска у мужчин, изучаемых Benoit S. R. et al., лишь возраст, гипокальциемия и наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы и инфаркта миокарда подтвердили свою ассоциацию с удлинением интервала QTс. Прием в течение последнего месяца препаратов, удлиняющих интервал QT, был связан с более чем с двукратным увеличением вероятности пролонгации интервала QTс как у мужчин, так и у женщин [11].

Инсулинорезистентность является следующим компонентом кардиометаболического синдрома. В качестве патогенетических механизмов

удлинения интервала QT при СД рассматривают автономную диабетическую нейропатию, симпатовагальный дисбаланс и усиление симпатической влияния [206; 207]. Гипергликемия потенциально может изменить процессы реполяризации кардиомиоцитов как у пациентов с СД, так и у здоровых лиц за счет образования конечных продуктов гликирования, эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса [105; 207]. В 1990-х годах также были представлены иные механизмы удлинения интервала QT, включая стимуляцию протеинкиназы C, последующее уменьшение синтеза и высвобождения оксида азота, что способствовало снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы [105]. В 2021 году Gallego M. et al. охарактеризовали изменения плотности деполяризирующих и реполяризирующих токов в результате нарушения работы ионных каналов и регуляторных белков у пациентов с СД, что негативно влияло на возбудимость, проводимость и сократительную функцию кардиомиоцитов [106]. В кросс-секционном исследовании Ninkovic V. M. et al. (2016) у пациентов с СД 2 типа сербской популяции распространенность пролонгации интервала QTc и дисперсии QTc составила 44,1 и 3,6 %. У 2 % пациентов длительность интервала QTc превышала 500 мс. Уровень гликированного гемоглобина, суточные колебания уровня глюкозы, средний уровень глюкозы в крови натощак, средний уровень постпрандиальной глюкозы и триглицеридов были значительно выше у пациентов с длительностью интервала QTc > 440 мс ($p < 0,05$). При многофакторном логистическом регрессионном анализе средний уровень глюкозы в крови являлся независимым предиктором удлинения интервала QTc (QTc > 440 мс: $\beta = 2,192$; $p < 0,001$; QTc \geq 500 мс: $\beta = 1,735$; $p < 0,001$). Независимым фактором риска удлинения дисперсии QTc была только ИБС ($\beta = 5,354$; $p < 0,001$) [105]. При оценке распространенности LQTS и его факторов риска в китайской популяции в представленной модели логистической регрессии СД, наряду с пожилым возрастом, абдоминальным ожирением, АГ, гипокалиемией и приемом лекарственных препаратов в течение последних двух недель, был независимо связан с повышенным риском удлинения интервала QTc ($p < 0,05$) [10]. В 2010 году в рамках Роттердамского исследования проанализирована связь между уровнем

глюкозы в сыворотке крови и интервалом QTc, где у пациентов с уровнем глюкозы натощак выше 6,0 ммоль/л регистрировалось увеличение QTc на 2,6 мс ($p < ,05$) [208]. Корреляция между гипергликемией и интервалом QT была также продемонстрирована в работах Li X. et al. (2012) [119], Lefrandt J. D. et al. (2000) [209], Brown D. W. et al. (2001) [210], Лаптева Д. Н. и соавторов [211]. Данные настоящего исследования противоречат вышеуказанным данным литературы, что, в первую очередь, обусловлено различными дизайнами, выборками и группами сравнения. Не удалось определить статистически значимых различий между группами по показателю ГПН (5,73 [5,31; 6,15] против 5,80 [5,42; 6,14] и 5,83 [5,31; 6,35] ммоль/л; $p > 0,05$). Однако стоит заметить, что больший процент лиц с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л отмечен в группе с длинным интервалом QT (6,7 % против 5,4 % и 3,4 %).

Кроме того, не обнаружено значимых различий по показателям липидного профиля как ОХС, ХС-ЛВП, ХС-ЛНП, в то время как в отношении уровня ТГ обнаружены значимые различия между группами с коротким и средним интервалом QT (1,13 [0,82; 1,54] против 1,27 [0,96; 1,76] ммоль/л; $p = 0,006$). В группах с длинным и средним QT у 30,3 % и 26,4 % мужчин уровень ТГ в сыворотке превышал 1,7 ммоль/л, а в группе с коротким интервалом QT – у 19,7 % ($p = 0,019$). В литературе встречаются неоднозначные данные об их влиянии на интервал QT. Так, в исследовании Grandinetti A. et al. (2010) связь низкого уровня ХС-ЛВП, высокого уровня ТГ с пролонгацией интервала QTc была опосредована ИМТ [207]. В исследовании Ma Q. et al., напротив, в ходе сравнения двух групп китайской популяции в возрасте 54 лет с интервалом QT ≤ 440 мс ($n = 7\ 666$) и > 440 мс ($n = 3\ 543$) у участников с удлинённым интервалом QT регистрировались не только более высокие показатели САД, ДАД, но и ОХС, ХС-ЛНП, ТГ ($p < 0,05$). В то же время среди участников с нормальным интервалом QT чаще встречались курильщики (38 % против 29 %; $p < 0,001$) и лица, злоупотребляющие алкоголем (25,8 % против 14,7 %; $p < 0,001$). Каждые последующие 10 лет риск удлинения интервала QTc увеличивался на 22,8 % (ОШ = 1,228; 95 % ДИ 1,168–1,290; $p < 0,001$). Интервал QTc > 440 мс был обнаружен у 29,3 % мужчин и 70,6 %

женщин. У мужчин с АГ и СД риск наличия QTc > 440 мс увеличился на 59,3 % (ОШ = 1,593; 95 % ДИ 1,391–1,824; $p < 0,001$). Абдоминальное ожирение, высокий уровень ТГ и низкий уровень калия также были в значительной степени связаны с пролонгацией интервала QTc и увеличивали риск его наличия на 15,6, 24,1 и 163,6 % соответственно (ОШ = 1,156; 95 % ДИ 1,010–1,324; $p = 0,035$; ОШ = 1,241; 95 % ДИ 1,104–1,395; $p < 0,001$; ОШ = 2,636; 95 % ДИ 1,806–3,846; $p < 0,001$) [10]. У пациентов с СД 2 типа и с длительностью интервала QTc > 440 мс Ninkovic V. M. et al. (2016) определили большие значения ТГ ($p < 0,05$), однако, статистически значимых различий в отношении ОХС выявлено не было [105], что удалось ранее обнаружить и в китайской популяции Li X. et al. (2012) [119]. Park B., Lee Y.-J. (2018) отметили положительную корреляцию интервала QTc с уровнем триглицеридов у лиц корейской популяции, однако, подобной связи не показано в отношении других изучаемых кардиометаболических факторов как ОХС и ХС-ЛВП. Более того, уровень триглицеридов в представленной модели множественной линейной регрессии являлся независимым фактором, связанным с интервалом QTc [102]. У мужчин сибирской популяции интервал QT в унивариантной регрессионной линейной модели также был связан с гипертриглицеридемией [195].

Влияние табакокурения на процессы реполяризации кардиомиоцитов активно обсуждается в настоящее время. Наиболее значимые изменения наблюдаются не столько в пролонгации интервала QTc, сколько в увеличении интервала Tpe и соотношений Tpe/QT, Tpe/QTc [144]. Выкуривание одной сигареты значительно увеличивает ЧСС, QTd и дисперсию QTc ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями до курения [212]. В нашем исследовании наблюдался незначительно больший процент курящих мужчин в группе с длинным QT, 48,0 %, в то время как в группе с коротким и средним интервалом QT – 45,9 % и 42,1 % соответственно ($p > 0,05$). Статистически значимых различий не удалось обнаружить и в исследованиях Ma Q. et al. [10], Li X. et al. (2012) [119].

Более того, в литературе имеются единичные упоминания о связи некоторых генотипов изучаемых однонуклеотидных полиморфных вариантов с факторами риска удлинения интервала QT. Так, носительство генотипа CC rs12576239 гена

KCNQ1 было ассоциировано с меньшим риском наличия АГ (ОШ = 0,62; 95 % ДИ 0,44–0,86; $p < 0,05$), по сравнению с генотипами СТ и ТТ у когорты пациентов с СД 2 типа китайской популяции [213]. В работе Chu A. Y. et al. (2010) ни один из вариантов гена *NOS1AP*, включая rs4657139, не был связан с СД 2 типа [214]. В ходе сравнения средних значений переменных у носителей различных генотипов в нашем исследовании, выполненном на популяционной выборке мужчин, не обнаружено значимых различий, что может быть обусловлено широким спектром причин (различный дизайн исследования, пол, расовая и этническая принадлежность). Эти результаты позволяют сделать вывод, что генотипы изучаемых ВНП являются независимыми факторами, влияющими на длительность интервала QT.

Ген *SCN5A*, расположенный в позиции 3p21-24, кодирует порообразующую α -субъединицу натриевого канала $Na_{v1.5}$ и играет важную роль в иницировании деполяризирующих токов натрия, влияя на длительность ПД кардиомиоцитов, возбудимость миокарда, что электрокардиографически проявляется изменениями дисперсии интервала QT. Известно, что мутации с усилением функции приводят к увеличению входящего тока натрия в кардиомиоцитах, удлинению интервала QT, являясь этиопатогенетическим звеном LQT3. Мутации с потерей функции *SCN5A* характеризуются обратными изменениями и развитием синдрома Бругада. В литературе вариант rs1805124 гена *SCN5A* рассматривают в качестве генетического предиктора идиопатических нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости [17; 18], идиопатического СССУ [15; 19], синдрома Бругада [15; 18], ФП [15; 18; 20; 21], ЖТ [22], LQTS [14; 15; 16], семейной дилатационной КМП [15] и ВСС [14; 23].

Так, в исследовании Gouas L. et al. (2005) минорный аллель G достоверно чаще встречался в группе с наиболее длинным интервалом QTc [16]. Однако в 2015 году Qureshi S. F. et al. в качестве аллеля и генотипа риска удлинения интервала QT представили генотип AA (ОШ = 2,43; 95 % ДИ 1,23–4,79; $p = 0,01$) и аллель A (ОШ = 2,3; 95 % ДИ 1,3–4,2; $p = 0,003$), предполагая этиологическую роль аллеля A в развитии LQTS [14]. Дополнительно, генотип AG полиморфизма

rs1805124 относят к генетическим предикторам идиопатических нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости [18]. В межэтническом исследовании rs1805124 гена *SCN5A* продемонстрировал себя в качестве нового, вероятного, популяционно-специфического сигнала, оказывающего влияние на длительность интервала QT у латиноамериканцев [47]. Некоторые популяционные исследования, включающие изучение данного полиморфизма гена *SCN5A*, показали обратные результаты. Marjamaa A. et al. [26] и Pfeufer A. et al. [27] признали взаимосвязь H558R с продолжительностью интервала QT недостаточно убедительной. Согласно базе данных ClinVar, данный вариант классифицируют как доброкачественный [22; 215]. В нашем исследовании при сравнении групп с разной длительностью интервала QT не обнаружено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A*.

Следующий полиморфизм rs11720524 (с.-52-562 C > G) гена *SCN5A* в 2010 году подтвердил связь с аритмической ВСС, где носительство аллеля С повышало риск ВСС в 1,3 раза (ОШ = 1,3; 95 % ДИ 1,12–1,51; $p = 0,0005$) вне зависимости от влияния сердечно-сосудистых факторов риска [28]. Подобные результаты получены в датском исследовании GEVAMI, в котором rs11720524 был связан с ВСС, ФЖ как следствием острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Аллель С rs11720524 присутствовал в 64 % случаев, а гомозиготный генотип СС был достоверно связан с развитием ФЖ (ОШ = 1,87; 95 % ДИ 1,12–3,12; $p = 0,017$). После учета клинических данных, таких как возраст, пол, семейный анамнез ВСС, употребление алкоголя, ФП, прием статинов, наличие стенокардии в анамнезе, локализация критического стеноза и проведение тромболизиса, генотип СС rs11720524 также повышал риск ФЖ в 1,9 раза в исследуемой группе (ОШ 1,9; 95 % ДИ 1,05–3,43; $p = 0,032$) [32]. Учитывая функцию гена *SCN5A* и его участие в регуляции работы натриевых каналов кардиомиоцитов, основной причиной развития желудочковых нарушений ритма и ВСС считали изменение длительности интервала QT, в частности его удлинение, что, вероятно, обосновано неравновесным сцеплением rs11720524 с другими функционально значимыми

ОНП в локусе *SCN5A* и *SCN10A*. Данное предположение не удалось подтвердить в исследовании Jabbari R. et al. [32]. В полученных нами результатах у носителей генотипов CC и GG rs11720524 регистрировались большие значения QT, по сравнению с носителями гетерозиготного генотипа CG. В группе мужчин младше 50 лет генотип CG в 1,858 раз повышал отношение шансов попадания в группу короткого интервала QT, в том числе при включении в модель дополнительных факторов, что показывает ассоциацию rs11720524 с длительностью интервала QT. В рассматриваемых моделях логистического регрессионного анализа отмечено статистически значимое влияние на интервал QT ЧСС и САД.

Ген *KCNQ1*, расположенный в локусе 11p15.5, кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала $K_{v7.1}$, функциональная активность которой проявляется совместно с β -субъединицами *KCNE1*, генерируя калиевый ток задержанного выпрямления. Мета-анализ данных трех полногеномных ассоциативных исследований (Framingham Heart Study, Rotterdam Study и Cardiovascular Health Study) определил два варианта гена *KCNQ1*, которые были связаны с продолжительностью интервала QT, одним из которых являлся rs12576239 (MAF = 0,13). Минорный аллель T ассоциировался с удлинением интервала QT на 0,12 SD или на 2,1 мс ($p = 2 \times 10^{-10}$) [33], что было продемонстрировано и в работе Noseworthy P. A. et al. (2011) [34]. Kolder I. C. R. M. et al. (2015) идентифицировали rs12576239 как независимый генетический модификатор тяжести LQTS у лиц европейской популяции с подтвержденной мутацией гена *KCNH2*, способствующий большему удлинению интервала QT (ОШ = 1,84; 95 % ДИ 1,31–2,60; $p = 5 \times 10^{-4}$) [35]. Стоит заметить, что в китайской, а также афро- и латиноамериканской популяции не удалось показать значимую связь rs12576239 с длительностью интервала QT [36; 47], что соответствует результатам нашего исследования.

В рамках исследования консорциума QTGEN одним из новых вариантов, влияющих на длину интервала QT, был представлен ОНП rs11756438 (C > A), расположенный на длинном плече 6 хромосомы (6q22.31), в интронной области гена *CER85L*, поблизости с генами *SCL35F1* и *PLN*. Минорный аллель A был связан

с более длинным интервалом QT на 0,09 SD, что соответствует 1,575 мс. Ген *CEP85L* кодирует центросомный белок, функция которого до сих пор остается неизвестной. Предполагается, что влияние rs11756438 на интервал QT обусловлено функцией близкорасположенного гена *PLN* (122 кб от ОНП), который кодирует белок фосфоламбан ингибитор Ca^{2+} -АТФазы сердечного саркоплазматического ретикулума, играя роль в передаче сигналов кальция в кардиомиоцитах. Сообщалось, что повышение активности фосфоламбана и нарушение кальциевой регуляции также наблюдается у лиц с КМП и ЖТ [33]. В мета-анализе PAGE отмечено значимое влияние 9 из 21 ОНП, включая rs11756438, на интервал QT в африканской популяции, в популяции американских индейцев, латиноамериканцев и азиатов [216], хотя в исследовании Avery C. L. et al. у лиц афро- и латиноамериканской популяции не показана связь rs11756438 с удлинением интервала QT [47]. Согласно нашим результатам, генотип AA rs11756438 гена *CEP85L* встречался в группе мужчин со средним интервалом QT чаще, чем в группе с коротким интервалом в модели AA vs CA + CC, у 31,6 % и 21,5 % соответственно, с отношением шансов попадания в группу среднего интервала QT равным 0,59. Аллель A в 0,71 раз реже встречался в группе с коротким интервалом QT (ОШ = 0,71; 95 % ДИ 0,528–0,956; $p = 0,024$), что позволяет говорить об условно протективном эффекте аллеля A и генотипа AA в отношении укорочения интервала QT, о котором ранее не упоминалось в литературе. Сходные результаты были получены и при проведении логистического регрессионного анализа, в представленных моделях которого удалось проследить статистически значимое влияние на продолжительность интервала QT ЧСС, ХС-ЛВП и ИМТ.

В результате проведения различных популяционных полногеномных ассоциативных исследований идентифицированы варианты гена *NOS1AP*, которые в значительной степени связаны с интервалом QT [217]. Ген *NOS1AP*, расположенный на длинном плече 1 хромосомы (1q23.3), кодирует цитозольный белок, который связывается с сигнальной молекулой, нейрональной синтазой оксида азота (nNos), и способствует взаимодействию nNOS с внутриклеточными эффекторами (белки-транспортеры, кальциевые каналы риаудиновых рецепторов

(RYR2) и т.п.). Ronchi C. et al. (2021) описали последствия ингибирования NOS1 и обосновали механизмы пролонгации ПД кардиомиоцитов. Основными патогенетическими звеньями пролонгации QT служит увеличение плотности внутреннего тока I_{CaL} и незначительное замедление активации I_{Ks} [218]. Известен ряд ОНП гена *NOS1AP*, связанных с LQTS и ВСС, включая rs10494366, rs12143842, rs10918594, rs4657139, rs16847548 и др. [9; 37; 38; 39; 219]

Одним из первых вариантов, который подтвердил свою ассоциацию с интервалом QT, был ОНП rs4657139 (A > T). В работе Crotti L. et al. (2009) у лиц афроамериканской популяции с LQT1 вариант rs4657139 гена *NOS1AP* был в значительной степени связан с риском ВСС ($p = 0,028$) и с клинической тяжестью LQTS. Носительство минорного аллеля повышало риск ВСС в 1,8 раза. Кроме того, аллель T ассоциировался с более высокими показателями QTc и $QTc > 492$ мс ($p = 0,03$) [38]. В исследовании Tomás M. et al. (2010) минорный аллель T способствовал удлинению интервала QTc на 7 мс ($p = 0,047$) [45]. Однако в 2019 году в шведской популяции были получены обратные результаты, rs4657139 не показал значимой связи с интервалом QT [39]. В нашем исследовании гомозиготный генотип TT rs4657139 достоверно чаще встречался в группе длинного интервала QT, у 20,1 % мужчин, а при рассмотрении модели TT vs AA + AT & QT средний vs QT длинный у лиц старше 50 лет генотип TT повышал риск попадания в группу длинного QT в 2,71 раз ($p = 0,007$), вне зависимости от влияния дополнительных факторов, что подтверждает ассоциацию ОНП с длиной интервала QT, что позволяет рассматривать генотип TT rs4657139 в качестве независимого предиктора удлинения интервала QT у мужчин, проживающих в г. Новосибирске. В моделях логистического регрессионного анализа отмечено дополнительное влияние возраста, САД, ЧСС ($p < 0,05$) на длительность интервала QT.

В 2008 году в Роттердамском популяционном проспективном исследовании наиболее сильную связь с интервалом QT у лиц 55 лет и старше показал вариант rs12143842 гена *NOS1AP* (C > T), минорный аллель которого увеличивал интервал QT на 4,4 мс ($p = 4,4 \times 10^{-28}$) [220]. Мета-анализ трех полногеномных

ассоциативных исследований Великобритании и Северной Америки определил 5 локусов, значимо связанных с интервалом QT ($p < 1 \times 10^{-6}$), и обосновал 0,82 % дисперсии интервала QT наличием наиболее связанного варианта гена *NOS1AP* rs12143842 ($p = 1,4 \times 10^{-83}$) [221], что не противоречит данным исследования QTGEN, где минорный аллель T являлся причиной удлинения интервала QT на 0,21 SD (3,675 мс) [33], данным мета-анализа Arking D. et al. (2014) [40], результатам исследований случай – контроль финской [41], китайской [42], афроамериканской популяций [43]. Более того, rs12143842 оказывает более сильное влияние на интервал QT у женщин, чем у мужчин [27]. Seyerle A. A. et al. (2014) продемонстрировали однонаправленное влияние/эффект rs12143842 в отношении интервала QT во всех 5 изученных популяциях (европейцы, африканцы, американские индейцы, латиноамериканцы, азиаты) [216]. Обсуждается связь rs12143842 с ВСС в различных популяциях [222]. В новозеландском исследовании повышенный риск ВСС имели лица с генотипом TT rs12143842 (ОШ = 10,15; 95 % ДИ 2,38–43,34; $p = 0,045$) [223]. В работе Mitchell R. N. et al. (2019) аллель T rs12143842 был связан с повышенным риском ишемической ВСС преимущественно у женщин (ОШ = 1,24; 95 % ДИ 1,04–1,46, $p = 0,015$), по сравнению с мужчинами (ОШ = 1,17; 95 % ДИ 0,99–1,23, $p = 0,07$) [41]. В отечественных исследованиях также показана ассоциация rs12143842 *NOS1AP* с ВСС, в том числе в исследованиях, выполненных в Забайкальском крае [224] и Новосибирской области [44].

В рамках нашего исследования в модели CC vs CT + TT & QT длинный vs QT короткий + средний наблюдалась большая распространенность гомозиготного генотипа CC в группе короткого и среднего QT, у 66,1 % мужчин. Аллель T и гомозиготный генотип TT значимо преобладал в группе с длинным интервалом QT у мужчин в возрасте старше 50 лет в модели TT vs CT+CC & QT длинный vs QT короткий + средний. При включении rs12143842 в модель логистического регрессионного анализа, генотип TT увеличивал риск попадания в группу длинного интервала QT в 6,73 раз ($p = 0,002$), независимо от внесения в модель сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска. Отмечено статистически

значимое влияние на зависимую переменную показателей ДАД, ХС-ЛНП ($p < 0,05$). То есть, в нашем исследовании удалось подтвердить ассоциацию rs12143842 гена *NOS1AP* с длительностью интервала QT у мужчин сибирской популяции, а также представить генотип TT в качестве генотипа риска в отношении развития LQTS у мужчин 50 лет и старше, что соответствует ранее известным данным в других популяциях. Стоит заметить, что rs12143842 гена *NOS1AP* ранее был включен в исследование Орлова П. С. и соавторов (2018), выполненное на базе НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН, где подтвердил свою ассоциацию с ВСС у лиц, проживающих в г. Новосибирске ($p < 0,05$) [44].

В 2015 году Ghouse J. et al. изучали влияние известных вариантов, связанных с LQTS, на длину интервала QT в популяционной выборке Дании. Поиск возможных патогенных вариантов осуществлялся на основе имеющихся данных секвенирования экзона 870 человек и данных генотипирования 6 161 человек. 3,8–5,3 % датской популяции являлись носителями потенциально патогенной мутации, что в 80 раз превышает распространенность фенотипа LQTS в общей популяции. Идентифицировано 33 из 1 358 вариантов, связанных с LQTS. Из них 10 вариантов были обнаружены у 8 или более лиц (часто идентифицируемые варианты, частота минорного аллеля $\geq 0,065$ %). Отмечено, что у носителей выявленных мутаций регистрировались нормальные значения интервала QTс. Кроме того, не наблюдалось значимых различий в частоте синкопальных состояний и в общих показателях смертности, по сравнению с контрольной группой [225].

На втором этапе нашего исследования с целью поиска возможных генетических причин пролонгации интервала QT была сформирована группа из 30 мужчин с самым длинным интервала QT. В данной группе выполнено секвенирование образцов ДНК с последующим поиском причинных вариантов нуклеотидной последовательности в генах LQTS. Из 30 образцов с самым длинным интервалом QT при анализе результатов секвенирования 15 генов LQTS было обнаружено 3 вероятно причинных миссенс-мутации в 3 образцах (10 %).

В одном из образцов выявлена замена с.590 C > T, которая приводит к замене аминокислоты Pro197Leu в белке (rs200108320 гена *KCNQ1*), частота редкого

аллеля Т в европейской популяции по данным dbSNP (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), составляет 0,0001. Ген *KCNQ1*, как упоминалось ранее, кодирует α -субъединицу потенциал-зависимого калиевого канала $K_{V7.1}$ и совместно с β -субъединицами гена *KCNE1* участвует в генерации медленного компонента внешнего калиевого тока задержанного выпрямления, I_{Ks} . Мутации в гене *KCNQ1* могут приводить как к LQT1 (медленная активация канала), так и к SQT2 (быстрая активация канала, высокая плотность I_{Ks}). Согласно данным ClinVar, rs200108320 является вариантом неопределенного значения (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>), однако, большинство программ-предсказателей показывает его повреждающее действие на белок *KCNQ1*.

Другие 2 варианта обнаружены в гене *KCNH2* (*hERG*), расположенном на коротком плече 7 хромосомы (7p35-36). Ген *KCNH2* кодирует α -субъединицу калиевого канала $K_{V11.1}$ и участвует в генерации быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления. Мутации в гене *KCNH2* могут приводить к LQT2 или SQT1. Более агрессивный фенотип наблюдается у пациентов с мутациями в области поры (S5-петля-S6). Мутации LQT2 представляют собой мутации с потерей функции, которые снижают амплитуды I_{Kr} и продлевают реполяризацию [5]. Мутации SQT связаны с усилением функции калиевых каналов, преимущественно со сдвигом пика инактивации каналов в сторону более положительных потенциалов, увеличением тока I_{Kr} [176].

Вариант с.526 C > T (R176W) приводит к замене Arg176Trp в белке (rs36210422 гена *KCNH2*), расположен на цитоплазматическом N-конце калиевого канала. Мутация неоднократно была обнаружена не только в семьях с LQT2, но и в контрольных группах исследования [226; 227; 228]. В финской популяции R176W гена *KCNH2* относят к основным 4 мутациям, которые составляют до 70 % известных вариантов LQTS. Вариант R176W способствует удлинению QTc на 22 мс ($p = 2,1 \times 10^{-6}$) [228]. По данным Fodstad H. et al. (2006), мутация R176W *in vitro* вызывает снижение плотности калиевого тока, а также незначительное повышение деактивационной кинетики калиевого канала [229], что нашло подтверждение в работе Hedley P. L. et al. (2009) [230]. При наличии

дополнительной мутации, связанной с LQTS, R176W усиливает фенотипические признаки *in vivo* [229]. Более того, Hedley P. L. et al. (2009) отметили, что у LQT2-кардиомиоцитов наблюдается большая чувствительность к потенциально аритмогенным лекарственным препаратам [230]. В исследовании Koronen M. et al. (2018) р. R176W был ассоциирован с меньшим риском развития сердечных событий относительно других мутаций гена *KCNH2* у пациентов с LQT2 финской популяции ($p < 0,001$) [231]. Стоит отметить, что данная мутация имеет низкую пенетрантность и высокую клиническую вариабельность [228; 232].

Дупликация C с.3007dup лежит в пределах повтора из 6 нуклеотидов цитозина, приводит к преждевременной остановке трансляции белка, кодируемого геном *KCNH2*, вследствие которой в структуре данного белка отсутствуют 157 аминокислот. Кроме того, дупликацию C в этом повторе относят к патогенному варианту (URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>). В работе Chanavat V. et al. (2016) р.Asp1003GlyfsX116 был рассмотрен в качестве варианта, ассоциированного с фенотипом LQTS [233].

Таким образом, обнаруженные нами варианты нуклеотидной последовательности р.Pro197Leu гена *KCNQ1*, р.Arg176Trp и р.Asp1003GlyfsX116 гена *KCNH2* могут быть рассмотрены как один из факторов, способствующих пролонгации интервала QT.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило определить факторы риска, способствующие изменению длительности интервала QT у мужчин в популяции г. Новосибирска.

В ходе исследования отмечены основные отличительные признаки групп с коротким, средним и длинным интервалом QT. В группе длинного интервала QT регистрировались более высокие уровни таких показателей, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, триглицериды сыворотки крови.

Не выявлена ассоциация генотипов однонуклеотидных полиморфных вариантов генов *SCN5A* (rs1805124, rs11720524), *CEP35L* (11756438), *KCNQ1* (rs12576239) и *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139) с известными факторами риска удлинения интервала QT, что показывает необходимость изучения молекулярно-генетических маркеров как независимых факторов риска изменения продолжительности интервала QT.

Обнаружены статистически значимые различия по частотам генотипов однонуклеотидных вариантов генов *SCN5A* (rs11720524), *CEP35L* (11756438) и *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139) в исследуемых группах. Генотип CG rs11720524 гена *SCN5A* наиболее часто встречался в группе короткого интервала QT, в то время как генотип AA rs11756438 *CEP85L*, напротив, являлся протективным фактором в отношении укорочения интервала QT. Генотип TT rs4657139 гена *NOS1AP* повышал риск наличия более длинного интервала QT у мужчин, вне зависимости от влияния иных предрасполагающих факторов, что также удалось проследить в отношении генотипа TT rs12143842 гена *NOS1AP* у мужчин в возрасте 50 лет и старше. В ходе секвенирования образцов ДНК мужчин с самым длинным интервалом QT выявлены варианты нуклеотидной последовательности в генах *KCNQ1* и *KCNH2*, связанных с LQTS.

Вышеперечисленные результаты можно рассматривать как одно из оснований для поиска патогенных вариантов нуклеотидной последовательности у

лиц с пограничными значениями интервала QTс с целью уточнения риска развития удлинения интервала QT, жизнеугрожающих аритмий и ВСС (в дополнение к основным методам исследования). Ещё одним очень важным основанием является наличие отягощённого семейного анамнеза. Комплексный подход к оценке риска жизнеугрожающих аритмий может способствовать раннему выявлению таких лиц и выбору наиболее оптимальной тактики их ведения.

ВЫВОДЫ

1. В группе мужчин в возрасте до 50 лет с коротким интервалом QT носительство гетерозиготного генотипа CG rs11720524 гена *SCN5A* в 1,86 раз встречается чаще, по сравнению с группой со средним и длинным интервалом QT ($p = 0,016$). Отношение шансов наличия укороченного интервала QT у мужчин – носителей генотипа CG в 2,1 раза выше, по сравнению с носителями генотипов CC и GG ($p = 0,009$), независимо от влияния других факторов.

2. В группе мужчин с коротким интервалом QT гомозиготный генотип AA rs11756438 гена *CERP85L* в 0,59 раз встречается реже, по сравнению с группой мужчин со средним интервалом QT ($p = 0,031$). Отношение шансов наличия укороченного интервала QT у носителей генотипа AA в 0,6 раз меньше, по сравнению с носителями двух других генотипов ($p = 0,041$), независимо от влияния других факторов.

3. У мужчин в возрасте 50 лет и старше отношение шансов обнаружить гомозиготный генотип TT rs12143842 гена *NOS1AP* в группе с длинным интервалом QT в 3,34 раза выше, по сравнению с группой с коротким и средним интервалом QT ($p = 0,02$). Отношение шансов наличия удлиненного интервала QT у носителей генотипа TT в 6,73 раза выше, по сравнению с носителями генотипов CC и CT ($p = 0,002$), независимо от влияния других факторов риска, способствующих удлинению интервала QT.

4. Генотип TT rs4657139 гена *NOS1AP* встречался чаще в группе мужчин с длинным интервалом QT, в 20,1 % случаев, по сравнению с группами с коротким и средним интервалом QT, 12,6 % и 8,7 % соответственно ($p = 0,041$). Отношение шансов обнаружить генотип TT в группе с длинным интервалом QT в 6,48 раз выше, по сравнению с группой со средним интервалом QT ($p = 0,001$). Отношение шансов наличия удлиненного интервала QT у носителей генотипа TT в 2,71 раз выше ($p = 0,007$), по сравнению с носителями генотипов AA и AT, независимо от влияния других факторов риска, способствующих удлинению интервала QT.

5. У 10 % мужчин с самым длинным интервалом QT идентифицировано 3 вероятно причинных варианта нуклеотидной последовательности в двух генах, связанных с LQTS: p.Pro197Leu гена *KCNQ1*, p.Arg176Trp и p.Asp1003GlyfsX116 гена *KCNH2*.

6. В исследуемых группах мужчин не выявлено статистически значимых различий по частотам генотипов однонуклеотидных вариантов rs1805124 гена *SCN5A*, rs12576239 гена *KCNQ1* ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У лиц с пограничными значениями интервала QTс с целью уточнения риска развития удлинения интервала QT, жизнеугрожающих аритмий и ВСС в дополнение к основным методам исследования может быть рекомендован поиск патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в генах LQT, способствующих пролонгации интервала QT. Это может способствовать выбору наиболее оптимальной тактики ведения пациентов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АК	аминокислота
АТФ-аза	аденозинтрифосфатаза
ВАК	высшая аттестационная комиссия
ВНП	вариант нуклеотидной последовательности
ВСС	внезапная сердечная смерть
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГПН	глюкоза плазмы натошак
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖТ	желудочковая тахикардия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	индекс массы тела
КМП	кардиомиопатия
ЛЖ	левый желудочек
ММЛЖ	масса миокарда левого желудочка
МРТ	магнитно-резонансная томография
МС	метаболический синдром
ОБ	окружность бедер
ОНВ	однонуклеотидный вариант
ОНП	однонуклеотидный полиморфизм
ОТ	окружность талии
ОТ/ОБ	соотношение окружности талии к окружности бедер
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПД	потенциал действия

ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЦР с ПДРФ	полимеразная цепная реакция с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов
РАН	Российская академия наук
РВ–ПЦР	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
РФФИ	Российский фонд фундаментальных исследований
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СССУ	синдром слабости синусового узла
ТГ	триглицериды
ФВ	фракция выброса
ФЖ	фибриляция желудочков
ФП	фибриляция предсердий
ХС-ЛВП	липопротеиды высокой плотности
ХС-ЛНП	липопротеиды низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
ACC	Американская коллегия кардиологов
ACMG	Американский колледж медицинской генетики и геномики
АНА	Американская ассоциация сердца
CI	конфликт интерпретаций
ClinVar	база данных утверждений о клинической значимости и фенотипических проявлениях вариантов нуклеотидной последовательности
EHRS	Европейское общество нарушений сердечного ритма
ESC	Европейское общество кардиологов
FMI	индекс безжировой массы
GWAS	полногеномное ассоциативное исследование
HGMD	база данных аннотированных вариантов нуклеотидной последовательности, опубликованных в литературе

HRS	общество нарушений сердечного ритма
I_{CaL}	входящий кальциевый ток
ID	номер образца
I_{Na}	входящий натриевый ток
I_{K1}	калиевый ток аномального входящего выпрямления
I_{Kr}	потенциал-зависимый быстрый калиевый ток задержанного выпрямления
I_{Ks}	потенциал-зависимый медленный калиевый ток задержанного выпрямления
I_{to}	транзиторный выходящий ток калия
$I_{to f}$	транзиторный выходящий быстрый ток калия
$I_{to s}$	транзиторный выходящий медленный ток калия
LOVD database	Лейденская открытая база данных вариаций
LQT	подтип LQTS
LQTS	синдром удлиненного интервала QT
MAF	частота минорного аллеля
NA	недоступно
NGS	секвенирование нового поколения
nNOS	нейрональная синтаза оксида азота
PM	средний критерий патогенности варианта согласно рекомендациям ACMG
PP	вспомогательный критерий патогенности варианта согласно рекомендациям ACMG
PR	ранее сообщалось, что связан с патологическим фенотипом и не был классифицирован в соответствии с рекомендациями ACMG
PVS	очень сильный патогенный критерий вариантов нуклеотидной последовательности согласно рекомендациям ACMG
QTc	корректированный интервал QT

QTD	дисперсия интервала QT
SD	стандартное отклонение
SQTS	синдром укороченного интервала QT
Tend	окончание зубца T
Tpe	интервал от Tpeak до Tend
Tpeak	вершина зубца T
U	вариант неопределенного значения
vs	против
&	и

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zaman, S. Sudden Death Risk-Stratification in 2018–2019: The Old and the New / S. Zaman, J. J. Goldberger, P. Kovoov. – DOI: 10.1152/physrev.00021.2009. – Text : electronic // Heart Lung Circ. – 2019. – Vol. 28, N 1. – P. 57–64. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482684/> (date of access : 23.03.2022).
2. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives / C. X. Wong, A. Brown, D. H. Lau [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hlc.2018.08.026. – Text : electronic // Heart Lung Circ. – 2019. – Vol. 2019. – Vol. 28, N 1. – P. 6–14. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482683/> (date of access : 21.04.2022).
3. Channelopathies That Lead to Sudden Cardiac Death: Clinical and Genetic Aspects / J. R. Skinner, A. Winbo, D. Abrams [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hlc.2018.09.007. – Text : electronic // Heart Lung Circ. – 2019. – Vol. 28, N 2. – P. 22–30. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30389366/> (date of access : 21.04.2022).
4. Short QT Syndrome: A Comprehensive Genetic Interpretation and Clinical Translation of Rare Variants / O. Campuzano, A. Fernandez-Falgueras, X. Lemus [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm8071035. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, N 7. – P. 1035. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31315195/> (date of access : 21.04.2022).
5. Garcia-Elias, A. Ion Channel Disorders and Sudden Cardiac Death / A. Garcia-Elias, B. Benito. – DOI: 10.3390/ijms19030692. – Text : electronic // J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 692. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29495624/> (date of access : 11.05.2022).
6. Dewi, I. P. Short QT syndrome: The current evidences of diagnosis and management / I. P. Dewi, B. B. Dharmadjati. – DOI: 10.1002/joa3.12439. – Text : electronic // J. Arrhythm. – 2020. – Vol. 36, N 6. – P. 962–966. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33335610/> (date of access : 11.05.2022).
7. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective / E. Wallace, L. Howard, M. Liu [et al.]. – DOI: 10.1007/s00246-019-02151-x. – Text : electronic //

Pediatr. Cardiol. – 2019. – Vol. 40, N 7. – P. 1419–1430. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31440766/> (date of access : 21.04.2022).

8. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome / N. Lahrouchi, R. Tadros, L. Crotti [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956. – Text : electronic // Circulation. – 2020. – Vol. 142, N 4. – P. 324–338. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32429735/> (date of access : 21.04.2022).

9. Castiglione, A. QT Interval and Its Prolongation – What Does It Mean? / A. Castiglione, K. Odening. – DOI: 10.1055/a-0969-6312. – Text : electronic // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2020. – Vol. 145, N 8. – P. 536–542. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294779/> (date of access : 22.04.2022).

10. Prevalence and risk factors of prolonged corrected QT interval in general Chinese population / Q. Ma, Z. Li, X. Guo [et al.]. – DOI: 10.1186/s12872-019-1244-7. – Text : electronic // BMC Cardiovasc. Disord. – 2019. – Vol. 19. – P. 276. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31783793/> (date of access : 22.04.2022).

11. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey / S. R. Benoit, A. B. Mendelsohn, P. Nourjah [et al.]. – DOI: 10.1097/01.hjr.0000173110.21851.a9. – Text : electronic // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2005. – Vol. 12, N 4. – P. 363–368. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16079644/> (date of access : 22.04.2022).

12. Risk factors for QTc-prolongation: systematic review of the evidence / E. Vandael, B. Vandenberg, J. Vandenberghe [et al.]. – DOI: 10.1007/s11096-016-0414-2. – Text : electronic // Int. J. Clin. Pharm. – 2017. – Vol. 39, N 1. – P. 16–25. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012118/> (date of access : 22.04.2022).

13. Genetic and Molecular Aspects of Drug-Induced QT Interval Prolongation / D. Baracaldo-Santamaría, K. Llinás-Caballero, J. M. Corso-Ramirez [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms22158090. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, N 15. – P. 8090. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34360853/> (date of access : 11.05.2022).

14. Mutational analysis of *SCN5A* gene in long QT syndrome / S. F. Qureshi, A. Ali, P. John [et al.]. – DOI: 10.1016/j.mgene.2015.07.010. – Text : electronic // Meta Gene. – 2015. – Vol. 6. – P. 26–35. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26401487/> (date of access : 11.05.2022).

15. A common polymorphism in the *SCN5A* gene is associated with dilated cardiomyopathy / C. Mazzaccara, G. Limongelli, M. Petretta [et al.]. – DOI: 10.2459/JCM.0000000000000670. – Text : electronic // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2018. – Vol. 19, N 7. – P. 344–350. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782370/> (date of access : 11.05.2022).

16. Association of *KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNH2* and *SCN5A* polymorphisms with QTc interval length in a healthy population / L. Gouas, V. Nicaud, M. Berthet [et al.]. – DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201489. – Text : electronic // Eur. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 13, N 11. – P. 1213–1222. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16132053/> (date of access : 11.05.2022).

17. H558R, a common *SCN5A* polymorphism, modifies the clinical phenotype of Brugada syndrome by modulating DNA methylation of *SCN5A* promoters / H. Matsumura, Y. Nakano, H. Ochi [et al.]. – DOI: 10.1186/s12929-017-0397-x. – Text : electronic // J. Biomed. Sci. – 2017. – Vol. 24, N 1. – P. 91. – URL : <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0397-x> (date of access : 22.04.2022).

18. An investigation of the association of the H558R polymorphism of the *SCN5A* gene with idiopathic cardiac conduction disorders / S. Y. Nikulina, A. A. Chernova, V. A. Shulman [et al.]. – DOI: 10.1089/gtmb.2015.0012. – Text : electronic // Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2015. – Vol. 19, N 6. – P. 288–294. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25871451/> (date of access : 22.04.2022).

19. Генетические аспекты этиологии синдрома слабости синусового узла / А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, С. С. Третьякова, М. И. Воевода, В. Н. Максимов, В. Н. Чернов. – Текст : электронный // Анналы аритмологии. – 2013. – Т. 10, № 1. – С. 15–22. – URL : <https://cyberleninka.ru/article/n/geneticheskie-aspekty-etilogii-sindroma-slabosti-sinusnogo-uzla> (дата обращения : 22.04.2022).

20. Polymorphism H558R in the human cardiac sodium channel *SCN5A* gene is associated with atrial fibrillation / L. Chen, W. Zhang, C. Fang [et al.]. – DOI: 10.1177/147323001103900535. – Text : electronic // J. Int. Med. Res. – 2011. – Vol. 39, N 5. – P. 1908–1916. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22117993/> (date of access : 22.04.2022).

21. Relationship between *SCN5A* gene H558R polymorphism and atrial fibrillation in Tibetan and Han nationalities at high altitude / J. Liu, F. Yao, K. Han [et al.]. – DOI: 10.1097/MD.00000000000025229. – Text : electronic // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol. 100, N 12. – P. e25229. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761712/> (date of access : 20.05.2022).

22. Genetic variants in post myocardial infarction patients presenting with electrical storm of unstable ventricular tachycardia / A. Rangaraju, S. Krishnan, G. Aparna [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ipej.2018.01.003. – Text : electronic // Indian Pacing Electrophysiol. J. – 2018. – Vol. 18, N 3. – P. 91–94. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29396286/> (date of access : 20.05.2022).

23. A SNaPshot assay for detection of 45 mutations in the *SCN5A* gene in the Chinese Han Population / J. Wang, X. Wang, Z. Ma [et al.]. – DOI: 10.1002/elps.201800096. – Text : electronic // Electrophoresis. – 2018. – Vol. 39, N 17. – P. 2270–2276. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877586/> (date of access : 20.05.2022).

24. Wilders, R. Cellular Mechanisms of Sinus Node Dysfunction in Carriers of the *SCN5A*-E161K Mutation and Role of the H558R Polymorphism / R. Wilders. – DOI: 10.3389/fphys.2018.01795. – Text : electronic // Front. Physiol. – 2018. – N 9. – P. 1795. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618807/> (date of access : 11.05.2022).

25. Исследование ассоциации полиморфизмов генов *SCN5A*, *GJA5* и *KCNN3* с внезапной сердечной смертью / А. А. Иванова, В. Н. Максимов, Д. Е. Иваношук [и др.]. – DOI: 10.1007/s10517-017-3741-у. – Текст : электронный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 1. – С. 73–77. – URL : <http://iramn.ru/journals/bbm/2017/1/1393/> (дата обращения : 11.05.2022).

26. Common candidate gene variants are associated with QT interval duration in the general population / A. Marjamaa, C. Newton-Cheh, K. Porthan [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1365-2796.2008.02026.x. – Text : electronic // J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 265, N 4. – P. 448–458. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2668713/> (date of access : 11.05.2022).
27. Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD Study / A. Pfeufer, S. Sanna, D. E. Arking [et al.]. – DOI: 10.1038/ng.362. – Text : electronic // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, N 4. – P. 407–414. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305409/> (date of access : 22.04.2022).
28. Common variants in cardiac ion channel genes are associated with sudden cardiac death / C. M. Albert, C. A. MacRae, D. I. Chasman [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCEP.110.944934. – Text : electronic // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2010. – Vol. 3, N 3. – P. 222–229. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20400777/> (date of access : 22.04.2022).
29. Genetic mutation in Korean patients of sudden cardiac arrest as a surrogating marker of idiopathic ventricular arrhythmia / M. K. Son, C-S. Ki, S. J. Park [et al.]. – DOI: 10.3346/jkms.2013.28.7.1021. – Text : electronic // J. Korean Med. Sci. – 2013. – Vol. 28, N 7. – P. 1021–1026. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3708072/> (date of access : 22.04.2022).
30. Проверка ассоциации новых полиморфизмов с внезапной сердечной смертью у мужчин / В. Н. Максимов, А. А. Иванова, П. С. Орлов [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2018-10-70-75. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 10. – С. 70–75. – URL : <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3083/2435> (дата обращения : 11.05.2022).
31. A Common polymorphism of the human cardiac Sodium channel alpha subunit (*SCN5A*) gene is associated with sudden cardiac death in chronic ischemic heart disease / B. Marcsa, R. Dénes, K. Vörös [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0132137. – Text : electronic // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 7. – P. e0132137. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26146998/> (date of access : 16.05.2022).

32. A Common variant in *SCN5A* and the risk of ventricular fibrillation caused by first ST-segment elevation myocardial infarction / R. Jabbari, C. Glinge, J. Jabbari [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0170193. – Text : electronic // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. e0170193. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28085969/> (date of access : 16.05.2022).

33. Common variants at ten loci influence QT interval duration in the QTGEN Study / C. Newton-Cheh, M. Eijgelsheim, K. M. Rice [et al.]. – DOI: 10.1038/ng.364. – Text : electronic // Nat. Genet. – 2009. – Vol. 41, N 4. – P. 399–406. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19305408/> (date of access : 16.05.2022).

34. Common genetic variants, QT interval, and sudden cardiac death in a Finnish population-based study / P. A. Noseworthy, A. S. Havulinna, K. Porthan [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.959049. – Text : electronic // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2011. – Vol. 4, N 3. – P. 305–311. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21511878/> (date of access : 16.05.2022).

35. Analysis for Genetic Modifiers of Disease Severity in Patients with Long-QT Syndrome Type 2 / I. C. R. M. Kolder, M. W. T. Tanck, P. G. Postema [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000785. – Text : electronic // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2015. – Vol. 8, N 3. – P. 447–456. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25737393/> (date of access : 16.05.2022).

36. Association between *KCNQ1* genetic variants and QT interval in a Chinese population / W. Yu, F. Zhang, W. Hu [et al.]. – DOI: 10.1111/dme.12237. – Text : electronic // Diabet Med. – 2013. – Vol. 30, N 10. – P. 1225–1229. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23692438/> (date of access : 16.05.2022).

37. Common *NOS1AP* variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study / A-J. L. H. J. Aarnoudse, C. Newton-Cheh, P. I. W. de Bakker [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676783. – Text : electronic // Circulation. – 2007. – Vol. 116, N 1. – P. 10–16. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17576865/> (date of access : 16.05.2022).

38. *NOS1AP* is a genetic modifier of the long-QT syndrome / L. Crotti, M. C. Monti, R. Insolia [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.879643. –

Text : electronic // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, N 17. – P. 1657–1663. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19822806/> (date of access : 22.04.2022).

39. Sex is a moderator of the association between *NOS1AP* sequence variants and QTc in two long QT syndrome founder populations: a pedigree-based measured genotype association analysis / A. Winbo, E. L. Stattin, I. M. Westin [et al.]. – DOI: 10.1186/s12881-017-0435-2. – Text : electronic // *BMC Med. Genet.* – 2017. – Vol. 18, N 1. – P. 74. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28720088/> (date of access : 22.04.2022).

40. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization / D. E. Arking, S. L. Pulit, L. Crotti [et al.]. – DOI: 10.1038/ng.3014. – Text : electronic // *Nat. Genet.* – 2014. – Vol. 46, N 8. – P. 826–836. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24952745/> (date of access : 22.04.2022).

41. Effect of Sex and Underlying Disease on the Genetic Association of QT Interval and Sudden Cardiac Death / R. N. Mitchell, F. N. Ashar, M-R. Jarvelin [et al.]. – DOI: 10.1161/JAHA.119.013751. – Text : electronic // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8, N 23. – P. e013751. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31747862/> (date of access : 22.04.2022).

42. A common variant of *NOS1AP* is associated with QT interval duration in a Chinese population with Type 2 diabetes / J. Lu, C. Hu, W. Hu [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03072.x. – Text : electronic // *Diabet Med.* – 2010. – Vol. 27, N 9. – P. 1074–1079. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20722683/> (date of access : 22.04.2022).

43. Fine-mapping and initial characterization of QT interval loci in African Americans / C. L. Avery, P. Sethupathy, S. Buyske [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pgen.1002870. – Text : electronic // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 27, N 9. – P. e1002870. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22912591/> (date of access : 22.04.2022).

44. Исследование ассоциаций полиморфизмов генов *KCNN2* и *NOS1AP* с внезапной сердечной смертью / П. С. Орлов, Д. Е. Иванощук, А. А. Иванова [и др.]. – DOI:10.15829/1560-4071-2018-10-59-63. – Текст : электронный // Российский

кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 10. – С. 59–63. – URL : <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/2959/2432> (дата обращения : 20.05.2022).

45. Polymorphisms in the *NOS1AP* Gene Modulate QT Interval Duration and Risk of Arrhythmias in the Long QT Syndrome / M. Tomás, C. Napolitano, L. De Giuli [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.065. – Text : electronic // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55, N 24. – P. 2745–2752. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538168/> (date of access : 22.04.2022).

46. Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta-analysis and replication of genome-wide association data / R. S. Vasan, N. L. Glazer, J. F. Felix [et al.]. – DOI: 10.1001/jama.2009.978-a. – Text : electronic // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 168–178. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584346/> (date of access : 22.04.2022).

47. Fine mapping of QT interval regions in global populations refines previously identified QT interval loci and identifies signals unique to African and Hispanic descent populations / C. L. Avery, C. L. Wassel, M. A. Richard [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.12.021. – Text : electronic // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14, N 4. – P. 572–580. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988371/> (date of access : 22.04.2022).

48. Sudden cardiac death-update / P. Markwerth, T. Bajanowski, I. Tzimas, R. Dettmeyer. – DOI: 10.1007/s00414-020-02481-z. – Text : electronic // Int. J. Legal Med. – 2021. – Vol. 135, N 2. – P. 483–495. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349905/> (date of access : 16.05.2022).

49. Внезапная сердечная смерть у больных ишемической болезнью сердца по результатам Российского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС) / С. А. Бойцов, Н. Н. Никулина, С. С. Якушин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 59–64.

50. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области) / Р. М.

Линчак, А. М. Недбайкин, Е. В. Семенцова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 45–50.

51. Sudden cardiac death: epidemiology and risk factors / A. S. Adabag, R. V. Luepker, V. L. Roger, B. J. Gersh. – DOI: 10.1038/nrcardio.2010.3. – Text : electronic // Nat. Rev. Cardiol. – 2010. – Vol. 7, N 4. – P. 216–225. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5014372/> (date of access : 16.05.2022).

52. Sudden Cardiac Death in the United States, 1989 to 1998 / Z. J. Zheng, J. B. Croft, W. H. Giles, G. A. Mensah. – DOI: 10.1161/hc4301.098254. – Text : electronic // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2158–2163. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684624/> (date of access : 22.04.2022).

53. Ethnic differences in sudden cardiac arrest resuscitation / J. Ghobrial, S. R. Heckbert, T. M. Bartz [et al.]. – DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308384. – Text : electronic // Heart. – 2016. – Vol. 102, N 17. – P. 1363–1370. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117723/> (date of access : 22.04.2022).

54. Риск–стратификация пациентов с кардиомиопатией с учетом предикторов электрической нестабильности миокарда / Т. Г. Вайханская, А. В. Фролов, О. П. Мельникова [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2013. – № 5(30). – С. 59–73.

55. Hayashi, M. The Spectrum of Epidemiology Underlying Sudden Cardiac Death / M. Hayashi, W. Shimizu, C. M. Albert. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304521. – Text : electronic // Circ. Res. – 2015. – Vol. 116, N 12. – P. 1887–1906. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044246/> (date of access : 22.04.2022).

56. Kuriachan, V. P. Sudden cardiac death / V. P. Kuriachan, G. L. Sumner, L. B. Mitchell. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.002. – Text : electronic // Curr. Probl. Cardiol. – 2015. – Vol. 40, N 4. – P. 133–200. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813838/> (date of access : 22.04.2022).

57. Evaluation After Sudden Death in the Young: A Global Approach / B. Gray, M. J. Ackerman, C. Semsarian, E. R. Behr. – DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007453. – Text

: electronic // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2019. – Vol. 12, N 8. – P. e007453. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31422686/> (date of access : 16.05.2022).

58. Atrial Fibrillation and the Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study and Cardiovascular Health Study (CHS) / L. Y. Chen, N. Sotoodehnia, P. Bůžková [et al.]. – DOI: 10.1001/2013.jamainternmed.744. – Text : electronic // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173, N 1. – P. 29–35. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23404043/> (date of access : 16.05.2022).

59. Development and Validation of a Sudden Cardiac Death Prediction Model for the General Population / R. Deo, F. L. Norby, R. Katz [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023042. – Text : electronic // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134, N 11. – P. 806–816. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542394/> (date of access : 16.05.2022).

60. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Longitudinal Study of 10,701 Adults / A. S. Gami, E. J. Olson, W.K. Shen [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.080. – Text : electronic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 7. – P. 610–616. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770166/> (date of access : 16.05.2022).

61. Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study / E. C. Stecker, C. Vickers, J. Waltz [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.045. – Text : electronic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, N 6. – P. 1161–1166. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16545646/> (date of access : 16.05.2022).

62. Risk Factors of Sudden Cardiac Death in the Young: Multiple-Year Community-Wide Assessment / R. Jayaraman, K. Reinier, S. Nair [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031262. – Text : electronic // *Circulation.* – 2018. – Vol. 137, N 15. – P. 1561–1570. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29269388/> (date of access : 16.05.2022).

63. Бокерия, Л. А. Новые предикторы внезапной сердечной смерти / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Т. С. Базарсадаева. – Текст : электронный // *Анналы аритмологии*. – 2009. – Т. 6, № 4. – С. 41–49. – URL : http://arrhythmology.pro/files/pdf/aa_2009-4-041-049_0.pdf (дата обращения : 16.05.2022).

64. Women have a lower prevalence of structural heart disease as a precursor to sudden cardiac arrest: The Ore-SUDS (Oregon Sudden Unexpected Death Study) / S. S. Chugh, A. Uy-Evanado, C. Teodorescu [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.038. – Text : electronic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, N 22. – P. 2006–2011. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926005/> (date of access : 16.05.2022).

65. Singh, M. Sudden cardiac death in Long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT) / M. Singh, D. P. Morin, M. S. Link. – DOI: 10.1016/j.pcad.2019.05.006. – Text : electronic // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2019. – Vol. 62, N 3. – P. 227–234. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31078562/> (date of access : 16.05.2022).

66. Arrhythmogenic hereditary syndromes: Brugada Syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome and CPVT / R. Schimpf, C. Veltmann, C. Wolpert, M. Borggrefe. – Text : electronic // *Minerva Cardioangiol.* – 2010. – Vol. 58, N 6. – P. 623–636. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21135804/> (date of access : 16.05.2022).

67. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? / B. Vandenberg, E. Vandael, T. Robyns [et al.]. – DOI: 10.1161/JAHA.116.003264. – Text : electronic // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, N 6. – P. e003264. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27317349/> (date of access : 16.05.2022).

68. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults / S. M. J. M. Straus, J. A. Kors, M. L. De Bruin [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2005.08.067. – Text : electronic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, N 2. – P. 362–367. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16412861/> (date of access : 16.05.2022).

69. QT interval and long-term mortality risk in the Framingham Heart Study / P. A. Noseworthy, G. M. Peloso, S-J. Hwang [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1542-474X.2012.00535.x. – Text : electronic // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2012. – Vol. 17, N 4. – P. 340–348. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23094880/> (date of access : 21.05.2022).

70. Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: evaluating age and gender differences in a large primary care population / J. B. Nielsen, C. Graff, P. V. Rasmussen [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehu081. – Text : electronic // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, N 20. – P. 1335–1344. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24603310/> (date of access : 21.05.2022).

71. Yield of genetic screening in inherited cardiac channelopathies: how to prioritize access to genetic testing / R. Bai, C. Napolitano, R. Bloise [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCEP.108.782888. – Text : electronic // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 2, N 1. – P. 6–15. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808439/> (date of access : 21.05.2022).

72. Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing: implications for genetic testing / L. Crotti, C. A. Marcou, D. J. Tester [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.037. – Text : electronic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60, N 15. – P. 1410–1418. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22840528/> (date of access : 21.05.2022).

73. Yield of genetic testing in hypertrophic cardiomyopathy / S. L. Van Driest, S. R. Ommen, A. J. Tajik [et al.]. – DOI: 10.1016/S0025-6196(11)61527-9. – Text : electronic // *Mayo Clin. Proc.* – 2005. – Vol. 80, N 6. – P. 739–744. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15945527/> (date of access : 21.05.2022).

74. Ramalho, D. Drug-induced life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death: A clinical perspective of long QT, short QT and Brugada syndromes / D. Ramalho, J. Freitas. – DOI: 10.1016/j.repc.2017.07.010. – Text : electronic // *Rev. Port. Cardiol.* – 2018. – Vol. 37, N 5. – P. 435–446. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636202/> (date of access : 21.05.2022).

75. Giudicessi, J. R. The QT interval / J. R. Giudicessi, P. A. Noseworthy, M. J. Ackerman. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039598. – Text : electronic // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – P. 2711–2713. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180747/> (date of access : 21.05.2022).

76. Бокерия, О. Л. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца / О. Л. Бокерия, А. А. Ахобеков. – DOI: 10.15275/annaritmol.2014.3.6. – Текст: электронный // Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 176–184. – URL : <http://arrhythmology.pro/files/pdf/2015/176-184.pdf> (дата обращения : 21.05.2022).

77. Locati, E. T. Normal Ventricular Repolarization and QT Interval: Ionic Background, Modifiers, and Measurements / E. T. Locati, G. Bagliani, L. Padeletti. – DOI: 10.1016/j.ccep.2017.05.007. – Text : electronic // Card. Electrophysiol. Clin. – 2017. – Vol. 9, N 3. – P. 487–513. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838552/> (date of access : 21.05.2022).

78. Кузьмин, В. С. Ионные механизмы действия антиаритмических препаратов III класса / В. С. Кузьмин, Л. В. Розенштраух // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – № 7. – С. 49–61.

79. Пушкарёв, Б. С. Кальциевые ионные каналы. Часть III. Роль в работе сердца и сосудов / Б. С. Пушкарёв, Ю. А. Витковский. – DOI: 10.52485/19986173_2019_2_158. – Текст : электронный // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 158–163. URL : <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39157666> (дата обращения : 21.05.2022).

80. Schwartz, P. J. Long QT Syndrome: From Genetics to Management / P. J. Schwartz, L. Crotti, R. Insolia. – DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962019. – Text : electronic // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2012. – Vol. 5, N 4. – P. 868–877. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895603/> (date of access : 21.05.2022).

81. Postema, P. G. The Measurement of the QT Interval / P. G. Postema, A. A. M. Wilde. – DOI: 10.2174/1573403X10666140514103612. – Text : electronic // Curr. Cardiol. Rev. – 2014. – Vol. 10, N 3. – P. 287–294. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827793/> (date of access : 22.04.2022).

82. Синдром добавочного интервал QT: функционирование и генетическая сложность диагностики / Т. Г. Вайханская, Л. Н. Сивицкая, Ю. А. Персидских [и др.]. – DOI: 10.34883/PI.2020.12.5. – Текст : электронный // Кардиология в Беларуси. – 2020. – Т. 12, № 5. – Р. 747–766. – URL : <https://elibrary.ru/item.asp?id=44462779> (дата обращения : 22.04.2022).

83. Колоцей, Л. В. Методологические подходы к измерению и оценке длительности интервала QT стандартной электрокардиограммы / Л. В. Колоцей, В. А. Снежицкий. – DOI: 10.25298/2221-8785-2019-17-1-99-105. – Текст : электронный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 1. – Р. 99–105. – URL : <https://elibrary.ru/item.asp?id=37093807> (дата обращения : 22.04.2022).

84. Smulyan, H. QT interval: Bazett's Correction corrected / H. Smulyan. – DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.08.013. – Text : electronic // J. Electrocardiol. – 2018. – Vol. 51, N 6. – P. 1009–1010. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497720/> (date of access : 22.04.2022).

85. Influence of heart rate correction formulas on QTc interval stability / I. Andršová, K. Hnatkova, M. Šišáková [et al.]. – DOI: 10.1038/s41598-021-93774-9. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 14269. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34253795/> (date of access : 22.04.2022).

86. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2 / P. Dahlberg, U-B. Diamant, T. Gilljam [et al.]. – DOI: 10.1111/anec.12804. – Text : electronic // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2021. – Vol. 26, N 1. – P. e12804. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33070409/> (date of access : 22.04.2022).

87. Бокерия, О. Л. Синдром удлиненного Q–T- интервала / О. Л. Бокерия, М. К. Санакоев. – DOI: 10.15275/annaritm.2015.2.7. – Текст : электронный // Анналы аритмологии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 114–127. – URL : <https://elibrary.ru/item.asp?id=25075423> (дата обращения : 21.05.2022).

88. Пороговые прогностические индексы длительности и вариабельности интервалов QT и RR в неорганизованной мужской популяции / Ю. П. Никитин,

A. A. Кузнецов, С. К. Малютина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2002. – № 5. – С. 47–53.

89. Repolarization Heterogeneity: Beyond the QT Interval / S. B. Preuner, S. J. Shah, J. J. Goldberger, A. J. Sauer. – DOI: 10.1161/JAHA.116.003607. – Text : electronic // J. Am. Heart Assoc. – 2016. – Vol. 5, N 5. – P. e003607. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130347/> (date of access : 26.05.2022).

90. Left Ventricular Contraction Duration Is the Most Powerful Predictor of Cardiac Events in LQTS: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Abdelsayed, I. Bytyçi, A. Rydberg, M. Y. Heneinet. – DOI: 10.3390/jcm9092820. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2020. – Vol. 9, N 9. – P. 2820. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878246/> (date of access : 26.05.2022).

91. Meta-analysis of T peak –T end and T peak –T end /QT ratio for risk stratification in congenital long QT syndrome / G. Tse, M. Gong, L. Meng [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2018.03.001. – Text : electronic // J. Electrocardiol. – 2018. – Vol. 51, N 39. – P. 396–401. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550106/> (date of access : 26.05.2022).

92. Guettler, N. The impact of age on long QT syndrome / N. Guettler, K. Rajappan, E. Nicol. – DOI: 10.18632/aging.102623. – Text : electronic // Aging (Albany NY). – 2019. – Vol. 11, N 24. – 11795–11796. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31884420/> (date of access : 21.05.2022).

93. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome / A. S. Vink, S-A. B. Clur, A. A. M. Wilde, N. A. Blom. – DOI: 10.1016/j.tcm.2017.07.012. – Text : electronic // Trends Cardiovasc. Med. – 2018. – Vol. 28, N 1. – P. 64–75. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28869094/> (date of access : 21.05.2022).

94. Mechanisms of sex and age differences in ventricular repolarization in humans / J. Vicente, L. Johannesen, L. Galeotti, D. G. Strauss. – DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.010. – Text : electronic // Am. Heart J. – 2014. – Vol. 168, N 5. – P. 749–756. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440804/> (date of access : 21.05.2022).

95. Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes / J. Kurokawa, M. Kodama, C. E. Clancy, T. Furukawa. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.09.004. – Text : electronic // *Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 168. – P. 23–28. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595633/> (date of access : 21.05.2022).

96. Фурман, Н. В. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов / Н. В. Фурман, С. С. Шматова // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 311–315.

97. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias / I. Topilski, O. Rogowski, R. Rosso [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2006.08.058. – Text : electronic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49, N 3. – P. 320–328. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17239713/> (date of access : 21.05.2022).

98. Wilders, R. Long QT Syndrome and Sinus Bradycardia – A Mini Review / R. Wilders, A. O. Verkerk. – DOI: 10.3389/fcvm.2018.00106. – Text : electronic // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2018. – N 5. – P. 106. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30123799/> (date of access : 21.05.2022).

99. Waheed, S. Association of corrected QT interval with body mass index, and the impact of this association on mortality: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / S. Waheed, B. Dawn, K. Gupta. – DOI: 10.1016/j.orcp.2016.09.005. – Text : electronic // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2017. – Vol. 11, N 4. – P. 426–434. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27670348/> (date of access : 27.04.2022).

100. Different body parts' fat mass and corrected QT interval on the electrocardiogram: The Fasa PERSIAN Cohort Study / M. H. Yazdanpanah, E. Bahramali, M. M. Naghizadeh [et al.]. – DOI: 10.1186/s12872-021-02095-2. – Text : electronic // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 277. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090333/> (date of access : 27.04.2022).

101. The association of the metabolic syndrome with QTc interval in NHANES III / M. F. Faramawi, R. P. Wildman, J. Gustat [et al.]. – DOI: 10.1007/s10654-008-9252-

4. – Text : electronic // Eur. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 23, N 7. – P. 459–465. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509728/> (date of access : 27.04.2022).

102. Park, B. Metabolic syndrome and its components as risk factors for prolonged corrected QT interval in apparently healthy Korean men and women / B. Park, Y-J. Lee. – DOI: 10.1016/j.jacl.2018.07.004. – Text : electronic // J. Clin. Lipidol. – 2018. – Vol. 12, N 5. – P. 1298–1304. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30100158/> (date of access : 22.04.2022).

103. Association of metabolic syndrome and electrocardiographic markers of subclinical cardiovascular disease / T. W. Elffers, R. de Mutsert, H. J. Lamb [et al.]. – DOI: 10.1186/s13098-017-0238-9. – Text : electronic // Diabetol. Metab. Syndr. – 2017. – N 9. – P. 40. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539979/> (date of access : 22.04.2022).

104. The association of metabolic syndrome and QRS|T angle in US adults (NHANES III) / L. Delhey, J. Jin, S. Thapa [et al.]. – DOI: 10.1111/anec.12678. – Text : electronic // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2020. – Vol. 25, N 1. – P. e12678. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31361074/> (date of access : 22.04.2022).

105. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes / V. M. Ninkovic, S. M. Ninkovic, V. Miloradovic [et al.]. – DOI: 10.1007/s00592-016-0864-y. – Text : electronic // Acta Diabetol. – 2016. – Vol. 53, N 5. – P. 737–744. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27107571/> (date of access : 22.04.2022).

106. Electrical Features of the Diabetic Myocardium. Arrhythmic and Cardiovascular Safety Considerations in Diabetes / M. Gallego, J. Zayas-Arrabal, A. Alquiza [et al.]. – DOI: 10.3389/fphar.2021.687256. – Text : electronic // Front. Pharmacol. – 2021. – N 12. – P. 687256. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305599/> (date of access : 26.04.2022).

107. Grisanti, L. A. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes / L. A. Grisanti. – DOI: 10.3389/fphys.2018.01669. – Text : electronic // Front. Physiol. – 2018. – N 9. – P. 1669. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30534081/> (date of access : 26.04.2022).

108. Spallone, V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet / V. Spallone. – DOI: 10.4093/dmj.2018.0259. – Text : electronic // *Diab. Metab. J.* – 2019. – Vol. 43, N 1. – P. 3–30. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30793549/> (date of access : 26.04.2022).

109. Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus / C. Cardoso, G. Salles, K. Bloch [et al.]. – DOI: 10.1016/s0167-5273(01)00443-0. – Text : electronic // *Int. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 79, N 2–3. – P. 253–262. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11461749/> (date of access : 26.04.2022).

110. Utility of the QT interval in predicting outcomes in patients presenting to the emergency department with chest pain / T. A. Venecia, M. Y. Lu, C. C. Nwakile, V. M. Figueredo. – DOI: 10.1097/MCA.0000000000000249. – Text : electronic // *Coron. Artery Dis.* – 2015. – Vol. 26, N 5. – P. 422–424. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851456/> (date of access : 26.04.2022).

111. QT dispersion and heart rate variability in sudden death risk stratification in patients with ischemic heart disease / I. Bluzaitė, J. Brazdžionyte, R. Zaliūnas [et al.]. – Text : electronic // *Medicina (Kaunas)*. – 2006. – Vol. 42, N 6. – P. 450–454. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16816538/> (date of access : 26.04.2022).

112. Corrected QT-interval and dispersion after revascularization by percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery in chronic ischemia / F. Mirbolouk, S. Arami, A. Salari [et al.]. – Text : electronic // *J. Invasive Cardiol.* – 2014. – Vol. 26, N 9. – P. 444–450. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25198488/> (date of access : 22.05.2022).

113. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon Sudden Unexpected Death Study / S. S. Chugh, K. Reinier, T. Singh [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797035. – Text : electronic // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 663–670. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19171855/> (date of access : 22.05.2022).

114. Modeling the Electrophysiological Properties of the Infarct Border Zone / C. M. Costa, G. Plank, C. A. Rinaldi [et al.]. – DOI: 10.3389/fphys.2018.00356. – Text : electronic // Front. Physiol. – 2018. – N 9. – P. 356. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686626/> (date of access : 22.05.2022).

115. Prolonged QT interval in ST-elevation myocardial infarction: predictors and prognostic value in medium-term follow-up / A. Galluzzo, C. Gallo, A. Battaglia [et al.]. – DOI: 10.2459/JCM.0000000000000317. – Text : electronic // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2016. – Vol. 17, N 6. – P. 440–445. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556440/> (date of access : 22.05.2022).

116. Corrected QT-Interval Dispersion: An Electrocardiographic Tool to Predict Recurrence of Myocardial Infarction / A. E. Rodríguez-Jiménez, H. Cruz-Inerarity, T. Negrín-Valdés [et al.]. – DOI: 10.37757/MR2019.V21.N2-3.6. – Text : electronic // MEDICC Rev. – 2019. – Vol. 21, N (2-3). – P. 22–25. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373581/> (date of access : 22.05.2022).

117. Relationship of electrocardiographic repolarization measures to echocardiographic left ventricular mass in men with hypertension / K. Porthan, J. Virolainen, T. P. Hiltunen [et al.]. – DOI: 10.1097/HJH.0b013e328263088b. – Text : electronic // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, N 9. – P. 1951–1957. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17762661/> (date of access : 22.05.2022).

118. Прогностическое значение замедленной и негомогенной реполяризации желудочков и сниженной вариабельности сердечного ритма у мужчин с артериальной гипертензией (клинико-популяционное исследование) / Ю. П. Никитин, А. А. Кузнецов, В. Н. Шабалина [и др.]. – Текст : электронный // Артериальная гипертензия. – 2003. – Т. 9, № 6. – С. 205–209. – URL : <https://htn.almazovcentre.ru/jour/article/view/899> (дата обращения : 22.05.2022).

119. Prevalence and risk factors of prolonged QTc interval among Chinese patients with type 2 diabetes / X. Li, H. Ren, Z. Xu [et al.]. – DOI: 10.1155/2012/234084. – Text : electronic // Exp. Diabetes Res. – 2012. – Vol. 2012. – P. 234084. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319939/> (date of access : 22.05.2022).

120. Association Between HDL Cholesterol and QTc Interval: A Population-Based Epidemiological Study / R. D. Giorno, S. Gabutti, C. Troiani [et al.]. – DOI: 10.3390/jcm8101527. – Text : electronic // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, N 10. – P. 1527. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547597/> (date of access : 22.05.2022).

121. Çakar, N. E. P wave dispersion and ventricular repolarization changes in children with familial hypercholesterolemia / N. E. Çakar, A. İrdem. – DOI: 10.1017/s1047951120003765. – Text : electronic // Cardiol. Young. – 2020. – Vol. 30, N 11. – P. 1643–1648. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161938/> (date of access : 22.05.2022).

122. Is QT interval a marker of subclinical atherosclerosis in nondiabetic subjects? The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) / A. Festa, R. D'Agostino, P. Rautaharju [et al.]. – DOI: 10.1161/01.str.30.8.1566. – Text : electronic // Stroke. – 1999. – Vol. 30, N 8. – P. 1566–1571. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10436102/> (date of access : 22.05.2022).

123. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review / C. Buttà, L. Zappia, G. Laterra, M. Roberto. – DOI: 10.1111/anec.12726. – Text : electronic // Ann. Noninvasive Electrocardiol. – 2020. – Vol. 25, N 3. – P. e12726. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31778001/> (date of access : 22.05.2022).

124. Mechanisms, Risk Factors, and Management of Acquired Long QT Syndrome: A Comprehensive Review / E. M. Kallergis, C. A. Goudis, E. N. Simantirakis [et al.]. – DOI: 10.1100/2012/212178. – Text : electronic // ScientificWorldJournal. – 2012. – Vol. 2012. – P. 212178. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22593664/> (date of access : 22.05.2022).

125. Corrected QT Interval in Severe Aortic Stenosis: Clinical and Hemodynamic Correlates and Prognostic Impact / M. Tschumper, L. Weber, H. Rickli [et al.]. – DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.05.035. – Text : electronic // Am. J. Med. – 2021. – Vol. 134, N 2. – P. 267–277. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621909/> (date of access : 22.05.2022).

126. Ryerson, L. M. QT intervals in metabolic dilated cardiomyopathy / L. M. Ryerson, R. M. Giuffre. – DOI: 10.1016/s0828-282x(06)70899-6. – Text : electronic // *Can. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 22, N 3. – P. 217–220. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16520852/> (date of access : 22.05.2022).

127. Martin, A. B. Prolonged QT interval in hypertrophic and dilated cardiomyopathy in children / A. B. Martin, A. Garson, J. C. Perry. – DOI: 10.1016/0002-8703(94)90510-x. – Text : electronic // *Am. Heart J.* – 1994. – Vol. 127, N 1. – P. 64–70. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8273757/> (date of access : 22.05.2022).

128. Electrocardiographic repolarization abnormalities and increased risk of life-threatening arrhythmias in children with dilated cardiomyopathy / S. Chen, K. S. Motonaga, S. A. Hollander [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.02.014. – Text : electronic // *Heart Rhythm.* – 2016. – Vol. 13, N 6. – P. 1289–1296. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945851/> (date of access : 22.05.2022).

129. Risk factors for QTc interval prolongation / C. P. M. Heemskerk, M. Pereboom, K. van Stralen [et al.]. – DOI: 10.1007/s00228-017-2381-5. – Text : electronic // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 74, N 2. – P. 183–191. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167918/> (date of access : 21.05.2022).

130. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study / E. D. Kim, J. Watt, L. G. Tereshchenko [et al.]. – DOI: 10.1186/s12882-019-1282-5. – Text : electronic // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 133. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30999887/> (date of access : 21.05.2022).

131. Thyroid hormones and electrocardiographic parameters: findings from the third national health and nutrition examination survey / Y. Zhang, W. S. Post, A. Cheng [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0059489. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 4. – P. e59489. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23593140/> (date of access : 21.05.2022).

132. Thyroid hormones regulate cardiac repolarization and QT-interval related gene expression in hiPSC cardiomyocytes / A. Ulivieri, L. Lavra, F. Magi [et al.]. –

DOI: 10.1038/s41598-021-04659-w. – Text : electronic // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, N 1. – P. 568. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022468/> (date of access : 21.05.2022).

133. Subclinical hypothyroidism and long QT / A. Akın, E. Unal, R. Yıldırım [et al.]. – DOI: 10.1111/pace.13453. – Text : electronic // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2018. – Vol. 41, N 9. – P. 1277. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30019377/> (date of access : 21.05.2022).

134. Abnormal Cardiac Repolarization in Thyroid Diseases: Results of an Observational Study / A. Aweimer, F. Schiedat, D. Schöne [et al.]. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.738517. – Text : electronic // Front. Cardiovasc. Med. – 2021. – N 8. – P. 738517. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888359/> (date of access : 21.05.2022).

135. QT Prolongation due to Graves' Disease / Z. Kulairi, N. Deol, R. Tolly [et al.]. – DOI: 10.1155/2017/7612748. – Text : electronic // Case Rep. Cardiol. – 2017. – Vol. 2017. – P. 7612748. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5244005/> (date of access : 21.05.2022).

136. The corrected QT (QTc) prolongation in hyperthyroidism and the association of thyroid hormone with the QTc interval / Y. S. Lee, J. W. Choi, E. J. Bae [et al.]. – DOI: 10.3345/kjp.2015.58.7.263. – Text : electronic // Korean J. Pediatr. – 2015. – Vol. 58, N 7. – P. 263–266. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26300941/> (date of access : 21.05.2022).

137. Thyroid dysfunction and electrocardiographic changes in subjects without arrhythmias: a cross-sectional study of primary healthcare subjects from Copenhagen / B. Tayal, C. Graff, C. Selmer [et al.]. – DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023854. – Text : electronic // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, N 6. – P. e023854. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6596967/> (date of access : 21.05.2022).

138. Primary hyperparathyroidism associated with acquired long QT interval and ventricular tachycardia / E. Muzurović, S. Medenica, M. Kalezić, S. Pavlović. – DOI:

10.1530/EDM-21-0016. – Text : electronic // Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. – 2021. – Vol. 2021. – P. 21–0016. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341183/> (date of access : 21.05.2022).

139. QT prolongation and monomorphic VT caused by pheochromocytoma / F. L. Paulin, G. J. Klein, L. J. Gula [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01405.x. – Text : electronic // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 20, N 8. – P. 931–934. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207773/> (date of access : 21.05.2022).

140. Impact of Pheochromocytoma on Left Ventricular Hypertrophy and QTc Prolongation: Comparison with Takotsubo Cardiomyopathy / S. Y. Choi, K. I. Cho, Y. J. Han [et al.]. – DOI: 10.4070/kcj.2014.44.2.89. – Text : electronic // Korean Circ. J. – 2014. – Vol. 44, N 2. – P. 89–96. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958614/> (date of access : 21.05.2022).

141. Manini, A. F. Racial susceptibility for QT prolongation in acute drug overdoses / A. F. Manini, B. Stimmel, D. Vlahov. – DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2013.12.002. – Text : electronic // J. Electrocardiol. – 2014. – Vol. 47, N 2. – P. 244–250. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24438862/> (date of access : 21.05.2022).

142. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients / J. E. Tisdale, H. A. Jaynes, J. R. Kingery [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152. – Text : electronic // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2013. – Vol. 6, N 4. – P. 479–487. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716032/> (date of access : 21.05.2022).

143. Singh, K. Effect of smoking on QT interval, QT dispersion and rate pressure product / K. Singh. – Text : electronic // Indian Heart J. – 2004. – Vol. 56, N 2. – P. 140–142. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15377136/> (date of access : 26.04.2022).

144. Kayali, S. The effects of cigarette smoking on ventricular repolarization in adolescents / S. Kayali, F. Demir. – DOI: 10.1590/S1679-45082017AO3945. – Text : electronic // Einstein (Sao Paulo). – 2017. – Vol. 15, N 3. – P. 251–255. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091143/> (date of access : 26.04.2022).

145. The Effects of Cigarette Smoking on the Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio / T. F. İlgenli, A. Tokatlı, O. Akpınar, F. Kılıçaslan. – DOI: 10.17219/acem/28114. – Text : electronic // Adv. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 24, N 6. – P. 973–978. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26771968/> (date of access : 26.04.2022).

146. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening / H. Itoh, L. Crotti, T. Aiba [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv695. – Text : electronic // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, N 18. – P. 1456–1464. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715165/> (date of access : 26.04.2022).

147. Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome / H. Itoh, T. Sakaguchi, W-G. Ding [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCEP.109.862649. – Text : electronic // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2009. – Vol. 2, N 5. – P. 511–523. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19843919/> (date of access : 26.04.2022).

148. Roden, D. M. Genetics of acquired long QT syndrome / D. M. Roden, P. C. Viswanathan. – DOI: 10.1172/JCI25539. – Text : electronic // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115, N 8. – P. 2025–2032. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16075043/> (date of access : 26.04.2022).

149. El-Sherif, N. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes / N. El-Sherif, G. Turitto, M. Boutjdir. – DOI:10.1111/pace.13296. – Text : electronic // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2018. – Vol. 41, N 4. – P. 414–421. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405316/> (date of access : 26.04.2022).

150. Voiculescu, M. Frequency and prognostic significance of QT prolongation in chronic renal failure patients / M. Voiculescu, C. Ionescu, G. Ismail. – Text : electronic // Rom. J. Intern. Med. – 2006. – Vol. 44, N 4. – P. 407–417. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18386617/> (date of access : 26.04.2022).

151. Coffee, alcohol, smoking, physical activity and QT interval duration: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / Y. Zhang, W. S. Post, D. Dalal [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0017584. – Text : electronic // PLoS One.

– 2011. – Vol. 6, N 2. – P. e17584. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21386989/> (date of access : 26.04.2022).

152. Prolongation of the QTc interval in HIV-infected individuals compared to the general population / N. Reinsch, M. Arendt, M. H. Geisel [et al.]. – DOI: 10.1007/s15010-017-1053-9. – Text : electronic // *Infection*. – 2017. – Vol. 45, N 5. – P. 659–667. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28776165/> (date of access : 26.04.2022).

153. Analysis of QT Dispersion, Corrected QT Dispersion, and P-Wave Dispersion Values in Alcohol Use Disorder Patients With Excessive Alcohol Use / S. Baykara, D. Ocak, Ş. Ş. Berk, S. Köroğlu. – DOI: 10.4088/PCC.19m02541. – Text : electronic // *Prim. Care Companion CNS Disord.* – 2020. – Vol. 22, N 1. – P. 19m02541. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065846/> (date of access : 26.04.2022).

154. Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with coronary artery disease: results from the Duke databank for cardiovascular disease (DDCD) / E. S. Williams, K. L. Thomas, S. Broderick [et al.]. – DOI: 10.1016/j.ahj.2012.05.024. – Text : electronic // *Am. Heart J.* – 2012. – Vol. 164. – P. 434–441. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22980312/> (date of access : 26.04.2022).

155. Prevalence and risk factors for prolonged QTc in a multiethnic cohort in rural Hawaii / A. Grandinetti, S. Seifried, J. Mor [et al.]. – DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2004.10.004. – Text : electronic // *Clin. Biochem.* – 2005. – Vol. 38, N 2. – P. 116–122. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15642272/> (date of access : 26.04.2022).

156. Steinberg, C. Diagnosis and clinical management of long-QT syndrome / C. Steinberg. – DOI:10.1097/hco.0000000000000465. – Text : electronic // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2018. – Vol. 33, N 1. – P. 31–41. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984650/> (date of access : 26.04.2022).

157. Shah, S. R. Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence / S. R. Shah, K. Park, R. Alweis. – DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002. – Text : electronic // *Curr. Probl. Cardiol.* – 2019.

– Vol. 44, N 3. – P. 92–106. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784533/> (date of access : 26.04.2022).

158. Acquired long QT syndrome / J-P. Zürcher, J. Schlaepfer, G. Waeber, M. Pasquier. – Text : electronic // *Rev. Med. Suisse.* – 2013. – Vol. 3, N 395. – P. 1538–1542. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24024425/> (date of access : 26.04.2022).

159. Kramer, D. B. Long-QT Syndrome / D. B. Kramer, P. J. Zimetbaum. – DOI:10.1097/crd.0b013e3182203504. – Text : electronic // *Cardiol. Rev.* – 2011. – Vol. 19, N 5. – P. 217–225. – URL : <https://europepmc.org/article/med/21808164> (date of access : 26.04.2022).

160. Prevalence and determinants of QT interval prolongation in medical inpatients / M. Pasquier, O. Pantet, O. Hugli [et al.]. – DOI: 10.1111/j.1445-5994.2011.02447.x. – Text : electronic // *Intern. Med. J.* – 2012. – Vol. 42, N 8. – P. 933–940. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21299787/> (date of access : 26.04.2022).

161. Exome sequencing implicates an increased burden of rare potassium channel variants in the risk of drug-induced long QT interval syndrome / P. Weeke, J. D. Mosley, D. Hanna [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.031. – Text : electronic // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1430–1437. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24561134/> (date of access : 26.04.2022).

162. Update on long QT syndrome / V. Neira, A. Enriquez, C. Simpson, A. Baranchuk. – DOI: 10.1111/jce.14227. – Text : electronic // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2019. – Vol. 30, N 12. – P. 3068–3078. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596038/> (date of access : 22.05.2022).

163. Marschall, C. Variant panorama in 1,385 index patients and sensitivity of expanded next-generation sequencing panels in arrhythmogenic disorders / C. Marschall, A. Moscu-Gregor, H-G. Klein. – DOI:10.21037/cdt.2019.06.06. – Text : electronic // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2019. – N 9, (Suppl 2). – P. S292–S298. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31737537/> (date of access : 22.05.2022).

164. Чернова, А. А. Генетические аспекты врожденного синдрома удлиненного интервала QT / А. А. Чернова, С. Ю. Никулина, А. В. Гульбис // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2012. – Т. 8, № 5. – С. 694–698.

165. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death / S. G. Priori, C. Blomström-Lundqvist, A. Mazzanti [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316. – Text : electronic // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 41. – P. 2793–2867. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26320108/> (date of access : 22.05.2022).

166. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies / P. J. Schwartz, M. J. Ackerman, A. L. George, A. A. M. Wilde. – DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044. – Text : electronic // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 3. – P. 169–180. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684683/> (date of access : 22.05.2022).

167. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor / S. Ohno, J. Ozawa, M. Fukuyama [et al.]. – DOI: 10.1038/s10038-020-0805-z. – Text : electronic // J. Hum. Genet. – 2020. – Vol. 65, N 12. – P. 1083–1091. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32681117/> (date of access : 22.05.2022).

168. Mizusawa, Y. Genetic and Clinical Advances in Congenital Long QT Syndrome / Y. Mizusawa, M. Horie, A. A. M. Wilde. – DOI:10.1253/circj.CJ-14-0905. – Text : electronic // Circ. J. – 2014. – Vol. 78, N 12. – P. 2827–2833. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25274057/> (date of access : 22.05.2022).

169. Kim, J. A. Inherited Arrhythmia Syndromes / J. A. Kim, M. G. Chelu. – DOI: 10.14503/THIJ-20-7482. – Text : electronic // Tex. Heart Inst. J. – 2021. – Vol. 48, N 4. – P. e207482. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34669951/> (date of access : 22.05.2022).

170. Диагностика, стратификация риска внезапной смерти и лечение основных молекулярно-генетических вариантов синдрома удлиненного интервала QT / М. А. Школьникова, М. С. Харлап, Р. А. Ильдарова [и др.] // Кардиология. – 2011. – Т. 51, № 5. – С. 50–61.

171. Giudicessi, J. R. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal / J. R. Giudicessi, A. A. M. Wilde, M. J. Ackerman. – DOI: 10.1016/j.tcm.2018.03.003. – Text : electronic // Trends. Cardiovasc. Med. – 2018.

– N 7. – P. 453–464. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29661707/> (date of access : 22.05.2022).

172. Structures Illuminate Cardiac Ion Channel Functions in Health and in Long QT Syndrome / K. R. Brewer, G. Kuenze, C. G. Vanoye [et al.]. – DOI: 10.3389/fphar.2020.00550. – Text : electronic // *Front. Pharmacol.* – 2020. – N 11. – P. 550. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7212895/> (date of access : 22.05.2022).

173. ExomeChip-Wide Analysis of 95 626 Individuals Identifies 10 Novel Loci Associated With QT and JT Intervals / N. A. Bihlmeyer, J. A. Brody, A. V. Smith [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCGEN.117.001758. – Text : electronic // *Circ. Genom. Precis. Med.* – 2018. – Vol. 11, N 1. – P. e001758. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874175/> (date of access : 22.05.2022).

174. Bjerregaard, P. Diagnosis and management of short QT syndrome / P. Bjerregaard. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034. – Text : electronic // *Heart Rhythm.* – 2018. – Vol. 15, N 8. – P. 1261–1267. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29501667/> (date of access : 22.05.2022).

175. Perike, S. Molecular Insights into Short QT Syndrome / S. Perike, M. D. McCauley. – DOI: 10.19102/icrm.2018.090302. – Text : electronic // *J. Innov. Card. Rhythm Manag.* – 2018. – Vol. 9, N 3. – P. 3065–3070. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31355049/> (date of access : 22.05.2022).

176. Emerging therapeutic targets in the short QT syndrome / J. C. Hancox, D. G. Whittaker, C. Du [et al.]. – DOI: 10.1080/14728222.2018.1470621. – Text : electronic // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2018. – Vol. 22, N 5. – P. 439–451. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697308/> (date of access : 22.05.2022).

177. Determinants of cardiovascular disease and other noncommunicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study / A. Peasey, M. Bobak, R. Kubinova [et al.]. – DOI: 10.1186/1471-2458-6-255. – Text : electronic // *BMC Public Health.* – 2006. – N 6. – P. 255. – URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1626086/> (date of access : 22.05.2022).

178. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска / Ю. И. Рагино, Н. А. Кузьминых, Л. В. Щербакова [и др.]. – DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84. – Текст : электронный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 6. – С. 78–84. – URL:<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/3222/2595> (дата обращения : 22.05.2022).

179. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians / P. Indraratna, D. Tardo, M. Delves [et al.]. – DOI: 10.1007/s11606-019-05477-7. – Text : electronic // J. Gen. Intern. Med. – 2020. – Vol. 35, N 3. – P. 865–873. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654357/> (date of access : 22.05.2022).

180. Taran, L. M. The duration of the electrical systole (QT) in acute rheumatic carditis in children / L. M. Taran, N. Szilagy. – DOI: 10.1016/0002-8703(47)90421-3. – Text : electronic // Am. Heart J. – 1947. – Vol. 33, N 1. – P. 14–26. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20280672/> (date of access : 22.05.2022).

181. Sambrook, J. Purification of nucleic acids by extraction with phenol: chloroform / J. Sambrook, D. W. Russell. – DOI: 10.1101/pdb.prot4455. – Text : electronic // CSH Protoc. – 2006, Vol. 2006, N 1. – P. 4455. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22485786/> (date of access : 22.05.2022).

182. The Human Gene Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine / P. D. Stenson, M. Mort, E. V. Ball [et al.]. – DOI: 10.1007/s00439-013-1358-4. – Text : electronic // Hum. Genet. – 2014. – Vol. 1336, N 1. – P. 1–9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24077912/> (date of access : 22.05.2022).

183. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.]. – DOI: 10.1038/gim.2015.30. – Text : electronic // Genet. Med. – 2015. – Vol. 17, N 5. – P. 405–424. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/> (date of access : 22.05.2022).

184. Klimas, J. Modulation of the QT interval duration in hypertension with antihypertensive treatment / J. Klimas, P. Kruzliak, S. W. Rabkin. – DOI: 10.1038/hr.2015.30. – Text : electronic // *Hypertens. Res.* – 2015. – Vol. 38, N 7. – P. 447–454. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25787045/> (date of access : 22.05.2022).

185. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy / J. S. Perkiömäki, M. J. Ikäheimo, S. M. Pikkujämsä [et al.]. – DOI: 10.1161/01.hyp.28.1.16. – Text : electronic // *Hypertension.* – 1996. – Vol. 28, N 1. – P. 16–21. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8675257/> (date of access : 22.05.2022).

186. Maheshwari, V. D. QT dispersion as a marker of left ventricular mass in essential hypertension / V. D. Maheshwari, M. P. Girish. – Text : electronic // *Indian Heart J.* – 1998. – Vol. 50, N 4. – P. 414–417. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9835201/> (date of access : 22.05.2022).

187. Связь продолжительности и дисперсии интервала QT с артериальной гипертонией, пульсовым артериальным давлением и некоторыми другими показателями, определяющими прогноз сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в женской популяции таллина в возрасте 50–69 лет / И. Пшеничников, Т. Шпилова, Д. Карай [и др.] // *Кардиология.* – 2010. – Т. 50, № 8. – С. 25–31.

188. Independent Influence of Blood Pressure on QTc Interval: Results from a General Chinese Population / G-Z. Sun, Y. Zhou, N. Ye [et al.]. – DOI: 10.1155/2019/1656123. – Text : electronic // *Biomed. Res. Int.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1656123. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31360702/> (date of access : 22.05.2022).

189. Heart rate-corrected QT interval duration is significantly associated with blood pressure in Chinese hypertensives / S. Peng, Y. Yu, K. Hao [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2005.08.007. – Text : electronic // *J. Electrocardiol.* – 2006. – Vol. 39, N 2. – P. 206–210. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16580421/> (date of access : 22.05.2022).

190. QT dispersion intervals in hypertensives with left ventricular hypertrophy / G. M. A. Wisam, J. Murín, J. Jaber, K. Kozliková. – Text : electronic // Vnitr. Lek. – 2001. – Vol. 47, N 1. – P. 20–24. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15635864/> (date of access : 22.05.2022).

191. Cavallini, B. Dispersion of QT interval in arterial hypertension with left ventricular hypertrophy / B. Cavallini, V. Perri, M. Sali. – Text : electronic // Minerva Cardioangiol. – 1996. – Vol. 44, N 1–2. – P. 45–48. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8767622/> (date of access : 22.05.2022).

192. QT dispersion and hypertensive heart disease in the elderly / B. Gryglewska, T. Grodzicki, D. Czarnecka [et al.]. – DOI: 10.1097/00004872-200018040-00016. – Text : electronic // J. Hypertens. – 2000. – Vol. 18, N 4. – P. 461–464. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10779098/> (date of access : 22.05.2022).

193. QT dispersion in relation to left ventricular geometry and hypertension in a population study / I. Pshenichnikov, T. Shipilova, J. Kaik [et al.]. – DOI: 10.1080/14017430310001708a. – Text : electronic // Scand. Cardiovasc. J. – 2003. – Vol. 37, N 2. – P. 87–90. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12775307/> (date of access : 22.05.2022).

194. Воспроизводимость, прогностическая значимость и фармакозависимая динамика QT-RR-параметров электрокардиограммы у лиц с артериальной гипертензией (клинико-популяционное исследование) / А. А. Кузнецов, В. Н. Шабалина, Г. И. Лифшиц [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – № 4 (122). – С. 93–99.

195. 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 др.] // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 44–48.

196. QT Interval prolongation and dispersion: Epidemiology and clinical correlates in subjects with newly diagnosed systemic hypertension in Nigeria / A. A. Akintunde, A. T. Oyedeji, O. B. Familoni [et al.]. – DOI: 10.4103/0975-3583.102705. – Text : electronic // J. Cardiovasc. Dis. Res. – 2012. – Vol. 3, N 4. –

P. 290–295. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23233773/> (date of access : 22.05.2022).

197. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study / H. B. Hubert, M. Feinleib, P. M. McNamara [et al.]. – DOI:10.1161/01.cir.67.5.968. – Text : electronic // Circulation. – 1983. – Vol. 67, N 5. – P. 968–977. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6219830/> (date of access : 25.05.2022).

198. Effect of uncomplicated obesity on QT interval in young men / E. Arslan, O. Yiğiner, I. Yavaşoğlu [et al.]. – Text : electronic // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2010. – Vol. 120, N 6. – P. 209–213. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20567204/> (date of access : 25.05.2022).

199. Study of the effect of obesity on QT-interval among adults / T. Kumar, K. Jha, A. Sharan [et al.]. – DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_168_19. – Text : electronic // J. Family Med. Prim. Care. – 2019. – Vol. 8, N 5. – P. 1626–1629. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31198727/> (date of access : 25.05.2022).

200. Hussain, G. Effect of obesity on electrocardiographic parameters of ventricular repolarization in healthy adults / G. Hussain, I. Farooque. – DOI: 10.18410/jebmh/2017/1193. – Text : electronic // J. Evid. Based Med. Healthc. – 2017. – Vol. 4, N 95. – P. 5915–5920. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721839/> (date of access : 25.05.2022).

201. Novel electrocardiographic parameters of altered repolarization in uncomplicated overweight and obesity / A. Braschi, M. G. Abrignani, V. C. Francavilla, G. Francavilla. – DOI: 10.1038/oby.2010.252. – Text : electronic // Obesity (Silver Spring). – 2011. – Vol. 19, N 4. – P. 875–881. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20966908/> (date of access : 25.05.2022).

202. Effect of weight loss on the ECG of normotensive morbidly obese patients / M. A. Alpert, B. E. Terry, C. R. Hamm [et al.]. – DOI: 10.1378/chest.119.2.507. – Text : electronic // Chest. – 2001. – Vol. 119, N 2. – P. 507–510. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11171730/> (date of access : 25.05.2022).

203. Favorable electrocardiographic changes after substantial weight loss in patients with morbid obesity: Results of a prospective study / M. Gul, S. Inci, N. Ozkan, Y. Alsancak. – DOI: 10.1007/s00059-020-05019-6. – Text : electronic // Herz. – 2021. – Vol. 46, N 6. – P. 567–574. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33502574/> (date of access : 25.05.2022).

204. Sympathovagal balance, nighttime blood pressure, and QT intervals in normotensive obese women / K. Esposito, R. Marfella, P. Gualdiero [et al.]. – DOI: 10.1038/oby.2003.93. – Text : electronic // Obes. Res. – 2003. – Vol. 11, N 5. – P. 653–659. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12740455/> (date of access : 25.05.2022).

205. QT dispersion in uncomplicated human obesity / A. Girola, R. Enrini, F. Garbetta, F. Caviezel. – DOI: 10.1038/oby.2001.9. – Text : electronic // Obes. Res. – 2001. – Vol. 9, N 2. – P. 71–77. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11316349/> (date of access : 25.05.2022).

206. Fisher, V. L. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives / V. L. Fisher, A. A. Tahrani. – DOI: 10.2147/DMSO.S129797. – Text : electronic // Diabetes. Metab. Syndr. Obes. – 2017. – N 10. – P. 419–434. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29062239/> (date of access : 25.05.2022).

207. Association of Increased QTc Interval with the Cardiometabolic Syndrome / A. Grandinetti, D. C. Chow, M. Miyasaki, P. Low. – DOI: 10.1111/j.1751-7176.2009.00224.x. – Text : electronic // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). – 2010. – Vol. 12, N 4. – P. 315–320. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20433556/> (date of access : 25.05.2022).

208. Serum glucose and insulin are associated with QTc and RR intervals in nondiabetic elderly / C. Van Noord, M. C. J. M. Sturkenboom, S. M. J. M. Straus [et al.]. – DOI: 10.1530/EJE-09-0878. – Text : electronic // Eur. J. Endocrinol. – 2010. – Vol. 162, N 2. – P. 241–248. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19897609/> (date of access : 25.05.2022).

209. High fasting glucose and QTc duration in a large healthy cohort / J. D. Lefrandt, G. F. Diercks, A. J. van Boven [et al.]. – DOI: 10.1007/pl00022648. – Text : electronic // *Diabetologia*. – 2000. – Vol. 43, N 10. – P. 1332–1333. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11079756/> (date of access : 25.05.2022).

210. Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / D. W. Brown, W. H. Giles, K. J. Greenlund [et al.]. – DOI: 10.1097/00043798-200108000-00007. – Text : electronic // *J. Cardiovasc. Risk*. – 2001. – Vol. 8, N 4. – P. 227–233. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11551001/> (date of access : 25.05.2022).

211. Связь гликемии и длительности интервала QT с двигательной активностью у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа / Д. Н. Лаптев, Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2010. – № 6. – С. 24–31.

212. Acute effects of smoking on QT dispersion in healthy males / M. A. Akbarzadeh, S. Yazdani, M. E. Ghaidari [et al.]. – Text : electronic // *ARYA Atheroscler*. – 2014. – Vol. 10, N 2. – P. 89–93. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25161676/> (date of access : 25.05.2022).

213. *KCNQ1* variants associate with hypertension in type 2 diabetes and affect smooth muscle contractility in vitro / K-C. Huang, T-M. Li, X. Liu [et al.]. – DOI:10.1002/jcp.25775. – Text : electronic // *J. Cell. Physiol*. – 2017. – Vol. 232, N 12. – P. 3309–3316. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059450/> (date of access : 25.05.2022).

214. *NOS1AP* variant associated with incidence of type 2 diabetes in calcium channel blocker users in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A. Y. Chu, J. Coresh, D. E. Arking [et al.]. – DOI: 10.1007/s00125-009-1608-0. – Text : electronic // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 510–516. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19943157/> (date of access : 25.05.2022).

215. Common variants in 22 loci are associated with QRS duration and cardiac ventricular conduction / N. Sotodehnia, A. Isaacs, P. I. W. de Bakker [et al.]. –

DOI: 10.1038/ng.716. – Text : electronic // Nat. Genet. – 2010. – Vol. 42, N 12. – P. 1068–1076. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21076409/> (date of access : 25.05.2022).

216. Evidence of Heterogeneity by Race/Ethnicity in Genetic Determinants of QT Interval / A. A. Seyerle, A. M. Young, J. M. Jeff [et al.]. – DOI: 10.1097/EDE.000000000000168. – Text : electronic // Epidemiology. – 2014. – Vol. 25, N 6. – P. 790–798. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25166880/> (date of access : 25.05.2022).

217. A common genetic variant in the NOS1 regulator *NOS1AP* modulates cardiac repolarization / D. E. Arking, A. Pfeufer, W. Post [et al.]. – DOI: 10.1038/ng1790. – Text : electronic // Nat. Genet. – 2006. – Vol. 38, N 6. – P. 644–651. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16648850/> (date of access : 25.05.2022).

218. *NOS1AP* polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis / C. Ronchi, J. Bernardi, M. Mura [et al.]. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa036. – Text : electronic // Cardiovasc. Res. – 2021. – Vol. 117, N 2. – P. 472–483. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32061134/> (date of access : 25.05.2022).

219. Genetic Variations in *NOS1AP* are Associated with Sudden Cardiac Death in U.S. White Community Based Populations / W. H. L. Kao, D. E. Arking, W. Post [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791723. – Text : electronic // Circulation. – 2009. – Vol. 119, N 7. – P. 940–951. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204306/> (date of access : 25.05.2022).

220. Identification of a common variant at the *NOS1AP* locus strongly associated to QT-interval duration / M. Eijgelsheim, A. L. H. J. Aarnoudse, F. Rivadeneira [et al.]. – DOI: 10.1093/hmg/ddn341. – Text : electronic // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18, N 2. – P. 347–357. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18927126/> (date of access : 25.05.2022).

221. Common genetic variation near the phospholamban gene is associated with cardiac repolarisation: meta-analysis of three genome-wide association studies / I. M. Nolte, C. Wallace, S. J. Newhouse [et al.]. – DOI: 10.1371/journal.pone.0006138.

– Text : electronic // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, N 7. – P. e6138. – URL : <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0006138> (date of access : 25.05.2022).

222. Genetic variation in *NOS1AP* is associated with sudden cardiac death: evidence from the Rotterdam Stud / M. Eijgelsheim, C. Newton-Cheh, A. L. H. J. Aarnoudse [et al.]. – DOI: 10.1093/hmg/ddp356. – Text : electronic // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18, N 21. – P. 4213–4218. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19643915/> (date of access : 25.05.2022).

223. Single nucleotide polymorphisms in arrhythmia genes modify the risk of cardiac events and sudden death in long QT syndrome / N. Earle, D. Y. Han, A. Pilbrow [et al.]. – DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.005. – Text : electronic // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11, N 1. – P. 76–82. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24096169/> (date of access : 25.05.2022).

224. Роль некоторых генетических полиморфизмов в развитии внезапной сердечной смерти в Забайкальском крае / Д. Н. Зайцев, П. В. Василенко, А. В. Говорин [и др.]. – DOI: 10.20333/2500136-2021-2-35-42. – Текст : электронный // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 2. – С. 35–42. – URL : https://elibrary.ru/download/elibrary_45654117_72013375.pdf (дата обращения : 25.05.2022).

225. Rare genetic variants previously associated with congenital forms of long QT syndrome have little or no effect on the QT interval / J. Ghouse, C. T. Have, P. Weeke [et al.]. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehv297. – Text : electronic // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, N 37. – P. 2523–2529. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26159999/> (date of access : 25.05.2022).

226. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and *HERG* potassium channel defects / H. Swan, M. Viitasalo, K. Piippo [et al.]. – DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00255-7. – Text : electronic // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34, N 3. – P. 823–829. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10483966/> (date of access : 25.05.2022).

227. Survey of the coding region of the *HERG* gene in long QT syndrome reveals six novel mutations and an amino acid polymorphism with possible phenotypic effects / P. Laitinen, H. Fodstad, K. Piippo [et al.]. – DOI: 10.1002/1098-1004(200006)15. – Text : electronic // Hum. Mutat. – 2000. – Vol. 15, N 6. – P. 580–581. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10862094/> (date of access : 25.05.2022).

228. High prevalence of four long QT syndrome founder mutations in the Finnish population / A. Marjamaa, V. Salomaa, C. Newton-Cheh [et al.]. – DOI: 10.1080/07853890802668530. – Text : electronic // Ann. Med. – 2009. – Vol. 41, N 3. – P. 234–240. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160088/> (date of access : 25.05.2022).

229. Molecular characterization of two founder mutations causing long QT syndrome and identification of compound heterozygous patients / H. Fodstad, S. Bendahhou, J-S. Rougier [et al.]. – DOI: 10.1080/07853890600756065. – Text : electronic // Ann. Med. – 2006. – Vol. 38, N 4. – P. 294–304. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16754261/> (date of access : 25.05.2022).

230. The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update / P. L. Hedley, P. Jørgensen, S. Schlamowitz [et al.]. – DOI: 10.1002/humu.21106. – Text : electronic // Hum. Mutat. – 2009. – Vol. 30, N 11. – P. 1486–1511. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19862833/> (date of access : 25.05.2022).

231. Clinical and molecular genetic risk determinants in adult long QT syndrome type 1 and 2 patients: Koponen et al. Follow-up of adult LQTS patients / M. Koponen, A. S. Havulinna, A. Marjamaa [et al.]. – DOI: 10.1186/s12881-018-0574-0. – Text : electronic // BMC Med. Genet. – 2018. – Vol. 19, N 1. – P. 56. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29622001> (date of access : 25.05.2022).

232. Gene-Targeted Analysis of Clinically Diagnosed Long QT Russian Families / P. E. Maltese, N. Orlova, E. Krasikova [et al.]. – DOI: 10.1536/ihj.16-133. – Text : electronic // Int. Heart J. – 2017. – Vol. 58, N 1. – P. 81–87. – URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003625/> (date of access : 25.05.2022).

233. Chanavat, V. A fast and cost-effective molecular diagnostic tool for genetic diseases involved in sudden cardiac death / V. Chanavat, A. Janin, G. Millat. –

DOI: 10.1016/j.cca.2015.12.011. – Text : electronic // Clin. Chim. Acta. – 2016. – Vol. 453. – P. 80–85. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26688388/> (date of access : 25.05.2022).

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Основные причины и факторы риска внезапной сердечной смерти..... 18
2. Рисунок 2 – Потенциал действия и трансмембранные ионные токи 21
3. Рисунок 3 – Метод E. Lepeshkin и B. Surawicz для определения окончания зубца T..... 25
4. Рисунок 4 – Генетические модели, лежащие в основе приобретенных и врожденных форм синдрома удлиненного интервала QT..... 43
5. Рисунок 5 – Дизайн исследования 55
6. Рисунок 6 – Возрастная динамика длительности интервала QTc 63
7. Рисунок 7 – Частоты генотипов ОНП rs12143842 гена *NOS1AP* у мужчин в возрасте 50 лет и старше 80
8. Рисунок 8 – Частоты генотипов ОНП rs4657139 гена *NOS1AP* в исследуемых группах..... 82
9. Рисунок 9 – Регрессионная модель относительного риска наличия короткого интервала QT (генотип CG rs11720524 с ЧСС и САД)..... 87
10. Рисунок 10 – Регрессионная модель относительного риска наличия короткого интервала QT (генотип AA rs11756438 с ЧСС, САД, ХС-ЛВП). 89
11. Рисунок 11 – Регрессионная модель относительного риска наличия удлиненного интервала QT (генотип TT rs12143842 с ЧСС, САД, ХС-ЛВП) 91
12. Рисунок 12 – Регрессионная модель относительного риска наличия удлиненного интервала QT (генотип TT rs4657139 с возрастом, ЧСС, САД) 94
13. Таблица 1 – Основные типы LQTS по материалам Schwartz P.J. et al.....41
14. Таблица 2 – Коэффициенты парной корреляции между переменными у мужчин (r Спирмена)..... 53
15. Таблица 3 – Сравнительная характеристика исследуемых групп 65

16.Таблица 4 – Ассоциация генотипов с клинико-анамнестическими и биохимическими показателями у мужчин	69
17.Таблица 5 – Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфных вариантов в исследуемых группах	73
18.Таблица 6 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs 11720524 гена SCN5A в исследуемых группах	75
19.Таблица 7 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs 11720524 гена SCN5A в зависимости от возраста.....	75
20.Таблица 8 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs11756438 гена CEP85L в исследуемых группах	76
21.Таблица 9 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs12143842 гена NOS1AP в исследуемых группах	77
22.Таблица 10 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs12143842 гена NOS1AP в группах мужчин в возрасте 50 лет и старше в модели CC vs CT+TT и QT короткий и средний vs QT длинный	78
23.Таблица 11 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs12143842 гена NOS1AP в группах мужчин в возрасте 50 лет и старше в модели TT vs CC+CT и QT короткий и средний vs QT длинный	79
24.Таблица 12 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs4657139 гена NOS1AP в модели TT vs AA + AT & QT средний vs QT длинный	81
25.Таблица 13 – Частоты генотипов и аллелей ОНП rs4657139 гена NOS1AP в группах мужчин в возрасте 50 лет и старше в модели TT vs AA + AT & QT средний vs QT длинный	83
26.Таблица 14 – Логистический регрессионный анализ укорочения интервала QTс включением в модель связанного с rs11720524 гена SCN5A	85
27.Таблица 15 – Логистический регрессионный анализ укорочения интервала QT с включением в модель связанного с rs11756438 гена CEP85L	88
28.Таблица 16 – Логистический регрессионный анализ относительного риска удлинения интервала QT, связанного с rs12143842 гена NOS1AP	90

29.Таблица 17 – Логистический регрессионный анализ относительного риска удлинения интервала QT, связанного с rs4657139 гена NOS1AP	92
30.Таблица 18 – Варианты, вероятно ассоциированные с длительностью интервала QT	96