

Роль материнских полиморфных вариантов гена HLA-G3'UTR 14-bp *ins/del в реализации генетического детерминирования риска формирования спорадических септальных врожденных пороков сердца без хромосомных болезней

А.В. ШАБАЛДИН^{1,2}, А.В. ЦЕПОКИНА¹, А.В. ПОНАСЕНКО¹, Е.В. ШАБАЛДИНА²

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Кемерово, Россия

Резюме

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются ведущей патологией среди всех пороков и аномалий развития плода. Известно, что тератогенный эффект ксенобиотика будет максимально представлен при нарушенных иммунных взаимодействиях в системе «мать — эмбрион». Неоднократно показано, что женский гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del ассоциирован с репродуктивными потерями.

Цель исследования. Изучить распределение аллелей и генотипов генов биотрансформации ксенобиотиков у женщин, имеющих детей с ВПС, носительниц вариантных генотипов HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del.

Материал и методы. Обследованы 103 женщины, у которых дети при рождении имели врожденный порок сердца без хромосомных заболеваний и родословной историей, а также 103 женщины (контрольная группа), родивших двух здоровых детей и более. Типирование полиморфных сайтов генов HLA-G 3'UTR 14-bp*ins/del, GSTM1 (rs74837985), CYP1A1 (rs1048943); CYP1A2 (rs35694136, rs762551); GSTT1 (rs2266633, rs2266637, rs2234953); GSTP1 (rs6591256, rs1695, rs1871042, rs1793068), GATA 6 (rs10454095) проводили методом RT-PCR.

Результаты. Показано, что у женщин основной группы, являющихся носительницами гомозиготного генотипа 14-bp ins/del HLA-G 3'UTR, статистически значимо чаще встречались гетерозиготные генотипы GSTP1 (rs6591256) A/G (p=0,01; отношение шансов — ОШ=5,1, 2,57–10,27), GSTP (rs1793068) G/T (p=0,01; ОШ=5,1, 2,57–10,27), CYP1A2 (rs762551) A/C (p=0,01; ОШ=6,81, 3,35–13,73) и гомозиготный минорный генотип GSTP1 (rs1871042) T/T (p=0,001; ОШ=7,32, 3,62–14,76) по сравнению с группой контроля. В основной группе женщин G/G rs74837985 GSTM1 статистически значимо реже (p=0,01; ОШ=0,20, 0,06–0,59) встречался у носительниц 14-bp ins/del HLA-G 3'UTR по сравнению с носительницами гетерозиготного генотипа 14-bp ins/del HLA-G 3'UTR.

Заключение. В ходе исследования установлено, что при одновременном носительстве мутантных аллелей HLA-G и генов системы трансформации ксенобиотиков риски рождения детей с дефектом межжелудочковой перегородки выше, чем при носительстве изолированных мутаций.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, HLA-G, CYP 1A1, GSTP, GATA6.

Role of parents polymorphic variant of the gene HLA-G3'UTR 14-bp *ins / del The genetic determination implementation risk of formation sporadic septal congenital heart disease without chromosomal diseases

A.V. SHABALDIN^{1,2}, A.V. TSEPOKINA¹, A.V. PONASENKO¹, E.V. SHABALDINA²

¹Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, 6, Sosnoviy blvd, 650002.

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Voroshilova 22a, 650056.

Summary

Congenital heart defects (CHD) are the leading pathologies among all congenital malformations and fetal development abnormalities. It is known that the teratogenic effect of xenobiotic will be maximally presented in the case of disturbed immune interactions in the «mother-embryo» system. It has been repeatedly shown that the female homozygous genotype HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del is associated with reproductive losses.

The purpose of this study was to study the distribution of alleles and genotypes of xenobiotic biotransformation genes in women with children with CHD, carriers of variant HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del genotypes. Material and method: It was examined 103 women whose children had a ventricular septal defect (VSD) without chromosomal diseases and a pedigree history at birth, and 103 women (control group) who gave birth to two or more healthy children. The typing of polymorphic sites of the genes HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del, GSTM1 (rs74837985), CYP1A1 (rs1048943); CYP1A2 (rs35694136, rs762551); GSTT1 (rs2266633, rs2266637, rs2234953); GSTP1 (rs6591256, rs1695, rs1871042, rs1793068), GATA 6 (rs10454095) was

performed by the RT-PCR method. Mathematical processing was carried out using the application software STATISTICA 8.0 (StatSoftInc., USA) and SNPstats. Results: It was shown that the heterozygous genotypes GSTP1 (rs6591256) A / G ($p=0,01$, OR=5,1 (2,57–10,27)), GSTP (rs1793068) G / T ($p=0,01$, OR=5,1 (2,57–10,27)), CYP1A2 (rs762551) A/C ($p=0,01$, OR=6,81 (3,35–13,73)) and the homozygous minor genotype GSTP1 (rs1871042) T/T ($p=0,001$, OR=7,32 (3,62–14,76)) were statistically significantly more frequent in the main group of women who are carriers of the homozygous genotype 14-bp ins/ins HLA-G 3'UTR, in comparison with the control group. In the main group of women G/G rs74837985 GSTM1 statistically significantly less ($p=0,01$, OR=0,20 (0,06–0,59)) was found in carriers of 14-bp ins / ins HLA-G 3'UTR, in comparison with carriers of the heterozygous genotype 14-bp ins/del HLA-G 3'UTR. Conclusion: It was found that with the simultaneous carrier of the mutant alleles of HLA-G and the genes of the xenobiotics transformation system, the risk of having children with VSD is higher, compared with the carriage of isolated mutations.

Key words: congenital heart diseases, HLA-G, CYP1A1, GSTP, GATA6.

Сведения об авторах:

Шабалдин Андрей Владимирович — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». E-mail: weit2007@yandex.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>.

Цепочкина Анна Викторовна — мл. научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». E-mail: seroav1991@gmail.com, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.

Понасенко Анастасия Валериевна — к. м. н., зав. лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». E-mail: ponaav@kemcardio.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>.

Шабалдина Елена Викторовна — д. м. н., доцент, зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: weit2007@yandex.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0450-2767>.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) — наиболее распространенная патология среди всех врожденных и наследственных аномалий плода, что определяет их значимость в структуре перинатальной и младенческой смертности [1, 2]. С позиции генетического детерминирования эту патологию можно разделить как минимум на три группы: миссенс-мутации в генах, синдромальные ВПС при хромосомных заболеваниях и спорадические ВПС без хромосомных заболеваний.

На сегодняшний день, несмотря на высокие достижения в современной медицине, нет единого мнения об этиологии и патогенезе спорадических ВПС без хромосомных заболеваний, так как в большинстве случаев патология имеет многофакторное происхождение и возникает в результате взаимодействия комплекса факторов. Кроме того, остается нерешенной проблема прегравидарного прогнозирования риска рождения ребенка с ВПС.

При формировании ВПС как многофакторной патологии важным звеном является система биотрансформации ксенобиотиков, обеспечивающая выведение химических токсинов, обладающих тератогенным эффектом. Известно, что тератогенный эффект ксенобиотика будет максимально представлен при нарушенных иммунных взаимодействиях в системе «мать — эмбрион» [3]. Неоднократно показано, что женский гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/ins ассоциирован с репродуктивными потерями и нарушенными иммунными взаимодействиями в системе «мать — эмбрион» [4]. Метаболизм ксенобиотиков предопределен генетически, и мутации в генах, кодирующих белки ферментов I и II фаз биотрансформации, влияют на функциональную активность фермента [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов генов биотрансформации ксенобиотиков у женщин, имеющих детей с ВПС, носительниц вариантных генотипов HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del.

Материал и методы

Исследование проводили на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, оно было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, все участницы подписали информированное согласие на собственное участие и участие своих детей в научном исследовании, в том числе и на проведение генетического тестирования.

Обследованы 103 женщины (основная группа), у которых дети (49 мальчиков и 54 девочки) при рождении имели ВПС, этиологически независимый от хромосомных аномалий, и 103 женщины (контрольная группа), родившие двух здоровых детей и более. Из семейного анамнеза женщин основной группы выяснено, что в их родословной по материнской и отцовской линии дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) не встречался. Средний возраст матерей основной группы был 26 лет (от 18 до 43 лет), а контрольной — 27 лет (от 19 до 44 лет); средний возраст отцов основной группы — 25 лет (от 18 до 40 лет), а контрольной — 28 лет (от 20 до 46 лет).

Проведено анкетирование матерей (оценка социальных и медицинских факторов) основной и контрольной групп. Основные разделы анкеты были посвящены социальным и медицинским факторам родителей: образование, вредные привычки, профессиональные вред-

ности, этажность проживания во время беременности, адрес проживания во время беременности, хронические болезни различных органов и систем организма, наследственная отягощенность как по ВПС, так и по другим заболеваниям, акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности, особенности родов и перинатального периода. Качественные показатели были представлены двумя категориями: 0 — отсутствие признака, 1 — наличие признака. Другие показатели отражались в соответствующей им размерности.

Сбор крови из локтевой вены у обследуемых женщин осуществляли в вакуумную пробирку с 0,1% ЭДТА в объеме 5 мл. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции [6].

Типирование HLA-G 3'UTR 14-bp *ins/del (rs1704) проводили с помощью амплификации полиморфных участков генов методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соответствии с протоколом производителя (Applied Biosystems, США), с дальнейшей электрофоретической детекцией в 3,0% агарозном геле.

Типирование полиморфных сайтов генов: GSTM1 (rs74837985), CYP1A1 (rs1048943); CYP1A2 (rs35694136, rs762551); GSTT1 (rs2266633, rs2266637, rs2234953); GSTP1 (rs6591256, rs1695, rs1871042, rs1793068), GATA6 (rs10454095) проводили с использованием флуоресцентномеченых зондов (Applied Biosystems, США) методом ПЦР в реальном времени по протоколу производителя.

После предварительного профилирования основную группу разделили на подгруппы по признаку выявленного носительства минорного генотипа ins/ins HLA-G 3'UTR.

Математическую обработку провели с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA) и SNPstats.

Анализ половозрастных характеристик проводили при помощи описательной статистики (медиана; 25-й и 75-й процентиля). Равновесие Харди — Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Об ассоциации разных аллелей и генотипов с заболеваниями судили

по величине отношения шансов (ОШ). Рассчитывали его 95% доверительный интервал (ДИ). Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Анализ социальных, медицинских и наследственных факторов, полученных при анкетировании родителей, показал, что основная и контрольная группы не имели статистически значимых отличий по своей структуре. Полученные данные указывают на незначимую роль социальных, медицинских и наследственных факторов родителей в формировании спорадического септального ВПС без хромосомных нарушений у рожденных детей.

Проведенное молекулярно-генетическое тестирование показало, что распределение частоты генотипов HLA-G 3'UTR CYP1A1 (rs1048943); CYP1A2 (rs35694136); CYP1A2 (rs762551); GSTM1 (rs74837985); GSTT1 (rs2266633); GSTT1 (rs2266637); GSTT1 (rs2234953); GSTP1 (rs6591256); GSTP1 (rs1695); GSTP1 (rs1871042); GSTP (rs1793068); GATA6 (rs10454095) по всей выборке (без разделения на группы) не имело статистически значимых отличий от частот генотипов, рассчитанных в уравнении Харди — Вайнберга.

Исходя из рабочей гипотезы о первичных нарушениях в системе «мать — эмбрион/плод», детерминированных генами HLA-G, провели сравнение распределения полиморфного варианта гена HLA-G 3'UTR в группе женщин, имеющих детей с ВПС (основная группа) и в контрольной группе женщин, родивших здоровых детей.

Сравнение частот аллелей и генотипов HLA-G 3'UTR в группе женщин, родивших детей с ВПС, и в контрольной группе не выявило значимых различий по пяти моделям наследования (табл. 1).

Исследование распределения частот аллелей и генотипов генов биотрансформации ксенобиотиков среди женщин основной группы и контроля не выявило достоверных различий по пяти моделям наследования (табл. 2). В то же время было получено одно статистически значимое раз-

Таблица 1. Частоты генотипов HLA-G 3'UTR в основной и контрольной группах.

Модель наследования	Генотип	Контрольная группа		Основная группа абс. %		ОШ (95% ДИ)	p
		абс.	%	абс.	%		
Кодоминантная	D/D	36	35,6	44	42,7	1	0,44
	I/D	53	52,5	51	49,5	0,79 (0,44–1,41)	
	I/I	12	11,9	8	7,8	0,55 (0,2–1,48)	
Доминантная	D/D	36	35,6	44	42,7	1	0,3
	I/D-I/I	65	64,4	59	57,3	0,74 (0,42–1,31)	
Рецессивная	D/D-I/D	89	88,1	95	92,2	1	0,32
	I/I	12	11,9	8	7,8	0,62 (0,24–1,6)	
Сверхдоминантная	D/D-I/I	48	47,5	52	50,5	1	0,67
	I/D	53	52,5	51	49,5	0,89 (0,51–1,54)	
Лог-аддитивная	---	---	---	---	---	0,76 (0,49–1,17)	0,21

Таблица 2. Определение вероятности связи носительства матерями определенных генотипов с рисками ВПС у их детей.

Ген	Код SNP	Генотип	Контрольная группа		Основная группа абс. %		ОШ (95% ДИ)	p
			абс.	доля	абс.	доля		
GSTP1	rs6591256	A/A	39	0,38	30	0,3	1	0,44
		A/G	51	0,5	58	0,586	1,48 (0,81–2,71)	
		G/G	12	0,12	11	0,11	1,19 (0,46–3,07)	
GSTP1	rs1695	A/A	48	0,47	35	0,368	1	0,34
		A/G	46	0,45	52	0,547	1,55 (0,86–2,79)	
		G/G	9	0,09	8	0,084	1,22 (0,43–3,47)	
GSTP1	rs1871042	C/C	45	0,44	38	0,384	1	0,49
		C/T	46	0,45	44	0,444	1,13 (0,62–2,06)	
		T/T	12	0,12	17	0,172	1,68 (0,71–3,95)	
GSTP1	rs1793068	G/G	40	0,36	31	0,313	1	0,42
		G/T	51	0,5	57	0,576	1,44 (0,79–2,63)	
		T/T	12	0,12	11	0,111	1,18 (0,46–3,04)	
GSTT 1	rs2266633	C/C	103	1	99	1	>0,05	1
GSTT 1	rs2266637	C/C	103	1	99	1	>0,05	1
GSTT 1	rs2234953	T/T	103	1	99	1	>0,05	1
CYP1A2	rs35694136	T/T	83	0,81	82	0,828	1	0,79
		T/-	19	0,19	17	0,172	0,91 (0,44–1,86)	
CYP1A2	rs762551	A/A	52	0,51	43	0,434	1	0,59
		A/C	39	0,38	45	0,455	1,40 (0,77–2,52)	
		C/C	11	0,11	11	0,111	1,21 (0,48–3,06)	
CYP1A1	rs1048943	C/T	12	0,12	6	0,61	1	0,17
		T/T	91	0,88	92	0,939	0,49 (0,18–1,37)	
GATA 6	rs10454095	C/C	35	0,35	48	0,485	1	0,023*
		C/T	60	0,59	40	0,404	0,49 (0,27–0,88)	
		T/T	6	0,06	11	0,111	1,34 (0,45–3,96)	

Примечание.* Значимое различие, $p < 0,05$.

личие по частоте встречаемости гетерозиготного генотипа полиморфного сайта rs10454095 гена GATA 6, имеющего положительную ассоциацию с септальными ВПС (ДМЖП).

Принимая во внимание, что тератогенный эффект ксенобиотика будет максимально представлен при нарушенных иммунных взаимодействиях в системе «мать — эмбрион/плод», провели сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов генов биотрансформации ксенобиотиков в основной группе, разбитой по факту носительства минорного аллеля HLA-G 3'UTR 14-bp ins, ассоциированного с репродуктивными потерями и нарушенными иммунными взаимодействиями в системе «мать — эмбрион/плод» (табл. 3).

Представленные в табл. 3 статистически значимые различия получены только для основной группы женщин, имеющих гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins. Именно в этой группе статистически значимо чаще встречались гетерозиготные генотипы GSTP1 (rs6591256) A/G, GSTP (rs1793068) G/T, CYP1A2 (rs762551) A/C и гомозиготный минорный генотип GSTP1 (rs1871042) T/T. На этом этапе исследования было выявлено, что в основной группе с генотипом HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins достоверно

чаще, чем в контрольной группе, встречался гомозиготный мажорный генотип C/C гена септальных ВПС GATA 6 (rs10454095). Как видно из выше представленных данных, с основной группой в целом был ассоциирован минорный гомозиготный генотип T/T GATA 6 (rs10454095). Это принципиальное различие требует дальнейшего изучения.

Одновременно установлено, что в основной группе женщин с минорным гомозиготным генотипом ins/ins HLA-G 3'UTR 14-bp значимо реже встречался и гомозиготный минорный генотип G/G (rs74837985) GSTM1 ($p=0,01$; ОШ=0,20, 0,06–0,59), по сравнению с женщинами основной группы — носительницами гетерозиготного генотипа ins/del HLA-G 3'UTR 14-bp.

При анализе суммарных аллелей и генотипов всех выше исследованных полиморфных вариантов генов в основной и контрольной группах был выявлен суммарный генотип, ассоциированный с спорадическими септальными ВПС без хромосомных заболеваний — HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins, GSTP1 (rs6591256) A/G, GSTP (rs1793068) G/T, CYP1A1 (rs 1048943) T/T, GATA6 (rs10454095) C/C ($p=0,01$, ОШ=15,91 (4,34–58,25)).

Таблица 3. Положительные ассоциативные связи генотипов варибельных сайтов генов биотрансформации ксенобиотиков в сравнении представительниц подгрупп по варибельному сайту 3'UTR гена HLA-G с обследуемыми контрольной группы.

Полиморф гена	Генотип	1. ins/ins		2. ins/del		3. del/del		4. Контроль		ОШ (95% ДИ)	P _{1,4}
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
GSTP1 rs6591256	A/G	7	87,51	30	57,69	26	59,09	51	49,51	5,1(2,57–10,27)	0,01
GSTP1 rs1871042	T/T	4	50,00	10	19,23	8	18,18	12	11,65	7,32(3,62–14,76)	0,001
GSTP rs1793068	G/T	7	87,52	29	55,76	26	59,09	51	49,51	5,1(2,57–10,27)	0,01
CYP1A2 rs35694136	T/T	3	37,53	43	82,69	39	88,63	83	80,58	0,16 (0,077–0,315)	0,01
CYP1A2 rs35694136	T/-	5	62,51	9	17,31	5	11,36	19	18,44	8,16 (4,04–16,46)	0,01
CYP1A2 rs762551	C/A	7	87,54	24	46,15	18	40,90	39	37,86	6,81(3,35–13,73)	0,01
CYP1A2 rs762551	A/A	1	12,57	21	40,38	22	50,00	53	51,46	0,19 (0,094–0,381)	0,01
GATA6 rs10454095	C/C	7	87,52	27	51,92	18	40,91	36	34,95	6,81 (3,35–13,73)	0,01
GSTM1 rs74837985	G/G	3	37,54	38	73,07*	30	68,18	no	no	0,20 (0,06–0,59)	0,01

Примечание.* Дополнительный результат, описанный в тексте.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что септальные ВПС у детей не ассоциированы с материнскими генами HLA-G 3'UTR, несмотря на то что ранее описаны ассоциации носительства минорного аллеля и гомозиготного генотипа этого полиморфного участка гена с репродуктивными потерями [7]. Ассоциативных связей полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков у матерей с ВПС у детей также не получено, несмотря на то что, как уже говорилось выше, для этих полиморфных вариантов были получены взаимосвязи с септальными ВПС в исследованиях некоторых регионов Российской Федерации [8, 9]. Так как гены семейства GST кодируют белки второй фазы детоксикации ксенобиотиков, гены семейства цитохромов — первой фазы, можно предположить, что женщины, имеющие мутантные аллели этих генов, будут иметь нарушения в метаболизме ксенобиотиков и при нарушенных иммунных взаимодействиях в системе «мать — эмбрион/плод» эти метаболиты будут выступать потенциальными тератогенами. Поэтому наиболее важным считаем получение значимых ассоциаций полиморфизма материнских генов биотрансформации ксенобиотиков с детскими ВПС. Нами получены данные, что риски рождения детей с ВПС многократно возрастают у женщин, имеющих минорный гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins, ассоциированный, по данным литературы, с репродуктивными потерями [7].

Нами выявлена одна положительная ассоциация ВПС у детей с полиморфизмом материнского гена семей-

ства GATA — GATA6. Известно, что у позвоночных семейство GATA представлено 6 членами (GATA1–GATA6), однако высокая экспрессия в мезодермальных и эндодермальных тканях во время эмбриогенеза наблюдается только у трех: GATA4, GATA5 и GATA6 [10]. У человека GATA6 картирован на 18-й хромосоме (18q11.1-q11.2), содержит семь экзонов и кодирует белок, состоящий из 595 аминокислот. Мутация в сайте rs10454095 расположена в некодирующей области — интроне и сопровождается заменой одного пиримидинового основания (тимин) на другое (цитозин), что может оказывать влияние на эффективность транскрипции гена.

GATA6 содержит высококонсервативный ДНК-связывающий домен, экспрессирующийся при эмбриогенезе сердца и продолжающийся проявляться во взрослых кардиомиоцитах человека и экспериментальных животных. Помимо этого, GATA6 регулирует транскрипцию генов, которые активно экспрессируются во время эмбриогенеза и морфогенеза сердца [11]. Во время эмбрионального развития GATA-факторы регулируют дифференцировку клеток, пролиферацию и их выживание. Мутации GATA6 зарегистрированы для семейных случаев и спорадических больных ВПС в различных этнических популяциях. В структуре ВПС, ассоциированных с варибельностью GATA6, фигурируют различные пороки развития, в том числе дефект межпредсердной перегородки, атриовентрикулярный дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло и ДМЖП [11, 12].

Одним из возможных вариантов применения на практике полученных результатов исследования яв-

ляется создание генетической прегравидарной панели прогнозирования риска развития ВПС, в которую будут включены гены, контролирующие различные функции организма.

Заключение

1. В основной группе женщин, имеющих детей с ВПС, с генотипом ins/ins HLA-G 3'UTR 14-bp значимо реже встречался и гомозиготный минорный генотип G/G (rs74837985) GSTM1 ($p=0,01$; ОШ=0,20, 0,06–0,59).

2. В этой же группе женщин статистически значимо чаще встречались гетерозиготные генотипы GSTP1 (rs6591256) A/G, GSTP (rs1793068) G/T, CYP1A2 (rs762551) A/C и гомозиготный минорный генотип GSTP1 (rs1871042) T/T.

Таким образом, установлено, что при одновременном носительстве мутантных аллелей *HLA-G* и генов системы трансформации ксенобиотиков риски рождения детей с ДМЖП выше по сравнению с носительством изолированных мутаций.

Ограничение исследования

Несмотря на то что при проведении исследования придерживались правил надлежащей лабораторной практики, наше исследование имеет ряд ограничений: исследование является одноцентровым, малый объем выборки, возможность упустить другие значимые ассоциации из-за ограниченности выбора генов и их вариабельных сайтов.

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ №546-2015-0011 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.10.2018

Принята в печать 17.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. <http://www.eurocat-network.eu>.
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. *Сердечно-сосудистая хирургия — 2014*. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: 2015. [Bokeriya L.A., Gudkova R.G. *Serdechno-sosudistaya hirurgiya — 2014*. Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.: 2015 (In Russ.)].
3. Glushkov A.N. Immunological mechanisms of adaptation to the low-weight chemical compounds in ontogenesis. *Medical hypotheses*. 2003; 61(3):405-411. [https://doi.org/10.1016/S0306-9877\(03\)00183-X](https://doi.org/10.1016/S0306-9877(03)00183-X).
4. Xue S., Yang J., Yao F., Xu L., Fan L. Recurrent spontaneous abortions patients have more -14 bp/+14 bp heterozygotes in the 30UT region of the HLA-G gene in a Chinese Han population. *Tissue Antigens*. 2007; 69(1): 153-155. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2006.763_7.x.
5. Абилов С.К. Химические мутагены и генетическая токсикология. *Природа*. 2012; 10: 39-46. [Abilev S.K. Chemical Mutagens and Genetic Toxicology. *Nature*. 2012; 10: 39-46].
6. Маниатис Т., Фрич Э. Сэмбрук Д. *Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование*. М.: Мир; 1984. [Maniatis T., Fritch E.H. Sambrook D. *Metody geneticheskoy inzhenerii. Molekulyarnoe klonirovanie*. M.: Mir; 1984. (In Russ.)].
7. Wang X., Jiang W., Zhang D. Association of 14-bp insertion/deletion polymorphism of HLA-G gene with unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Tissue Antigens*. 2013; 81(2): 108-115. <https://doi.org/10.1111/tan.12056>.
8. 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.U., Brayko O.P., Golubcov V.I., Shvetsov Y.D., Polonikov A.V. Molecular genetic analysis of polymorphisms VAL432LEU gene CYP1B1, G590A gene NAT2 and C3435T gene ABCB1 (MDR1) in children with the isolated atrial defect in Krasnodar region. *Belgorod State University Scientific bulletin. Series «Medicine. Pharmacy»*. 2013; 18 (161): 152-157. (In Russ.)].
9. 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. [Brayko O.P., Lazarev K.U., Polonikov A.V., Golubcov V.I., Shvetsov Y.D. The molecular and genetic analysis of polymorphism VAL432LEU gene CYP1B1 and G590A gene NAT2 in children associated with the isolated defect of interventricular development in Krasnodar region. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013; 5: 52-55. (In Russ.)].
10. Zheng G.F., Wei D., Zhao H., Zhou N., Yang Y.Q., Liu X.Y. A novel GATA6 mutation associated with congenital ventricular septal defect. *International journal of molecular medicine*. 2012; 29 (6): 1065-1071. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.930>.
11. 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. <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1814>.
12. Wang X., Ji W., Wang J., Zhao P., Guo Y., Xu R., Sun K. Identification of two novel GATA6 mutations in patients with nonsyndromic conotruncal heart defects. *Molecular medicine reports*. 2014; 10 (2): 743-748. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2247>.