



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# **TIBBIYOTDA YANGI KUN**

**Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal**



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12 (74) 2024**

## **Сопредседатели редакционной коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ  
Б.З. АБДУСАМАТОВ  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотова  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЪЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
М.Р. МИРЗОЕВА  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Ш.Т. САЛИМОВ  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
Д.А. ХАСАНОВА  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)  
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)  
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

## **ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

### **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (74)**

**2024**

*ноябрь*

[www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com> E:

[ndmuz@mail.ru](mailto:ndmuz@mail.ru)

Тел: +99890 8061882

УДК 616-126-002;616.12-007.2

**БОЛАЛАРДА ТУГМА ЮРАК НУҚСОНЛАРИНИНГ РИВОЖЛАНИШИДА ГЕНЕТИК  
ОМИЛЛАРНИНГ ЎРНИ (Адабиётлар шарҳи)**

Саъдуллоева Ирода Курбановна <https://orcid.org/0000-0002-7640-4584>

Абу али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Ўзбекистон, Бухоро ш.,  
А.Навоий кўчаси. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

✓ **Резюме**

*Тугма юрак нуқсонлари (ТЮН) - бу юрак-қон томир тизимининг кенг тарқалган аномалияларидир. ТЮН болаларда учрайдиган барча аномалияларнинг 30%ини ташкил этади.*

*ТЮНнинг ривожланиши мураккаб кўпомилли жараён бўлиб, унда ирсий омилар экологик, эпигенетик ва турли зарарли одатлар каби атроф муҳит омиллари билан биргаликда ҳар бир болада хавф омиллари белгилайди.*

*Шуни таъкидлаш жоизки, ТЮНнинг қиёсий таъхисоти жуда мураккаб жараён бўлиб, нуқсон турини аниқлаш мультимодаль ёндошишни ва кардиолог, кардиохирург, генетик каби турли мутахассислар консўльтациясини талаб қилади. ТЮНни эрта таъхислаш касалликни оптимал давоси ва истиқболни аниқлаш учун муҳим аҳамиятга эга.*

*Касалликнинг ривожланишида иммуногенетик омиларни ўрганиш ҳамда бу нуқсонларни даволаш ва олдини олиш чора тадбирларини ишлаб чиқиш учун бу соҳадаги илмий изланишларни давом эттириш тавсия қилинади.*

*Калит сўзлар: Тугма юрак нуқсонлари, болалар, иммунитет, ирсият, ген.*

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПРИ РАЗВИТИЕ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ  
СЕРДЦА У ДЕТЕЙ (обзор литературы)**

Саъдуллоева Ирода Курбановна <https://orcid.org/0000-0002-7640-4584>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, Узбекистан,  
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: [info@bsmi.uz](mailto:info@bsmi.uz)

✓ **Резюме**

*Врожденные пороки сердца (ВПС) - это достаточно распространенная патология сердечно-сосудистой системы. Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют около 30 % от всех аномалий развития у детей и являются одними из самых распространенных пороков в настоящее время*

*Развитие ВПС является сложным и многофакторным процессом, и генетические факторы могут взаимодействовать с другими окружающими факторами, такими как экологические, эпигенетические и поведенческие факторы, чтобы определить риск и характер ВПС у конкретного ребенка.*

*Однако важно отметить, что дифференциальная диагностика ВПС является сложным процессом, и для точного определения типа порока потребуется мультимодальный подход и консультации различных специалистов, таких как кардиолог, кардиохирург, генетик и др. Раннее выявление и диагностика ВПС имеют важное значение для определения оптимального лечения и прогноза.*

*Исследования в этой области продолжаются для более глубокого понимания роли иммуногенетических факторов в развитии ВПС и для разработки подходов к предотвращению и лечению этих пороков сердца.*

*Ключевые слова: Врожденные пороки сердца, дети, иммунитет, наследственность, ген.*

## THE ROLE OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN

Sadullayeva Iroda Kurbanovna <https://orcid.org/0000-0002-7640-4584>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi.  
1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

### ✓ Resume

*Congenital heart defects (CHD) are a fairly common pathology of the cardiovascular system. Congenital heart defects (CHD) account for about 30% of all developmental abnormalities in children and are among the most common malformations currently*

*The development of CHD is a complex and multifactorial process, and genetic factors can interact with other environmental factors such as environmental, epigenetic, and behavioral factors to determine the risk and nature of CHD in a particular child.*

*However, it is important to note that the differential diagnosis of CHD is a complex process, and to accurately determine the type of defect, a multimodal approach and consultations of various specialists such as a cardiologist, cardiac surgeon, geneticist, etc. will be required. Early detection and diagnosis of CHD are important for determining optimal treatment and prognosis.*

*Research in this area is continuing to better understand the role of immunogenetic factors in development*

**Key words:** *Congenital heart defects, children, immunity, heredity, gene.*

### Актуальность

Врожденные пороки сердца (ВПС) – это достаточно распространенная патология сердечно-сосудистой системы. Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют около 30 % от всех аномалий развития у детей и являются одними из самых распространенных пороков в настоящее время [5].

С ростом частоты отмечается тенденция к увеличению удельного веса более тяжелых, комбинированных ВПС с неблагоприятным исходом уже в первые месяцы жизни [6]. Летальность при таких ВПС чрезвычайно высока: к концу первой недели умирают 29%, к первому месяцу – 42%, к первому году жизни – 87%. Между тем 98% детей с ВПС, прооперированных в ранние сроки после рождения, проживают полноценную жизнь.

По разным данным, показатели распространенности ВПС у детей значительно варьируют и составляют от 4 до 50 случаев на 1000 живорожденных [2]. Такая вариабельность объясняется разницей в критериях их оценки. Так, распространенность патологии увеличивается при учете детей с малыми ВПС (например, с двустворчатым аортальным клапаном, малым открытым артериальным протоком, ОАП).

Были обнаружены значительные географические различия распространенности ВПС среди живорожденных в мире, при этом самая высокая наблюдается в странах Азии и составляет 9,3/1000 [1]. В Китае распространенность ВПС, по данным на 2009 г., составляла 8,2/1000 человек, из них среди живорожденных — 6,7, а среди мертворожденных — до 168,8 [9,11,12,18]. Наиболее частыми ВПС были дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (34%), открытый артериальный проток ОАП (24%), дефект межжелудочковой перегородки ДМЖП (11%) [15,16,17,18]. В Индии в 2014 г. частота встречаемости ВПС была 19/1000 новорожденных, в т. ч. ДМЖП (33%), ДМПП (19%), тетрада Фалло (16%) [6]. В Саудовской Аравии (по данным 1993–2003 гг.) распространенность ВПС находилась в диапазоне от 2,1 до 10,7/1000 человек, наиболее часто отмечались ДМЖП (30–40%), ДМПП (9–18%) и стеноз клапана легочной артерии (6–12%). В целом частота тяжелых ВПС составляла приблизительно 5,4/1000 живорожденных в год [8]. В Европе распространенность ВПС на 2011 г. составляла 6,9/1000 живорожденных, а в странах Северной Америки — 8,2/1000 живорожденных [2]. Наиболее распространенными ВПС у детей являлись ДМЖП, ДМПП, пороки клапана легочной артерии и ОАП [8]. По данным отечественных авторов (от 2008 г.), ВПС обнаруживаются у 7–17 на 1000 новорожденных детей [9].

Согласно литературным данным, в мире у лиц мужского пола ВПС встречаются чаще, чем у лиц женского пола (57 % и 43 %, соответственно), особенно такие, как полная транспозиция магистральных сосудов, болезнь Фалло, ДМЖП, коарктация аорты. В то же время, у лиц женского пола чаще встречаются открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки, аномальный дренаж легочных вен. Примерно в 1/3 случаев ВПС сочетается с врожденными аномалиями опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевой и половой системы [9].

Хирургическое лечение ВПС представляет собой большой, сложный, активно изучаемый в последние годы, но до конца не изученный раздел кардиохирургии [15,16,17,18]. Стремительное становление хирургии ВПС новорожденных и детей первого года жизни удивляет и восхищает одновременно, ведь за период, прошедший с момента выполнения в 1938 году R. Gross в Бостоне первой операции при ВПС, – перевязки открытого артериального протока, – детские кардиологи и кардиохирурги добились поистине блестящих результатов [14,15,16,17,18]. Сегодня нет ВПС, не поддающихся хирургической (анатомической или гемодинамической) коррекции. Наряду с покорением космоса и открытием структуры ДНК выдающийся французский хирург Ch. Dubost назвал хирургию сердца новорожденных «феноменальным достижением науки XX века» [15,16,17,18].

Иммунная система представляет собой функционально взаимосвязанный комплекс органов, тканей и клеток, регуляторных пептидов, которые обеспечивают защиту от чужеродных антигенов, сохранение генетически детерминированного антигенного постоянства организма, его рост и развитие.

В случаях несостоятельности местных защитных реакций развивается воспаление, возрастает синтез цитокинов, они попадают в циркуляцию, и действие проявляется на системном уровне. Начинается следующий этап воспаления – системная воспалительная реакция - острофазовый ответ на уровне организма. В этом случае провоспалительные цитокины оказывают влияние практически на все органы и системы организма, участвующих в регуляции гомеостаза [16,17,18].

Согласно многолетним исследованиям, системное хроническое воспаление и иммунная активация были определены как решающие факторы развития и прогрессирования заболевания, и они стали многообещающими терапевтическими мишенями при сердечно-сосудистых заболеваниях [16,17,18]. Тем не менее, они недостаточно оценены для лечения ВПС, хотя в недавних работах описывается несколько повышенных маркеров, связанных с воспалением, с прогностическим значением при СН [16,17,18].

Иммунная система включает в себя врожденные и адаптивные иммунные стратегии для борьбы с повреждением организма-хозяина, связанным с патогенами или повреждением тканей. Наряду с активацией врожденного и адаптивного иммунитета, вызванной самой СН, дисфункция или отсутствие центральных органов иммунной системы может оказывать влияние на адаптивный иммунитет при ВПС [16,17,18].

Иммуновоспалительные реакции, опосредованные белками острой фазы и провоспалительными цитокинами, играют важную роль в патофизиологии центральных и периферических проявлений сердечной недостаточности, формируя основу «цитокиновой» теории патогенеза. Сведения об участии медиаторов воспаления в патогенезе сердечной недостаточности дополняют наши представления о механизмах развития СН, открывая новые перспективы для повышения эффективности лечения декомпенсированных пациентов [17,18].

**Генетические факторы считаются одной из основных причин развития врожденных пороков сердца (ВПС).** Вот некоторые из ключевых генетических факторов, которые могут влиять на возникновение ВПС:

1. *Генетические мутации:* Мутации в определенных генах, контролирующих развитие сердца и сосудов, могут привести к развитию ВПС. Некоторые из этих мутаций могут быть наследственными и передаваться от одного или обоих родителей.

2. *Комплекс гистосовместимости:* Комплекс гистосовместимости (HLA) играет важную роль в регуляции иммунных ответов. Генетические варианты в HLA могут влиять на развитие ВПС и ассоциироваться с определенными типами пороков сердца.

3. *Генетические синдромы:* Некоторые ВПС могут быть связаны с генетическими синдромами, такими как синдром Дауна, синдром Тернера, синдром 22q11.2 удаления и другими.

Эти генетические синдромы могут включать гены, которые связаны с развитием сердца и способствуют появлению ВПС.

4. *Новые мутации*: Некоторые ВПС могут возникать из-за новых мутаций, которые не были унаследованы от родителей. Это может происходить случайно во время развития эмбриона или из-за воздействия окружающей среды.

5. *Генетические варианты регуляторных регионов*: кроме мутаций в самих генах, генетические варианты в регуляторных регионах ДНК, которые контролируют активность генов, также могут влиять на развитие ВПС.

6. *Генетическая предрасположенность*: в некоторых случаях семейная история ВПС может свидетельствовать о генетической предрасположенности к порокам сердца. Родители с ВПС могут передавать генетические факторы, которые увеличивают риск ВПС у их потомства.

На сегодняшний день локализованы гены для множества ВПС, описаны фенотипы при их гомозиготном и гетерозиготном наследовании. Так, Hinton B.R. с соавт. (2005) указывают гены-кандидаты NKX2.5, TBX5 и ZIC3 как причины формирования ВПС. У лиц с мутацией в гене NKX2.5 выявляются такие аномалии, как ДМПП, ДМЖП, тетрада Фалло, атрезия трехстворчатого клапана. В эксперименте у мышей, гомозиготных по данной мутации, наблюдалась ранняя летальность [18]. При синдроме Холта-Орама выявлена мутация в длинном плече 12 хромосомы, в гене TBX5, которая у гетерозигот проявляется аномалиями лучевой кости и такими ВПС, как ДМПП, ДМЖП, атриовентрикулярная коммуникация. Гомозиготы демонстрируют раннюю летальность вследствие тяжелых пороков сердца. Общая частота ВПС при хромосомных болезнях составляет 30 % против 1 % в общей популяции [9,10,17,18]. При синдроме Шерешевского-Тернера ВПС диагностируются в 20 % случаев, наиболее характерны коарктация аорты, ДМЖП, гипертрофическая кардиомиопатия. При синдроме Дауна сердце поражается в 40-50 % случаев, характерны септальные дефекты, общая атриовентрикулярная коммуникация. При синдромах Патау и Эдвардса в 90-100 % случаев имеется тот или иной ВПС (чаще всего ДМЖП, тетрада Фалло, коарктация аорты, отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, аномалии клапанов). Синдром Картагенера включает декстракардию как один из характерных симптомов, у таких пациентов нередко встречается, и транспозиция магистральных сосудов [10,17,18].

Известно, что в локусе МНС II класса находятся гены иммунного ответа, которые определяют характер, силу и качество иммунного реагирования на все антигены экзо (и эндогенного происхождения). Молекулы МНС представлены на клеточной мембране лейкоцитов, и у человека МНС обозначается как HLA – human leukocyte antigen [10,17,18]. Основной функцией данных структур является участие в иммунных реакциях: распознавание чужеродного антигена, представление его иммунокомпетентным клеткам, а также участие в формировании антиген специфической иммуносупрессии. HLA появляется на клетках плода и плаценты в ранние сроки эмбриогенеза. Показано, что формирование и вынашивание беременности рестриктировано распознаванием материнским иммунным микроокружением аллоантигенов МНС (наследуемых от отца) на оплодотворенном яйце и эмбрионе [9]. Помимо всего этого, HLA комплекс отвечает за поддержание генетического разнообразия человека как в перинатальном, так и в постнатальном периоде. Система HLA имеет несколько локусов, определяющих предрасположенность или устойчивость к той или иной патологии. Основные маркеры расположены в локусе *HLA-DR*, который имеет 463 аллельных варианта [16,17,18]. *HLA-DRB1* – ген, кодирующий молекулы HLA, располагается на коротком плече 6-й хромосомы в положении 21.3 и обладает высокой полиморфностью. На сегодняшний день описано 14 групп аллелей *HLA-DRB1*, ассоциированных с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, а также с репродуктивными нарушениями как у женщин, так и у мужчин [17,18]. Помимо этого, данные гены также принимают участие в патогенезе заболеваний.

В результате исследования установлено, что у женщин, имеющих детей с ВПС, в генотипе значительно чаще встречались аллели *HLA-DRB1\*03* и *HLA-DRB1\*11* гена *HLA DRB1* с высокой величиной относительного риска аллелей *HLA-DRB1\*11* и *HLA-DRB1\*03* (RR=4,31 и RR=5,56), что свидетельствует о том, что данные аллели ассоциированы с повышенным риском развития ВПС. Напротив, аллель *HLA-DRB1\*12* имел значение RR=0,28, что говорит о протективной роли данного аллеля в отношении данной патологии. При анализе аллелей у мужчин было показано, что значительно чаще встречались только два аллеля из всех представленных, а именно: *HLA-*

*DRB1\*03* и *HLA-DRB1\*07* (RR=38,03 и RR =4,53), что указывает на предрасполагающую роль этих аллелей в развитии ВПС [15].

**Иммуногенетические факторы играют важную роль в развитии врожденных пороков сердца.** Врожденные пороки сердца (ВПС) могут иметь генетическую предрасположенность, и наследственные факторы могут существенно влиять на их появление. Вот некоторые из способов, которыми иммуногенетические факторы могут влиять на развитие ВПС:

Генетическая предрасположенность: Некоторые ВПС могут быть связаны с определенными генетическими мутациями или вариантами генов, которые контролируют развитие сердца и сосудов. Эти мутации могут быть наследуемыми и передаваться от родителей к потомству [18].

1. **Иммуногенетические механизмы:** Иммуногенетические факторы, такие как гистocomпатибельность и антигенные взаимодействия, могут влиять на развитие ВПС. Они могут влиять на образование и функцию клеток, вовлеченных в развитие сердца, и способствовать возникновению аномалий развития.

2. **Воспаление и иммунный ответ:** Некоторые ВПС могут быть связаны с воспалительными процессами, которые могут возникать вследствие дисбаланса иммунной системы. Нарушения иммунных механизмов могут сопровождаться аберрациями в развитии сердца и сосудов.

3. **Аутоиммунные процессы:** Аутоиммунные реакции, когда иммунная система атакует собственные ткани и клетки организма, также могут быть связаны с развитием ВПС. Это может происходить в результате неадекватного регулирования иммунного ответа.

4. **Взаимодействие с окружающей средой:** Иммуногенетические факторы могут также влиять на способность организма адаптироваться к окружающей среде и воздействию различных факторов риска на развитие ВПС, таких как инфекции или воздействие токсических веществ.

Процесс превращения гомоцистеина в метионин называется фолатным циклом и происходит при участии ферментов и витаминов группы В, в том числе фолатов - производных витамина В9.

Фолатный цикл представляет собой сложный каскадный процесс. Этот цикл контролируется с ферментами, которые в качестве коферментов имеют производные фолиевой кислоты. Эта кислота является сложной молекулой, состоящей из птеройдной кислоты и одного(моноголутаматы) или нескольких (полиглутаматы) остатков глутаминовой кислоты. За работу ферментов, задействованных в фолатном цикле, отвечает ряд генов: *MTHFR*, *MTR* и *MTRR*. Если человек унаследовал определённые разновидности этих генов (полиморфизмы), то активность ферментов может быть снижена. При этом уровень гомоцистеина в организме повышается [17,18].

Пища, особенно свежая зелень, печень, дрожжи и некоторые фрукты, в основном содержит восстановленные полиглутаматы, которые должны быть гидролизваны с помощью фермента птеройлполиглутаматгидролазы до моноглутамата, чтобы они могли быть абсорбированы в проксимальном отделе тонкого кишечника [17,18].

Реметилирование гомоцистеина в метионин катализирует цитоплазматический фермент метионинсинтаза (*MTR*). Для работы фермента необходим метилкобаламин, производное витамина В<sub>12</sub>. Метионинсинтаза обеспечивает преобразование гомоцистеина в метионин посредством реакции, в которой метилкобаламин выступает в роли промежуточного переносчика метильной группы. При этом происходит окисление кобаламина, и фермент *MTR* переходит в неактивное состояние. Восстановление функции фермента возможно в ходе реакции метилирования при участии фермента метионинсинтазы-редуктазы (*MTRR*). Донором метильной группы в данном случае является активированная форма метионина — S-аденозилметионин, которая используется также для метилирования других соединений: ДНК, РНК, белков и фосфолипидов [18].

Ключевую роль в синтезе метионина из гомоцистеина играет фермент 5, 10-метилентетрагидрофолат-редуктаза (*MTHFR*), который восстанавливает 5,10-метилентетрагидрофолат до 5-метилтетрагидрофолата, несущего на себе метильную группу, необходимую для реметилирования гомоцистеина [16,17,18].

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием, механизм которого определяется несколькими биохимическими каналами и в значительной степени связан с нарушением эндотелиальной функции. Имеются сведения о том, что повышение уровня гомоцистеина в крови имеет выраженный атерогенный и тромбофилический эффект [17,18].

В плазме крови гомоцистеин является источником продукции гомоцистина, смеси дисульфидов и тиолактона гомоцистеина. Это соединения способствуют повреждению эндотелия, что приводит к

обнажению субэндотелиального матрикса и гладкомышечных клеток. Тиолактон гомоцистеина, соединяясь с липопротеинами низкой плотности, захватывается близлежащими макрофагами, которые объединяются в так называемые «пенистые клетки» внутри зарождающейся атеромной бляшки. Кроме того, гомоцистеин является сильным мутагеном для гладкомышечных клеток и специфически участвует в развитии атеросклероза благодаря усиленной пролиферации гладкомышечных клеток [17,18].

Избыток гомоцистеина способствует активации XII и V факторов, а также экспрессии тканевого фактора; при этом нарушается высвобождение естественных ингибиторов коагуляции и антиагрегантов-протеина С, ингибитора внешнего пути свертывания крови; снижается гликозаминогликанзависимая активация антитромбина III, подавляется активность тромбомодулина [18].

Наряду с этим наблюдается повышенная агрегация тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, а также усиленного высвобождения поврежденными эндотелиоцитами фактора Виллебранда [17,18].

Снижение синтеза эндотелиальной окиси азота обусловлено уменьшением экспрессии синтазы азота за счет действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), инициируемого гомоцистеином. Обозначенные атерогенные и тромбофилические эффекты в совокупности определяют хроническую эндотелиальную дисфункцию при гипергомоцистеинемии [18].

Анализ мутаций в генах фолатного цикла позволяет определить предрасположенность к ряду патологий. Полиморфизм гена MTHFR приводит к дефициту этого фермента, что провоцирует активацию многих клеточных генов. Кроме того, происходит избыточное накопление гомоцистеина которого являющегося промежуточного продукта синтеза метионина [18].

Частота выявления гипергомоцистеинемии в общей популяции составляет 5%; этот показатель существенно увеличивается у пациентов с различными патологиями [18].

Причины, приводящие к нарушению метаболизма гомоцистеина и развитию гипергомоцистеинемии, очень разнообразны. Определенное значение отводится пищевым факторам - алиментарному дефициту фолиевой кислоты, витаминов B<sub>12</sub> и B<sub>6</sub>. По данным литературы, до 2/3 всех случаев гипергомоцистеинемии связано с недостатком одного или более вышеуказанных витаминов [18].

Снижение концентрации указанных ферментов метаболизма гомоцистеина может быть обусловлено приемом ряда лекарственных препаратов: цитостатиков, противоэпилептических средств, метилксантинов изстрогенсодержащих оральных контрацептивов [12].

Гипергомоцистеинемия может быть обусловлена наличием ряда приобретенных и мультифакториальных заболеваний: хронической почечной недостаточности, анемии, карциномы молочной железы, яичников и поджелудочной железы, гипотиреоза, псориаза [12].

Дефекты обмена гомоцистеина могут быть наследственно обусловлены. Врожденная гомоцистинурия в сочетании с гипергомоцистеинемией, встречающаяся в 1 случае на 100 000 живых новорожденных, развивается у гомозигот в связи с недостаточностью цистатион-синтазы. Клиническая картина данной ферментопатии характеризуется наличием деформаций скелета, аномалий развития глаз, в 50% случаев умственной отсталостью. У больных наблюдается ранний атеросклероз, обуславливающий развитие ишемической болезни сердца и/или острое нарушение мозгового кровообращения [15].

Существует два варианта полиморфизма гена MTHFR. Вариант T (MTHFR C677T) связан с заменой нуклеотида цитозина (C) на тимин (T) и может провоцировать возникновение 4-х групп многофакторных заболеваний: сердечно-сосудистых, дефектов развития плода, колоректальной аденомы и рака молочной железы и яичников. Неблагоприятное воздействие варианта T полиморфизма сильно зависит от внешних факторов – низкого содержания фолатов в пище, курения, приема алкоголя.

Вариант C полиморфизма гена MTHFR (MTHFR A1298C) связан с точечной заменой нуклеотида аденина (A) на цитозин (C). У лиц, гомозиготных и гетерозиготных по этому варианту полиморфизма отмечается некоторое снижение активности метилентетрагидрофолатредуктазы. Это снижение обычно не сопровождается изменением уровня гомоцистеина в плазме крови, однако, обуславливает повышенную потребность в фолатах и высокий риск онкологических заболеваний.

Полиморфизм гена MTRR A66G связан с заменой нуклеотида аденина (A) на гуанин (G). В результате этой замены функциональная активность фермента снижается, что приводит к повышению риска развития гипергомоцистеинемии и заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС. Наличие такой нуклеотидной замены в женском организме может привести к осложнениям беременности, таким как поздние гестозы, отслойка плаценты, невынашивание беременности, задержка внутриутробного развития, антенатальная гибель плода. Также возможны нарушения развития плода – дефекты развития нервной трубки, незаращение губы или неба и анэнцефалия [18].

Влияние полиморфизма усугубляется дефицитом В12. Полиморфизм гена MTR A2756G связан заменой нуклеотида аденина (А) на гуанин (G). В результате этой замены функциональная активность фермента изменяется, что может привести к гипергомоцистеинемии, повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС). У женщин наличие данной мутации увеличивает риск возникновения осложнений беременности, а также таких дефектов развития плода как синдром Дауна, незаращение костномозгового канала, незаращение верхней губы или нёба. Влияние полиморфизма усугубляется повышенным уровнем гомоцистеина [18].

Согласно данным литературы частота встречаемости варианта C677T полиморфизма гена MTHFR в популяции: T/T – 10-16%, C/T – 56%; варианта A1298C полиморфизма гена MTHFR: C/C – 3-13%, A/C – 45-55%. Полиморфизм MTRR A66G встречается в популяции с частотой 15-25% – мутантная гомозигота, 40-50% – гетерозигота; а MTR A2756G с частотой 20-30% [18].

Наиболее распространенным типом генетической вариации у человека являются одиночные нуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism, SNP), которые возникают вследствие точечных мутаций. SNP представляют собой различия в одной паре нуклеотидов (замена) в последовательности ДНК, встречающиеся бо лее чем у 1% в общей популяции. У человека в среднем такие замены наблюдаются в 1 из каждых 500–1000 ну клеотидов [13,14], обычно в межгенных областях [17]. Как правило, SNP классифицируют по их расположению в геноме (полиморфизмы в кодирующих областях генома, в промоторных участках и пр.) и влиянию на последовательность белка, кодируемого измененным геном (синонимичные и несинонимичные) [11]. SNP могут влиять на предрасположенность к различным заболеваниям, скорость и тяжесть развития осложнений [18], а также чувствительность к лекарственным препаратам [16], что было показано во многих работах.

Результаты молекулярно-генетического исследования полиморфизмов генов фолатного цикла существенно расширяют возможности прогнозирования и профилактики ассоциированных с ними заболеваний [18].

В научных работах китайских ученых помимо социальных характеристик матерей и фертильности, результаты показали, что генетические варианты в пути метаболизма фолиевой кислоты могут быть одним из наиболее связанных факторов риска ВПС. MTHFR rs1801131 были идентифицированы как локусы в китайской популяции, которые были вовлечены в ВПС [18].

Ряд авторов сообщают что генотип CT NFE2L2-ins1 + C11108T и генотип TT GST01-C428T являются факторами, предрасполагающими к ВПС. Генотипы AG, GG и (AG + GG) DHFR-c594 + 59del19 являются защитными генотипами при ВПС. Сложные мутанты для (MTHFD-G1958A, MTHFR-C677T и MTR-A2756G) и (MTHFD-G1958A, RFC1-G80A и MTR-A2756G) могут повышать риск развития ВПС [4].

Мутантный аллель T гена MTHFR C677T может быть фактором риска развития ВПС, а мутантный аллель C гена A1298C может быть фактором защиты от ВПС. Эти два SNP могут оказывать совместное влияние на возникновение ВПС [7].

Анализ взаимодействия питательных веществ и генов выявил значительную связь между низким уровнем фолиевой кислоты в сыворотке крови и высоким уровнем гомоцистеина в сыворотке крови, а также наличием отдельных генетических полиморфизмов у детей и их матерей были отмечены как факторы риска развития ВПС. Поскольку взаимодействие питательных веществ и генов является модифицируемым фактором риска, в исследовании рекомендуется использовать периодические добавки фолиевой кислоты с достаточным содержанием витамина В12 для первичной профилактики ВПС [10].

Согласно литературным данным материнский полиморфизм RFC1 A80G имеет сильную корреляцию с ВПС. По сравнению с аллелем G аллель А увеличивает риск развития ВПС в 0,36 раза [18].

В заключение ряд авторов имеются данные не подтверждающие связь между полиморфизмом MTR A2756G и предрасположенностью к ВПС между азиатскими и кавказскими популяциями [3].

### Заключение

Таким образом, развитие ВПС является сложным и многофакторным процессом, и генетические факторы могут взаимодействовать с другими окружающими факторами, такими как экологические, эпигенетические и поведенческие факторы, чтобы определить риск и характер ВПС у конкретного ребенка.

Однако важно отметить, что дифференциальная диагностика ВПС является сложным процессом, и для точного определения типа порока потребуется мультимодальный подход и консультации

различных специалистов, таких как кардиолог, кардиохирург, генетик и др. Раннее выявление и диагностика ВПС имеют важное значение для определения оптимального лечения и прогноза.

Исследования в этой области продолжаются для более глубокого понимания роли иммуногенетических факторов в развитии ВПС и для разработки подходов к предотвращению и лечению этих пороков сердца.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Alenezi A M, Albawardi N M, Ali A, et al. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. //J Pub Health Epidemiol. 2015;7(7):232-240. doi: 10.5897/JPHE2015.0723.
2. Asim A, Agarwal S, Panigrahi I. Frequency of congenital heart defects in indian children with down syndrome. Austin J Genet Genomic Res. 2016;3(1):1-3.
3. Association between MTR A2756G polymorphism and susceptibility to congenital heart disease: A meta-analysis Wanru Liu, Jing Wang, Lin-jiao Chen-Published: July 8, 2022 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270828>
4. Association of SNPs in genes involved in folate metabolism with the risk of congenital heart disease Benjing Wang 1, Minjuan Liu, Wenhua Yan, Jun Mao, Dong Jiang, Hong Li, Ying Chen J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Dec;26(18):1768-77. doi: 10.3109/14767058.2013.799648. Epub 2013 Jun 10
5. Baggen VJM, van den Bosch AE, van Kimmenade RR, et al. Red cell distribution width in adults with congenital heart disease: A worldwide available and low-cost predictor of cardiovascular events. //Int J Cardiol. 2018;260:60–65. doi: 10.1016/J.IJCARD.2018.02.118. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
6. Bhardwaj R, Rai SK, Yadav AK, et al. Epidemiology of congenital heart disease in India. Congenit Heart Dis. 2015;10(5):437–446. doi: 10.1111/chd.12220.
7. Case-control study on the association between four single nucleotide polymorphisms in folate metabolism way and the risk of congenital heart disease Suxia Duan 1, Guixia Li 1, Fangzhou Qiu 1, Li Zhao 1, Mengchuan Zhao 1, Le Wang 1, Zhishan Feng 1, Xuejun Ma 1
8. Chiang PJ, Hsu JF, Tsai MH, Lien R, Chiang MC, Huang HR, et al.. The impact of patent ductus arteriosus in neonates with late onset sepsis: a retrospective matched-case control study. Pediatr Neonatol. (2012) 53:309–14. 10.1016/j.pedneo.2012.07.006 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Davey BT, Elder RW, Cloutier MM, Bennett N, Lee JH, Wang Z, et al.. T-cell receptor excision circles in newborns with congenital heart disease. //J Pediatr. 2019;213:96–102.e2. 10.1016/j.jpeds.2019.05.061 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Folate, vitamin B12, homocysteine and polymorphisms in folate metabolizing genes in children with congenital heart disease and their mothers K E Elizabeth 1, S L Praveen 1, N R Preethi 2, V T Jissa 2, M R Pillai 2 Eur J Clin Nutr . 2017 Dec;71(12):1437-1441. doi: 0.1038/ejcn.2017.135. Epub 2017 Sep 6. DOI: [10.1038/ejcn.2017.135](https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.135)
11. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(3):223–236. doi: 10.1016/s2213 8587(17)30200-0.
12. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Homocysteine and vascular disease // Lancet. -1999. - Vol. 354. P. 407-413
13. Kim S, Misra A. SNP genotyping: technologies and biomedical applications. //Annu Rev Biomed Eng. 2007;9:289–320. doi: 10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152037.
14. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. Science. 2012;337(6099):1190–1195. doi: 10.1126/science.1222794.
15. Murphy R.P., Donoghue C., Nallen R.J. et al. Prospective evaluation of the risk conferred by factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in pregnancy //Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20(1):266-270.
16. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. //Nature. 2000;405(6788):857-865. doi: 10.1038/35015728.
17. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. //Nature. 2001;409(6822):928-933. doi: 10.1038/35057149
18. Sandholm N, Groop PH. Genetic basis of diabetic kidney disease and other diabetic complications. //Curr Opin Genet Dev. 2018;50:17 24. doi: 10.1016/j.gde.2018.01.002.

Поступила 20.11.2024

