

ГЕНЕТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКОВ РАЗВИТИЯ

А.В. Цепочкина, А.В. Понасенко

Современные тенденции в области изучения патогенеза врожденных пороков сердца (ВПС) направлены на поиск потенциальных биомаркеров раннего обнаружения предрасположенности к развитию этой аномалии, что необходимо для определения прогноза и возможных исходов. Разработка новых технологий в исследовании генетической и эпигенетической составляющей ВПС, включая вариации числа копий (CNV) последовательностей ДНК, одонуклеотидные вариации (SNV), секвенирования следующего поколения (NGS), ускоряет обнаружение генетических причин аномалий сердца. Однако, несмотря на высокую социальную и демографическую значимость, данная научная и клиническая проблема достаточно слабо освещается в силу сложности методологических подходов, полиэтиологичности патогенеза и полиморфизма фенотипов.

Тем не менее отдельное внимание на сегодняшний день уделяется микроРНК – одному из видов малых некодирующих РНК как перспективному кандидату на роль биомаркера. Так, Chai с соавторами, изучая патогенез формирования дефектов межпредсердной перегородки через выявление значимых сигнальных путей, выраженности экспрессии микроРНК и таргетных генов, определили 22 значимых микроРНК. Основными генами-мишенями, через которые реализуется механизм патологического процесса, сопряженного с развитием врожденного порока сердца, являются следующие гены: *NOTCH1*, *NOTCH2*, *GATA3*, *GATA5*, *GATA6*, *ZFPM2*, *HAND*, *NKX2-3*, *NKX2-5*, *NKX2-8*, *TBX1*, *TBX2*, *TBX3*, *TBX5*, *TBX18*, *TBX21*, *HEY1*, *HEY2*, *MEF2C* и *FOXP1*. Как было установлено ранее, все вышеперечисленные гены играют важную роль в морфогенезе сердца [Chai H., Yan Z., Huang K., Jiang Y., Zhang L. *MicroRNA expression, target genes, and signaling pathways in infants with a ventricular septal defect. Molecular and cellular biochemistry.* 2018; 439(1-2): 171-187. doi: 10.1007/s11010-017-3146-2].

Обнаружение свободно циркулирующих в материнском кровообращении микроРНК эмбриона открыло новые возможности для неинвазивной пренатальной диагностики врожденных пороков. Исследование Gu с соавторами направлено на определение циркулирующих в сыворотке крови беременных микроРНК плода как потенциальных биомаркеров ВПС. Авторами была определена идентификационная панель б, включающая четыре микроРНК: *miR-142-5p*, *miR-1275*, *miR-4666a-3p* и *miR-3664-3p*, на основании определения концентраций которых возможно дифференцировать

здоровый плод от плода с формирующимся ВПС еще на ранних стадиях внутриутробного развития (AUC = 0,920; $p < 0,0001$) [Gu H., Chen L., Xue J., Huang T., Wei X., Liu D., Ma W., Cao S., Yuan Z. *Expression profile of maternal circulating microRNAs as non-invasive biomarkers for prenatal diagnosis of congenital heart defects. Biomed Pharmacother.* 2019; 109:823-830. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.110.].

Поскольку врожденные пороки сердца в 80% случаев имеют мультифакториальную природу и являются результатом взаимодействия комплекса факторов, одним из активно развивающихся направлений является изучение эпигенетических модификаций молекулы ДНК через метилирование. В опубликованной в 2019 году статье Vranekovic описано исследование, связанное с определением уровня метилирования ДНК наиболее распространенного генетического элемента – ретротранспозона LINE-1 у пациентов с ВПС и сочетанным синдромом Дауна. Исследование проведено с включением 42 участников (22 мальчика и 20 девочек), у 15 диагностирован ВПС. Тестирование не показало статистически значимых отличий в уровне метилирования ДНК между двумя сравниваемыми группами [Vranekovic J., Bozovic I. B., Zivkovic M., Stankovic A., Milic B. B. *LINE-1 DNA methylation and congenital heart defects in down syndrome. Molecular and experimental biology in medicine.* 2019;2(1):34-37]. Однако в ранее опубликованном исследовании Sheng с соавторами показано, что уровни метилирования ДНК значимо отличаются при сравнении пациентов с тетрадой Фалло и условно-здоровых детей [Sheng W., Wang H., Ma X., Qian Y., Zhang P., Wu Y., M, D. *LINE-1 methylation status and its association with tetralogy of fallot in infants. BMC medical genomics.* 2012;5(1):20. doi: 10.1186/1755-8794-5-20].

Отдельного внимания заслуживают исследования, выполненные методом секвенирования следующего поколения (NGS). В одном из последних исследований, использующих NGS для обнаружения функционально значимых мутаций, Demal с соавторами представили данные семьи с ВПС, потенциально имеющим мультигенное происхождение. Определено, что двенадцать из девятнадцати членов семьи несут семейную мутацию [NM_004329.2: c.1328 G> A (p.R443H)], которая кодирует предсказанный нефизиологичный вариант BMPRI1A. Эта мутация совместно сегрегирует с областью сцепления на хромосоме 1, которая связана с появлением тяжелых ВПС, включая аномалию Эбштейна,

дефект атриовентрикулярной перегородки и другие. Это открытие определяет возможность тестирования генетических взаимодействий между *BMPR1A* и другими генами-кандидатами в области сцепления 1, что может стать первым шагом к раскрытию более сложных генетических паттернов в этиологии сердечно-сосудистых заболеваний [Demal T.J., Heise M., Reiz B., Dogra D., Brænne I., Reichenspurner H., Männer J., Aherrahrou Z., Schunkert H., Erdmann J., Abdelilah-Seyfried S. A familial congenital heart disease with a possible multigenic origin involving a mutation in *BMPR1A*. *Sci Rep*. 2019; №9(1):2959. doi: 10.1038/s41598-019-39648-7].

В более ранних работах Ну с соавторами (2018) и Pulignani с соавторами (2018), используя технологию NGS, выявили несколько других патогенных вариантов в иных генах. Так, Ну с соавторами разработали панель из 77 генов, ассоциированных с патогенетическими путями, имеющими потенциальную связь с развитием ВПС, и протестировали ДНК 44 плодов с ВПС без хромосомных аномалий. В результате выявлено 6 патогенных вариантов в следующих

генах: *CHD7* (синдром Чарга-Стросса), *CITED2* (тетрада Фалло, ДМПП и ДМЖП), *ZFPM2* (тетрада Фалло), *MYH6* (ДМПП, семейная изолированная дилатационная кардиомиопатия), *KMT2D* (синдром Кабуки). Условно патогенный вариант обнаружен в гене *JAG1*, влияние которого установлено при тетраде Фалло [Hu, P., Qiao, F., Wang, Y., Meng, L., Ji, X., Luo, C., Wang, L. Clinical application of targeted next-generation sequencing in fetuses with congenital heart defect. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018; 52(2): 205-211. doi: 10.1002/uog.19042]. В то время как в исследовании, проведенном Pulignani с соавторами, выявлено 20 миссенс-мутаций в 9 генах. Результаты подтверждены секвенированием по методу Сенгера. Основные мутации были выявлены в генах транскрипционных факторов, таких как *GATA4*, *NKX2-5*, *NOTCH1*, *TBX1*, а также в гене *MYH6* [Pulignani S., Vecoli C., Borghini A., Foffa I., Ait-Ali L., Andreassi M. G. Targeted next-generation sequencing in patients with non-syndromic congenital heart disease. *Pediatric cardiology*. 2018; 39(4): 682-689. doi: 10.1007/s00246-018-1806-y].