

Роль межгенных взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов в этиологии врожденных пороков сердца

Шабалдин А. В.¹, Шмулевич С. А.¹, Сеницкая А. В.¹, Замараев Р. Ю.²

¹ФГБНУ "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний". Кемерово; ²Кемеровский филиал Федерального исследовательского центра информационных и вычислительных технологий. Кемерово, Россия

Частота встречаемости врожденных пороков сердца (ВПС) достигает 1% от всех новорожденных детей. Особое значение имеет группа пороков сердца без семейной истории и хромосомных заболеваний, которая составляет >80% из всех ВПС. Эти пороки сердца можно обозначить как спорадические ВПС, их этиология и патогенез продолжают изучаться.

Цель. Изучить ассоциативные связи между генами цитокинов, Toll-подобных рецепторов (TLR) и ВПС у детей.

Материал и методы. Обследовано 188 детей со спорадическими (без семейной истории) ВПС (основная группа) и 103 условно здоровых детей без ВПС (контрольная группа). Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Результаты. Спорадические ВПС, в целом, и септальные ВПС, в частности, формируются на схожих межгенных ассоциациях, которые детерминируют нарушение регуляции пролиферации и дифференцировки прогениторных клеток сердечно-сосудистой системы. Вероятно, одним из молекулярных механизмов формирования спорадических септальных ВПС может быть неэффективность внутриклеточных сигнальных путей до NF-κB (Nuclear Factor kappa B) из-за первичного дефицита мембранных гетеродимеров TLR1/TLR6, TLR2/TLR6 и TLR1/TLR2.

Заключение. Данные об измененном провоспалительном потенциале в группе спорадических септальных ВПС необходимо учитывать в постнатальном периоде при проведении кардиохирургического лечения этих нозологий.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, цитокины, Toll-подобные рецепторы, метод сокращения многофакторной размерности.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 19/07-2022

Рецензия получена 26/07-2022

Принята к публикации 06/09-2022



Для цитирования: Шабалдин А. В., Шмулевич С. А., Сеницкая А. В., Замараев Р. Ю. Роль межгенных взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов в этиологии врожденных пороков сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(2):3368. doi:10.15829/1728-8800-2023-3368. EDN K SXIER

Role of intergenic interactions between cytokine and Toll-like receptor genes in the etiology of congenital heart defects

Shabal'din A. V.¹, Shmulevich S. A.¹, Sinit'skaya A. V.¹, Zamaraev R. Yu.²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Kemerovo; ²Kemerovo Branch of the Federal Research Center for Information and Computational Technologies. Kemerovo, Russia

The incidence of congenital heart defects (CHDs) reaches 1% of all newborns. Of particular importance is the group of heart defects without a family history and chromosomal disorders, which makes up >80% of all CHDs. These heart defects can be designated as sporadic CHDs, and their etiology and pathogenesis continue to be studied.

Aim. To study the association of cytokine and Toll-like receptor (TLR) genes with CHDs in children.

Material and methods. We examined 188 children with sporadic (without family history) CHDs (main group) and 103 healthy children without CHDs (control group). Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction (PCR).

Results. Sporadic CHDs, in general, and septal CHDs, in particular, are formed on similar intergenic associations that determine the

disregulation of the proliferation and differentiation of progenitor cells of the cardiovascular system. Probably, one of the molecular mechanisms for sporadic septal CHDs may be the inefficiency of intracellular signaling pathways for Nuclear Factor kappa B (NF-κB) due to the primary deficiency of membrane heterodimers TLR1/TLR6, TLR2/TLR6, and TLR1/TLR2.

Conclusion. Data on altered proinflammatory potential in the group of sporadic septal CHDs should be taken into account in the postnatal period when conducting cardiac surgery.

Keywords: congenital heart defects, cytokines, Toll-like receptors, multivariate dimension reduction method.

Relationships and Activities: none.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: seroav1991@gmail.com

[Шабалдин А. В. — д.м.н., доцент, в.н.с. лаборатории пороков сердца, ORCID: 0000-0002-8785-7896, Шмулевич С. А. — к.м.н., старший преподаватель научно-образовательного отдела, ORCID: 0000-0002-7316-2962, Сеницкая А. В.* — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины, ORCID: 0000-0002-4467-8732, Замараев Р. Ю. — к.т.н., с.н.с., ORCID: 0000-0003-4822-4794].

Shabaldin A. V. ORCID: 0000-0002-8785-7896, Shmulevich S. A. ORCID: 0000-0002-7316-2962, Sinitskaya A. V.* ORCID: 0000-0002-4467-8732, Zamaraev R. Yu. ORCID: 0000-0003-4822-4794.

*Corresponding author: cepov1991@gmail.com

For citation: Shabaldin A. V., Shmulevich S. A., Sinitskaya A. V., Zamaraev R. Yu. Role of intergenic interactions between cytokine and Toll-like receptor genes in the etiology of congenital heart defects. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(2):3368. doi:10.15829/1728-8800-2023-3368. EDN KSXIER

Received: 19/07-2022

Revision Received: 26/07-2022

Accepted: 06/09-2022

ВПС — врожденные пороки сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, ССС — сердечно-сосудистая система, IL — интерлейкин, MDR — Multifactor Dimensionality Reduction, NF-κB — фактор транскрипции κB, TLR — Toll-like receptors (Toll-подобные рецепторы), TNF-α — фактор некроза опухоли α.

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В патогенез врожденных пороков сердца (ВПС) вовлечен комплекс экологических, социальных и генетических факторов.
- Период формирования сердечно-сосудистой системы приходится на 3-8 нед. гестации, на протяжении которого идет активное "приживание" эмбриона, регулируемое межклеточными контактами и цитокиновой регуляцией.

Что добавляют результаты исследования?

- Показано, что спорадические ВПС в целом и септальные ВПС (дефект межжелудочковой перегородки/дефект межпредсердной перегородки), в частности, формируются на схожих межгенных ассоциациях.
- Данные об измененном провоспалительном потенциале в группе спорадических септальных ВПС необходимо учитывать в постнатальном периоде при проведении кардиохирургического лечения этих нозологий.

Key messages

What is already known about the subject?

- The pathogenesis of congenital heart defects (CHDs) involves a complex of environmental, social and genetic factors.
- The period of cardiovascular system formation falls on 3-8 weeks of gestation with an active "engraftment" of the embryo, regulated by intercellular contacts and cytokine regulation.

What might this study add?

- Sporadic CHDs in general and septal CHDs (ventricular septal defect/atrial septal defect) in particular have been shown to develop on similar intergenic associations.
- Data on altered proinflammatory potential in the group of sporadic septal CHDs should be taken into account in the postnatal period when conducting cardiac surgery.

Введение

Современные исследования этиологии и патогенеза врожденных пороков сердца (ВПС) показали неоспоримую значимость молекулярно-генетических особенностей, лежащих в основе данной патологии [1]. В то же время, на сегодняшний день существуют проблемы изучения патогенетических механизмов развития ВПС, которые связаны с большой разнородностью нозологических форм ВПС и аномалий сердечно-сосудистой системы (ССС).

Есть незначительная группа ВПС с семейной историей, которые относят к моногенным заболеваниям с наследуемыми миссенс-мутациями, передающимися из поколения в поколение. Литературные данные демонстрируют, что подобного вида мутации кодируют молекулы, преимущественно регулирующие экспрессию функциональных генов [2, 3]. Другая группа ВПС, отдельно учитываемая в мировых регистрах, связана с хромосомными за-

болеваниями, такими как синдром Дауна, синдром Шершевского-Тернера и др. Современные исследования показывают, что существует группа ВПС, при которых обнаруживаются хромосомные транслокации с мало проявляемыми фенотипическими признаками. Удельный вес этих пороков сердца во всей структуре ВПС не >10% [4]. Кроме того, стоит отметить, что >80% из всех ВПС приходится на спорадические (без семейной истории) [5].

Современные Omics технологии (исследования протеома, экзома, транскриптома и метаболома) при ВПС показали значимые отклонения в регуляторных сетях, детерминирующих пролиферацию клеток, формирующих зачатки ССС у эмбриона. Получены схожие данные и для комбинированных ВПС, таких как тетрада Фалло. В некоторых работах показана ассоциативная связь с ВПС генов цитокинов и мембранных рецепторов межклеточных контактов [6].

Изучение генетических, социальных, семейных, экологических факторов, ассоциированных с ВПС, продемонстрировало, что они являются преимущественно мультифакторным заболеванием. Период формирования ССС приходится на 3-8 нед. гестации, на протяжении которого идет активное "приживание" эмбриона, регулируемое межклеточными контактами и цитокиновой регуляцией. Соответственно, конституционально обусловленные отклонения в данной цепи событий могут оказывать влияние на эмбриогенез ССС [7, 8].

Исходя из этого, была поставлена цель исследования — изучить ассоциативные связи взаимодействий между генами цитокинов и Toll-подобных рецепторов (TLR, Toll-like receptors) со спорадическими ВПС у детей.

Материал и методы

Настоящее исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) и одобрено локально этическим комитетом. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.

В исследование включено 188 детей (103 девочки и 85 мальчиков) со спорадическими (без семейной истории) ВПС (основная группа). Все матери детей подписывали информированное согласие на участие в генетическом исследовании. Диагноз ВПС у детей был подтвержден с помощью эхокардиографии и других инструментальных методов. У всех детей с ВПС было исключено наличие хромосомных заболеваний. Структура ВПС представлена в таблице 1.

Доминирующей патологией у детей основной группы были септальные пороки сердца без семейной истории (таблица 1).

Контрольная группа сформирована из 103 условно здоровых детей (52 девочки и 51 мальчик). Группа была сформирована на клинической базе ФГБОУ ВО Кемеровского государственного медицинского университета Минздрава России. У всех матерей контрольной группы получено информированное согласие на участие в гене-

тическом исследовании. Средний возраст детей основной группы был $3,9 \pm 2,3$ лет, контрольной — $4,7 \pm 1,8$ лет, что было сопоставимо.

Кровь брали из локтевой вены в пробирку, содержащую калиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (К₃ЭДТА). Выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) проводили стандартной фенол-хлороформной экстракцией согласно протоколу. Концентрацию выделенной ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop ND-2000C (Thermo, USA).

Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе "Viiia7" (Applied Biosystems, США) с использованием Taqman зондов. Для исследования выбрано пять генов цитокинов и их рецепторов: *IL6* (rs1800796, rs2069827), *IL6R* (rs2228145, rs2229238), *IL8* (rs4073), *IL10* (rs1800871, rs1800896, rs1800872), *TNFA*

Таблица 1

Нозологические формы спорадических ВПС у детей основной группы (n=188)

Нозология	В группах по нозологиям, n (%)
Септальные пороки сердца	
ДМЖП	28 (14,89)
ДМПП	64 (34,04)
ДМЖП и ДМПП	6 (3,19)
Пороки клапанов сердца	
Стеноз аортального клапана	5 (2,66)
Двустворчатый аортальный клапан	3 (1,60)
Стеноз клапана легочной артерии	8 (4,26)
Дисплазия трикуспидального клапана	1 (0,53)
Отдельные нозологии	
Тетрада Фалло	15 (7,98)
Единый желудочек сердца	9 (4,79)
Коарктация аорты	10 (5,32)
Открытый артериальный проток	32 (17,02)
Тотальный anomальный дренаж легочных вен	3 (1,60)
Частичный anomальный дренаж легочных вен	4 (2,13)

Примечание: ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

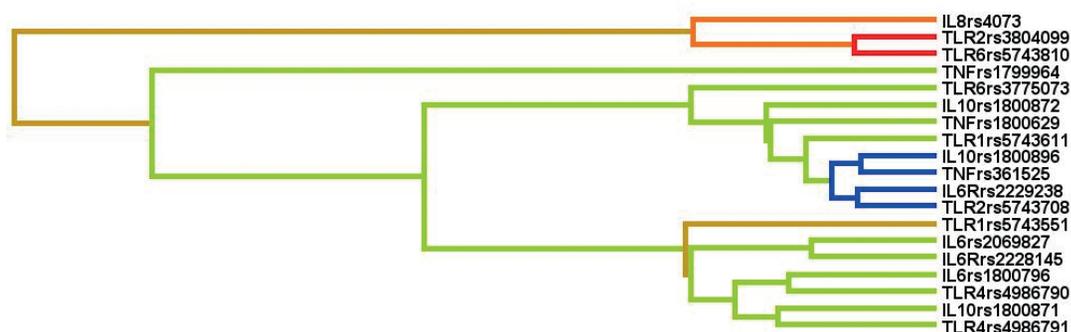


Рис. 1 Дендрограмма взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и TLR.

Примечание: направленность взаимодействий между генами-кандидатами и предрасположенностью к развитию спорадических ВПС отмечены цветами различного цвета: красный — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, синий/коричневый — аддитивное взаимодействие, оранжевый — умеренный синергизм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

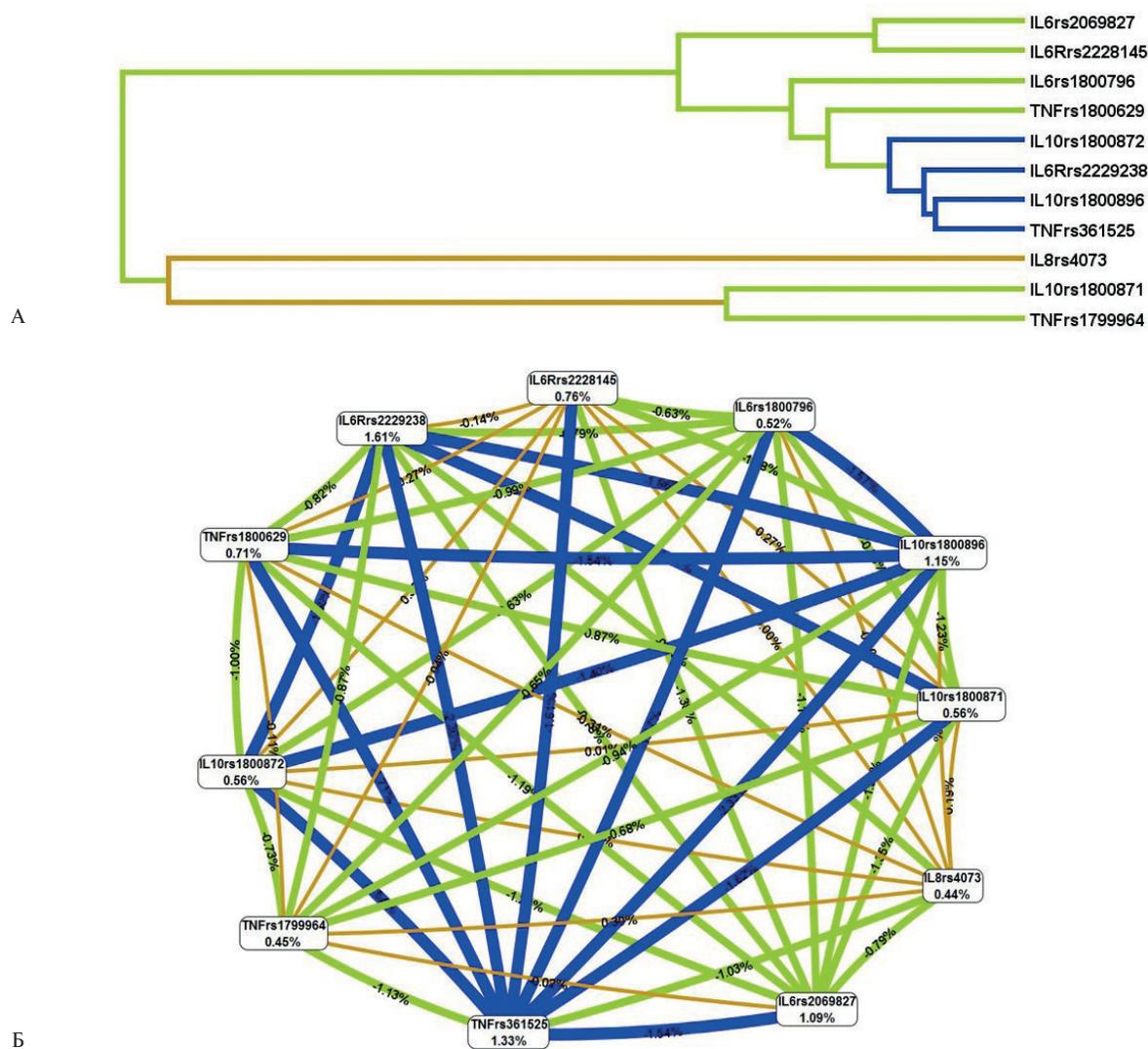


Рис. 2 Дендрограмма (А) и граф (Б) взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и их рецепторов при спорадических ВПС в целом.

Примечание: направленность взаимодействий между генами-кандидатами и предрасположенностью к развитию ВПС отмечены цветами различного цвета: зеленый — умеренный антагонизм, синий/коричневый — аддитивное взаимодействие. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

(rs1800629, rs361525, rs1799964) и четыре гена сигнальных TLR (*TLR*: *TLR1* (rs5743611, rs5743551), *TLR2* (rs5743708, rs3804099), *TLR4* (rs4986791, rs4986790), *TLR6* (rs3775073, rs5743810)). Для отбора полиморфизмов использовались базы данных dbSNP, SNPinfo, SNPnexus.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ SNPstats и MDR (<http://sourceforge.net/projects/mdr>).

Анализ соблюдения закона Харди-Вайнберга проводили при помощи программы SNPstats. Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) [9, 10]. MDR-анализ выполнен для всей основной группы спорадических ВПС (n=188), а также для отдельных нозологических групп: септальные спорадические — дефект межжелудочковой перегородки/дефект межпредсердной перегородки (ДМЖП/ДМПП) (n=98), пороки клапанов сердца (n=17) и по отдельным нозологиям, представлен-

ных в таблице 1. Контрольная группа для всех сравнений была представлена условно-здоровыми детьми (n=103). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [11].

Результаты

Распределение всех частот генотипов цитокинов и TLR в основной и контрольной группах соответствовало распределению Харди-Вайнберга.

При помощи метода MDR проведена оценка SNP*SNP взаимодействия полиморфных вариантов генов цитокинов и *TLR* со спорадическими ВПС в целом (без разделения на группы). Характер межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия) представлен на рисунке 1.

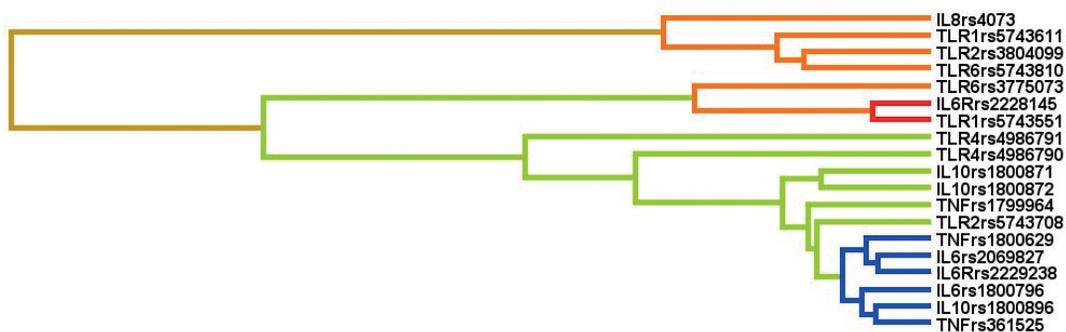
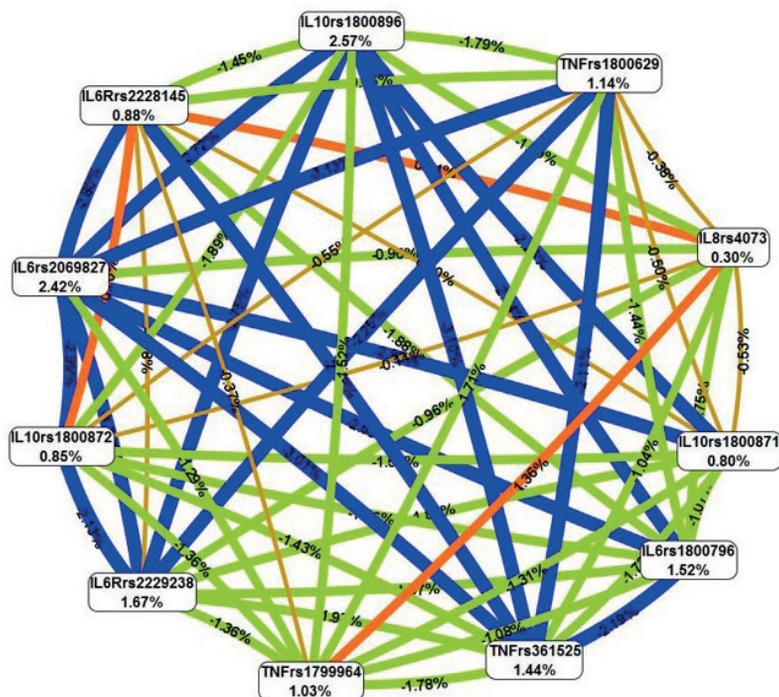


Рис. 3 Дендрограмма взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и TPR при септальных (ДМЖП/ДМПП) ВПС. Примечание: направленность взаимодействий между генами-кандидатами и предрасположенностью к развитию ВПС отмечены цветами различного цвета: красный — выраженный антагонизм, зеленый — умеренный антагонизм, синий/коричневый — аддитивное взаимодействие, оранжевый — умеренный синергизм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.



А



Б

Рис. 4 Дендрограмма (А) и граф (Б) взаимодействий полиморфных локусов генов цитокинов и их рецепторов при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП).

Примечание: направленность взаимодействий между генами-кандидатами и предрасположенностью к развитию ВПС отмечены цветами различного цвета: зеленый — умеренный антагонизм, синий/коричневый — аддитивное взаимодействие, оранжевый — умеренный синергизм. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Умеренный синергизм имел место между полиморфным вариантом гена *IL8* (rs4073) с одной стороны, и полиморфизмами *TLR2* (rs3804099) и *TLR6* (rs5743810), с другой (рисунок 1), причем сами по себе взаимодействия *TLR2* (rs3804099) с *TLR6* (rs5743810) носили выраженный антагонистический характер.

Проведенный анализ показал доминирование антагонистических взаимодействий как отдельно между генами семейств цитокинов и TLR, так и между этими группами (TLR-цитокينات). Наиболее значимым первичным антагонизмом обладали: *IL10* (rs1800871) с *TLR4* (rs4986791); *IL6* (rs1800796) с *TLR4* (rs4986790); *IL6* (rs2069827) с *IL6R* (rs2228145). Все эти три кластера также находились между собой в умеренном антагонизме.

Для более детального понимания вклада межгенных взаимодействий в формирование спорадических ВПС проведена оценка ассоциаций отдельно для цитокинов и их рецепторов и *TLR*. Получены значимые взаимосвязи с ВПС только для генов цитокинов и их рецепторов. Характер межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия), а также доля их вклада в общую энтропию спорадических ВПС представлены на рисунке 2. В результате проведенного анализа выявлено большое количество взаимодействий, однако наибольший долевым вклад в общую энтропию вносили варианты *TNFA* rs361525 (1,33%), *IL6R* rs2229238 (1,61%), *IL6* rs2069827 (1,09%), *IL10* rs1800896 (1,15%).

Анализ межгенных взаимодействий для отдельных нозологических форм ВПС, представленных в таблице 1, выявил значимые взаимосвязи генных взаимодействий только со спорадическими септальными ВПС (ДМЖП/ДМПП). Характер межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия), а также доля вклада в общую энтропию при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП), представлены на рисунке 3.

Умеренный первичный синергизм имел место между полиморфным вариантом гена *TLR2* (rs3804099) с *TLR6* (rs5743810). Этот кластер, в свою очередь, имел умеренный синергизм с *TLR1* (rs5743611) и далее — с *IL8* (rs4073). Четыре полиморфных варианта генов цитокинов и *TLR* образуют единый синергетический блок, совместно усиливая формирование спорадических септальных (ДМЖП/ДМПП) ВПС (рисунок 3).

Взаимодействия *TLR1* (rs5743551) с *IL6R* (rs2228145) носили выраженный первичный антагонистический характер. Умеренный первичный антагонизм при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП) выявлен для *IL10* (rs1800871) с *IL10* (rs1800872). Этот первичный кластер имел антагонизм с дополнительными кластерами *TNF* (rs1799964) и *TLR2* (rs5743708), а также третичные и четвертичные антагонистические связи с *TLR4* (rs4986790) и с *TLR4* (rs4986791), соответственно.

Детальное исследование с помощью метода MDR вклада межгенных взаимодействий в формирование спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП) показало наличие значимых взаимосвязей только для генов цитокинов и их рецепторов. Характер межгенных взаимодействий (синергизм, антагонизм и аддитивные взаимодействия), а также доля вклада в общую энтропию при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП), представлены на рисунке 4.

В результате анализа выявлено большое количество взаимодействий, однако наибольший долевым вклад в общую энтропию при септальных спорадических ВПС (ДМЖП/ДМПП) вносили полиморфные локусы *IL10* rs1800896 (2,57%), *IL6* rs2069827 (2,42%), *TNFA* rs361525 (1,44%), *IL6R* rs2229238 (1,67%), *TNFA* rs1800629 (1,14%), *TNFA* rs1799964 (1,03%) (рисунок 4).

Обсуждение

Гипотеза настоящего исследования состояла в том, что возникновение спорадических ВПС связано с конституциональной предрасположенностью к нарушениям регуляции процессов пролиферации и дифференцировки клеток, формирующих зачатки ССС у эмбриона. Высказано предположение, что важными молекулярными элементами регуляторных сетей являются цитокины и их рецепторы, а также TPR, как важные мембранные сигнальные системы. Плейотропность цитокинов и TPR реализуется, в т.ч. в эффектах регуляции деления и дифференцировки клеток и иницировании клеточной гибели. Особый путь, ассоциированный с провоспалительными цитокинами, представлен пироптозом — запрограммированной гибелью клетки за счет активации рецепторов апоптоза цитокиновыми лигандами [12]. Метод MDR позволил, преимущественно качественно, оценить вклад синергетических, антагонистических и аддитивных взаимодействий между генами цитокинов и TPR. Важные результаты получены для спорадических ВПС в целом и для спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП). Отсутствие значимых ассоциаций для отдельных нозологий и групп ВПС связано с ограничением размеров выборок и требует дальнейшего изучения.

Выявлено, что важным геном для синергетических взаимодействий, которые ассоциированы со спорадическими ВПС в целом и со спорадическими септальными ВПС (ДМЖП/ДМПП), является *IL8* (rs4073). Молекула IL (интерлейкин)-8 является основным хемокином для нейтрофильных лейкоцитов и лимфоцитов. Синергетическое влияние данного гена может быть связано с конституциональным повышением или понижением (гомозиготность по дикому или мутантному аллелю, соответственно) синтеза или нарушением функциональной активности этого цитокина [13, 14]. Для *IL8* rs4073 получено большое

количество ассоциаций с инфекционной, аутовоспалительной и аутоиммунной патологией [13].

Проведенное исследование также показало, что *IL8* (rs4073) связан синергизмом с кластером *TLR2* (rs3804099) и *TLR6* (rs5743810) как при спорадических ВПС в целом, так и при спорадических септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП). Различия между этими двумя группами ВПС заключаются в том, что в данном кластере гены взаимодействовали прямо противоположно: при спорадических ВПС с выраженным антагонизмом, а при септальных ВПС с умеренным синергизмом. Это указывает на значимость данных полиморфных вариантов в детерминировании ВПС. Достаточно большое количество исследований показало значимость полиморфного участка rs5743810 гена *TLR6* в формировании провоспалительных, инфекционных, онкологических заболеваний [15-17].

Показано, что *TLR6* образует гетеродимеры с *TLR2*, через которые воспринимаются сигналы от различных лигандов, в т.ч. от молекул регулирующих пролиферацию клеток. Формирование гетеродимеров активирует внутриклеточные каскады, передающие сигналы на ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-κB). В отношении эмбриобласта нет данных об особенностях экспрессии *TLR*. В то же время, исследования транскриптома эндометрия у женщин с повторяющимися репродуктивными потерями после экстракорпорального оплодотворения, показали доминирование регуляторных сетей с активацией *IL-6*, интерферона-γ, *IL-17A*, *IL-23A*, интерферонов-α и β, *IL-2*, *TLR4* и *TLR6*, а также ряда хемокинов и внутриклеточных мессенджеров (*STAT3*, *RAG1*) [18, 19].

Обнаружено, что именно в кластер, определяющий формирование ВПС, входит полиморфный вариант гена *TLR2* (rs3804099). Данный полиморфный участок кодирует синонимичную мутацию (Asn199=), при которой замена Цитозина на Тимин не приводит к изменению аминокислоты в 199 положении. Данный тип мутации может влиять на сплайсинг РНК, на ее стабильность, а также на фолдинг белковой молекулы. Соответственно, через данные эффекты может снижаться как экспрессия самого рецептора, так и его функциональная активность [20, 21].

Еще один значимый синергизм входил в кластер, ассоциированный со спорадическими септальными ВПС (ДМЖП/ДМПП). Это полиморфный участок гена *TLR1* (rs5743611), который детерминирует миссенс-мутацию (Arg80Thr). Как показано выше, сигнальные TPR эффективно функционируют как гетеродимеры, в частности *TLR2* с *TLR1* или *TLR6* с *TLR1*. Именно неэффективное образование данных структур может быть основой патогенеза заболеваний ССС, в т.ч. септальных ВПС [21, 22].

Для септальных ВПС (ДМЖП/ДМПП) получено отдельное ген-генное синергетическое вза-

имодействие (*IL8* rs4073 с *IL6R* rs2228145). Полиморфный участок гена *IL6R* rs2228145 детерминирует миссенс-мутацию (Asp358Ala), которая может изменять функциональную активность рецептора. Для данного полиморфного варианта показана ассоциация с патологической кальцификацией биологического протеза митрального клапана [23].

Для септальных ВПС получен большой антагонистический кластер, в который входят гены, кодирующие молекулы *IL-10*, фактора некроза опухоли-альфа (*TNF-α*), рецептора к *IL-6*, а также TPR (*TLR1*, *TLR2*, *TLR4*). *TLR2* rs5743708 является фактором риска формирования хронических инфекционных заболеваний, вызванных *Borrelia burgdorferi* и *Mycobacterium tuberculosis* [24]. Доказано, что мутантный *TLR2* не способен эффективно образовывать гетеродимеры с *TLR4* и активировать внутриклеточные каскады до NF-κB.

В первичный антагонистический кластер входят два полиморфных участка гена *IL10* (rs180871 и rs180872), которые находятся в промоторе и влияют на экспрессию самого гена. В то же время, указанные полиморфизмы имели незначительные ассоциации с атопическими заболеваниями у детей с нарушениями функционирования Т-регуляторных лимфоцитов и Т-хелперов 1 и 2 типов [25]. Молекула *IL-10* играет значительную роль в иммуносупрессии и в ограничении пролиферативной активности клеток [26]. Возможно, первичный антагонизм двух участков гена, определяющих экспрессию *IL10*, является проявлением конкуренции за ограничение пролиферативного потенциала. Это особо актуально в связи с тем, что в антагонистическом кластере находится и полиморфный участок гена *TNFA* rs1799964, который также детерминирует активацию гена. Повышенный синтез самой молекулы *TNF-α* дополнительно к ограничению пролиферации может запускать пироптоз [27].

Заключение

Таким образом, спорадические ВПС, в целом, и септальные ВПС (ДМЖП/ДМПП), в частности, формируются на схожих межгенных ассоциациях, которые детерминируют нарушение регуляции пролиферации и дифференцировки клеток, формирующих зачатки ССС у эмбриона.

Вероятно, одним из молекулярных механизмов формирования спорадических септальных ВПС может быть неэффективность внутриклеточных сигнальных путей до NF-κB из-за первичного дефицита мембранных гетеродимеров *TLR1/TLR6*, *TLR2/TLR6* и *TLR1/TLR2*, однако данное предположение требует проведения дополнительных исследований.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Morton SU, Quiat D, Seidman JG, et al. Genomic frontiers in congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(1):26-42. doi:10.1038/s41569-021-00587-4.
- Wang J, Luo XJ, Xin YF, et al. Novel GATA6 Mutations Associated with Congenital Ventricular Septal Defect or Tetralogy of Fallot. *DNA Cell Biol.* 2012;31(11):1610-7. doi:10.1089/dna.2012.1814.
- Li C, Li X, Pang S, et al. Novel and Functional DNA Sequence Variants within the GATA6 Gene Promoter in Ventricular Septal Defects. *Int J Mol Sci.* 2014;15(7):12677-87. doi:10.3390/ijms150712677.
- Byrne A, MacDonald J, Buckley S. Reading, language and memory skills: a comparative longitudinal study of children with Down syndrome and their mainstream peers. *Br J Educ Psychol.* 2002;72(4):513-29. doi:10.1348/00070990260377497.
- Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al. Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res.* 2013;112:707-20. doi:10.1161/CIRCRESAHA.112.300853.
- Chen L, Guan J, Wei Q, et al. Potential role of "omics" technique in prenatal diagnosis of congenital heart defects. *Clin Chim Acta.* 2018;482:185-90. doi:10.1016/j.cca.2018.04.011.
- Shabal'din AV, Shmulevich SA, Chistyakova GN, et al. Peculiarities of allogenic interactions in the short-term culture of lymphocytes of spouses who have children with congenital heart diseases or early reproductive losses. *Medical Immunology (Russia).* 2019;21(2):279-92. (In Russ.) Шабалдин А. В., Шмудевич С. А., Чистякова Г. Н. и др. Особенности аллогенных взаимодействий в краткосрочной культуре лимфоцитов супругов, имеющих детей с врожденными пороками сердца или ранние репродуктивные потери. *Медицинская иммунология.* 2019;21(2):279-92. doi:10.15789/1563-0625-2019-2-279-292.
- Zhang J, Yang J, Han D, et al. Dvl3 polymorphism interacts with life events and pro-inflammatory cytokines to influence major depressive disorder susceptibility. *Sci Rep.* 2018;8(1):14181. doi:10.1038/s41598-018-31530-2.
- Polonikov A, Kharchenko A, Bykanova M, et al. Polymorphisms of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 and risk of coronary heart disease in Russian population. *Gene.* 2017;627:451-9. doi:10.1016/j.gene.2017.07.004.
- Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(1):4-21. (In Russ.) Пономаренко И. В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(1):4-21. doi:10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1.
- Gola D, Mahachie John JM, van Steen K, et al. A roadmap to multifactor dimensionality reduction methods. *Brief Bioinform.* 2015;17(2):293-308. doi:10.1093/bib/bbv038.
- Chadha S, Behl T, Bungau S, et al. Mechanistic insights into the role of pyroptosis in rheumatoid arthritis. *Curr Res Transl Med.* 2020;68(4):151-8. doi:10.1016/j.retram.2020.07.003.
- Zhang S, Gao Y, Huang J. Interleukin-8 Gene -251 A/T (rs4073) Polymorphism and Coronary Artery Disease Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1645-55. doi:10.12659/MSM.913591.
- Hu D, Wang H, Huang X, et al. Investigation of association between IL-8 serum levels and IL8 polymorphisms in Chinese patients with sepsis. *Gene.* 2016;594(1):165-70. doi:10.1016/j.gene.2016.09.024.
- Wang H, Zhou S, Zhang J, et al. Correlations between TLR polymorphisms and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 49 case-control studies. *Immunol Res.* 2019;67(1):142-50. doi:10.1007/s12026-018-9061-0.
- Semlali A, Almutairi M, Rouabhia M, et al. Novel sequence variants in the TLR6 gene associated with advanced breast cancer risk in the Saudi Arabian population. *PLoS One.* 2018;13(11):e0203376. doi:10.1371/journal.pone.0203376.
- Kutikhin AG, Ponasenkov AV, Khutornaya MV, et al. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with atherosclerosis severity in a Russian population. *Meta Gene.* 2016;9:76-89. doi:10.1016/j.mgene.2016.04.001.
- Amjadi F, Zandieh Z, Mehdizadeh M, et al. The uterine immunological changes may be responsible for repeated implantation failure. *J Reproduct Immunol.* 2020;138:103080. doi:10.1016/j.jri.2020.103080.
- Shabal'din AV, Tsepokina AV, Shmulevich SA, et al. Genetic predictors of sporadic congenital heart defects in children. *Molecular medicine.* 2022;(1). (In Russ.) Шабалдин А. В., Цепочкина А. В., Шмудевич С. А. и др. Генетические предикторы спорадических врожденных пороков сердца у детей. *Молекулярная медицина.* 2022;(1). doi:10.29296/24999490-2022-01-09.
- Ilyas M, Afzal S, Alghamdi S, et al. Synonymous and non-synonymous polymorphisms in toll-like receptor 2 (TLR2) gene among complicated measles cases at a tertiary care hospital, Peshawar, Pakistan. *Saudi Medical J.* 2021;42(11):1229-36. doi:10.15537/smj.2021.42.11.20210515.
- Sharma S, Garg I, Ashraf MZ. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovascular diseases. *Vasc Pharmacol.* 2016;87:30-7. doi:10.1016/j.vph.2016.10.008.
- Richard K, Piepenbrink KH, Shirey KA, et al. A mouse model of human TLR4 D299G/T399I SNPs reveals mechanisms of altered LPS and pathogen responses. *J Exp Med.* 2021;218(2):e20200675. doi:10.1084/jem.20200675.
- Li L, Yu R, Cai T, et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106939. doi:10.1016/j.intimp.2020.106939.
- Bhatnager R, Jalthuria J, Sehrawat R, et al. Evaluating the association of TNF- α promoter haplotype with its serum levels and the risk of PCOS: A case control study. *Cytokine.* 2019;114:86-91. doi:10.1016/j.cyto.2018.11.004.
- Raedler D, Illi S, Pinto LA, et al. IL10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):789-96. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.008.
- Nakada TA, Takahashi W, Nakada E, et al. Genetic polymorphisms in sepsis and cardiovascular disease: do similar risk genes suggest similar drug targets? *Chest.* 2019;155(6):1260-71. doi:10.1016/j.chest.2019.01.003.
- Ponasenkov AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, et al. A Genomics-Based Model for Prediction of Severe Bioprosthetic Mitral Valve Calcification. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1385. doi:10.3390/ijms17091385.