

УДК: 612.17:575.224

Дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок: вклад транскрипционного фактора GATA6 и сигнальной молекулы NOTCH1

Цепочкина А.В., Понасенко А.В., Деева Н.С., Шабалдин А.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».
650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Актуальность: Поиск биологических маркёров, вовлеченных в патогенез врожденных пороков сердца (ВПС), остается актуальным вопросом современной медицины и биологии. Врожденные пороки – мультифакторное заболевание, причинами развития которого является взаимовлияющее действие эндогенных и экзогенных факторов. В настоящее время показана роль генов семейства GATA и NOTCH1 в формировании предрасположенности к развитию врожденных пороков сердца.

Материалы и методы: Группу исследования составили 58 детей с диагнозом дефекта межжелудочковой и межпредсердной перегородок, в контрольную группу включены 103 ребенка без данной патологии. Генотипирование проводили полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов.

Результаты: Исследование встречаемости генотипов генов GATA6 и NOTCH1 в исследуемой и контрольной группах не показало статистически значимых различий. Однако, анализ межгенных взаимодействий при помощи программы MDR 3.0.2. позволил выделить ряд протективных и рискованных генотипов.

Заключение: Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов, полученные в ходе анализа межгенных связей сочетания генотипов могут быть связаны с предрасположенностью к развитию ВПС.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца; транскрипционные факторы; сигнальный путь; GATA6; NOTCH1.

Для цитирования: Цепочкина А.В., Понасенко А.В., Деева Н.С., Шабалдин А.В. Дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок: вклад транскрипционного фактора GATA6 и сигнальной молекулы NOTCH1. Патогенез. 2020; 18(2): 64-70.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.64-70

Для корреспонденции: Цепочкина Анна Викторовна, e-mail: seroav1991@gmail.com

Финансирование. 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».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 06.12.2019

Defects in the interventricular and atrial septa: the contribution of the transcription factor GATA6 and the signal molecule NOTCH1

Tsepokina A.V., Ponasenko A.V., Deeva N.S., Shabaldin A.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo 650002, Russian Federation

Background: The search for biological markers involved in the congenital heart diseases pathogenesis remains a topical problem in modern medicine and biology. Congenital heart diseases are a multifactorial disease caused by the mutually affecting effects of endogenous and exogenous factors. Currently, the role of GATA and NOTCH1 gene family in the predisposition to development of congenital heart diseases is shown.

Materials and methods: 58 children with a diagnosis of congenital heart diseases (defects in the interventricular and atrial septa) and 103 children without this pathology were included in the study and the control groups, respectively. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction using TaqMan probes

Results: A study of the frequencies of the genotypes in the GATA6 and NOTCH1 genes in the study and control groups showed no statistically significant differences. At the same time, the analysis of gene-gene interactions using MDR 3.0.2 software allows to determine a number of protective and risk genotypes.

Conclusion: Despite the absence of significant differences in the frequency of genotypes, combinations of genotypes obtained during the analysis of gene-gene interactions may be associated with a predisposition to the development of congenital heart diseases.

Keywords: congenital heart diseases; transcription factors; signaling pathway; GATA6; NOTCH1.

For citation: Tsepokina A.V., Ponasenko A.V., Deeva N.S., Shabaldin A.V. [Defects in the interventricular and atrial septa: the contribution of the transcription factor GATA6 and the signal molecule NOTCH1]. *Pathogenesis [Pathogenesis]*. 2020; 18(2): 64-70. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.02.64-70

For correspondence: Tsepokina Anna Viktorovna, e-mail: cepov1991@gmail.com

Funding. This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2015-0011 "Pathogenetic basis for the development of cardiovascular implants from biocompatible materials using patient-oriented approach, mathematical modeling, tissue engineering, and genomic predictors".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 06.12.2019

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) – структурные аномалии сердца и магистральных сосудов, развивающиеся в течение эмбриогенеза. Большинство фенотипов врожденных пороков сердца требуют клинического и хирургического вмешательства в течение первого года жизни. Сложность и неоднородность ВПС связывают с многофакторной этиологией, возникающей в результате комплексного взаимодействия множества генов и факторов окружающей среды [1, 2]. На сегодняшний день принято выделять ВПС, сочетанные с хромосомными аномалиями, семейные ВПС, а также отдельную группу, которую составляют ВПС, развивающиеся *de novo*. Наибольший интерес вызывает последняя группа врожденных пороков в виду сложности их этиопатогенеза, и, как следствие, трудности определения генетической составляющей в развитии патологии из-за вовлеченности большого числа генов в органогенез [3].

Как известно, кардиогенез начинается со 2-й недели интранатального периода, который строго контролируется генной сетью, включающей факторы транскрипции, сигнальные пути, микроРНК, эпигенетические факторы [4]. Морфогенез и органогенез регулируется специфическими транскрипционными факторами, способными запускать экспрессию определенной группы генов, необходимых в определенный момент развития эмбриона [5].

Факторы транскрипции играют важную роль на всем протяжении развития сердца, начиная от дифференцировки клеток и заканчивая формированием камер. К основным транскрипционным факторам, активно участвующих в морфогенезе сердца, относят NKX, TBX5, HAND2 и GATA [6].

Семейство транскрипционных факторов GATA состоит из 2 подсемейств GATA1/2/3 и GATA5/6. В большинстве тканей экспрессируется GATA4, GATA5 и GATA6. Показано, что сниженный уровень экспрессии GATA4 может приводить к нарушениям морфогенеза сердца и, как следствие, к развитию пороков [7]. На моделях экспериментальных животных неоднократно подтверждено участие факторов семейства GATA в развитии ВПС [8].

Наряду с транскрипционными факторами, особое значение в эмбриогенезе имеют сигнальные пути NOTCH, роль которых в эмбриогенезе описана еще в 30-е годы 20 века. Показано, что мутации в генах, кодирующих компоненты данного сигнального пути, приводит к развитию заболеваний почек, печени, глаз,

скелетной мускулатуры, а также сердечно-сосудистой системы [9]. Кроме того, в ряде исследований установлена взаимосвязь с процессами регенерации, ангиогенеза и трансформации фибробластов в миофибробласты [10]. В настоящее время найдены мутации в гене *NOTCH1*, ассоциированные с развитием ВПС.

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей распределения генотипов генов *GATA6* и *NOTCH1* у детей, имеющих дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша». Набор группы исследования проводился в период с 2016 по 2018 гг. включительно.

Проведенное исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (№ 16 от 29.09.2016 г). Все родители, чьи дети принимали участие в эксперименте, подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу исследования: наличие установленного диагноза ВПС, возраст детей от 1 месяца до 18 лет, отсутствие сопутствующих патологий, включая генетические. Критерии исключения: наличие ВПС в сочетании с другими патологиями, включая генетические, возраст более 18 лет, а также отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие установленного диагноза ВПС и других сердечно-сосудистых патологий, острых воспалительных и инфекционных заболеваний, обострения хронических патологий, возраст не более 18 лет.

Включение в группу исследования проводилось после подтверждения диагноза ВПС с использованием ЭКГ и ЭхоКГ на основании данных медицинской документации. В исследование включены 58 детей (34 девочки и 24 мальчика) с подтвержденным дефектом межжелудочковой и межпредсердной перегородок от 4,5 до 6 лет (медиана возраста составила 5 лет). В группу сравнения включено 103 условно здоровых ребенка возрастом от 4 до 8 лет (медиана возраста составила 5 лет).

У всех участников исследования проводился забор крови на дооперационном этапе из локтевой вены

в пробирку, содержащую этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА, Becton Dickinson Vacutainer, США). Далее кровь аликвотировали по 700 мкл в пробирки 1,5 мл типа «Эппендорф» (Axygen, США) с плотно закрывающимися крышками. Все образцы биологического материала маркировали соответствующим образом и хранили при -80°C до начала проведения исследования.

Выделение геномной ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор однонуклеотидных полиморфных сайтов был обусловлен следующими критериями: локализация в генах *GATA6* и *NOTCH1*, распространенность минорного аллеля полиморфного сайта в популяции по данным HarMap более 5%, предполагаемые или доказанные последствия на молекулярном уровне и полное или почти полное отсутствие исследований, оценивающих роль того или иного SNP в предрасположенности к развитию ВПС. Всего отобрано 2 полиморфных варианта генов *GATA6* и *NOTCH1*. Генотипирование осуществляли с помощью метода реал-тайм ПЦР с использованием TaqMan зондов (Thermo Fisher Scientific, США) по 2 выбранным локусам: *GATA6* (rs10454095) и *NOTCH1* (rs13290979) на детектирующем амплификаторе ViiA™ 7 RealTime PCR System (LifeTechnologies, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи следующих программ: для оценки количественных показателей использовали GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, США), для проверки соответствия наблюдаемых частот генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга и для поиска ассоциаций однонуклеотидных вариантов и вычисления отношения шансов и доверительного интервала – SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>). Проверка выборки на нормальность распределения проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Анализ межгенных взаимодействий осуществляли при помощи метода сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR). Количественные показатели представлены в виде медианы и процентилей 25 и 75, так

как распределение не соответствовало нормальному. Ассоциацию генетических вариантов с наличием ВПС оценивали путем вычисления отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Достоверность полученных данных оценивалась посредством повторного генотипирования 10% образцов из общей выборки. Воспроизводимость результатов составила 100%.

Результаты исследования

Распределение частот аллелей и генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов *GATA* и *NOTCH 1* в исследуемых группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Проведен сравнительный анализ встречаемости генотипов *GATA6* и *NOTCH 1* в группе детей, имеющих ДМЖП и ДМПП, и в группе условно-здоровых детей. Данный анализ не показал статистически значимых различий (табл. 1).

Исходя из гипотезы о том, что генетическая восприимчивость к развитию заболеваний связана с сетью генов, каждый из которых вносит свой вклад в общий риск развития патологии, провели анализ межгенных связей при помощи программы MDR 3.2.0. Данная программа позволяет проводить одновременный анализ сразу нескольких полиморфных вариантов, выбирая только те комбинации, которые будут иметь наибольшую патогенетическую значимость для развития патологии.

В результате установлена оптимальная двухлокусная модель межгенного взаимодействия, которая характеризуется высокой чувствительностью и воспроизводимостью (табл. 2). Графическое изображение полученной модели представлено на рис. 1.

Анализ межгенных взаимодействий позволил выделить ряд протективных и рискованных сочетаний генотипов, связанных с предрасположенностью к развитию дефектов перегородок и силу взаимодействия (доля вклада в энтропию) (рис. 2).

Таблица. 1

Сравнительный анализ частоты встречаемости генотипов *GATA6* и *NOTCH 1*

Генотипы	Дети с ДМЖП и ДМПП	Условно-здоровые дети	χ^2	p	ОШ знач.	Дети с ДМЖП и ДМПП
	$n = 58$	$n = 103$				$n = 58$
<i>NOTCH 1 rs13290979</i>						
A/A	34,48	30,10	0,23	0,25	0,661	0,352 – 1,264
A/G	34,48	49,51			0,894	0,461 – 1,762
G/G	17,24	18,45			1,185	0,364 – 4,712
<i>GATA 6 rs10454095</i>						
C/C	43,10	53,40	0,88	0,34	1,630	0,824 – 3,104
C/T	36,21	38,83			0,991	0,534 – 1,836
T/T	6,90	5,83			1,053	0,457 – 2,505

Обсуждение результатов

ВПС – группа заболеваний, сочетающих в себе разные причины возникновения, начиная от здоровья матери и заканчивая генетической предрасположенностью. В настоящее время актуальным является поиск биомаркёров, вовлеченных в патогенез данной врожденной аномалии. К вероятным механизмам развития ВПС можно отнести мутации в генах, кодирующих транскрипционные факторы, а также компоненты сигнальных путей, имеющих большое значение в морфогенезе сердца.

В проведенном исследовании оценивались два полиморфных варианта генов *GATA6*, который относится к семейству транскрипционных факторов *GATA*, и *NOTCH1*, являющийся компонентом сигнального пути *NOTCH*.

Ген *GATA6* локализован на 18 хромосоме, как у мышей, так и у людей. Высокий уровень экспрессии данного гена наблюдается в миокарде, эндокарде, нервном гребне и в гладкомышечных клетках. *GATA6* играет первостепенную роль в росте популяции клеток, необходимых для развития внезародышевых тканей в бластоцисте [11].



Рис. 1. Граф межгенных взаимодействий *GATA6* и *NOTCH1*. Характер взаимодействия между *GATA6* и *NOTCH1* при формировании фенотипа характеризуется красным цветом – выраженный синергизм.

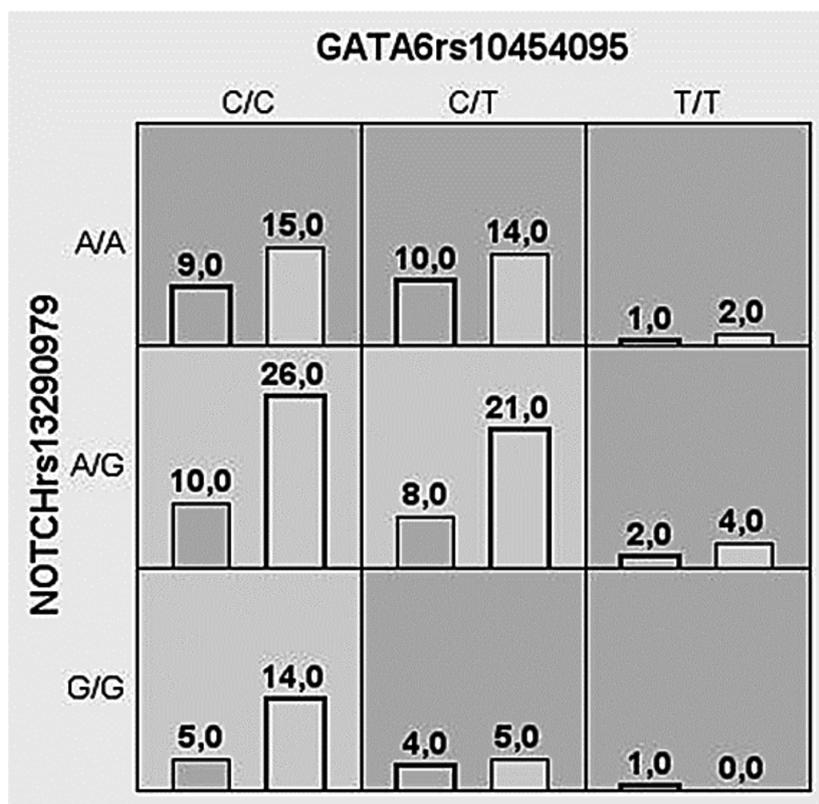


Рис. 2. Двухлокусная модель межгенных взаимодействий генов-кандидатов предрасположенности к развитию дефектов перероговродок. Правый столбик – группа детей с ВПС, левый столбец – условно-здоровых детей. Темно – серые ячейки соответствуют генотипам повышенного риска, светло-серые ячейки – генотипам пониженного риска.

Таблица 2

Значимая модель межгенного взаимодействия, изучаемых генов – кандидатов

Модель	Bal. Acc. Tr.	Bal. Acc. Test.	Se.	Sp.	Cons.	Pre.
<i>GATA6 rs10454095</i> – <i>NOTCH1 rs13290979</i>	0,57	0,50	0,55	0,63	10/10	0,43

Примечание: Tr.Bal.Acc. – тренировочная сбалансированная точность, Test.Bal.Acc. – тестируемая сбалансированная точность, Se. – чувствительность; Sp. – специфичность, Cons. – повторяемость результата, Pre. – точность модели.

При помощи программы Genotype – tissue expression (GTEx) рассмотрели взаимосвязь полиморфизма генов *GATA6* и *NOTCH1* с экспрессией данных генов в различных тканях.

Показано, что уровень экспрессии гена *GATA6* в тканях сердца не зависит от генотипа полиморфизма rs10454095. Однако, взаимосвязи с экспрессией других генов в сердце ассоциаций не найдено.

В ранее опубликованных зарубежными коллегами исследованиях показаны статистически значимые ассоциации *GATA6* с предрасположенностью к развитию ВПС. Так, Lin с соавторами методом секвенирования выявили миссенс-мутацию Ser184Asn в гене *GATA6* у пациентов с тетрадой Фалло и дефектом межжелудочковой перегородки, которая приводит к нарушению экспрессии белка, что может влиять на развитие сердца в эмбриональном периоде [12].

В исследовании Maitra с соавторами просеквенированы семь экзонов гена *GATA6* у пациентов, имеющих различные фенотипы врожденных пороков сердца, а также условно-здоровых детей. Установлено два новых варианта, в A178V и L198V кодонах. Стоит отметить, что A178V – у пациента с дефектом атриовентрикулярной перегородки, а замена L198V обнаружена у пациента с тетрадой Фалло [13].

Ген *NOTCH1* кодирует белок трансмембранного рецептора NOTCH1, который является компонентом сигнального пути NOTCH. Сигнальный путь NOTCH обеспечивает локальное межклеточное взаимодействие, что является необходимым для органов, имеющих сложное строение. Особое значение данный сигнальный путь имеет при развитии атриовентрикулярного канала. В целом сигнальный путь NOTCH обеспечивает регуляцию роста, пролиферации и апоптоза клеток во время органогенеза, а его нарушение может привести к врожденным патологиям плода [14].

Показано, что уровень экспрессии гена *NOTCH1* в тканях сердца не зависит от генотипа полиморфизма rs13290979. Однако взаимосвязи с экспрессией других генов в сердце ассоциаций не найдено.

На сегодняшний день показаны статистически значимые ассоциации генов, кодирующих сигнальный путь NOTCH, с предрасположенностью к развитию двустворчатого аортального клапана [15]. Kerstjens-Frederikse с соавторами в своем исследовании изучали мутации *NOTCH1* у 428 пробандов с несиндромальными ВПС. Было выявлено 14 значимых мутаций, причем стоит отметить, что частота данных мутаций у лиц с унаследованных ВПС выше по сравнению с ВПС, возникшими *de novo* [16]. Российские учёные [17] выявили три мутации в гене *NOTCH1*: P1227S, D1267, E1305K, которые являются высоко патогенными и могут быть ассоциированы с развитием бicuspidального аортального клапана.

Ещё в одном исследовании, посвященном изучению гена *NOTCH1* у пациентов с тетрадой Фалло, ме-

тодом полноэкзомного секвенирования выявили мутации в данном гене у 6% пациентов [18].

В проведенном нами исследовании мы не получили статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов генов *GATA6* и *NOTCH1* у пациентов с ВПС, однако при анализе межгенных связей получены рискованные сочетания генотипов, которые могут быть связаны с предрасположенностью к развитию данной патологии. Однако для того чтобы подтвердить или опровергнуть связь данных генов с предрасположенностью к развитию ВПС, необходимо провести дополнительные исследования, но уже на большей выборке пациентов.

Заключение

Таким образом, несмотря на отсутствие взаимосвязей генотипов отдельных полиморфных вариантов генов в исследуемой и контрольной группах, впервые получены статистически значимые различия при сравнении сочетаний генотипов всех исследуемых генов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию ВПС. Полученные нами данные внесут вклад в понимание патофизиологических механизмов развития ВПС, а также могут быть использованы для дальнейшей разработки преградиварной панели оценки риска развития ВПС в последующих поколениях.

Список литературы

1. Andersen T.A., Troelsen K.L., Larsen L.A. Of mice and men: molecular genetics of congenital heart disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014; 71(8): 1327–1352. DOI: 10.1007/s00018-013-1430-1
2. Li Y., Yang Y. An update on the molecular diagnosis of congenital heart disease: focus on loss-of-function mutations. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2017; 17(4): 393–401. DOI: 10.1080/14737159.2017.1300062
3. Saliba A., Figueiredo A.C.V., Baroneza J.E., Afiune J.Y., Pic-Taylor A., de Oliveira S.F., Mazzeu J.F. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2019. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.07.004
4. Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell.* 2006; 126(6): 1037–1048. DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.00
5. Малашичева А.Б., Худяков А.А., Костарева А.А. Значение генетических аномалий в развитии врожденных пороков сердца. *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. Алмазова.* 2012; 5: 49–55.
6. Huang J.-D., Liu Y.-L., Sun P.-W., Lv Y.-D., Du M., Fan X.M. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2010; 19(5): 183–193. DOI: 10.1016/j.carpath.2009.06.008
7. Pu W.T., Ishiwata T., Juraszek A.L., Qing M., Izumo S. GATA4 is a dosage-sensitive regulator of cardiac morphogenesis. *Dev. Biol.* 2004; 275(1): 235–244. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.08.008
8. Gharibeh L., Komati H., Bossé Y., Boodhwani M., Heydarpour M., Fortier M., Nemer M. GATA6 regulates aortic valve remodeling, and its haploinsufficiency leads to right-left type bicuspid aortic valve. *Circulation.* 2018; 138(10): 1025–1038. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029506
9. Татаринова Т.Н., Фрейлихман О.А., Костарева А.А., Иртюга О.Б., Малашичева А.Б., Моисеева О.М. Роль мутаций гена notch в развитии пороков сердца и сосудов. *Трансляционная медицина.* 2015; 2(2-3): 84–89.
10. Boni A., Urbanek K., Nascimbene A., Hosoda T., Zheng H., Delucchi F., Rizzi R. Notch1 regulates the fate of cardiac progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(40): 15529–15534. DOI: 10.1073/pnas.0808357105

11. Whitcomb J., Gharibeh L., Nemer M. From embryogenesis to adulthood: Critical role for GATA factors in heart development and function. *IUBMB life*. 2019. DOI: 10.1002/iub.2163
12. Lin X., Huo Z., Liu X., Zhang Y., Li L., Zhao H., Yan B., Liu Y., Yang Y., Chen Y.H. A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(10): 662-667. DOI: 10.1038/jhg.2010.8
13. Maitra M., Koenig S.N., Srivastava D., Garg V. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr. Res.* 2010; 68(4): 281-285. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181ed17e4
14. Taboada L.N. The Notch signaling pathway at the origin of some congenital malformations. *Rev. Cubana Obstet. Ginecol.* 2018; 44(3): 1-17. [Español]
15. Ducharme V., Guauque-Olarte S., Gaudreault N., Pibarot P., Mathieu P., Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22(2): 142-149.
16. Kerstjens-Frederikse W.S., van de Laar I.M., Vos Y.J., Verhagen J.M., Berger R.M., Lichtenbelt K.D., Klein Wassink-Ruiter J.S., van der Zwaag P.A., du Marchie Sarvaas G.J., Bergman K.A., Bilardo C.M., Roos-Hesselink J.W., Janssen J.H., Frohn-Mulder I.M., van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Melle J.P., Hofstra R.M., Wessels M.W. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. *Genet. Med.* 2016; 18(9): 914-923. DOI: 10.1038/gim.2015.193
17. Иртыга О.В., Фрейлихман О.А., Кривоносов Д.С., Малашичева А.Б., Тарновская С.И., Успенский В.Е., Гордеев М.Л., Ротарь О.П., Костарева А.А., Моисеева О.М. Роль гена notch1 в формировании аневризмы аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2018; 23(7): 53-59. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-53-59
18. Page D.J., Miossec M.J., Williams S.G., Monaghan R.M., Fotiou E., Cordell H.J., Sutcliffe L., Topf A., Bourgeois M., Bourque G., Eveleigh R., Dunwoodie S.L., Winlaw D.S., Bhattacharya S., Breckpot J., Devriendt K., Gewillig M., Brook J.D., Setchfield K.J., Bu'Lock F.A., O'Sullivan J., Stuart G., Bezzina C.R., Mulder B.J.M., Postma A.V., Bentham J.R., Baron M., Bhaskar S.S., Black G.C., Newman W.G., Hentges K.E., Lathrop G.M., Santibanez-Koref M., Keavney B.D. Whole Exome Sequencing Reveals the Major Genetic Contributors to Nonsyndromic Tetralogy of Fallot. *Circ. Res.* 2019; 124(4): 553-563. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313250
- [*Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre*] 2012; 5: 49-55. (in Russian)
6. Huang J.-D., Liu Y.-L., Sun P.-W., Lv Y.-D., Du M., Fan X.M. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Cardiovasc. Pathol.* 2010; 19(5): 183-193. DOI: 10.1016/j.carpath.2009.06.008
7. Pu W.T., Ishiwata T., Juraszek A.L., Qing M., Izumo S. GATA4 is a dosage-sensitive regulator of cardiac morphogenesis. *Dev. Biol.* 2004; 275(1): 235-244. DOI: 10.1016/j.ydbio.2004.08.008
8. Gharibeh L., Komati H., Bossé Y., Boodhwani M., Heydarpour M., Fortier A., Nemer M. GATA6 regulates aortic valve remodeling, and its haploinsufficiency leads to right-left type bicuspid aortic valve. *Circulation.* 2018; 138(10): 1025-1038. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029506
9. Tatarinova T.N., Freylikhman O.A., Kostareva A.A., Irtyuga O.B., Malashicheva A.B., Moiseeva O.M. [The role mutations of notch in cardiac development and congenital heart disease.] *Translacionnaâ medicina [Translational Medicine]*. 2015; 2(2-3): 84-89. (in Russian)
10. Boni A., Urbanek K., Nascimbene A., Hosoda T., Zheng H., Delucchi F., Rizzi R. Notch1 regulates the fate of cardiac progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(40): 15529-15534. DOI: 10.1073/pnas.0808357105
11. Whitcomb J., Gharibeh L., Nemer M. From embryogenesis to adulthood: Critical role for GATA factors in heart development and function. *IUBMB life*. 2019. DOI: 10.1002/iub.2163
12. Lin X., Huo Z., Liu X., Zhang Y., Li L., Zhao H., Yan B., Liu Y., Yang Y., Chen Y.H. A novel GATA6 mutation in patients with tetralogy of Fallot or atrial septal defect. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(10): 662-667. DOI: 10.1038/jhg.2010.8
13. Maitra M., Koenig S.N., Srivastava D., Garg V. Identification of GATA6 sequence variants in patients with congenital heart defects. *Pediatr. Res.* 2010; 68(4): 281-285. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181ed17e4
14. Taboada L.N. The Notch signaling pathway at the origin of some congenital malformations. *Rev. Cubana Obstet. Ginecol.* 2018; 44(3): 1-17. [Español]
15. Ducharme V., Guauque-Olarte S., Gaudreault N., Pibarot P., Mathieu P., Bossé Y. NOTCH1 genetic variants in patients with tricuspid calcific aortic valve stenosis. *J. Heart Valve Dis.* 2013; 22(2): 142-149.
16. Kerstjens-Frederikse W.S., van de Laar I.M., Vos Y.J., Verhagen J.M., Berger R.M., Lichtenbelt K.D., Klein Wassink-Ruiter J.S., van der Zwaag P.A., du Marchie Sarvaas G.J., Bergman K.A., Bilardo C.M., Roos-Hesselink J.W., Janssen J.H., Frohn-Mulder I.M., van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Melle J.P., Hofstra R.M., Wessels M.W. Cardiovascular malformations caused by NOTCH1 mutations do not keep left: data on 428 probands with left-sided CHD and their families. *Genet. Med.* 2016; 18(9): 914-923. DOI: 10.1038/gim.2015.193
17. Irtyuga O.V., Freilichman O.A., Krivonosov D.S., Malashicheva A.B., Tarnovskaya S.I., Uspenskiy V.E., Gordeev M.L., Rotar O.P., Kostareva A.A., Moiseeva O.M. [Role of the notch1 gene in formation of aortic aneurysm.] *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2018; 23(7): 53-59. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-53-59 (in Russian)
18. Page D.J., Miossec M.J., Williams S.G., Monaghan R.M., Fotiou E., Cordell H.J., Sutcliffe L., Topf A., Bourgeois M., Bourque G., Eveleigh R., Dunwoodie S.L., Winlaw D.S., Bhattacharya S., Breckpot J., Devriendt K., Gewillig M., Brook J.D., Setchfield K.J., Bu'Lock F.A., O'Sullivan J., Stuart G., Bezzina C.R., Mulder B.J.M., Postma A.V., Bentham J.R., Baron M., Bhaskar S.S., Black G.C., Newman W.G., Hentges K.E., Lathrop G.M., Santibanez-Koref M., Keavney B.D. Whole Exome Sequencing Reveals the Major Genetic Contributors to Nonsyndromic Tetralogy of Fallot. *Circ. Res.* 2019; 124(4): 553-563. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313250

References

1. Andersen T.A., Troelsen K.L., Larsen L.A. Of mice and men: molecular genetics of congenital heart disease. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014; 71(8): 1327-1352. DOI: 10.1007/s00018-013-1430-1
2. Li Y., Yang Y. An update on the molecular diagnosis of congenital heart disease: focus on loss-of-function mutations. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2017; 17(4): 393-401. DOI: 10.1080/14737159.2017.1300062
3. Saliba A., Figueiredo A.C.V., Baroneza J.E., Afione J.Y., Pic-Taylor A., de Oliveira S.F., Mazzeu J.F. Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2019. DOI: 10.1016/j.jped.2019.07.004
4. Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell.* 2006; 126(6): 1037-1048. DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.00
5. Malashicheva A.B., Khudiakov A.A., Kostareva A.A. [The role of genetic abnormalities in congenital heart diseases development]. *Bulleten' federal'nogo centra serdca, krovi i jendokrinologii im. Almazova*

Сведения об авторах:

Цепоккина Анна Викторовна — младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>

Понасенко Анастасия Валериевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>

Деева Надежда Сергеевна — лаборант-исследователь лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Шабалдин Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; <https://orcid.org/0000-0002-8785-7896>