

Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития

Н.С. Демикова^{1,2}, А.С. Лапина¹, М.А. Подольная¹, А.Н. Путинцев¹

¹ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations

N.S. Demikova^{1,2}, A.S. Lapina¹, M.A. Podolnaya¹, A.N. Putintsev¹

¹Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Врожденные пороки развития — основная причина младенческой и детской заболеваемости и смертности во всем мире. Большая часть врожденных пороков представлена несиндромальными формами, этиология которых до сих пор не изучена. Однако новейшие генетические технологии открыли новые возможности в изучении пороков развития. В статье представлены современные достижения в области генетики несиндромальных форм врожденных пороков развития. Эффективным методом идентификации генных вариантов, связанных с предрасположенностью к возникновению врожденных пороков, служит метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS), позволивший выявить ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и определенными пороками развития. Многочисленные исследования свидетельствуют, что важную роль в этиологии некоторых врожденных дефектов (в частности, пороков сердца), помимо SNP, играют вариации числа копий (CNV). Установлено, что 5–10% изолированных врожденных пороков сердца могут быть связаны с редкими CNV. Большие надежды в плане выяснения этиологии врожденных дефектов возлагаются на методы секвенирования нового поколения (NGS). Получены первые данные по выявлению генов, участвующих в формировании таких аномалий, как врожденные пороки сердца, дефекты нервной трубки, лицевые расщелины.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки развития, этиология, гены-кандидаты, современные генетические технологии, GWAS, SNP, CNV.

Для цитирования: Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 7–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11

Congenital malformations are the main cause of infant and child morbidity and mortality worldwide. Most congenital malformations are represented by non-syndromic forms, their etiology has not yet been studied. However, the latest genetic technologies have opened up new possibilities in the study of congenital malformations. The article presents latest achievements in the genetics of non-syndromic forms of congenital malformations. Genome-wide association study (GWAS) is an effective method for identifying gene variants associated with a predisposition to the congenital malformations; this method helps to identify correlations between single nucleotide polymorphism (SNP) and certain malformations. Numerous studies demonstrate that in addition to SNP the copy number variations (CNV) play an important role in the etiology of some birth defects (for example, congenital heart defects). It has been established that 5–10% of isolated congenital heart defects can be associated with rare CNV. Next-generation sequencing (NGS) is expected to play important role in the identification of birth defect etiology. The authors have obtained the first data on the genes involved in the development of malformations such as congenital heart defects, neural tube defects, facial clefts.

Key words: children, congenital malformations etiology, candidate genes, modern genetic technologies, GWAS, SNP, CNV.

For citation: Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A., Putintsev A.N. The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(5): 7–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., гл. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, зав. кафедрой медицинской генетики Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000-0003-0623-0301

Подольная Марина Аркадьевна — ст. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0261-8181

Лапина Александра Семеновна — к.м.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0287-5161

Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6080-7445
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В последние годы большое внимание уделяется редким (орфанным) заболеваниям, и это совершенно справедливо. Проблема выявления больных с редкими заболеваниями приобрела особую актуальность в связи с появлением для целого ряда орфанных болезней наследственной природы этиопатогенетического лечения, эффективность которого находится в прямой зависимости от времени постановки диагноза и начала терапии. Однако не менее серьезную проблему общественного здравоохранения представляют врожденные аномалии, поскольку в совокупности именно эти заболевания ухудшают показатели общественного здоровья, особенно детского населения.

Известно, что суммарная частота врожденных аномалий развития составляет 3–6% среди новорожденных детей. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире рождаются около 8 млн детей с серьезными врожденными нарушениями; около 300 тыс. новорожденных ежегодно умирают в первый месяц жизни из-за врожденных аномалий и связанных с ними осложнений. Врожденные пороки развития служат одной из частых причин самопроизвольных аборт и мертворождений, занимают значительную долю в структуре смертности и заболеваемости среди младенцев и детей в возрасте до 5 лет. Даже при оказании медицинской помощи примерно у 25% больных с врожденными аномалиями формируются осложнения, значительно снижающие качество жизни больных и приводящие к пожизненной инвалидности. По мнению ВОЗ, врожденные аномалии представляют значительную проблему современного здравоохранения на глобальном уровне.

Актуальность и обоснование изучения врожденных аномалий и внимания к ним органов здравоохранения были четко определены в докладе Секретариата ВОЗ на 63-й Ассамблее [1]. В докладе определяется важность врожденных дефектов как причины мертворождений и неонатальной смертности. Учитывая разнообразие причин врожденных нарушений, включая предотвратимые факторы (например, инфекции, различные химические вещества), подчеркивается, что эффективные меры по профилактике врожденных дефектов, обусловленных средовыми факторами, существуют и интегрированы во многих странах в службы охраны материнства, репродуктивного и детского здоровья. Тем не менее дальнейшее повышение эффективности профилактики врожденных дефектов развития будет определяться уровнем наших знаний о причинах возникновения этих дефектов. В связи с этим на 63-й Ассамблее ВОЗ было решено направить основные усилия на улучшение помощи детям с врожденными аномалиями и профилактику врожденных аномалий путем расширения исследований по этиологии, диагностике и профилактике врожденных аномалий; разработки и развития систем регистрации врожденных пороков развития; укрепления международного сотрудничества в изучении врожденных аномалий [1]. Как продолжение этих решений, в 2015 г. по инициативе ВОЗ и Международного информационного центра по надзору и исследованиям врожденных дефектов (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research – ICBDSR) было предложено сделать 3 марта Всемирным днем врожденного дефекта (The World Birth Defects Day), чтобы направить усилия от простого повышения внимания и информированности общества к усилению контроля, расширению научных исследований и превенции врожденных аномалий. Одна из целей исследования врожденных дефектов состоит в изучении их этиологии для того, чтобы лучше понимать риски и протективные фак-

торы, что даст возможность разрабатывать стратегии эффективной профилактики. В направлении этих исследований большое значение придается генетическим разработкам, с помощью которых могут быть получены новые данные о причинах врожденных аномалий.

Врожденные аномалии представляют собой широкий круг нарушений, возникающих в пренатальном периоде и включающих анатомические дефекты органов, хромосомные aberrации, наследственные нарушения обмена веществ, внутриутробные инфекции, приводящие к поражению плода. Во всей этой группе анатомические дефекты, возникающие в результате расстройства морфогенеза и сопровождающиеся нарушением функции пораженного органа, называются врожденными пороками развития.

Согласно патогенетической классификации выделяют три основных типа врожденных пороков развития: мальформации, дизрупции, деформации.

Мальформация – структурный дефект органа в результате нарушения развития под действием чаще всего наследственных причин, при этом зачаток органа изначально аномален.

Дизрупция – морфологический дефект органа в результате воздействия средового фактора на изначально нормальный процесс развития. Дизрупции не относятся к порокам наследственного происхождения. Следует подчеркнуть, что в постнатальном периоде нередко трудно определить, является аномалия мальформацией или дизрупцией, и только выяснение причины нарушения может помочь в постановке диагноза.

Деформация – нарушение формы или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями на нормально развитые органы. Деформации, как правило, развиваются после завершения процесса органогенеза, в более поздние сроки беременности и при своевременном лечении имеют хороший прогноз.

Врожденные пороки развития могут быть изолированными, когда имеется порок одного органа, а остальные органы не изменены. При наличии двух пороков развития и более в разных системах органов у одного больного мы говорим о множественных врожденных пороках развития. Возникновение множественных врожденных пороков может быть обусловлено различными причинами и иметь разные механизмы возникновения множественных нарушений. На этом основании выделяют синдромы с множественными врожденными пороками развития.

Врожденные пороки развития – этиологически гетерогенная группа нарушений. Считается, что около 20% всех врожденных пороков развития обусловлены генетическими факторами, 7–8% – внешними воздействиями (тератогенными факторами), 30–35% составляют пороки развития мультифакториальной природы и около 40% приходится

на пороки развития неясной этиологии. Таким образом, из всей группы врожденных пороков развития примерно только для 1/3 могут быть выявлены известные этиологические факторы (хромосомные, генные, тератогенные).

За последние десятилетия достигнуты огромные успехи в молекулярной генетике, которые позволили ученым и клиницистам лучше понять причины наследственных болезней. Современные лабораторные технологии, в том числе технологии NGS (next generation sequencing — секвенирование нового поколения), очень успешно применяются для выяснения этиологии моногенных болезней. Можно ожидать, что всего через несколько лет первичная молекулярная основа большинства известных в настоящее время менделевских (моногенных) заболеваний, с множественными врожденными пороками развития, будет определена.

В более сложном положении находится изучение причин изолированных, или несиндромальных, форм врожденных пороков развития, хотя из обширных клиничко-генеалогических данных известно, что в происхождении этих пороков участвует генетическая компонента. Поэтому современные молекулярно-генетические методы все шире используются для решения имеющихся проблем в области изучения мультифакториальной патологии, к которой относятся большинство изолированных форм пороков развития.

Ранние направления исследований причин несиндромальных врожденных дефектов в 80–90-х годах XX столетия заключались в поиске ассоциаций между генетическими вариантами и врожденными дефектами. После того как устанавливается, что генетические изменения влияют на возникновение определенного врожденного дефекта, проводятся исследования для выявления так называемых генов-кандидатов, т.е. генов, для которых предполагается или доказана связь с пороком развития. Выбор подходящих генов-кандидатов — ключевой шаг в таких научных разработках. Для многих из этих исследований гены-кандидаты отбираются на основании экспериментальных моделей. Например, исследования на животных моделях показали, что в развитие нёба вовлечен трансформирующий фактор роста. Изучение роли генов факторов роста в развитии несиндромальной расщелины губы/нёба у человека по аналогии с экспериментальными данными одними из первых провели Н.Н. Ardinger и соавт. [2]. Повышенный риск формирования расщелины губы/нёба наблюдался у лиц, несущих аллель C2 полиморфизма TaqI гена *TGFA* (трансформирующий фактор роста альфа), по сравнению с лицами, имеющими аллель C1. В результате была выявлена связь между расщелиной губы/нёба и трансформирующим фактором роста альфа, которая, что крайне важно, была подтверждена в ряду последующих исследований [3].

Поиск или идентификацию подходящего гена-кандидата облегчает знание патогенеза порока развития или функции одного или нескольких белков, вовлеченных в развитие заболевания. Чаще всего для таких целей используются эпидемиологические исследования случай—контроль, при которых сравниваются частоты конкретных генетических вариантов (полиморфизмов) среди пораженных и здоровых индивидов. Например, в ряду эпидемиологических исследований было продемонстрировано, что периконцепционное употребление фолиевой кислоты женщинами репродуктивного возраста снижало вероятность развития дефектов нервной трубки, а также врожденных пороков сердца, расщелины губы/нёба и редукционных пороков конечностей [4]. При изучении причин этого эмпирически полученного факта было показано, что полиморфный вариант гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR* 677C>T) кодирует термолabileльный фермент с пониженной активностью, что может приводить к снижению концентрации фолата и повышению гомоцистеина в сыворотке носителей такого полиморфизма, а это и является фактором риска возникновения дефектов нервной трубки и конотрункальных пороков сердца [5]. Однако исследования по выявлению генов-кандидатов подходят для ситуаций, когда есть определенные доказательства их участия в патогенезе заболевания. За последние 10 лет были опубликованы многочисленные обзоры исследований генов-кандидатов и врожденных дефектов. Показано, что ключевые пути, которые вовлечены в развитие орофациальных расщелин и дефектов нервной трубки, сердца и почек, включают сигнальные пути Wnt, BMP, Hedgehog [6, 7].

Наиболее распространенными источниками вариаций в геноме человека служат однонуклеотидные полиморфизмы (SNP — single nucleotide polymorphism), отличающиеся одним нуклеотидом в определенном месте ДНК. Известно, что существует приблизительно 7 млн SNP с частотой малых аллелей более 5%. Чаще всего эти вариации обнаруживаются в ДНК между генами. В таком случае SNP могут выступать в качестве биологических маркеров, помогая ученым определять гены, связанные с болезнью. Если SNP встречаются в гене или регуляторной области, они могут играть непосредственную роль в развитии заболевания, влияя на функцию гена. Таким образом, они могут как непосредственно, вовлеченными в этиологию заболевания, так и служить «метками», ассоциированными с вариантом, который непосредственно вовлечен в развитие болезни. В результате SNP стали основным инструментом в изучении ассоциаций различных участков генома с частыми заболеваниями и признаками.

С 2000-х годов после завершения проекта расшифровки генома, человека, были разработаны эффективные технологии генотипирования боль-

шого числа SNP, в частности полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) — метод, который стал использоваться для изучения частых, сложно наследуемых заболеваний, в том числе врожденных пороков, путем выявления генных вариантов, связанных с предрасположенностью к развитию изучаемых болезней. Основная цель полногеномного поиска ассоциаций заключается в идентификации генетических факторов риска, чаще всего между SNP и заболеваниями.

В отличие от исследований генов-кандидатов полногеномный поиск ассоциаций не предполагает предварительного знания о роли или связи SNP с соответствующим заболеванием. С помощью GWAS были идентифицированы SNP, ведущие к повышенному риску врожденных дефектов, например гипоспадии и расщелины губы/неба. L.F. Van der Zanden и соавт. (2011) [8] провели полногеномное исследование ассоциаций на большой выборке больных ($n=436$) с гипоспазией. В ходе исследования были получены убедительные доказательства ассоциации двух SNP (rs1934179 и rs7063116) в гене диацилглицерокиназы (*DGKK*) с гипоспазией. Это дало возможность рассматривать *DGKK* в качестве основного гена предрасположенности к гипоспадии [8]. Для идентификации локусов предрасположенности к расщелине губы/нёба K.U. Ludwig и соавт. (2012) [9] выполнили метаанализ крупнейших исследований GWAS. Шесть локусов (8q24, 10q25, 17q22, 2p21, 13q31 и 15q22) определены как гены повышенного риска возникновения расщелины губы/нёба на основании полученной между ними статистически значимой связи. С помощью этого подхода были выявлены генетические варианты, повышающие риск развития врожденных пороков сердца [10, 11]. Таким образом, полученные результаты подтверждают пользу GWAS для выявления новых генных локусов и хромосомных регионов, связанных с врожденными дефектами и, несомненно, расширяют современные знания о вкладе генетических факторов в развитие врожденных пороков.

Помимо SNP многочисленные данные свидетельствуют о том, что важную роль в этиологии некоторых врожденных дефектов могут играть вариации числа копий (copy number variation — CNV). CNV — это последовательности ДНК размером от нескольких килобаз до мегабаз в геноме человека, которые могут быть представлены у разных людей разным числом копий по сравнению с эталонным геномом. В последнее десятилетие с помощью таких методов, как сравнительная геномная гибридизация (aCGH), высокопроизводительное секвенирование ДНК, изучается эта форма генетической изменчивости и все чаще обнаруживается, что CNV связаны с врожденными дефектами. Например, патогенные *de novo* CNV были выявлены у пациентов с тетрадой Фалло, дефектом межпредсердной перегородки, гипоплазией левых отделов сердца. По результатам этих исследований было установлено, что 5–10% спора-

дических несиндромальных врожденных пороков сердца могут быть связаны с редкими CNV [12, 13].

Редкие и/или *de novo* варианты CNV также были выявлены у больных с расщелинами губы/неба, врожденными диафрагмальными грыжами, пороками почек. В отличие от SNP, которые чаще служат биологическими маркерами, ассоциации CNV с врожденными пороками с большей вероятностью служат их прямой причиной за счет увеличения или уменьшения дозы гена. По мнению B.D. Gelb [14], можно ожидать, что и в дальнейшем будут обнаруживаться новые CNV в случаях несиндромальных форм врожденных дефектов.

Перспективной для исследования несиндромальных врожденных дефектов представляется современная генетическая технология NGS, поскольку позволяет 1) проводить одновременный анализ множества генов-кандидатов, которые были идентифицированы до настоящего времени; 2) обнаруживать редкие генетические изменения, идентификация которых может быть более эффективна для изучения сложно наследуемых заболеваний, включая врожденные пороки развития. В связи с этим секвенирование всего генома (whole genome sequencing — WGS) или экзома (whole exome sequencing — WES) особенно эффективно для обнаружения редких генетических вариантов. NGS-технологии позволяют быстро идентифицировать известные гетерогенные состояния и выявлять новые генетические синдромы, а также способствуют прогрессу в понимании основ многих врожденных дефектов человека, вызванных вновь обнаруженными вариантами.

За последнее десятилетие было проведено много исследований по поиску каузативных мутаций при изолированных или несиндромальных врожденных пороках сердца. В первую очередь такие исследования проводились в семьях с повторными случаями пороков [15]. Так, при анализе родословной с большим числом родственников, имеющих сложный порок сердца, с помощью WES у всех больных был идентифицирован вариант гена *MYH6*, кодирующего альфа-субъединицу тяжелой цепи кардиоспецифического миозина — Ala290Pro. Ранее этот вариант был идентифицирован у пациента с атрезией трикуспидального клапана и дефектом межпредсердной перегородки. Авторы исследования подчеркивают, что секвенирование следующего поколения станет методом выбора для изучения сложной генетики врожденных пороков сердца, но, конечно, информация, полученная в ходе исследования, должна анализироваться в сочетании с клинико-генеалогическими данными [15].

Основываясь на количестве мутаций *de novo* в генах, участвующих в развитии сердца, выявленных у пациентов с пороками этого органа, S. Zaidi и соавт. (2013) [16] рассчитали, что такие мутации играют роль примерно в 10% случаев тяжелых несиндромальных врожденных пороков сердца. Результаты исследова-

ния показали, что риск формирования изолированных пороков сердца ассоциирован с мутациями, которые возникают в генах, контролирующих процессы нормального развития сердца в эмбриогенезе [16]. Аналогичные подходы, основанные на NGS, используются для выявления генов, повышающих риск возникновение или участвующих в развитии других частых несиндромальных пороков, таких как дефекты нервной трубки и лицевые расщелины.

Таким образом, благодаря значительным достижениям в изучении генетики человека, развитию новых генетических технологий, расширяются наши представления о происхождении врожденных пороков

развития. Однако в силу сложной мультифакториальной этиологии большинства изолированных форм пороков многие аспекты их формирования не могут быть объяснены только генетическими факторами, поэтому в настоящее время возрастает интерес к изучению негенетических детерминант, включая эпигенетические и средовые влияния [17]. Продолжение исследований в области эпидемиологии, генетики и эпигенетики врожденных пороков развития будет способствовать развитию как популяционных, так и персонализированных профилактических стратегий, направленных на снижение частоты возникновения врожденных пороков развития.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization. Birth defects. Report by Secretariat. https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-en.pdf?ua=1. Ссылка активна на 29.05.2020 г.
2. Ardinger H.H., Buetow K.H., Bell G.I., Bardach J., VanDeMark D.R., Murray J.C. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 348–353.
3. Lu X.C., Yu W., Tao Y., Zhao P.L., Li K., Tang L.J. et al. Contribution of transforming growth factor alpha polymorphisms to nonsyndromic orofacial clefts: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 267–281. DOI: 10.1093/aje/kwt262
4. Shaw G.M., O'Malley C.D., Wasserman C.R., Tolarova M.M., Lammer E.J. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet* 1995; 59(4): 536–545. DOI: 10.1002/ajmg.1320590428
5. Yin M., Dong L., Zheng J., Zhang H., Liu J., Hu Z. Meta-analysis of the association between MTHFR C677T polymorphism and the risk of congenital heart defects. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 9–16. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2011.00687.x
6. Leslie E., Murray J. Evaluating rare coding variants as contributing causes to non-syndromic cleft lip and palate. *Clin Genet* 2013; 84(5): 496–500. DOI: 10.1111/cge.12018
7. Gelb B., Brueckner M., Chung W., Goldmuntz E., Kaltman J., Kaski J.P. et al. The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: rationale, design, and early results. *Circ Res* 2013; 112(4):698–706. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300297
8. Van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F., Knight Jo, Donders A.R., Renkema K.Y. et al. Common variants in DGKK are strongly associated with risk of hypospadias. *Nat Genet* 2011; 43(1): 48–50. DOI: 10.1038/ng.721
9. Ludwig K.U., Mangold E., Herms S., Nowak S., Reutter H., Paul A. et al. Genomewide meta-analyses of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate identify six new risk loci. *Nat Genet* 2012; 44(9): 968–971. DOI: 10.1038/ng.2360
10. Cordell H.J., Bentham J., Topf A., Zelenika D., Heath S., Mamasoula C. et al. Genome-wide association study of multiple congenital heart disease phenotypes identifies a susceptibility locus for atrial septal defect at chromosome 4p16. *Nat Genet* 2013; 45: 822–824. DOI: 10.1038/ng.2637
11. Hu Z., Shi Y., Mo X., Xu J., Zhao B., Lin Y. et al. A genome-wide association study identifies two risk loci for congenital heart malformations in Han Chinese populations. *Nat Genet* 2013; 45(7): 818–821. DOI: 10.1038/ng.2636
12. Greenway S.C., Pereira A.C., Lin J.C., DePalma S.R., Israel S.J., Mesquita S.M. et al. De novo copy number variants identify new genes and loci in isolated sporadic tetralogy of Fallot. *Nat Genet* 2009; 41(8): 931–935. DOI: 10.1038/ng.415
13. Soemedi R., Wilson I.J., Bentham J., Darlay R., Töpfer A., Zelenika D. et al. Contribution of global rare copy-number variants to the risk of sporadic congenital heart disease. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 489–501. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.003
14. Gelb B.D. Recent advances in understanding the genetics of congenital heart defects. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25(5): 561–566. DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283648826
15. Arrington C.B., Bleyl S.B., Matsunami N., Bonnell G.D., Otterud B.E., Nielsen D.C. et al. Exome analysis of a family with pleiotropic congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 175–182. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961797
16. Zaidi S., Choi M., Wakimoto H., Ma L., Jiang J., Overton J.D. et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature* 2013; 498: 220–223. DOI: 10.1038/nature12141
17. Webber D.M., MacLeod S.L., Bamshad M.J., Shaw G.M., Finnell R.H., Shete S.S. et al. Developments in our understanding of the genetic basis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103(8): 680–691. DOI: 10.1002/bdra.23385

Поступила: 15.09.20

Received on: 2020.09.15

Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Значение профилактики врожденных пороков развития на основе оценки эпидемиологических данных (по данным мониторинга врожденных пороков развития в РФ)».

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Source of financing:

The study was carried out within the framework of state Funding «The importance of the prevention of congenital malformations based on the assessment of epidemiological data (according to monitoring of congenital malformations in the Russian Federation)»

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.