

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И РОЛЬ МУТАЦИЙ ГЕНА *NOTCH1* В РАЗВИТИИ КОАРКТАЦИИ АОРТЫ

Татарина Т. Н., Фрейлихман О. А., Костарева А. А., Грехов Е. В., Моисеева О. М.

Цель. Путем обследования семей больных с коарктацией аорты выявить факторы, предрасполагающие к развитию заболевания, а также оценить частоту *NOTCH1* генных мутаций/замен у пациентов с данным пороком.

Материал и методы. В исследование включено 68 пациентов с коарктацией аорты. Всем пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование, непрямая и прямая манометрия, мультиспиральная компьютерная аортография, а также интраоперационная ревизия зоны коарктации. 51 пациенту проведен скрининг 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*. В контрольную группу вошли 200 человек без ВПС.

Результаты. В более чем половине случаев коарктация сочеталась с двустворчатым клапаном аорты, и примерно в половине случаев наблюдалось сочетание коарктации с гипоплазией дуги или нисходящей аорты. В общей сложности были идентифицированы 29 вариантов гена *NOTCH1*. Четыре из этих вариантов привели к замене аминокислот, из которых только один – R1279H – был выявлен как в группе пациентов, так и в контрольной группе. Данный вариант встречался значительно чаще у пациентов с коарктацией аорты по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Заключение. Наибольшее значение для развития коарктации аорты имели отягощенная наследственность (33,8%) и осложненное течение беременности (57,4%). Замена R1279H в гене *NOTCH1* значительно чаще встречается у пациентов с исследуемым пороком и может представлять собой ассоциированный с развитием заболевания аллель.

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 58–63
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-58-63>

Ключевые слова: коарктация аорты, наследственность, кардиогенез, *NOTCH1*.

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Татарина Т. Н.* — детский кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии для детей, с.н.с. НИО Некоронарогенных заболеваний миокарда, Фрейлихман О. А. — с.н.с. лаборатории молекулярной кардиологии, Костарева А. А. — к.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, зав. лабораторией молекулярной кардиологии, Грехов Е. В. — к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель подразделения сердечно-сосудистой хирургии для детей, Моисеева О. М. — д.м.н., зам. директора, зав. НИО Некоронарогенных заболеваний миокарда.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): tatyanat.spb@mail.ru

ВПС — врожденные пороки сердца, ВОЛЖ — выходной отдел левого желудочка, БАК — двустворчатый клапан аорты, КоА — коарктация аорты, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ТМС — транспозиция магистральных артерий сердца, ОАП — открытый артериальный проток, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

Рукопись получена 23.05.2014

Рецензия получена 23.06.2014

Принята к публикации 30.06.2014

MODERN VIEWS ON THE GENE *NOTCH1* MUTATIONS ROLE FOR AORTIC COARCTATION

Tatarinova T. N., Freilichman O. A., Kostareva A. A., Grekhov E. V., Moiseeva O. M.

Aim. By the observation of aortic coarctation victims families, to reveal factors predisposing to the disease development, and to evaluate the prevalence of *NOTCH1* genes mutation/replacements in patients with this kind of defect.

Material and methods. Totally 68 patients included with aortic coarctation. All patients underwent echocardiographic investigation, direct and indirect manometry, multispiral computed aortography and intraoperational revision of coarctation zone. 51 patient underwent screening of 10 from 34 exons of *NOTCH1* gene. Control group consisted 200 patients without IHD.

Results. In more than a half of the cases coarctation coexisted with bicuspid aortic valve and in circa a half of the cases there was combination of coarctation with arc or descending hypoplasia. Totally 29 *NOTCH1* gene types were found. Four from those led to aminoacids exchange, of those only one, R1279H, was revealed in patients group and control group either. This type was much more prevalent in patients with aortic coarctation comparing to control group ($p < 0,05$).

Conclusion. The most important factors in coarctation development are heredity (33,8%) and complicated pregnancy (57,4%). The exchange of R1279H in gene *NOTCH1* was much more prevalent in patients with the defect studied and might be an associated with the disease allele.

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 58–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-58-63>

Key words: aortic coarctation, cardiogenesis, *NOTCH1*.

FSBI Federal Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia.

По данным мета-анализа D.van der Lide et al, за последние 15 лет в мире ежегодно появляется 1,35 миллионов новорожденных с пороками сердца и сосудов [1]. Рост числа пациентов с ВПС за последние десятилетия связан с появлением внутриутробной диагностики и высоким уровнем развития сердечно-сосудистой хирургии. Совершенствование методов хирургического лечения приводит к снижению летальности и, следовательно, к увеличению числа взрослого населения репродуктивного возраста с прооперированными пороками сердца. И неудивительно, что

у будущих родителей возникает вопрос, каков риск родить нездорового ребенка? Какие факторы могут этому способствовать? И существуют ли способы профилактики или выявления болезни на ранних этапах?

Благодаря бурному развитию молекулярной генетики, существенно изменилось представление о патогенезе ВПС. Помимо хорошо известных хромосомных аномалий, единичные генные мутации также могут вносить свой вклад в возникновение ВПС [2]. К данному списку относят не только гены, кодирующие факторы транскрипции, рецепторы и лиганды, участ-

вующие в эмбриогенезе сердца, но также гены, кодирующие структурные белки [3]. В настоящее время описаны мутации более 30 генов, приводящих к возникновению изолированных ВПС, однако эти знания не получили широкого практического применения.

Влияние генетических факторов на формирование ВПС, в том числе аномалий выходного отдела левого желудочка, подтверждается высокой частотой встречаемости этой патологии среди близких родственников. В ряде работ показано, что в семьях, дети которых имеют мальформации отводящего тракта левой половины сердца, повышается риск рождения ребенка с данной патологией, что свидетельствует о существенном вкладе генетического компонента в развитие ВПС [4-6]. Однако низкая пенетрантность и фенотипическая вариабельность значительно затрудняют изучение данной группы заболеваний с помощью классического Менделевского подхода. Согласно недавно проведенным исследованиям, семейные и спорадические случаи развития двустворчатого аортального клапана могут возникнуть в результате мутации гена *NOTCH1* [7]. Позднее были описаны мутации данного гена у пациентов, имеющих аневризму аорты в сочетании с аномалиями выходного отдела левого желудочка, такими как гипоплазия левых отделов сердца и коарктация аорты [8].

Коарктация аорты входит в шестерку наиболее часто встречающихся ВПС, а в периоде новорожденности по частоте уступает только ДМЖП и ТМС. Это объясняется ранним возникновением гемодинамических проблем при данном пороке. Причина возникно-

вения этого заболевания, по-прежнему, не ясна. С учетом особенностей кровообращения плода, визуализировать участок сужения удается только в единичных случаях. Высокая частота критических состояний в постнатальном периоде и трудности внутриутробной диагностики коарктации аорты диктуют необходимость поиска альтернативных методов, позволяющих выявить группу лиц, имеющих высокий риск рождения ребенка с данной патологией, с целью ранней диагностики и своевременного оперативного лечения.

NOTCH1 является одним из ключевых генов, регулирующих такие важные процессы, как клеточная спецификация, внутриклеточные взаимодействия, регенерация и апоптоз [9]. Роль *NOTCH1* в эмбриогенезе сердца и сосудов подтверждается и тем фактом, что мутации некоторых компонентов его сигналинга ассоциированы с наличием ВПС и аномалий выходного отдела левого желудочка, включая коарктацию аорты [10].

Цель настоящего исследования – выявить факторы, предрасполагающие к развитию коарктации аорты, и оценить частоту встречаемости мутаций гена *NOTCH1* у больных с данной патологией.

Материал и методы

В исследование включено 68 пациентов с коарктацией аорты различной локализации, степени сужения и протяженности. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Центра, и письменное информированное согласие было получено от родителей всех пациентов. Всем пациентам выполнялось стандартное эхокардиографическое исследование

Таблица 1

Характеристика пациентов с КоА

	КоА n=68		Подгруппы			
			изолированная КоА n ₁ =30		КоА с БАК n ₂ =38	
Возраст на момент обследования, лет	11,2±1,2		9,1±1,6		12,9±1,8	
Пол (м:ж)	47:21		17:13		30:8*	
	n	%	n	%	n	%
Локализация КоА						
Типичная	65	95,6	27	90	38	100
Атипичная	3	4,4	3	10	0	0
Гипоплазия дуги аорты	22	32,4	12	40	10	26,3
Гипоплазия нисходящей аорты	9	13,2	4	13,3	5	13,2
Гипоплазия левой подключичной артерии	8	11,8	2	6,7	6	15,8**
Перерыв дуги аорты	2	2,9	0	0	2	5,3
Средний градиент давления на КоАо	68	45,7±2,6	30	46,4±4,2	38	45,1±3,4
РеКоА	14	20,6	7	23,3	7	18,4
БАК	38	55,9	0	0	38	100
Субаортальный стеноз	2	2,9	0	0	2	5,26
Неполный комплекс Шона	2	2,9	0	0	2	5,26
Аномалия митрального клапана	9	13,2	1	3	8	21,05
Полный комплекс Шона	1	1,5	0	0	1	2,63
Другие ВПС	18	26,5	7	23,3	11	28,9

Примечание: достоверность различий: * — p=0,05; ** — p<0,05.

Таблица 2

Анамнез пациентов с КоА

	КоА n=68		Подгруппы			
			изолированная КоА n ₁ =30		КоА с БАК n ₂ =38	
Соотношение полов (м:ж)	47:21		17:13		30:8	
	n	%*	n	%**	n	%**
Отягощённая наследственность по ВПС	23	33,8	9	30	14	36,8
Отягощённый акушерский анамнез	7	10,3	5	16,7	2	5,3
Отягощённая беременность	39	57,4	18	60	21	55,3
Экстрагенитальная патология матери	12	17,6	5	16,7	7	18,4
Профессиональные вредности						0
матери	1	1,5	1	3,3	0	0
отцы	13	19,1	5	16,7	8	21,1
Обследованные родители						0
матери	56	82,4	25	83,3	31	81,6
отцы	21	30,9	6	20	15	39,5
БАК						0
матери	2	3,6 [†]	1	3,3	1	2,6
отцы	5	23,8 ^{**}	1	3,3	4	10,5
Всего ВПС у родителей	13	19,1	5	16,7	8	21,1

Примечание: * — процент указан от общего числа пациентов с КоА, n=68; * — процент указан от числа пациентов с изолированной КоА, n₁=30, и, соответственно, с БАК и с КоА n₂=38; ** — процент указан от количества обследованных родителей, соответственно: n_{матерей} = 56 и n_{отцов} = 21.

на аппарате Philips iE33 (США), непрягая манометрия на руках и ногах. Большинству пациентов выполнялась прямая манометрия в рамках диагностической или лечебной аортографии, мультиспиральная компьютерная аортография, а также интраоперационная ревизия зоны коарктации. Клиническая характеристика групп приведена в таблице 1.

С помощью стандартной эхокардиографии обследованы родители пациентов с коарктацией аорты. Собраны подробные данные анамнеза. Клиническая характеристика родителей пациентов представлена в таблице 2.

Молекулярно-генетическое исследование удалось выполнить у 51 пациента. В контрольную группу вошли 200 практически здоровых индивидуумов, не имеющих структурных внутрисердечных аномалий по данным эхокардиографического исследования.

Мы применили стратегию целевого скрининга мутаций, обследовав 10 из 34 экзонов гена *NOTCH1*, ранее замешанных в развитии ВПС. Геномная ДНК была выделена из периферической крови с использованием набора реагентов FlexiGene DNA purification Kit (Qiagen, GmbH, Hilden, Germany). Скрининг мутаций в исследуемой и контрольной группах был проведен путем прямого секвенирования амплифицированных фрагментов на капиллярном секвенаторе ABI (Applied Biosystems) с использованием BigDye Terminator v3.1 mix. Полученные последовательности были проанализированы и приведены в соответствие с помощью программного обеспечения Geneious.

Статистическая обработка данных проведена с использованием прикладных программ Statistica for

Windows ver 6.0. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), ошибки среднего арифметического (m) и количества признаков в группе (n). Для анализа номинальных данных использовались различные варианты критерия хи-квадрат и критерий Фишера. Для проверки гипотез относительного различия двух независимых выборок порядковых переменных использовались критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) и метод ANOVA с последующими post hoc тестами. Критерий значимости статистических методов устанавливался на уровне p=0,05 (5%). Различия генотипов пациентов и контрольной группы были проанализированы с помощью критерия Фишера, значение p<0,05 считалось значимым.

Результаты

Среди пациентов с коарктацией аорты лица мужского пола встречались в 2 раза чаще: 2,2:1. В 55,9% случаев данный порок сочетался с двустворчатым аортальным клапаном. В 95,6% случаев наблюдалась типичная локализация сужения аорты. Сочетание коарктации с гипоплазией дуги встречалось в 32,4% случаев, с гипоплазией нисходящей аорты — в 13,2% случаев и с гипоплазией левой подключичной артерии — в 11,8% случаев; 2,9% пациентов имели перерыв дуги аорты. Средний пиковый градиент давления между зонами до и после сужения составил 45,7 мм рт.ст. Достоверных различий степени сужения аорты в подгруппах с изолированной коарктацией и в сочетании с двустворчатым клапаном аорты не выявлено. Доля пациентов с рекоарктацией в исследуемых подгруппах также была одинаковой. Число пациентов, имею-

ших аномалию митрального клапана, было выше в подгруппе лиц, имеющих коарктацию и двустворчатый клапан аорты, тогда как доля других ВПС в двух подгруппах оказалась примерно одинаковой.

На основании анамнеза, отягощенная наследственность по ВПС в общей группе встречалась в 33,8% случаев. Тогда как в группе больных, имеющих коарктацию и двустворчатый клапан аорты, данный показатель был в 1,5 раза выше. Высокий процент осложнений во время беременности зарегистрирован в общей группе пациентов (57,4%). Однако существенных различий между подгруппами в отношении осложненного течения беременности выявлено не было.

С профессиональными вредностями на производстве, в основном, сталкивались отцы (19,1% в общей группе). При этом достоверных различий между двумя подгруппами не получено. Выявлена тенденция к увеличению частоты экстрагенитальной патологии у матери в подгруппе пациентов, имеющих сочетание коарктации с двустворчатым клапаном аорты (18,4%), по сравнению с подгруппой детей с изолированным пороком (16,7%). Наличие отягощенной беременности и экстрагенитальной патологии у матери было тесно связано с увеличением сочетанных врожденных аномалий выходного отдела левого желудочка ($\chi^2=6,95$; $p<0,01$).

Эхокардиографическое обследование прошли 77 родителей пациентов с коарктацией аорты, среди которых 56 матерей (82,4%). Несмотря на то, что доля обследованных отцов составила всего 30,9% в общей группе, 23,8% из них имели двустворчатый клапан аорты. Основной процент пришелся на подгруппу пациентов, имеющих сочетанную патологию. Двоим из обследованных родителей ранее выполнялось протезирование аортального клапана. Из обследованных матерей только 3,6% имели двустворчатый клапан аорты, что незначительно выше общепопуляционной встречаемости (1-2%). При этом частота выявления данного порока у матерей в двух исследуемых подгруппах не различалась. Процент всех ВПС у обследованных родителей составил 19,1%. В эту группу вошли двустворчатый аортальный клапан, ДМПП, ДМЖП, субаортальный стеноз, легочный стеноз и единственный левый желудочек.

В целом у пациентов с коарктацией аорты, родители которых имели ВПС, частота развития сочетанной врожденной патологии выходного отдела левого желудочка была значительно выше ($\chi^2=21,6$; $p<0,001$).

Секвенированные экзоны 29, 30 и 34, соответствующие внутриклеточному домену белка, были выбраны на основе ранее опубликованных отчетов об их причастности к развитию коарктации и двустворчатого клапана аорты [7, 8]. В общей сложности было выявлено 29 вариантов среди пациентов исследуемой и контрольной группы, из них 13 находилось в кодирующих областях. Вариант P2377L был обнару-

жен только один раз и только в контрольной группе. Из 29 выявленных вариантов 3 приводят к замене аминокислот, однако только вариант R1279H был обнаружен как в исследуемой, так и в контрольной группах. Тем не менее, данный вариант встречался значительно чаще у пациентов с коарктацией аорты по сравнению с контрольной группой лиц без структурных внутрисердечных аномалий (7 из 51 и 4 из 200, соответственно, $p<0,05$). Пациенты с коарктацией аорты, носители варианта R1279H, значительно чаще имели сочетанную гипоплазию дуги и нисходящей аорты ($p<0,05$). В соответствии с полученными данными существенных различий по другим клиническим характеристикам между двумя подгруппами выявлено не было.

Другие два варианта, кодирующие аминокислотные замены, были идентифицированы только в контрольной группе. Вариант F1259I наблюдался у 8 человек контрольной группы и поэтому может быть расценен как полиморфизм. Замена P2377L открыта недавно, и ее значение пока неизвестно.

Среди интронных вариантов три значительно чаще выявлялись в группе пациентов с коарктацией аорты по сравнению с контрольной группой. В полученном нами исследовании генетический вариант в интроне 12 (g.30667C/T) встречался у больных с коарктацией с частотой 10/51 по сравнению с частотой 2/200 в контрольной группе соответственно, что с учетом данных S. A. Mohamed et al. составляет 11/99 по сравнению с 2/200 (Точный тест Фишера $p<0,005$) [7]. Другие два варианта в интронах 22 (g.38735C/T) и 24 (g.39335G/A) ранее не были описаны у пациентов с аномалиями выходного отдела левого желудочка и наблюдались также значительно чаще в исследуемой группе (13/51 против 8/200, $p<0,05$ и 10/51 по сравнению с 5/200, $p<0,05$).

Обсуждение

Исследования последних десятилетий, связанные с изучением роли генетических факторов в формировании ВПС, а также эмбриогенеза сердца и крупных сосудов расширяют наши представления о патогенезе коарктации аорты.

В последние годы опубликован ряд данных, в которых продемонстрирована роль наследственной предрасположенности в развитии аномалий выходного отдела левого желудочка [5, 8, 10]. Частое сочетание коарктации с двустворчатым клапаном аорты дает возможность предположить наличие общих механизмов развития данных заболеваний, обусловленных особенностями эмбриогенеза отводящего тракта левой половины сердца.

Известно, что мутации генов, кодирующих транскрипционные факторы, участвующие в формировании сердца в эмбриогенезе, также могут быть причиной нарушения морфогенеза выходного тракта или процесса межжелудочковой/межпредсердной септа-

ции. Некоторые типы ВПС включают в себя клапанные аномалии, развитие которых связано с нарушением эндотелиально-мезенхимального перехода, вследствие которого из клеток первичного эндокарда формируются гладкомышечные клетки и фибробласты под влиянием различных транскрипционных факторов. Наглядным примером является Notch сигнальный путь. *NOTCH1* экспрессируется в эндокарде магистральных артерий сердца и служит важным регулятором эндотелиально-мезенхимального перехода [11]. Мутации *NOTCH1* — одна из причин формирования двустворчатого клапана аорты.

В 2008г опубликованы результаты исследования, в котором анализируется 91 пациент с аномалиями выходного отдела левого желудочка, в том числе 35 пациентов с коарктацией аорты и 5 — с двустворчатым клапаном аорты на предмет наличия мутаций в гене *NOTCH1* [8]. Дополнительно в этой работе было обследовано 8 родителей детей с ВПС, у которых выявлена мутация в гене *NOTCH1*, но эхокардиографических данных в пользу ВПС не получено.

Преимущество настоящего исследования в том, что все пациенты имели узкоспециализированную патологию, и все доступные родители были обследованы. В соответствии с полученными нами данными, встречаемость двустворчатого аортального клапана среди обследованных матерей детей с коарктацией аорты была несколько выше (3,6%), чем в общей популяции населения (1%). При этом почти у четверти обследованных отцов при эхокардиографическом обследовании выявлен двустворчатый аортальный клапан (23,8%), особенно в группе детей, имеющих сочетание клапанной патологии аорты с коарктацией (19,0%). В целом среди обследованных родителей был выявлен высокий процент ВПС (19,1%), значительно превышающий среднестатистические общепопуляционные данные.

Частота встречаемости мутации гена *NOTCH1*, по данным K.L. McBride et al, составила около 20% (n=2). Причем мутации выявлены только у пациентов с сочетанием коарктации с двустворчатым клапаном аорты. Нашей целью был поиск мутаций у пациентов с коарктацией, вне зависимости от наличия или отсутствия у них двустворчатого клапана аорты или других ВПС. В отличие от работы K.L. McBride, в проведенном нами исследовании впервые представлены данные, полученные путем прямого секвенирования 10 экзонов гена *NOTCH1* от 200 человек контрольной группы, не имеющих ВПС. В нашем исследовании также подтверждена высокая изменчивость гена *NOTCH1*, о чем свидетельствует выявление несколько редких генетических вариантов, частота встречаемости которых была ниже 1%. Например, замещение P2377L было найдено однократно и наблюдалось только в контрольной группе. Эта замена является наиболее консервативной из 6 других вариантов и расположена в функциональной

области PEST domain. Принимая во внимания данные K.L. McBride et al. общая частота полученного замещения составляет всего 1/416 и вряд ли является редким полиморфизмом. Вызывает ли эта мутация заболевание или нет, в настоящее время неясно, так как она выявляется и у лиц, не имеющих ВПС. Полученные данные подчеркивают, что для подтверждения патогенетического значения в развитии заболевания особенно важно идентифицировать вариант/мутацию гена, исследуя достаточное количество человек в контрольной группе, прошедших детальное обследование.

Заключение

В результате исследования установлено, что профессиональные вредности родителей не влияют на развитие коарктации аорты, тогда как наличие отягощенной беременности и экстрагенитальной патологии у матери ведет к увеличению частоты возникновения врожденных аномалий отводящего тракта левого желудочка у ребенка.

Наиболее важным выводом настоящего исследования может быть выявление связи полиморфного варианта гена R1279H с развитием коарктации аорты. Ранее эта генная замена была описана в работе K.L. McBride [8] у пациентов с врожденной патологией выходного отдела левого желудочка (3/91) и в контрольной группе (4/207). Частота варианта R1279H в контрольной группе без структурных аномалий сердца в нашем исследовании аналогична данным K.L. McBride (4/200, 4/207) [10]. Эта замена находится в функционально важном EGF-подобном домене и является чрезвычайно консервативной. Наличие этой замены приводит к снижению лиганд-опосредованной *NOTCH1*-активности в клетках NIH3T3, хотя и не столь значимой, как в случае с известными мутациями [8]. Сигнальный путь *NOTCH1* играет важную роль в регуляции эндотелиально-мезенхимального перехода, что является одним из критических событий в эмбриогенезе выходного отдела левого желудочка и сосудов. Таким образом, небольшое нарушение функции белка на ранних этапах эмбриогенеза сердца и сосудов может лежать в основе формирования аномалий отводящего тракта левой половины сердца и позже приводить с дисфункции аорты у взрослого человека. Принимая во внимание всю совокупность представленных данных, мы предполагаем, что замена R1279H может представлять ассоциированный с развитием заболевания аллель, который при наличии неблагоприятных факторов может способствовать развитию коарктации аорты.

В заключение следует отметить, что настоящее исследование служит дополнительным подтверждением существования наследственной предрасположенности к развитию коарктации аорты, а также объясняет частую ассоциированность данного порока с другими ВПС.

Литература

- van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide. *JACC* 2011; 58: 2241-7.
- Andelfinger G. Genetic factors in congenital heart malformation. *Clin Genet*. 2008; 73: 516-27.
- Wessels MW, Willems PJ. Mutations in sarcomeric protein genes not only lead to cardiomyopathy but also to congenital cardiovascular malformations. *Clin Genet*. 2008; 74: 16-19.
- Tatarinova TN, Kostareva AA, Grekhov EV, et al. The role of the hereditary predisposition in the development of aorta coarctation. *Current Pediatrics* 2012; 11, 6: 42-8. Russian (Татаринова Т.Н., Костарева А.А., Грехов Е. и др.). Роль наследственной предрасположенности в формировании коарктации аорты. *Вопросы современной педиатрии* 2012; 11, 6: 42-8).
- Freylikhman O, Tatarinova T, Smolina N, et al. Variants in the *NOTCH1* Gene in Patients with Aortic Coarctation. *Congenit Heart Dis*. 2014 Jan 12. doi: 10.1111/chd.12157.
- McBride KL, Pignatelli R, Lewin M, et al. Inheritance analysis of congenital left ventricular outflow tract obstruction malformations: segregation, multiplex relative risk, and heritability. *Am J Med Genet*. 2005; 134A: 180-6.
- Mohamed SA, Aherrahrou Z, Liptau H, et al. Novel missense mutations (p.T596M and p.P1797H) in *NOTCH1* in patients with bicuspid aortic valve. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 345: 1460-5.
- McBride KL, Riley MF, Zender GA, et al. *NOTCH1* mutations in individuals with left ventricular outflow tract malformations reduce ligand-induced signaling. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 2886-93.
- High FA, Epstein JA. The multifaceted role of Notch in cardiac development and disease. *Nat Rev Genet*. 2008; 9: 49-61.
- Tan HL, Glen E, Topf A, et al. Nonsynonymous variants in the *SMAD6* gene predispose to congenital cardiovascular malformation. *Hum Mutat*. 2012; 33: 720-7.
- Frances A. High & Jonathan A. Epstein. The multifaceted role of *Notch1* in cardiac development and disease. *Nature Reviews. Genetics*. 2008; 9: 49-61.

ИЩЕМ АВТОРОВ!

Ищем авторов для написания статей в журнал по определенной тематике.

Условия можно посмотреть на сайте <http://roscardio.ru/ru/recommendations-for-the-articles-rjc.html>

Подписка на 2015г через сайт издательства*

Российский кардиологический журнал			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	12 номеров (годовая подписка)		1050-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		525-00 руб
Бумажная версия*** (присылается по почте)	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1440-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	760-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2160-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1080-00 руб
Бумажная версия*** + Электронная версия	12 номеров (годовая подписка)	Для членов РКО**	1800-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	1180-00 руб
	12 номеров (годовая подписка)		2940-00 руб
	6 номеров (полугодовая подписка)		1530-00 руб
Кардиоваскулярная терапия и профилактика			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	6 номеров (годовая подписка)		600-00 руб
	6 номеров (годовая подписка)		890-00 руб
Бумажная версия + Электронная версия	6 номеров (годовая подписка)		990-00 руб
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)			
Электронная версия (скачивается с сайта в любом из трех предложенных форматов, в течение 2 месяцев после получения уведомительного письма)	22 номера (годовая подписка)	Для членов РКО**	1700-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)	Для членов РКО**	850-00 руб
	22 номера (годовая подписка)		1800-00 руб
	11 номеров (полугодовая подписка)		950-00 руб

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

** Российское кардиологическое общество. Официальный сайт – www.scardio.org

***Оформление подписки на бумажную версию возможно только по адресу в Российской Федерации. Для подписчиков из стран СНГ и стран Евросоюза подписка осуществляется через подписные агентства.