

В. М. Осипенко, В. Є. Дегтяр, В. Г. Найдъонов, Я. М. Шуба

Вплив статевих гормонів на калієві канали HERG, експресовані в ооцитах Xenopus

Возникновение аритмий (long-QT-синдромов) вследствие замедленной реполяризации в кардиомиоцитах обусловлено нарушением функционирования калиевых каналов и увеличением продолжительности потенциала действия. В связи с большим риском возникновения аритмий у женщин по сравнению с мужчинами предполагается, что вероятность развития данных заболеваний может определяться половыми гормонами, которые влияют на калиевую проводимость миокарда. Изучено действие тестостерона и 17 β -эстрадиола на экспрессированные в ооцитах Xenopus HERG-калиевые каналы задержанного выпрямления, проводящие ток I_{Kr} . Под действием тестостерона ток уменьшался на 20–30%, кинетика токов и потенциалозависимость стационарной инактивации и активации не менялись. Практически не оказывал никакого эффекта 17 β -эстрадиол на HERG-индуцированный калиевый ток. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что механизм действия тестостерона на HERG-каналы, экспрессированные в ооцитах, заключается в уменьшении вероятности открывания каналов.

Вступ

Реполаризації в кардіоміоцитах, зумовленій калієвою провідністю, властивий статевий диморфізм. Це виражено в тому, що жінки мають подовжений, порівняно з чоловіками, QT-інтервал внаслідок більш уповільненої реполаризації, що спричиняє підвищений ризик виникнення Long QT-синдромів [7, 16, 19, 23, 27, 29]. QT-інтервал чоловіків починає скорочуватись у підлітковому віці і сягає мінімального значення, коли концентрація статевих гормонів максимальна, а потім зі збільшенням віку подовжується, повертаючись до рівня QT-інтервалу жінок приблизно 50-річного віку [23, 27, 29]. Невідомий статевозалежний фактор впливає на тривалість QT-інтервалу та може модулювати процес реполаризації потенціалу дії кардіоміоцитів за критеріями віку та статі [29]. На підставі цих даних висунуто гіпотезу, що статеві гормони спроможні впливати на тривалість QT-інтервалу кардіограми та мати прямий або опосередкований вплив на функцію серця, в тому числі на реполаризаційні механізми [6]. Однак до кінця не з'ясовано їх дію на реполаризацію в кардіоміоцитах.

Реполаризаційна фаза серцевого потенціалу дії кардіоміоцитів і відповідний їй QT-інтервал електрокардіограми регулюються системою калієвих каналів, що проводять струми I_{Kr} , I_{Ks} (швидкий і повільний компоненти калієвого струму затриманого випрямлення), I_{to} (транзієнтний струм), I_{K1} (струм аномального випрямлення) [5]. Той факт, що період скорочення QT-інтервалу припадає саме на час, коли концентрація андрогенів максимальна у чоловіків, а концентрація естрогенів максимальна у жінок, передбачає роль статевих гормонів у модуляції експресії та властивостей калієвих

© В. М. Осипенко та ін.

каналів кардіоміоцитів [6]. У наших експериментах ми вивчали вплив чоловічого та жіночого статевих гормонів тестостерону і 17β -естрадіолу на швидку компоненту калієвого струму затриманого випрямлення I_{Kr} , що переноситься через калієві канали, кодовані геном людини HERG [24]. Канали HERG були експресовані в ооцитах *Xenopus*, що мають власні рецептори статевих гормонів [17] і тому можуть бути модельною системою для вивчення взаємодії гормонів з каналами [4, 15, 17, 28]. Рецептори статевих гормонів, андрогенів і естрогенів також були ідентифіковані в міокарді свавців [18]. Статеві гормони, а також багато інших речовин можуть індукувати дозрівання ооцитів і впливати на клітинний цикл [4, 26], і таким чином опосередковано модулювати іонну провідність. Дозрівання ооцитів, а також індукція мітозу можуть супроводжуватися зменшенням амплітуди струму та зміною його потенціалозалежності [4].

Методика

HERG -комплементарну РНК для інжекції в ооцити отримували за допомогою транскрипції з HERG-ДНК у плазміді pSP64 [7], використовуючи mCAP-набір для кепування РНК (фірми «Stratagene», Англія), після цього проводили лініризацію продукту експресії в EcoRL.

Частини яєчника наркотизованої жаби (0,1 %-й розчин етиламінобензоату) виділяли оперативно, промивали в стерильному сольовому розчині OR-2 такого складу (ммоль/л): NaCl — 82,5, KCl — 2, MgCl₂ — 1, HEPES — 5; рН 7,5 (NaOH) [12] та розділяли на окремі фрагменти. Останні піддавали ферментативній обробці в розчині колагенази (2 мг/мл, тип 1, фірма «Сігма», США) в безкальцієвому розчині Барта впродовж 90 хв при 20 °С з наступною відмивкою від ферменту. Непошкоджені ооцити V–VI стадії розвитку відокремлювали та вивільняли з фолікулярної оболонки за допомогою пінцета й ножиць. Відібрані ооцити інкубували при 18–20 °С у кальційвмісному розчині Барта (ммоль/л): NaCl — 88, KCl — 1, NaHCO₃ — 2,4, Ca(NO₃)₂ — 0,3, CaCl₂ — 0,41, MgSO₄ — 0,82, HEPES — 15; рН 7,4, доповненому гентаміцином (100 мг/мл), протягом 5–7 діб. Кожну добу проводили зміну розчинів і сортування клітин.

Для мікроін'єкцій мРНК використовували оригінальну установку з напівавтоматичною подачею дозованого об'єму РНК у нанолітровому діапазоні в ооцити (фірма «Бібігон», Київ). У кожен ооцит вводили приблизно 50 нл водного розчину РНК у концентрації 1 мкг/мкл. Електрофізіологічні експерименти проводили на четверту добу після ін'єкції мРНК в ооцити з використанням стандартної методики двохелектродної фіксації потенціалу. Потенціальний електрод мав опір 2–3 МОм, а струмовий — 0,5–1 МОм. Обидва мікроелектроди виготовляли зі скляних трубок і заповнювали 3 моль/л розчином KCl. Струми через калієві канали вимірювали у «безхлорному» розчині Рінгера (ммоль/л): NaOH — 96, KCl — 2, MgCl₂ — 1, Ca(NO₃)₂ — 1,8, HEPES — 10; рН 7,4 (метанесульфонова кислота) з метою усунення контамінації HERG-індукованої калієвої провідності ендogenousними хлорними струмами ооцитів.

Як джерело тестостерону ми використовували клінічний препарат омнадрен (фірма «Jelfa», Польща), який являє собою суміш чотирьох синтетичних

стабільних аналогів тестостерону: пропіонат тестостерону, фенілпропіонат тестостерону, ізокапронат тестостерону, капронат тестостерону, розчинені в арахісовій олії з 10 % бензилалкоголю як консервантом (контрольні експерименти зі зневодненим тестостероном (фірма «Sigma», США) не виявили будь-яких відмінностей у результатах. Препарат розчиняли в 100 % ДМСО і отримували 20 ммоль/л маточний розчин, який додавали або до інкубаційного розчину Барта, або до експериментального безхлорного розчину Рінгера у кінцевих концентраціях тестостерону 10 мкмоль/л. Максимальна концентрація ДМСО в інкубаційному та експериментальному розчині не перевищувала 0,05 %. Контрольні експерименти свідчать, що 0,15 % ДМСО не мали значного впливу на HERG-калієву провідність. Експерименти проводили при кімнатній температурі. Підтримуваний потенціал був -80 мВ.

Мета цієї роботи – вивчення впливу статевих гормонів тестостерону та 17β -естрадіолу на основні властивості HERG-індукованого калієвого I_{Kr} струму в ооцитах *Xenopus Laevis*.

Результати

Ми проводили як безпосередню аплікацію гормонів в експериментальній камері за ходом реєстрації струму, так і інкубування ооцитів в розчині Барта, що містив тестостерон або естрадіол в концентраціях від 0,1 до 10 мкмоль/л. Для інкубування ооцити розділяли на три групи: одна з них була контролем і інкубувалася в розчині Барта, доповненому 0,05 % ДМСО, а дві інші інкубувалися в розчині Барта, доповненому відповідними гормонами в однакових концентраціях. Час інкубування коливався від 3 до 24 год, після чого ооцити використовувались в електрофізіологічному експерименті.

Порівняно з 17β -естрадіолом, який у концентраціях до 10 мкмоль/л не впливав на HERG-індукований калієвий струм, безпосередня аплікація 1 мкмоль/л тестостерону призводила до зменшення амплітуди I_{Kr} -струму в середньому на $30\% \pm 10\%$ впродовж перших 30 хв, після чого струм залишався відносно постійним. Викликане тестостероном інгібування було концентраційнозалежним – більш низькі концентрації потребували триваліших періодів для зменшення амплітуди струму так, що для 0,1 мкмоль/л тестостерону навіть інкубування протягом 1,5 год не вистачало для досягнення стаціонарного ефекту.

В експериментах для реєстрації HERG-індукованого I_{Kr} використовувались два імпульсних протоколи: «активаційний» (рис. 1) і «інактиваційний» (рис. 2). Записи струмів для репрезентаційного ооцита до та після дії тестостерону наведено на рис. 1 (вставка) при використанні активаційного протоколу і на рис. 2 (вставка) – інактиваційного протоколу. Вольтамперні характеристики (ВАХ) для усереднених результатів у контролі, після безпосередньої аплікації ДМСО та ДМСО і тестостеронвмісних розчинів наведено на рис. 1 і 2. ВАХ було отримано на 9 ооцитах, до яких послідовно прикладали ДМСО і ДМСО та тестостеронвмісні розчини. Перед усередненням індивідуальні ВАХ було пронормовано до максимальних значень струмів у контролі. Тестостерон зменшував струм у широкому діапазоні мембранних потенціалів: від -140 до $+30$ мВ, тоді як сам ДМСО помітного ефекту не викликав. Точки потенціалозалежності стаціонарних активації та

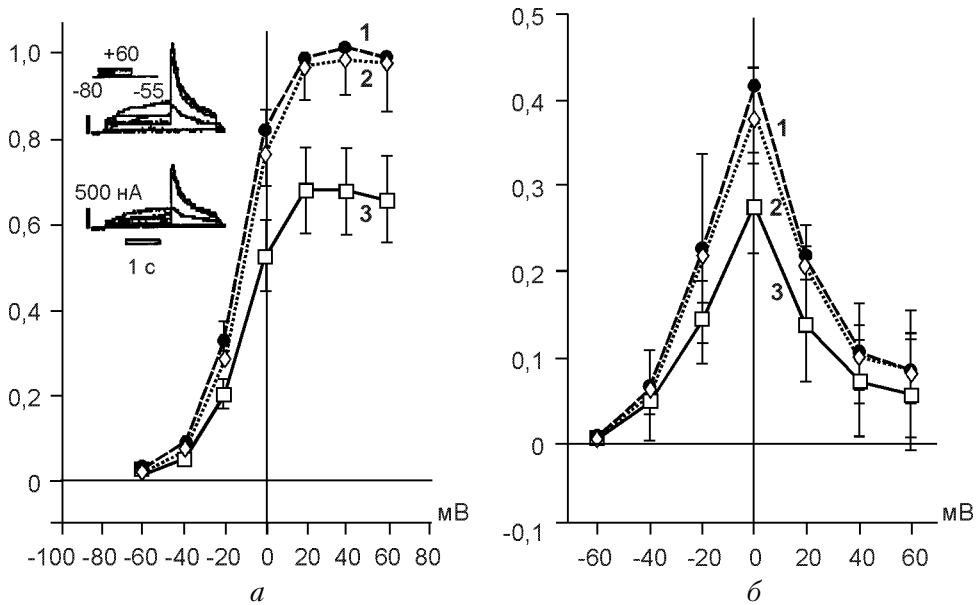


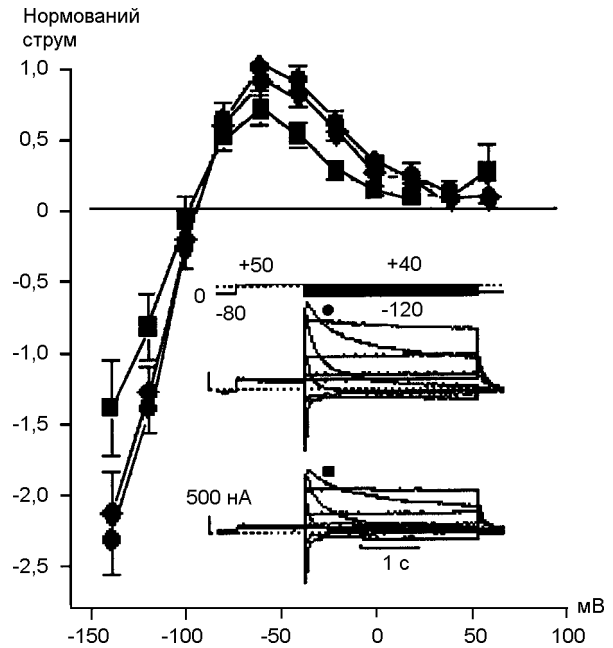
Рис. 1. Ефект тестостерону на HERG-індукований калієвий струм у відповідь на активаційний протокол в ооцитах Хепорус: *a* – вольтамперні характеристики «хвостових» струмів, що розвиваються у відповідь на реполяризацію до -55 мВ. На вставці – записи струмів, отримані на репрезентаційному ооциті у відповідь на активаційний протокол, *б* – вольтамперні характеристики струмів, що розвиваються впродовж деполаризаційного стимулу від -60 до $+60$ мВ з декрементом 20 мВ. Внаслідок малої величини струмів протягом деполаризаційного стимулу похибки перекриваються. 1 – контроль; 2 – після 30-хвилинної аплікації ооцитів розчином, що містив $0,05\%$ ДМСО; 3 – після 30-хвилинної аплікації ооцитів розчином, що містив $0,05\%$ ДМСО і тестостерон у концентрації 1 мкмоль/л. Для точок при потенціалах від -20 до $+60$ мВ, $P < 0,05$ ($n = 9$).

інактивації при наявності та відсутності тестостерону майже збігаються (рис. 3), свідчаючи про те, що ефект тестостерону не включає взаємодію з активаційними й інактиваційними механізмами каналів.

Подібні результати було отримано в експериментах з інкубацією ооцитів у середовищі з гормонами. Ооцити, преінкубовані в 1 мкмоль/л тестостерону, мали в середньому на 31% нижчу амплітуду струму при реполяризаційному потенціалі -55 мВ порівняно з контролем (1052 ± 120 проти $1525 \text{ нА} \pm \pm 150 \text{ нА}$). Зменшення амплітуд струму були очевидними вже після 3-годинної інкубації в тестостероні і мало змінювалися за довші періоди інкубації. Тестостерон також спричиняв 15% -ве зменшення ємності ооцитної мембрани (193 ± 9 проти $164 \text{ нФ} \pm 10 \text{ нФ}$), що відображало зменшення загальної площі поверхні. Незважаючи на таке зменшення площі, щільність струму в ооцитах, оброблених тестостероном, залишалася меншою за контроль ($6,2$ проти $7,9 \text{ нА/нФ}$), свідчаючи те, що тестостерон або незначно знижує кількість доступних каналів, або зменшує вірогідність їх відкриття. Порівняння особливостей стаціонарної активації та інактивації $I_{\text{кр}}$ в оброблених тестостероном і в контрольних ооцитах не виявило значних відмінностей.

Інкубація в тестостероні також призводила до морфологічних ознак дозрівання ооцитів. Свідченням цього є зменшення ємності ооцитарної

Рис. 2. Ефект тестостерону на HERG-індукований калієвий струм у відповідь на інактиваційний протокол в ооцитах *Xenopus*. Нормалізовані й усереднені вольтамперні характеристики струмів, отриманих на 9 ооцитах, у контролі (кружки) та після 30-хвилинної аплікації ооцитів ДМСО-вмісним розчином (ромбики), та ДМСО/тестостеронвмісним розчином (квадратики), концентрація тестостерону — 1 мкмоль/л. На вставці — записи струмів, отримані на репрезентативному ооциті у відповідь на інактиваційний протокол.

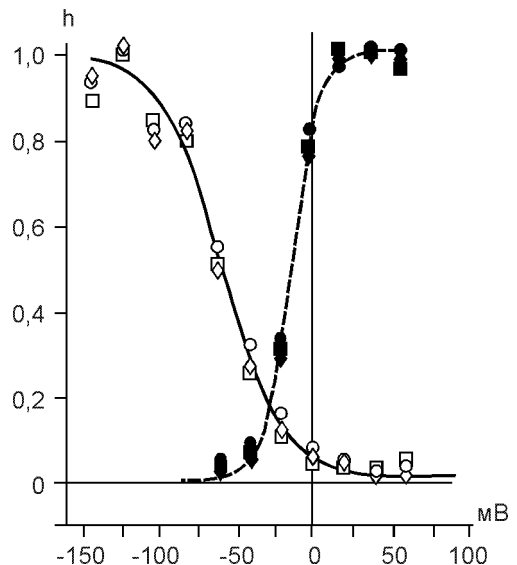


мембрани в процесі інкубації [26]. Коли ці зміни ставали значними, ооцити були непридатні для електрофізіологічних експериментів. Однак при концентрації тестостерону до 5 мкмоль/л та періоді інкубації до 15 год, залишалося ще вдосталь ооцитів з прийнятними мембранними характеристиками.

Обговорення

Серед двох протестованих гормонів (тестостерон і 17β -естрадіол) лише тестостерон призводив до модуляції HERG-струму, що збігається з загальними уявленнями про наявність рецепторів стероїдних гормонів в ооцитах *Xenopus*. Відомо, що ооцити мають на поверхневій мембрані рецептори тестостерону та прогестерону, але не естрадіолу [10, 11]. Прогестерон є природним індуктором дозрівання ооцитів [26], але тестостерон навіть більш активний в індукції дозрівання *in vitro* [17]. Зменшення HERG-калієвого струму,

Рис. 3. Криві потенціалзалежності стаціонарної інактивації та активації. Світлі символи — стаціонарна інактивація, темні символи — активація. Кружки — струм у контролі, ромбики — струм у ДМСО-вмісному розчині, квадратики — струм у ДМСО/тестостерон вмісному розчині. Значення потенціалу половинної активації та інактивації ($V_{1/2}$) та фактора крутизни (k), який залежить від ефективного заряду активаційних воротних часточок, збігаються для трьох експериментальних умов: $V_{1/2} = -14,8$ мВ, $k = -9,4$ мВ — параметри активації, $V_{1/2} = -58,0$ мВ, $k = 19,4$ мВ — параметри інактивації.



викликано тестостероном, відбувалося приблизно через 30 хв при дії 1 мкмоль/л тестостерону, але потребувало більше часу при менших концентраціях. Ефект не супроводжувався змінами в кінетиці струму та в потенціалозалежності його стаціонарної інактивації та активації. Це свідчить що, найбільш імовірно, ефект виникає внаслідок зменшення вірогідності відкриття каналів HERG. Тестостерон також зменшував ємність ооцитарної мембрани внаслідок ініціації процесу мейотичного дозрівання [3, 15].

Механізм дії тестостерону на HERG-канали в ооцитах *Xenopus* невідомий. Однак доволі значний час, необхідний для розвитку ефекту, виключає можливість прямої взаємодії гормону з каналом і передбачає участь систем внутрішньоклітинної сигналізації. Зміни активності каналів HERG можуть бути індуковані на будь-якій стадії складного регуляторного ланцюга, який запускається зв'язуванням тестостерону з поверхневими рецепторами і в кінцевому підсумку призводить до запуску процесів дозрівання ооцитів [26]. Дія стероїдів в ооцитах *Xenopus* на початковій стадії ефекту включає як мінімум два внутрішньоклітинних сигнальних шляхи, перший з них — це аденілатциклаза (цАМФ), протеїнкіназа А, а другий — це дво-направлений шлях фосфоліпаза С (діацилгліцерол), протеїнкіназа С і фосфоліпаза С (інозитолтрифосфат), Ca^{2+} [26]. Зменшення HERG-калієвого струму може також виникати внаслідок взаємодії з MPF (mitosis-promoting factor) — ключовою молекулою, що активується в процесі дозрівання ооцитів [26]. Так, було доведено, що інгібування прогестероном експресованих в ооцитах *Xenopus* eag-калієвих каналів щурів опосередковане саме дією MPF [4].

Продемонстрована нами інгібуюча дія тестостерону на HERG-канали протирічить тому факту, що QT-інтервал чоловіків коротший порівняно з QT-інтервалом жінок. Це передбачає посилений рівень калієвої провідності при наявності підвищеного вмісту андрогенів. Таке протиріччя можна пояснити наступним чином: механізм дії стероїдів на калієві канали в нативних серцевих тканинах і системах експресії може відрізнятися; HERG може бути не єдиним серцевим каналом, чутливим до тестостерону; дія стероїдів може залежати від наявності додаткових регуляторних молекул калієвих каналів.

Відомо, що в тканинах ссавців статеві стероїдні гормони здатні викликати довготривалі та швидкі впливи на мембранні провідності. Довготривала дія опосередковується через внутрішньоклітинні рецептори, які впливають на геном, тоді як швидка дія опосередковується через рецептори плазматичної мембрани. В ооцитах *Xenopus* дія стероїдів відбувається через поверхневі мембранні рецептори, і невідомо, чи той самий механізм дії спостерігається в тканинах серця і якщо так, то чи є спільними сигнальні шляхи, що починають працювати після зв'язування гормону з мембранним рецептором [14, 21, 22].

Можливість прямої взаємодії гормону з каналом також не може бути виключена, зважаючи на те, що, як було засвідчено, 17β -естрадіол здатний інгібувати *minK*-індуковані калієві струми в ооцитах *Xenopus* саме через пряму взаємодію [28]. Відомо, що *minK* і *minK*-похідні білки тісно пов'язані з HERG і *KvLQT1*-кодованими калієвими каналами [1, 2, 20, 24], які є відповідальними за дві форми вродженого серцевого long-QT-синдрому [13]. Здатність *minK* бути прямою мішенню дії статевих стероїдних гормонів, а

також залежність експресії *minK* від загального гормонального статусу [6, 8, 9] є вагомими аргументами на користь того, що *minK* може бути ключовою молекулою, яка визначає модуляцію QT-інтервалу статевими стероїдними гормонами.

V. M. Osipenko, V. E. Degtiar, V. G. Naidionov, Y. M. Shuba

THE EFFECTS OF SEX HORMONES ON HERG-POTASSIUM CHANNELS EXPRESSED IN XENOPUS OOCYTES

The repolarisation phase of cardiac action potential is characterized by sexual dimorphism suggesting the role of sex steroid hormones in the regulation of K^+ channels. Here we report on the effects of testosterone and 17β -estradiol on HERG-encoded K^+ channels, expressed in *Xenopus* oocytes. At 1M concentration testosterone decreased the amplitude of HERG-directed I_{Kr} (rapid component of cardiac delayed rectifier K^+ current) by 30 % within 30 min of exposure, while 17-estradiol had no effect. Testosterone did not alter the HERG channels kinetics, voltage-dependance, steady-state activation and inactivation properties suggesting that its action most probably involves the decrease of channels open probability and/or the level of their expression. The signaling pathways mediating testosterone-induced down-regulation of HERG channels in *Xenopus* oocytes remains to be elucidated. The effect of testosterone on HERG channels in *Xenopus* oocytes is opposite to what one might expect from shorter cardiac action potential duration and electrocardiographic QT-interval in males compared to females.

*A. A. Bogomoletz Institute of Physiology
National Academy of Sciences of Ukraine;*

*International Center of Molecular Physiology
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Abbott G.W., Szti F., Splawski I. et. al.* MiRP1 forms I_{Kr} potassium channel with HERG and is associated with cardiac arrhythmia // *Cell*. — 1999. — **97**. — P. 175-187.
2. *Barhanin J., Lesage F., Guillemare E. et. al.* KvLQT1 and Isk (*minK*) proteins associate to form I_{Kr} cardiac potassium current // *Nature*. — 1996. — **384**. — P. 78-80.
3. *Blumental E.M., Kaczmarek L.K.* Modulation by cAMP of a slowly activating potassium channel expressed in *Xenopus* oocytes // *J. Neurosci.* — 1992. — **12**. — P. 290-296.
4. *Bruggeman A., Stuhmer W., Pazdol A. et. al.* Mitosis-promoting factor-mediated suppression of a cloned delayed rectifier potassium channel expressed in *Xenopus* oocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1997. — **94**. — P. 537-542.
5. *Deal K. K., England S. K., Tamkun M. M.* Molecular Physiology of Cardiac Potassium Channels // *Physiol. Rev.* — 1996. — **76**. — № 1. — P. 49-67.
6. *Drici M.D., Burcklow T., Haridasse V. et. al.* Sex hormones prolong the QT-interval and downregulate potassium channel expression in the rabbit heart // *Circulation*. — 1996. — **94**, 6, Sep. — P.1471-1474.
7. *Erulkar S.D.* The influence of 17-beta-oestradiol on K^+ currents in smooth muscle cells isolated from immature rat uterus // *Proc. R. Soc. Lond.* — 1994. — **256**. — P. 59-65.
8. *Folander K., Smith J.S., Antanavage J. et. al.* Cloning and expression of the delayed-rectifier Isk channel from neonatal rat heart and diethylstilbestrolprimed rat uterus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1990. — **87**. — P. 2975-2979.
9. *Felipe A., Knittle T.J., Doyle K.L. et. al.* Differential expression of Isk mRNAs in mouse tissue during development and pregnancy // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — **267**. — P. C700-C705.

10. *Fortune J.E.* Steroid production by *Xenopus* ovarian follicles at different developmental stages // *Dev. Biol.* — 1983. — **99**. — P. 502-509.
11. *Fortune J.E., Tsang P.C.* Production of androgen and estradiol-17b by *Xenopus* ovaries treated with gonadotropin *in vitro* // *Gen. Comp. Endocrinol.* — 1981. — **43**. — P. 234-242.
12. *Goldin A.L.* Maintenance of *Xenopus Laevis* and Oocyte Injection // *Methods in Enzymology.* — 1992. — **207**, chapter 15. — P. 266-279.
13. *Janse M.J., Wilde A.A.* Molecular mechanisms of arrhythmias // *Rev. Port. Cardiol.* — 1998. — **2**. — P. 1141-1146.
14. *Joels M., Karst H.* Effects of estradiol and progesteron on voltage-gated calcium and potassium conductances in rat CA1 hippocampal neurons // *J. Neurosci.* — 1995. — **15**. — P. 4289-4297.
15. *Kado R.T., Marcher K., Ozon R. et al.* Electrical membrane properties of the *Xenopus laevis* oocyte during progesteron-induced meiotic maturation // *Dev. Biol.* — 1981. — **84**. — P. 471-476.
16. *Kawasaki R.* Increased propency of woman to develop torsades de pointes during complete heart block // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 1995. — **6**. — P. 1032-1038.
17. *Le Goascogne C., Sananes N., Gouezou M. et. al.* Testosterone-induced meiotic maturation of *Xenopus laevis* oocytes: evidence for an early in the synergetic action of insulin // *Developmental Biology.* — 1985. — **109**. — P. 9-14.
18. *Lin A. L.* Sexual dimorphism characterizes baboon myocardial androgen receptors but not myocardial estrogen and progesteron receptors // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1990. — **37**. — P. 85-95.
19. *Makkar R.R., From B.S., Steinmann R.T. et. al.* Female gender as a risk factor for Torsades de Pointes associated with cardiovascular drugs // *JAMA.* — 1993. — **270**. — P. 2590-2597.
20. *McDonald T.V., Yu Z., Ming Z. et. al.* A minK-HERG complex regulates the cardiac potassium current Ikr // *Nature.* — 1997. — **388**. — P. 289-292.
21. *McEwen B.S.* Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity // *TiPS.* — 1991. — **12**. — P. 141-147.
22. *Mendoza C., Soler A., Tesarik J. et. al.* Nongenomic steroid action independent targeting of a plasma membrane calcium channel and a tyrozine kinase // *Biochem. Biophys. Res. Com.* — 1995. — **210**. — P. 518-523.
23. *Rautaharju P.M., Zhou S.H., Wong S. et.al.* Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT-interval with age // *Can. J. Cardiol.* — 1992. — **8**. — P.690-695.
24. *Sanguinetti M.C., Jiang C., Curran M.E. et.al.* A mechanistic Link Between an Inherited and an Acquired Cardiac Arrhythmia: HERG Encodes the Ikr Potassium Channel // *Cell.* — 1995. — **81**. — P. 299-307.
25. *Sanguinetti M.C., Curran M.E., Zou A. et. al.* Coassembly of KvLQT1 and minK(Isk) proteins to form cardiac Iks potassium channel // *Nature.* — 1996. — **384**. — P. 80- 83.
26. *Smith D.* The induction of oocyte maturation: transmembrane signalling events and regulation of the cell cycle // *Development.* — 1989. — **107**. — P. 685-699.
27. *Viskin S.* Long QT syndromes and torsade de pointes // *Lancet.* — 1999. — **354**, Nov. — P. 1625-33.
28. *Waldegger S., Lang U., Herzer T. et. al.* Inhibition of minK protein induced K⁺ channels in *Xenopus* oocytes by estrogens // *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.* — 1996. — **354**. — P. 698-702.
29. *Zareba W., Locati E.H., Moss A. J. et. al.* Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT // *Circulation.* — 1998. — **97**, N22, Jun. — P. 2237-2244.

*Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця
НАН України;*

*Міжнар. центр молекуляр. фізіології
НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов
до редакції 29.08.2000*