

Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врожденных пороков сердца

А.В. Шабалдин¹, А.В. Цепочкина¹, С.А. Шмелевич², М.Ю. Табакаев¹, Е.В. Шабалдина³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово;

²ГБУЗ «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово;

³ГБОУ ВПО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кемерово, Россия

Influence of the social, medicinal and environmental factors upon the development of sporadic congenital heart diseases

A.V. Shabaldin¹, A.V. Tsepokina¹, S.A. Shmulevich², M.Yu. Tabakaev¹, E.V. Shabaldina³

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary named after Academician L.A. Barabash, Kemerovo;

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Эпидемиологические исследования показали рост врожденных пороков сердца в промышленных регионах Российской Федерации. Несмотря на высокие достижения в кардиологии и кардиохирургии, этиология и патогенез большинства врожденных пороков сердца до сих пор неизвестны. Цель настоящего обзора: анализ данных литературы, посвященной влиянию комплекса экзогенных и эндогенных, в том числе генетических факторов, на развитие спорадических врожденных пороков сердца, не сочетающихся с хромосомными аномалиями. Показано, что спорадические врожденные пороки сердца ассоциированы с женскими социальными факторами, такими как низкий социальный статус и уровень образования, табакокурение, алкоголизм. Загрязнение атмосферного воздуха наночастицами размером менее 10 мкм является фактором риска формирования пороков сердца и другой патологии сердечно-сосудистой системы. Доказаны ассоциативные связи между аллелями и генотипами полиморфных вариантов генов *GATA6*, *NPPB* (rs198388 и rs198389), *CYP1A1*, *CYP1B1*, *NAT2* и врожденными пороками сердца у детей.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, факторы окружающей среды, медицинские и социальные факторы, полиморфные варианты генов, *GATA6*, *NPPB*, *CYP1A1*, *CYP1B1*, *NAT2*.

Для цитирования: Шабалдин А.В., Цепочкина А.В., Шмелевич С.А., Табакаев М.В., Шабалдина Е.В. Влияние социальных, медицинских и экологических факторов на формирование спорадических врожденных пороков сердца. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 14–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-14-21

The epidemiological studies have shown an increase of congenital heart diseases in the industrial regions of the Russian Federation. The etiology and pathogenesis of most congenital heart defects are still unknown despite high achievements in cardiology and cardiac surgery. The purpose of this review is to analyze the literature data devoted to the influence of a complex of exogenous and endogenous factors, including the genetic ones, upon the development of the sporadic congenital heart diseases, which are not associated with the chromosomal abnormalities. It is shown that the sporadic congenital heart diseases associate with the women's social factors such as a low social status and level of education, smoking, and alcohol. The air pollution with nanoparticles smaller than 10 µm is a risk factor for the development of the congenital heart diseases and other pathological conditions of the cardiovascular system. It has been proven that the alleles and genotypes of polymorphic variants of genes *GATA6*, *NPPB* (rs198388 and rs198389), *CYP1A1*, *CYP1B1*, and *NAT2* have the associative links with the congenital heart disease in the children.

Key words: children, congenital heart diseases, environmental factors, medical and social factors, polymorphic variants of genes, *GATA6*, *NPPB*, *CYP1A1*, *CYP1B1*, *NAT2*.

For citation: Shabaldin A.V., Tsepokina A.V., Shmulevich S.A., Tabakaev M.V., Shabaldina E.V. Influence of the social, medicinal and environmental factors upon the development of sporadic congenital heart diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(1): 14–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-14-21

Неоднократные эпидемиологические исследования в Европе и в России показали стабильное доминирование врожденных пороков сердца в структуре врожденных аномалий и пороков развития плода [1]. Отмечен рост критических врожденных пороков сердца в промышленных регионах Россий-

ской Федерации [2]. На сегодняшний день, несмотря на высокие достижения в кардиологии и кардиохирургии, этиология и патогенез большинства врожденных пороков сердца до сих пор неизвестны [3]. С позиции генетического детерминирования эту патологию можно разделить как минимум на три

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Шабалдин Андрей Владимирович — д.м.н., вед. научн. сотр. лаборатории клеточных технологий Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-8785-7896

Цепочкина Анна Викторовна — мл.н.с. лаборатории геномной медицины Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-4467-8732

Шмелевич Светлана Александровна — зав. отделением детской кардиоло-

гии Кемеровского кардиологического диспансера

Табакаев Михаил Юрьевич — мл.н.с. лаборатории управленческих технологий Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID:0000-0002-1966-3985 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Шабалдина Елена Викторовна — д.м.н., зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии Кемеровского государственного медицинского университета

650029 Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а.

группы: семейные орфанные моногенные врожденные пороки сердца (мутации в генах *CRELD1*, *GATA4*, *GATA5*, *GATA6* и др.), синдромальные пороки сердца при хромосомных заболеваниях и спорадические пороки у детей, не имеющих хромосомных болезней [3]; удельный вес последних составляет 80% в структуре всех врожденных пороков сердца.

В современной концепции формирования врожденных пороков развития плода в целом и спорадических пороков сердца в частности существенная роль отводится экзогенным и эндогенным факторам, влияющим на состояние здоровья как родителей, так и плода [4]. Модель формирования врожденных пороков сердца включает множественные причины, как правило, не имеющие специфического действия. Речь идет об ассоциативном влиянии комплекса повреждающих экзо- и эндогенных факторов в критические периоды развития эмбриона или отдельных его органов [4, 5]. Обсуждается роль экологических факторов в формировании пороков развития, в том числе пороков сердца [4, 6–8]. Действие тератогена на плод строго ограничено по времени и укладывается в несколько недель. Возможные механизмы тератогенности ксено- и эндобиотиков связаны с окислительным стрессом и его последствиями [9]. Факторы макро- и микроэкологии могут формировать врожденный порок сердца и через эпигенетическое влияние на эмбриогенез. Широко обсуждается вопрос о посттрансляционных модификациях в белках, участвующих в регуляции эмбриогенеза сердца [10–12]. Возможно, что именно эти механизмы являются ведущими при формировании спорадических врожденных пороков сердца, не ассоциированных с хромосомными болезнями, что будет выявлено при изучении генома, транскриптома и протеома пациентов.

Исходя из этого целью настоящего обзора явился анализ данных литературы, посвященной изучению влияния комплекса экзогенных и эндогенных и генетических факторов на развитие спорадических врожденных пороков сердца, не ассоциированных с хромосомными болезнями. Исследование проведено путем анализа сведений литературы, посвященной проблеме этиологии и патогенеза таких пороков. Для поиска источников информации использованы следующие ключевые слова: congenital heart diseases, gene, polymorphism, enviromental factors, medical and social factors, а также их сочетания. Основные сайты, через которые проводился поиск: <https://scholar.google.ru> и <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Результаты анализа литературы

На сегодняшний день актуальной проблемой является исследование влияния факторов окружающей среды на различные системы организма человека. Современные научные изыскания в этой области по-

священы изучению взаимосвязи образа жизни родителей, загрязнения окружающей среды с риском развития врожденных пороков сердца у детей.

Образ жизни родителей

Исследование D. Yu и соавт. показало, что низкий уровень образования матери и ее социального развития связан с увеличением риска формирования врожденных пороков сердца у потомства (относительный риск (ОР) = 1,11; 95% ДИ: 1,03–1,21) [4]. Кроме того, потенциальными факторами риска пороков сердца выступают заболевания, перенесенные матерью во время беременности (в том числе лихорадка беременной, сахарный диабет, грипп), угроза прерывания беременности, прием антибиотиков, а также возраст женщины [13, 14].

Авторы представленных сообщений указывают, что низкий уровень образования и социального статуса чаще всего сочетаются с табакокурением, приемом наркотических средств, а также с несбалансированным питанием и развитием на этом фоне сахарного диабета. Кроме того, низкий социальный статус женщин ассоциирован с высоким уровнем инфекций, передаваемых половым путем. Тем самым социально-экономический статус женщины вносит дополнительный вклад в реализацию тератогенеза, обусловленного факторами макро- и микроэкологии.

Многие исследователи отмечают влияние табакокурения на развитие врожденных пороков плода, включая пороки сердца. Данные эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что воздействие табачного дыма на организм матерей и отцов способствует неудачной имплантации [15]. Кроме того, отдельные компоненты табачного дыма могут усиливать окислительный стресс, при этом влияя на пролиферацию и дифференцировку клеток эмбриона у беременных женщин-курильщиц [16]. Авторы другого метаанализа установили, что женщины, у которых была привычка к табакокурению во время беременности, чаще имели детей с врожденными пороками сердца по сравнению с женщинами без такой привычки (ОР-1,11; 95% ДИ: 1,02–1,21) [14].

Такая же тенденция к увеличению риска развития пороков сердца показана и при злоупотреблении алкоголем как отцом, так и матерью. Y. Ou и соавт. в своем исследовании показали, что употребление алкоголя статистически значимо связано с риском формирования пороков сердца — величина отношения шансов (ОШ) в диапазоне 1,60–3,96 [16]. Другие ученые установили, что употребление алкоголя чаще одного раза в неделю в течение первых месяцев беременности увеличивает риск развития пороков сердца у потомства в 1,5 раза по сравнению с женщинами, не употребляющими алкоголь (95% ДИ: 1,0–2,2) [14].

Пищевое поведение женщин с низким социальным статусом направлено на прием в пищу экологи-

чески загрязненных продуктов и воды из питьевых резервуаров для общего пользования (водопроводная вода). Кроме того, преимущественные места проживания городских семей с низким социальным и образовательным статусом приходится на первые этажи многоквартирных зданий или частные дома, находящиеся вдоль автомобильных магистралей или вблизи промышленных предприятий, шахт и разрезов. В таких случаях социальные факторы комбинируются с экологическими, роль которых в формировании врожденных пороков сердца продолжает изучаться.

Загрязнение воздуха

Эксперименты, проведенные на эмбрионах крыс и птиц, демонстрируют, что воздействие факторов окружающей среды на 2–3-й неделе беременности изменяет процессы развития, что приводит к серьезным нарушениям в морфогенезе сердца [17]. Известно, что воздействие химических веществ, особенно в пренатальный период, оказывает влияние на репродуктивную систему как мужчин, так и женщин, что в дальнейшем приводит к нарушениям здоровья их детей. В то же время эпидемиологические данные об ассоциациях между воздействием химических веществ и формированием пороков сердца у людей являются противоречивыми [18].

C. Snijder и соавт. (2012) в своем исследовании установили ассоциации между влиянием химических веществ на человека и отдельными фенотипами пороков сердца. Так, воздействие полихлорированных соединений на мужчин было связано с увеличением в 4 раза развития дефекта межжелудочковой перегородки у их детей (ОШ, скорректировано = 4,22, 95% ДИ: 1,23–14,42), а алкилфенольные соединения были связаны с формированием у потомства коарктации аорты (OR отрегулировано = 3,85; 95% ДИ: 1,17–12,67) [19].

Другое исследование [20] не показало статистически значимых ассоциаций с врожденными пороками сердца у детей факта воздействия на организм матери диоксида серы. Несмотря на это, S. Gilboa и соавт. (2005) и C.A. Hansen и соавт. (2009) представили сведения об увеличенном риске дефекта желудочковой перегородки в связи с воздействием на материнский организм диоксида серы [20, 21].

В настоящее время активно изучается роль наночастиц (менее 10 мкм, класс PM_{10}) атмосферного воздуха и промышленных загрязнителей в индукции пороков сердца в эмбриональном периоде. Исследования A. Padula и соавт. (2013) продемонстрировали взаимосвязь между высокими нагрузками твердых наночастиц атмосферного воздуха (PM_{10}) на организм матери и развитием пороков сердца у потомства: стеноза легочной артерии (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,2–5,7), дефекта желудочковой перегородки (ОШ = 2,1; 95% ДИ: 1,1–3,9) и транспозиции магистральных артерий (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,1–6,5) [22].

Существуют убедительные доказательства того, что с уменьшением аэродинамического размера взвешенных веществ в атмосферном воздухе увеличивается вред, наносимый ими сердечно-сосудистой системе как в пренатальный, так и постнатальный период [23]. Согласно ряду исследований, PM_{10} атмосферных взвесей более сильно коррелируют с маркерами окислительного стресса, лежащего в основе нарушений эмбриогенеза сердца [24], и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в постнатальный период [25] по сравнению с взвешенными частицами размером более 0,01 мкм. Изучение действия PM_{10} частиц на сердечно-сосудистую систему является перспективным направлением, однако на данный момент определение их содержания в атмосферном воздухе связано со значительными затруднениями, в первую очередь из-за небольшого количества станций, способных их мониторировать.

Единичные исследования на животных показали, что наночастицы атмосферного воздуха могут проникать во внутреннюю среду организма и, взаимодействуя с клетками крови, эндотелием и клетками оболочек сердца, вызывать в них окислительный стресс и воспаление [26], подавлять запрограммированную гибель клеток (апоптоз) и нарушать функции трофобласта. Опыты на модельных животных продемонстрировали, что некоторые ультрадисперсные взвешенные частицы атмосферного воздуха вызывают эпигенетические изменения (в основном за счет нарушения процессов метилирования), способные передаваться последующим поколениям [27].

Исследования H. Tong и соавт. (2009) установили, что ингаляционная затравка мышей наноразмерной фракцией атмосферной пыли приводит лишь к локальному увеличению в альвеолах нейтрофильных лейкоцитов, без системных эффектов [28]. В то же время исследования N. Mills и соавт. (2009) продемонстрировали, что наночастицы атмосферного воздуха могут вызывать окислительный стресс и инициацию воспаления в тканях легкого, сердца и сосудов [29]. Высказано мнение, что неблагоприятное воздействие на организм оказывают все фракции атмосферной пыли, а также другие загрязнители атмосферы, такие как оксид азота, диоксид азота, угарный газ. Показана однонаправленная корреляционная связь между сердечно-сосудистыми эффектами, индивидуальной затравкой наночастицами атмосферной пыли и уровнем загрязнения атмосферы взвешенными веществами ($PM_{2,5-10}$), оксидом азота, диоксидом азота и угарным газом [30]. Остается открытым вопрос об индивидуальной роли различных поллютантов атмосферного воздуха и их комбинаций в развитии локальных и системных эффектов, приводящих к формированию сердечно-сосудистой патологии, в том числе к порокам сердца.

Если принимать во внимание, что поллютанты могут выступать в качестве тератогенов, то индиви-

дуальная защита эмбриона будет связана с конституциональными особенностями материнского иммунохимического метаболизма ксено- и эндобиотиков. Далее представлена информация о роли генов, обеспечивающих эту защиту, а также генов, участвующих в эмбриогенезе сердца. Именно среди полиморфных вариантов указанных генов могут находиться кандидаты на генетические маркеры спорадических врожденных пороков сердца.

Значение влияния генетической составляющей на формирование врожденных пороков сердца

Морфогенез сердца — сложный биологический процесс, который контролируется на генетическом уровне [31]. В последнее десятилетие осуществлен мощный скачок в молекулярной генетике, позволяющий оценить вклад различных генов и их полиморфизмов в развитие заболеваний. На сегодняшний день выявлены этиологические факторы многих генетических синдромов и семейных врожденных пороков сердца, однако генетическая составляющая большинства спорадических пороков остается недостаточно изученной. С этих позиций интересным является рассмотрение генов, которые участвуют в дифференцировке клеток, а также отвечают за правильное развитие сердца в процессе эмбриогенеза.

При изучении семейных случаев врожденных пороков сердца как моногенных орфанных заболеваний были выявлены миссенс-мутации в гене *CRELD1* [31]. Этот ген кодирует подсемейство белков, связанных с эпидермальным фактором роста, и имеет важное значение в эмбриогенезе сердца. Показано его влияние на развитие синдрома Дауна, сочетающегося с пороком сердца, и на формирование спорадического дефекта межжелудочковой перегородки [32]. Ген расположен на хромосоме 3, в регионе 3p25.3. Сегодня известно о 12 однонуклеотидных полиморфизмах (SNP) *CRELD1*, которые могут вносить вклад в развитие порока сердца. Наибольший интерес представляют три полиморфных варианта: rs9878047, rs3774207 и rs73118372. SNP rs9878047 расположен в пределах интрона, который находится между экзонами 8 и 9b. Второй вариант rs3774207 является синонимичной мутацией (с.1119C>T) и расположен в экзоне 9b, третий SNP rs73118372 расположен в экзоне 9b и является несинонимичным вариантом (с.1136T>C), приводящим к замене кодона ATG на кодон ACG, что обуславливает замену метионина на треонин в положении 379 синтезируемого белка. Исследования S. Robinson (2003) показали, что ген *CRELD1* вносит свой вклад в развитие врожденных септальных дефектов [30].

Группа других исследователей методом секвенирования доказала ассоциативную связь миссенс-мутаций в 9b экзоне (rs3774207, с.1119C>T и rs73118372, с.1136T>C) гена *CRELD1* с развитием дефекта межжелудочковой перегородки. Показано,

что у носителей аллеля С полиморфного варианта rs73118372 риск развития указанного порока увеличивается более чем в 4 раза (ОШ = 4,88; 95% ДИ 1,60–14,89; $p=0,0036$). Такая же тенденция наблюдалась и у пациентов, имеющих в генотипе минорный аллель полиморфизма rs9878047 (ОШ = 3,44; 95% ДИ 1,29–9,14; $p=0,013$). Подобная ассоциация наблюдалась и для 3-го локуса rs3774207 (ОШ = 4,18; 95% ДИ 1,74–10,05; $p=0,0008$) [33]. Однако исследования других ученых [33, 34] не показали статистически значимых ассоциаций полиморфных вариантов гена *CRELD1* с развитием спорадического дефекта межжелудочковой перегородки.

Для семейных пороков сердца показана связь с генами факторов транскрипции GATA. Продукты этих генов представляют собой семейство белков с мотивом «цинкового пальца», содержащих ДНК-связывающие сайты для последовательностей GATA — мишеней промоторов генов. У позвоночных семейство GATA состоит из шести членов (*GATA1–GATA6*), из которых *GATA4*, *GATA5* и *GATA6* высокоэкспрессированы в различных мезодермальных и энтодермальных тканях, особенно в эмбриональном сердце [35]. *GATA6* ген экспрессируется при эмбриогенезе сердца и продолжает проявляться во взрослых кардиомиоцитах человека и экспериментальных животных. *GATA6* является членом GATA фактора транскрипции семейства с высококонсервативным ДНК-связывающим доменом. Во время эмбрионального развития GATA факторы регулируют дифференцировку клеток, пролиферацию и их выживание. Гены *GATA4*, *GATA5* и *GATA6* экспрессируются в различных тканях, полученных из мезодермы и энтодермы. Мутации гена *GATA6* были зарегистрированы при семейных и спорадических случаях пороков сердца в различных этнических популяциях, в том числе при дефекте межпредсердной перегородки, атриовентрикулярном дефекте межпредсердной перегородки, тетраде Фалло и дефекте межжелудочковой перегородки. На сегодняшний день показано, что мутации этого гена, ассоциированные с врожденными пороками сердца, расположены в кодирующих областях и сайтах сплайсинга [36].

В настоящее время ведется поиск генетических маркеров спорадических пороков сердца и в генах, показавших положительные ассоциации с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Особое значение имеет ген *NPPB*, кодирующий мозговой натрийуретический пептид и локализованный на хромосоме 1. Полиморфные варианты этого гена могут быть связаны как с формированием врожденных пороков сердца, так и с синтезом кардиомиоцитами указанного гормона, активные метаболиты которого (BNP77-108 и NT-proBNP) определяют развитие сердечно-сосудистой недостаточности, в том числе и после хирургического лечения порока [37].

Исследования, проведенные в китайской популяции, показали, что ассоциацию с врожденными пороками сердца имеют полиморфные варианты гена *NPPB* rs198388 и rs198389 – аллель С и гомозиготный генотип СС локуса rs198388 (ОШ = 2,01; 95% ДИ 1,55–3,01), а также аллель G и гетерозиготный генотип AG локуса rs198389 (ОШ = 2,33; 95% ДИ 1,76–3,54) [38]. Доказано на европейских и китайских выборках, включающих более 10 000 пациентов, что именно локусы rs198388 и rs198389 гена *NPPB* ассоциированы с сывороточным уровнем гормонов BNP77-108 и NT-proBNP [39, 40]. Так, locus rs198389 расположен в промоторной области *NPPB* (-381) и влияет на экспрессию этого гена. Тем самым генотипы AG локуса rs198389 и СС локуса rs198388 являются прогностически неблагоприятными в плане развития сердечно-сосудистой недостаточности и дисфункции левого желудочка при лечении порока сердца [41, 42].

В то же время формирование врожденных пороков сердца непосредственно связано с материнским микроокружением, участвующим как в синтезе новых эпигенетических факторов [43], так и в защите эмбриона от факторов окружающей среды [44]. Исходя из концепции иммунохимической функциональной системы гомеостаза [45, 46], направленной на метаболизм тератогенов и иммунохимическую защиту против них, возникает необходимость исследования генов (родителей и плода), участвующих в формировании иммунной защиты на границе «мать–эмбрион», генов метаболизма ксенобиотиков и иммунного ответа (Ir). Вместе с тем определение родительских иммуногенетических факторов может стать основой для создания эффективной программы прогнозирования и профилактики врожденных пороков сердца. Если в отношении генов HLA-G 3'UTR (ins/del), HLA-DRB1* имеются данные об их связи с репродуктивными потерями [47–50], то гены биотрансформации ксенобиотиков были изучены именно в группах с пороками сердца. При проведении работ, посвященных изучению генетической устойчивости к антропогенным и экологическим факторам, исследовались полиморфизмы в генах, кодирующих ферменты биотрансформации ксенобиотиков [51–53]. Для ряда сочетаний полиморфных участков генов *CYP1A1*, *CYP1B1*, *NAT2*

показаны положительные ассоциации с септальными врожденными пороками сердца [54–57]. При этом комплексного исследования родительских генов биотрансформации ксенобиотиков, генов иммунного ответа, детерминирующих иммунную защиту эмбриона от тератогенов, генов, ответственных за эмбриогенез сердца, не проводилось.

В настоящее время активно развивается микрочиповая диагностика, основной тренд которой в отношении врожденных пороков сердца строится на пренатальной диагностике хромосомных заболеваний и сочетающихся с ними пороков сердца. Другой микрочиповый подход связан с изучением экспрессии генов, ответственных за факторы воспаления и иммунной агрессии при тяжелых пороках с позиции прогнозирования сердечной недостаточности и других осложнений на этапах лечения [58]. Но задачу прегравидарного прогнозирования спорадических пороков сердца эти подходы не решают. Именно прегравидарное прогнозирование пороков и разработка методов их профилактики позволят уменьшить количество детей с врожденными пороками сердца.

Заключение

Анализ данных литературы показал, что спорадические врожденные пороки сердца являются результатом воздействия на эмбрион факторов макро- и микроокружения женщины, которые индуцируют окислительный стресс, влияют на миграцию и дифференцировку эмбриональных клеток, способствуют развитию тканевой гипоксии, нарушают детоксикацию других метаболитов, оказывают соматическое влияние на ДНК, а также подавляют основные процессы регуляции клеточной жизни, в том числе запрограммированный апоптоз эмбриональных клеток. Социальные женские факторы, такие как низкий социальный и образовательный уровень, способствуют увеличению ксенобиотической нагрузки на женщину: табакокурение, алкоголизм, наркомания, инфекции, передаваемые половым путем, экологически загрязненное питание. На реализацию вышеописанного тератогенного эффекта ксенобиотиков влияют генетические факторы женщины и плода, ответственные за кодирование активных молекул, участвующих в эмбриогенезе сердца и биотрансформации ксенобиотиков.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Регистр врожденных аномалий: <http://www.eurocat-network.eu>, дата обращения 04.12.2017
2. Регистр заболеваемости на 1000 человек населения по основным классам болезней: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_14p/IssWWW.exe/Stg/d01/06-09-2.htm, дата обращения 04.12.2017.
3. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия–2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения, НЦССХ им. А.Н. Бакулева. М: 2015; 226. [Bokeria L.A., Gudkova R.G. Cardiovascular surgery-2014. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system, A.N. Bakulev. Moscow: 2015; 226. (in Russ)]
4. Yu D., Feng Y., Yang L., Da M., Fan C., Wang S., Mo X. Maternal Socioeconomic Status and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Meta-Analysis of 33 Studies. PLoS ONE 2014; 9(10): e111056. DOI: 10.1371/journal.pone.0111056

5. Антонова В.И., Богачева Е.В., Кутаева Ю.Ю. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития. *Экология человека*, 2010; 6: 30–35. [Antonova V.I., Bogacheva E.V., Kitaeva Yu.Yu. The role of exogenous factors in the formation of congenital malformations. *Jekologija cheloveka* 2010; 6: 30–35. (in Russ)]
6. Ganu R.S., Harris R.A., Collins K., Aagaard K. M. Early Origins of Adult Disease: Approaches for Investigating the Programmable Epigenome in Humans, Nonhuman Primates, and Rodents. *ILAR J* 2012; 53: 3–4: 306–321.
7. Сафиуллина А.Р., Яковлева Л.В. Анализ факторов риска развития врожденных септальных пороков сердца. Современные проблемы науки и образования 2012;4: 24–29. [Safullina A.R., Yakovleva L.V. Analysis of risk factors of congenital septal heart defects progression. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* 2012; 4: 24–29. (in Russ)]
8. Singh J. Mechanism of developmental toxicity of carbon monoxide. *Reprod Toxicol* 2007; 24: (1): 66.
9. Davdand P., Rankin J., Rushton S., Pless-Mulloli T. Association Between Maternal Exposure to Ambient Air Pollution and Congenital Heart Disease: A Register-based Spatiotemporal Analysis. *American Journal of Epidemiology* 2011; 173(2): 171–182. doi.org/10.1093/aje/kwq342.
10. Oyama K., El-Nachef D., Zhang Y., Sdek P., MacLellan W.R. Epigenetic regulation of cardiac myocyte differentiation. *Front Genet* 2014; 5: 375. DOI: 10.3389/fgene.2014.00375/
11. Liddy K.A., White M.Y., Cordwell S.J. Functional decorations: post-translational modifications and heart disease delineated by targeted proteomics. *Genome Medicine* 2013; 5(2): 20. doi.org/10.1186/gm424
12. Fung A., Manlihot C., Naik S., Rosenberg H., Smythe J., Loughheed J., Mital S. Impact of Prenatal Risk Factors on Congenital Heart Disease in the Current Era. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2013; 2(3): e000064. doi.org/10.1161/JAHA.113.000064
13. Lee L.J., Lupo P.J. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(2): 398–407. DOI: 10.1007/s00246-012-0470-x
14. Dechanet C., Brunet C., Anahory T., Hamamah S., Hedon B., Dechaud H. Effects of cigarette smoking on female reproduction: from oocyte to embryo (Part I). *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39(10): 559–566. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2011.07.033
15. Ou Y., Mai J., Zhuang J., Liu X., Wu Y., Gao X., Nie Z., Qu Y., Chen J., Kielb C., Lauper U., Lin S. Risk factors of different congenital heart defects in Guangdong, China. *Pediatr Res* 2016; 79(4): 549–58. DOI: 10.1038/pr.2015.264
16. Chen J., Han M., Manisastry S.M., Trotta P., Serrano M.C., Huhta J.C., Linask K.K. Molecular effects of lithium exposure during mouse and chick gastrulation and subsequent valve dysmorphogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82: 508e18.
17. Huhta J., Linask K.K. Environmental origins of congenital heart disease: the heart-placenta connection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(5): 245–250. DOI: 10.1016/j.siny.2013.05.003
18. Snijder C.A., Vlot I.J., Burdorf A., Obermann-Borst S.A., Helbing W.A., Wildhagen M.F., Steegers E.A., Steegers-Theunissen R.P. Congenital heart defects and parental occupational exposure to chemicals. *Hum Reprod* 2012; 27(5): 1510–1517. DOI: 10.1093/humrep/des043
19. Gilboa S.M., Mendola P., Olshan A.F., Langlois P.H., Savitz D.A., Loomis D., Herring A.H., Fxler D.E. Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997–2000. *Am J Epidemiol* 2005; 162(3): 238–252.
20. Hansen C.A., Barnett A.G., Jalaludin B.B., Morgan G.G. Ambient air pollution and birth defects in brisbane, Australia. *PLoS ONE* 2009; 4(4): e5408. DOI:10.1371/journal.pone.0005408.
21. Padula A.M., Tager I.B., Carmichael S.L., Hammond S.K., Yang W., Lurmann F., Shaw G.M. Ambient Air Pollution and Traffic Exposures and Congenital Heart Defects in the San Joaquin Valley of California. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2013; 27(4): 329–339. DOI:10.1111/ppe.12055.
22. Delfino R.J., Staimer N., Tjoa T., Gillen D.L., Polidori A., Arhami M., Kleinman M.T., Vaziri N.D., Longhurst J., Sioutas C. Air pollution exposures and circulating biomarkers of effect in a susceptible population: clues to potential causal component mixtures and mechanisms. *Environ Health Perspect* 2009; 117(8): 1232–1238. DOI: 10.1289/ehp.0800194
23. Mills N.L., Donaldson K., Hadoke P.W., Boon N.A., MacNee W., Cassee F.R., Sandström T., Blomberg A., Newby D.E. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6(1): 36–44. DOI: 10.1038/ncpcardio1399
24. Stölzel M., Breitner S., Cyrus J., Pitz M., Wölke G., Kreyling W., Heinrich J., Wichmann H.E., Peters A. Daily mortality and particulate matter in different size classes in Erfurt, Germany. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007; 17(5): 458–467. DOI: 10.1038/sj.jes.7500538
25. Delfino R.J., Staimer N., Tjoa T., Polidori A., Arhami M., Gillen D.L., Kleinman M.T., Vaziri N.D., Longhurst J., Zaldivar F., Sioutas C. Circulating biomarkers of inflammation, antioxidant activity, and platelet activation are associated with primary combustion aerosols in subjects with coronary artery disease. *Environ Health Perspect* 2008; 116(7): 898–906. DOI: 10.1289/ehp.11189.
26. Anway M.D., Cupp A.S., Uzumcu M., Skinner M.K. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308(5727): 1466–1469. DOI: 10.1126/science.1108190
27. Tong H., McGee J.K., Saxena R.K., Kodavanti U.P., Devlin R.B., Gilmour M.I. Influence of acid functionalization on the cardiopulmonary toxicity of carbon nanotubes and carbon black particles in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 239(3): 224–232. DOI: 10.1016/j.taap.2009.05.019
28. Vinzents P.S., Møller P., Sørensen M., Knudsen L.E., Hertel O., Jensen F.P., Schibye B., Loft S. Personal Exposure to Ultrafine Particles and Oxidative DNA Damage. *Environ Health Perspect* 2005; 113(11): 1485–1490. DOI:10.1289/ehp.7562
29. Kusuma L., Dinesh S.M., Savitha M.R., Krishnamurthy B., Narayanappa D., Ramachandra N.B. A maiden report on CRELD1 single-nucleotide polymorphism association in congenital heart disease patients of Mysore, South India. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15(7–8): 483–487. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0246
30. Robinson S.W., Morris C.D., Goldmuntz E., Reller M.D., Jones M.A., Steiner R.D., Maslen C.L. Missense Mutations in CRELD1 Are Associated with Cardiac Atrioventricular Septal Defects. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 1047–1052. DOI: 10.1086/374319
31. Ghosh P., Bhaumik P., Ghosh S., Ozbek U., Feingold E., Maslen C., Sarkar B., Pramanik V., Biswas P., Bandyopadhyay B., Dey S.K. Polymorphic Haplotypes of CRELD1 Differentially Predispose Down Syndrome and Euploids Individuals to Atrioventricular Septal Defect. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(11): 2843–2848. DOI: 10.1002/ajmg.a.35626
32. Zatyka M., Priestley M., Ladusans E.J., Fryer A.E., Mason J., Latif F., Maher E.R. Analysis of CRELD1 as a candidate 3p25 atrioventricular septal defect locus (AVSD2). *Clin Genet* 2005; 67(6): 526–525.
33. Maslen C.L., Babcock D., Robinson S.W., Bean L.J., Dooley K.J., Willour V.L., Sherman S.L. CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in down syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140(22): 2501–2505. DOI: 10.1002/ajmg.a.31494

34. Posch M.G., Perrot A., Schmitt K., Mittelhaus S., Esenwein E.M., Stiller B., Geier C., Dietz R., Gessner R., Ozcelik C., Berger F. Mutations in GATA4, NKX2.5, CRELD1, and BMP4 are infrequently found in patients with congenital cardiac septal defects. *Am J Med Genet A* 2008; 146A (2): 251–253.
35. Wang J., Luo X.-J., Xin Y.-F., Liu Y., Liu Z.-M., Wang Q., Yang Y.-Q. Novel GATA6 Mutations Associated with Congenital Ventricular Septal Defect or Tetralogy of Fallot. *DNA and Cell Biology* 2012; 31(11): 1610–1617. DOI: 10.1089/dna.2012.1814
36. Li C., Li X., Pang S., Chen W., Qin X., Huang W., Yan B. Novel and Functional DNA Sequence Variants within the GATA6 Gene Promoter in Ventricular Septal Defects. *Int J Mol Sci* 2014; 15(7): 12677–12687. DOI: 10.3390/ijms150712677
37. Eindhoven J.A., Bosch A.E., Jansen P.R., Boersma E., Roos-Hesselink J.W. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(21): 2140–2149. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.02.092
38. Zhang Q., Gong F.Q., Zhu W.H., Xie C.H., Zhang Y.Y., Ying L.Y. Correlation between rs198388 and rs198389 polymorphisms in brain natriuretic peptide (NPPB) gene and susceptibility to congenital heart diseases in a Chinese population. *Int J Clin Exper Med* 2015; 8(10): 19162–19166.
39. Newton-Cheh C., Larson M.G., Vasan R.S., Levy D., Bloch K.D., Surti A., Guiducci C. et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet* 2009; 41(3): 348–353. DOI: 10.1038/ng.328
40. Ellis K.L., Newton-Cheh C., Wang T.J., Frampton C.M., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J. et al. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system with cardiovascular outcomes. *J Mol Cell Cardiol* 2011; 50(4): 695–701. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.01.010
41. Chen M., Chen X., Guo Y., Shi R., Zhang G. Brain natriuretic peptide rs198388 polymorphism and essential hypertension in Hunan Han people. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2010; 35(12): 1207–1213. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.12.001
42. Gorący I., Dawid G., Skonieczna-Żydecka K., Kaczmarczyk M., Loniewska B., Gorący J. Association of genetic variation in the natriuretic peptide system and left ventricular mass and blood pressure in newborns. *Kardiologia polska* 2015; 73(5): 366–372.
43. Aagaard-Tillery K.M., Grove K., Bishop J., Ke X., Fu Q., McKnight R., Lane R.H. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: Maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol* 2008; 41(2): 91–102. DOI: 10.1677/JME-08-0025
44. Kumar H., Lund R., Laiho A., Lundelin K., Ley R.E., Isolauri E., Salminen S. Gut microbiota as an epigenetic regulator: pilot study based on whole-genome methylation analysis. *mBio* 2014; 5(6): 02113–14. DOI:10.1128/mBio.02113-14
45. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Кофиади И.А. Роль иммуногенетики в решении фундаментальных и прикладных задач персонализированной медицины. *Медицина экстремальных ситуаций* 2016; 3(57): 9–24. [Khaitov R.M., Kofiadi I.A., Alekseev L.P. Role of immunogenetics in addressing fundamental and applied tasks of personalized medicine. *Medicina jekstremal'nyh situacij* 2016; 3(57): 9–24. (In Russ)]
46. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза. *Аллергология и иммунология* 2015; 16(1): 91–100. [Sepiashvili R.I. The autonomous immune system of the brain. *Allergologija i imunologija* 2015; 16 (1): 91–100. (in Russ)]
47. Xue S., Yang J., Yao F., Xu L., Fan L. Recurrent spontaneous abortions patients have more -14 bp/+14 bp heterozygotes in the 3'UT region of the HLA-G gene in a Chinese Han population. *Tissue Antigens* 2007; 1: 153–155.
48. Shankarkumar U., Shankarkumar A., Chedda Z., Ghosh K. Role of 14-bp deletion/insertion polymorphism in exon 8 of the HLA-G gene in recurrent spontaneous abortion patients. *J Hum Reprod Sci* 2011; 4(3): 143–146. DOI:10.4103/0974-1208.92289
49. Fan W., Li S., Huang Z., Chen Q. Relationship between HLA-G polymorphism and susceptibility to recurrent miscarriage: A meta-analysis of non-family-based studies. *J Ass Reprod Genet* 2014; 31(2): 173–184. DOI:10.1007/s10815-013-0155-2
50. Mandò C., Pileri P., Mazzocco M.I., Lattuada D., Zolin A., Plebani M., Massari M., Calabrese S., Milani S., Cetin I. Maternal and fetal HLA-G 14bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intra-uterine growth restricted and normal pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(9): 1509–1514. DOI: 10.3109/14767058.2015.1052398
51. Nair R.R., Khanna A., Singh K. Association of GSTT1 and GSTM1 polymorphisms with early pregnancy loss in an Indian population and a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2013; 26(4): 313–322. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.12.004
52. Li X., Liu Z., Deng Y., Li S., Mu D., Tian X., Zhu J. Modification of the association between maternal smoke exposure and congenital heart defects by polymorphisms in glutathione S-transferase genes. *Sci Rep* 2015; 5: 14915. DOI:10.1038/srep14915
53. Cresci M. Maternal and Paternal Environmental Risk Factors, Metabolizing GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms, and Congenital Heart Disease. *Am J Cardiol* 2011; 108(11): 1625–1631. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.07.022
54. Лазарев К.Ю., Брайко О.П., Голубцов В.И., Швецов Я.Д., Полоников А.В. Молекулярно-генетический анализ полиморфизмов Val432Leu гена CYP1B1, G590A гена NAT2 и C3435T гена ABCB1 у детей с изолированным дефектом предсердной перегородки в Краснодарском крае. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация* 2013; 18(161): 152–157. [Lazarev K. Yu., Braiko O.P., Golubtsov V.I., Shvetsov Ya.D., Polonikov A.V. Molecular genetic analysis of Val432Leu polymorphisms of the gene CYP1B1, G590A of the NAT2 and C3435T gene of the ABCB1 gene in children with an isolated atrial septal defect in the Krasnodar Territory. *Nauchnye vedomosti BelGU. Meditsina. Farmacija* 2013; 18(161): 152–157. (in Russ)]
55. Брайко О.П., Лазарев К.Ю., Полоников А.В., Голубцов В.И., Швецов Я.Д. Молекулярно-генетический анализ полиморфизма Val432Leu гена CYP1B1 и G590A гена NAT2 у детей с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник* 2013; 5: 52–55. [Braiko O.P., Lazarev K. Yu., Polonikov A.V., Golubtsov V.I., Shvetsov Ya.D. Molecular genetic analysis of Val432Leu polymorphism of the gene CYP1B1 and G590A of the NAT2 gene in children with an isolated defect of the interventricular septum in the Krasnodar Territory. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2013; 5: 52–55. (in Russ)]
56. Швецов Я.Д., Лазарев К.Ю., Бушueva О.Ю., Брайко О.П., Голубцов В.И., Полоников А.В. Исследование ассоциации полиморфизма I462V гена cyp1a1 с развитием врожденного дефекта межжелудочковой перегородки сердца в Краснодарском крае. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация* 2015; 10(207): 108–112. [Shvetsov Ya.D., Lazarev K.Yu., Bushueva O. Yu., Braiko O.P., Golubtsov V.I., Polonikov A.V. Study of the association of polymorphism I462V gene cyp1a1 with the development of a congenital defect of the interventricular septum of the heart in the Krasnodar Territory. *Nauchnye vedomosti BelGU. Meditsina. Farmacija* 2015; 10(207): 108–112. (in Russ)]

57. Liu L., Wang H.-D., Cui C.-Y., Wu D., Li T., Fan, T.-B., Wang, C.-Z. Application of array-comparative genomic hybridization in tetralogy of Fallot. *Medicine* 2016; 95(49): e5552. DOI:10.1097/MD.0000000000005552.
58. Peters T.H., Sharma V., Yilmaz E., Mooi W.J., Bogers A.J., Sharma H.S. DNA microarray and quantitative analysis reveal enhanced myocardial VEGF expression with stunted angiogenesis in human tetralogy of Fallot. *Cell Biochem Biophys* 2013; 67(2): 305-316. DOI: 10.1007/s12013-013-9710-9

Поступила 13.11.17

Received on 2017.11.13

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.