

Т.Е. Бурцева, Т.И. Нелунова, В.Г. Часнык, С.А. Евсеева,
Я.А. Мунхалова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ВНЕШНЕСРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕН- НЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ

DOI 10.25789/YMJ.2018.61.22

УДК 616.12-007.2-053.1-053.2

В статье представлен обзор литературы об основных факторах риска развития врожденных пороков сердца у детей – генетических и внешнесредовых.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, дети, факторы риска, генетика, среда, загрязнители.

The article presents a literature review of main risk factors of the development of congenital heart defects in children - genetic and environmental ones.

Keywords: congenital heart disease, children, risk factors, genetics, environment, pollutants.

Генетические факторы риска развития врожденных пороков сердца у детей. К генетически обусловленным механизмам формирования врожденных аномалий у плода относятся нарушения созревания мужских и женских гамет, а также патология внутриутробного развития. Разнообразные мутации (хромосомные перестройки типа транслокаций, инверсий) повреждают конъюгации хромосом в мейозе и приводят к гибели созревающих половых клеток на стадии мейоза. Лица с хромосомными болезнями (болезнь Дауна, синдром Клайнфельтера) имеют выраженные нарушения сперматогенеза, связанные с поражением комплекса генов локуса AZF, локализованного в длинном плече «мужской» Y-хромосомы, мутациями в гене *CFTR* или гене андрогенного рецептора (*AR*) [6, 3].

Яйцеклетка женского организма является еще более чувствительной к различным экзо- и эндогенным факторам на протяжении нескольких десятилетий, что связано со сложностью и большой продолжительностью гормональной регуляции процессов оогенеза [1, 21]. Поэтому профилактика наследственно обусловленной врожденной патологии, в первую очередь, должна быть направлена на сохранение женского здоровья.

Формирование врожденных анома-

лий развития может быть обусловлено воздействием повреждающих факторов различной природы в периоды презембрионального развития (20 дней от момента зачатия), эмбрионального (вплоть до 12-й нед. беременности) и плодного развития [23]. Критическими периодами на этом этапе служат процессы имплантации и плацентации, когда происходит селекция поврежденных зародышей [1].

Аномалии развития плода, согласно результатам некоторых исследований, связаны с полиморфизмом генов фолатного обмена, так как мутантные гены могут обуславливать гипергомоцистеинемию, оказывающую эмбриотоксический эффект. Кроме того, дефицит метильных групп при этом способен изменять процессы пролиферации и дифференцировки клеток, затруднять расхождение хромосом в процессе оогенеза [25]. Исследование полиморфизма генов фолатного цикла (гены *MTHFR*, *MTRR*) в семьях, в которых наблюдалось рождение детей с врожденными пороками сердца (ВПС), показало существенное увеличение частоты носительства аллеля *MTHFR* 677T у женщин и аллеля *MTRR* 66G у мужчин. Авторы объясняют негативное влияние указанных аллелей на эмбриогенез патологическим изменением процессов деления и дифференцировки клеток плода при нарушении метилирования [12].

Подобные результаты были получены в другом исследовании связи полиморфизма *MTHFR* 677T и риска развития ВПС. Относительный риск при фетальном анализе составил 1,26 без четких доказательств гетерогенности и 1,52 при анализе матерей с существенной гетерогенностью результатов [18].

В генезе развития врожденных пороков сердца большое значение име-

ет состояние соединительной ткани в процессе онтогенеза, поскольку именно она участвует в построении каркаса сердца. Влияние различных повреждающих факторов, а также генетическая обусловленность могут привести к дисплазии соединительной ткани и нарушению формирования сердца. В структуре ВПС, связанных с дисплазией соединительной ткани, преобладают атипично расположенные хорды левого желудочка, пролапс митрального и трикуспидального клапанов, аневризма межпредсердной перегородки [11].

Наследственный генез врожденных аномалий развития подтверждается тем фактом, что риск развития ВПС значительно возрастает при близнецовых монохорионических беременностях [20] и близкородственных браках [27].

Генетические и эпидемиологические исследования в последние десятилетия внесли свой вклад в выяснение связи распространенности многих заболеваний с этнической принадлежностью популяции. При изучении наследственно-обусловленных заболеваний выявлено, что различия в показателях заболеваемости, клинической картины и исходов заболевания связаны с частотой аллелей генов, отвечающих за развитие болезни, в этнических группах [24]. Установлено, что мутации аллелей, выявляемые с частотой меньше 2%, являются, как правило, специфичными для отдельных этнических групп. Для населения этнических групп РФ также характерны значительные различия адаптационных реакций, физиологических и морфологических показателей [4, 13]. В современных условиях в силу межнациональных браков наблюдается внедрение европеоидного компонента в генофонд этнических групп северных народов, что может изменять функцио-

БУРЦЕВА Татьяна Егоровна – д.м.н., проф., зав. лаб. ЯНЦ КМП, bourtsevat@yandex.ru; **НЕЛУНОВА Туяра Ивановна** – врач кардиолог ПЦ РБ№1-НЦМ, аспирант СПбГПМУ, nelunova-ti@mail.ru; **ЧАСНЫК Вячеслав Григорьевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой СПбГПМУ, chasnuk@gmail.com; **ЕВСЕЕВА Сардана Анатольевна** – м.н.с. ЯНЦ КМП, sarda79@mail.ru; **МУНХАЛОВА Яна Афанасьевна** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой МИ СВФУ им. М.К. Аммосова, tokmacheva@mail.ru.

нирование физиологических систем и предрасположенность к различным классам заболеваний [17, 9].

Внешнесредовые факторы риска развития врожденных пороков сердца у детей. Развитие хозяйственной деятельности во всем мире в настоящее время привело к масштабному загрязнению окружающей среды отходами производства. Токсические вещества по экологической цепочке попадают в организм человека, оказывая различные неблагоприятные эффекты, в том числе тератогенный. Наиболее уязвимыми для их воздействия являются организмы беременных женщин и детей. Вопрос о влиянии токсических веществ окружающей среды и других антропогенных факторов риска на сердечно-сосудистую систему эмбриона и плода до сих пор остается не до конца изученным, что связано с трудностями установления порогового воздействия и дозовой зависимости формирования ВПС [22].

Наиболее выраженный тератогенный эффект в отношении кардиоваскулярной системы установлен для ионизирующей радиации. В основе наследственных нарушений у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, лежат хромосомные, геномные и доминантные генные мутации как в соматических, так и в половых клетках. Мутационные изменения в соматических клетках вызывают дестабилизацию генома, снижение функциональных и репаративных возможностей ДНК, иммунологической резистентности организма. Формирование пороков развития вызвано генетическими изменениями в половых клетках. Так, исследования, проведенные на выборках, включающих потомков первого поколения ликвидаторов Чернобыльской аварии, показали высокую распространенность среди них врожденных аномалий и пороков развития – в 2,5 раза выше, чем в российской популяции в целом. Среди населения, проживающего на радиационно-загрязненных территориях, этот показатель превышал общероссийский в 2,8 раза. У 46,1% детей ликвидаторов аварии с выявленными хромосомными aberrациями были установлены аномалии развития, включая ВПС [8].

Промышленные выбросы в атмосферный воздух вследствие работы промышленных предприятий химической и нефтехимической отраслей также отражаются на увеличении показателей распространенности ВПС среди населения, проживающего на загрязненных территориях. Так, в исследо-

вании, проведенном в промышленных районах Республики Татарстан, установлена прямая корреляционная связь между ростом заболеваемости ВПС и суммарным выбросом токсических веществ промышленного характера, описанная уравнением регрессии: $VPC = 0,469 + 0,003 \times CB$ [14].

Влияние токсических промышленных выбросов в патогенезе развития ВПС можно объяснить мутагенезом половых клеток родителей или соматических клеток их потомков, расстройством митотических процессов, повреждением энергетических процессов и клеточных мембран в организме плода, что в итоге приводит к нарушениям развития сердца на различных этапах формирования органа [10].

В Республике Саха (Якутия) в последние годы отмечен рост антропогенного загрязнения атмосферного воздуха твердыми, жидкими и газообразными продуктами промышленного производства, в структуре которых преобладают твердые вещества, оксид углерода, оксид азота, диоксид серы и углеводороды. В промышленно развитых регионах республики установлен статистически значимый прирост показателей заболеваемости врожденными аномалиями, деформациями и хромосомными нарушениями, в том числе ВПС [2]. Эти данные соответствуют результатам исследования, проведенного в г. Белгороде. Наиболее высокая частота распространенности ВПС наблюдалась в неблагополучных по экологическому состоянию воздушного бассейна районах с высоким содержанием поллютантов, таких как двуокись азота, неорганическая пыль, окись углерода, с нагрузкой в пересчете на одного новорожденного 12,0 т в год [5].

В регионах развитого сельскохозяйственного производства Ставропольского края РФ наблюдается загрязнение земель медью, кадмием, никелем, пестицидами, а также высокое содержание нитритов и нитратов в питьевой воде. При этом результаты медико-гигиенического мониторинга свидетельствуют о неуклонном повышении показателей распространенности врожденных пороков развития у новорожденных и детей, треть из которых приходится на ВПС [7].

Китайскими исследователями установлена прямая связь между экспозицией беременных женщин озоном и углекислым газом в первый триместр беременности и развитием дефектов межжелудочковой перегородки и тетрадой Фалло у новорожденных [26].

Данные двенадцати эпидемиологи-

ческих исследований свидетельствуют о том, что риск развития ВПС у новорожденных увеличивается в 5-6 раз при воздействии промышленного растворителя трихлорэтилена на организм матери во время беременности [19]. Риск врожденных пороков сердца повышался также при профессиональном воздействии никеля на организм отцов ($OR=1,28$) [15].

Исследование этиологической связи между влиянием антропогенных и профессиональных факторов на организм родителей и развитием врожденных аномалий системы кровообращения у их потомков имеет значение не только для изучения патогенетических особенностей тератогенеза, но и для разработки и внедрения профилактических программ на экологически неблагоприятных территориях.

Таким образом, на основании литературных данных можно заключить, что генетические и внешнесредовые факторы риска развития ВПС являются одними из основных, имеют большое значение при оценке и прогнозировании причин, оказывающих негативное влияние на репродуктивное здоровье населения и повышающих риск развития врожденных пороков сердца у детей.

Литература

1. Айламазян Э.К. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 415 с.
2. Ajjamazjan E.K. Prenatal diagnosis of hereditary and congenital structural disease / E.K. Ajjamazjan, V.S. Baranov. – M.: Medpress-inform, 2005. – 415 p.
3. Астафьев В.А. Загрязнение атмосферного воздуха и заболеваемость населения республики Саха (Якутия) / В.А. Астафьев, О.А. Ушкарева, Н.П. Семенова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – Т. 94, №6. – С. 92-96.
4. Astafiev V.A. Air pollution and morbidity of the population of the Republic of Sakha (Yakutia) / V.A. Astafiev, O.A. Ushkareva, N.P. Semenova // The Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS. – 2013. – V. 94, № 6, P. 92-96.
5. Баранов А.А. О резервах снижения смертности детского населения / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, А.Г. Ильин // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 5-7.
6. Baranov A.A. The reserves of the reduction of mortality of children population / A.A. Baranov, V.Y. Albitskiy, A.G. Il'in // Issues of modern pediatrics. – 2006. – Vol. 5, №5. – P. 5-7.
7. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере / Е.Р. Бойко. – Екатеринбург: УрО РАН, 2005. – 210 с.
8. Boiko E.R. Physiological and biochemical basis of human life in the North / E.R. Boiko. – Ekaterinburg: UrO RAS, 2005. – 210 p.
9. Верзилина И.Н. Распространенность и структура врожденных аномалий развития у новорожденных детей г. Белгорода / И.Н. Вер-

зилина, Н.М. Агарков, М.И. Чурносков // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, №2. – С. 151-154.

Verzilina I.N. The incidence and structure of congenital malformations in newborns of Belgorod / I.N. Verzilina, N.M. Agarkov, M.I. Churnosov // Pediatrics. – 2009. – V. 87, №2. – P. 151-154.

6. Гинтер Е.К. Медицинская генетика / Е.К. Гинтер. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.

Ginter E.K. Medical genetics / E.K. Ginter. – M.: Medicine, 2003. – 448 p.

7. Дементьева Д.М. Проблема врожденных пороков развития у детей в регионе с неоднозначной экологической ситуацией / Д.М. Дементьева, С.М. Безроднова // Гигиена и санитария. – 2013, №1. – С. 61-64.

Dementieva D.M. Problem of congenital malformations in children in the region with an ambiguous ecological situation / D.M. Dementieva, S.M. Bezrodnova // Hygiene and sanitation. – 2013, №1. – P. 61-64.

8. Ибрагимова А.И. Клинические данные о генотоксическом действии ионизирующей радиации / А.И. Ибрагимова // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 2003, № 6. – С. 51-55.

Ibragimova A.I. Clinical data on genotoxic effects of ionizing radiation / A.I. Ibragimova // Russian vestn. perinat. and pediatrics. – 2003, №6. – P. 51-55.

9. Кривова Н.А. Антиоксидантная активность плазмы крови у аборигенов низкогогорья и среднегорья Южного Алтая / Н.А. Кривова, Е.А. Чанчаева // Физиология человека. – 2011. – № 2. – С. 60–65.

Krivova N.A. Antioxidant activity of blood plasma, aborigines of the lowlands and Midlands of southern Altai / N.A. Krivova, A.E. Chanchaeva // Human Physiology. – 2011, № 2. – P. 60-65.

10. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2004. – 720 с.

Kutsenko S.A. Basics of toxicology / S. A. Kutsenko // SPb.: OOO Publishing house «Foliant», 2004. – 720 p.

11. Меньшикова Л.И. Дисплазия соединительной ткани сердца в генезе кардиоваскулярной патологии у детей / Л.И. Меньшикова, О.В. Сурова, В.И. Макарова // Вестник аритмологии. – 2000. – №19. – С. 54-56.

Menshikova L.I. Connective tissue dysplasia of heart in the genesis of cardiovascular disease in children / L.I. Menshikova, O.V. Surova, V.I. Makarov // Bulletin of arrhythmology. – 2000, №19. – P. 54-56.

12. Полиморфизм генов фолатного цикла в семьях с привычным невынашиванием

беременности, пороками развития плода и анэмбрионией / И.Н. Фетисова, Л.П. Перетятко, Ж.А. Дюжев [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2009. – № 6. – С. 11-18.

Polymorphism of genes of folate cycle in families with recurrent pregnancy loss, fetal malformations and anembryonic / I.N. Fetisov, L.P. Peretiakko, J.A. Dyuzhev [et al.] // Bulletin of RPFU, series Medicine, 2009, № 6. – P. 11-18.

13. Про- и антиоксидантный статус у подростков-тофов и европеоидов // Известия Самарского НЦ РАН / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, В.В. Долгих [и др.] – 2010. – Т. 12, № 1-7. – С. 1687–1691.

Pro- and antioxidant status in adolescents-Tofs and Caucasians // Proceedings of the Samara scientific center RAS / L.I. Kolesnikova, M.A. Darenkaya, V.V. Dolgikh [et al.]. – 2010. – Vol. 12, No. 1-7. – P. 1687-1691.

14. Региональная заболеваемость врожденными пороками сердца в связи с загрязнением атмосферного воздуха промышленными выбросами / К.И. Насырова, Л.М. Миролюбов, Ю.Б. Калиничева [и др.] // Практическая медицина. – 2008. – Т.28, №4. – С. 72-74.

Regional incidence of congenital heart diseases in connection with pollution of atmospheric air of industrial emissions / K.I. Nasyrova, L.M. Mirolubov, Y.B. Kalinicheva [et al.] // Practical medicine. – 2008. – V. 28, №4. – P.72-74.

15. Роль производственных факторов риска в формировании репродуктивных эффектов у работников никелевых предприятий крайнего севера / А.Н. Никанов, Л.В. Талыкова, И.И. Рочева [и др.] // Экология человека. – 2009, №6. – С. 44-46.

The role of occupational risk factors in formation of reproductive effects in workers of Nickel enterprises in the Far North / A.N. Nikanov, L.V. Talykova, I.I. Rocheva [et al.] // Human ecology. – 2009, №6. – P. 44-46.

16. Сипягина А.Е. Особенности формирования врожденных пороков развития у детей из семей ликвидаторов радиационной аварии / А.Е. Сипягина // Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 2005, № 2. – С. 53-56.

Sipyagina A.E. Peculiarities of formation of congenital malformations in children from families of liquidators of radiation accidents / A.E. Sipyagina // Russian vestn. perinat. and pediatrics. – 2005, № 2. – P. 53-56.

17. Фефелова В.В. Вопросы происхождения монголоидов Сибири и влияние отдаленных последствий аутбридинга на предрасположенность этих популяций к заболеваниям / В.В.

Фефелова // The Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of the Medical Sciences: Thesis of the 13th international congress on circumpolar health. – Novosibirsk, 2006. – P.88–89.

17. Fefelova V.V. Questions of the origin of the Mongoloids of Siberia and the influence of long-term effects of outbreeding the propensity of these populations to diseases / V.V. Fefelova // The Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of the Medical Sciences: Thesis of the 13th international congress on circumpolar health. – Novosibirsk, 2006. – P. 88-89.

18. Association between MTHFR C677T polymorphism and congenital heart disease. A family-based meta-analysis / Z. Li, Y. Jun, R. Zhong-Bao [et al.] // Herz. – 2015. – Vol. 40. – Suppl 2. – P. 160-167.

19. Bukowski J. Critical review of the epidemiologic literature regarding the association between congenital heart defects and exposure to trichloroethylene / J. Bukowski // Crit Rev Toxicol. – 2014. – Vol.44, №7. – P.581-589.

20. Campbell K.H. Congenital heart defects in twin gestations / K. Campbell, J. Copel, M. Ozan Bahtiyar // Minerva Ginecol. – 2009. – Vol. 61, №3. – P.239-244.

21. Golubovsky M. D. Oocytes physically and genetically link three generations: genetic / demographic implications / M.D. Golubovsky, K. Manton // Environment and perinatal medicine. – SPb., 2003. – P. 354–356.

22. Human exposure to environmental contaminants and congenital anomalies: a critical review / W.G. Foster, J.A. Evans, J. Little [et al.] // Crit Rev Toxicol. – 2016, №11. – P.1-26.

23. Impact of prenatal risk factors on congenital heart disease in the current era / A. Fung, C. Manlihot, S. Naik [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2013. – Vol.31, №2: e000064.

24. Kaufman J.S. Considerations for use of racial / ethnic classification in etiologic research / J.S. Kaufman, R.S. Cooper // Am. J. Epidemiol. – 2001. – Vol. 154. – P. 291–298.

25. Martinelli M. C677T variant form at the MTHFR gene and CL / P: a risk factor for mothers? / M. Martinelli, L. Scapoli, F. Pezzetti // Am. J. Med. Genet. – 2001. – Vol.98. – P.357-360.

26. Ozone and Other Air Pollutants and the Risk of Congenital Heart Defects / B. Zhang, J. Zhao, R. Yang [et al.] // Sci Rep. – 2016, №6. – P.348-352.

27. Shieh J.T. Consanguinity and the risk of congenital heart disease / J.T. Shieh, A.H. Bittles, L. Hudgins // Am J Med Genet A. – 2012. – Vol.158A(5). – P.1236-1241.

А.В. Ларинская, А.В. Юркевич, И.Д. Ушницкий, Т.Е. Круглов СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ ЭНДОГЕРМЕТИКОВ

За последнее десятилетие было предложено большое количество новых материалов для корневых каналов. Обзор литературы охватывает попытки создания новых герметиков, новые техники их применения, которые будут оказывать позитивное действие к проведению более предсказуемого и надежного лечения осложнений кариеса, расширяя спектр клинических показаний к сохранению зубов.

Ключевые слова: осложнения кариеса зубов, эндодонтия, пломбировочные материалы, obturation корневых каналов, бактерицидное действие, биосовместимость.

For the last decade a large amount of new materials for root channels was offered. There are still attempts of creation of new germetics, new technologies are being developed, which will have positive effect to more predictable and reliable treatment of caries complications, promoting teeth conservation.

Keywords: complications of caries, endodontics, sealing materials, obturation of root channels, bactericidal action, biocompatibility.

ДВГМУ: **ЮРКЕВИЧ Александр Владимирович** – д.м.н., декан стоматологич. фак., зав. кафедрой, dokdent@mail.ru, **ЛАРИНСКАЯ Анна Викторовна** – аспирант, nura.lar@mail.ru, **КРУГЛОВ Тарас Евгеньевич** – клинический ординатор, krooglik95@yandex.ru; **УШНИЦКИЙ Иннокентий Дмитриевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой Медицинского СВФУ им. М.К. Аммосова, incadim@mail.ru.

DOI 10.25789/YMJ.2018.61.23

УДК 616.314.163-08