

ЛЕКЦ, ТОЙМ, ЗӨВЛӨГӨӨ**ЗҮРХНИЙ ТӨРӨЛХИЙН ГАЖГИЙН УДАМ ЗҮЙН АСУУДЛУУД
(Тойм өгүүлэл)**

*Ч.Төвжаргал^{1,2}, Д.Бат-Ундрал²
Анагаах ухааны хүрээлэн¹, УГТЭ²
chtuvuu@yahoo.com*

Abstract**GENETICS OF CONGENITAL HEART DISEASE
(Review article)**

*Ch. Tuvjargal^{1,2}, D. Bat-Undral²
¹Medical Research Institute, ²Shastin Central Hospital
chtuvuu@yahoo.com*

Cardiovascular malformations are the most common type of birth defect and result in significant mortality worldwide. The etiology for the majority of these anomalies remains unknown but genetic factors are being recognized as playing an increasingly important role. Advances in our molecular understanding of normal heart development have led to the identification of numerous genes necessary for cardiac morphogenesis. This work has aided the discovery of an increasing number of monogenic causes of human cardiovascular malformations. More recently, studies have identified single nucleotide polymorphisms and submicroscopic copy number abnormalities as having a role in the pathogenesis of congenital heart disease. This review discusses these discoveries and summarizes our increasing understanding of the genetic basis of congenital heart disease.

Over the past couple of decades, there has been a greater understanding of the molecular pathways regulating cardiac development. The development of gene targeting technology has led to the generation of a multitude of mouse models with cardiac developmental defects. These studies have led to the identification of numerous transcriptional regulators, signaling molecules and structural genes that are critical for normal cardiac morphogenesis. In addition, multiple genes have been identified that are controlled by these highly conserved molecular pathways. These investigations into the molecular mechanisms of cardiac development have assisted in the identification of genetic etiologies of CHD and provide evidence that many genes may have etiologic roles in human CHD.

Key words: Congenital heart disease, genetics, cardiac development

Pp.63-69, Tables 3, References 50

Удиртгал. Зүрхний төрөлхийн гажиг нь төрсөний дараах эхний жилд халдварт өвчнүүдээс гадна хүүхдийн нас баралтын тэргүүлэх шалтгаан болдог [1]. Тохиолдол нь амьд төрсөн 1000 хүүхэд тутамд 19-75 байгаа ба үр зулбалтын ихэнх хувийг эзэлж байгаа нь зүрхний төрөлхийн гажиг (ЗТГ) дэлхий дахинд хүүхэд насны өвчлөл, эндэгдлийн голлох шалтгаан гэдгийг харуулж байна [2].

Анагаах ухааны ололт ба мэс заслын дэвшилтэт ахицаас үл хамааран ЗТГ-ийн шалтгаан одоог хүртэл бүрэн тайлбарлагдаагүй байна.

Ихэнх судлаачдынхаар ЗТГ нь генетикийн болоод хүрээлэн буй орчны нөлөө зэрэг олон хүчин зүйлээс хамааралтай гэж үздэг. ЗТГ нь удамшлын, хүрээлэн байгаа орчны нөлөөлөл зэрэг олон хүчин зүйлээс хамаардаг болохыг Балтимор-Вашингтоны нярай судлал болон бусад сонгодог судалгаанууд олж тогтоогоод байгаа юм [3]. Хүний геномын дараалал ба молекулын технологийн ололт амжилт нь ЗТГ-т генетикийн хүчин зүйл голлох байр суурь эзэлж байгааг улам бүр харуулсаар байна үүрэгтэй болж байна.

Өнгөрсөн хагас зуунд хүүхдийн зүрхний өвчний тохиолдолд удамшлын үр нөлөөллийн эрсдэл өндөр байсныг олон тооны жишээгээр харуулсан. Генд чиглэсэн технологийн хөгжлийн үр дүнд зүрхний гажиг үүсэж байгааг хулганы олон удаагийн загвар дээр туршсан байдаг. Зүрхний хэвийн морфогенезид чухал болох янз бүрийн транскрипци зохицуулга, дохиот молекулууд ба бүтцийн генүүдийг эдгээр судалгаануудаас танин мэдсэн. Түүнчлэн эдгээр молекулаар хянагддаг олон генүүдийг илрүүлсэн. Зүрхний хөгжлийн молекулын механизмын эдгээр судалгаанууд ЗТГ-ийн генетикийн шалтгааныг танин мэдэхэд дөхөм болж, хүний ЗТГ-ийн шалтгаанд олон генүүд үүрэгтэйг нотолж байна.

Иймээс, анеуплоид бол ЗТГ-тай холбоотой гэж баталж байсан үеэс эхлээд FISH (fluorescence-in-situ-hybridization) гэх мэт субмикроскоп техник, түүнчлэн ЗТГ-ийн шалтгаан болдог нэг генийн мутацийг танин мэдэх сүүлийн үеийн арга хүртэл ЗТГ-ийн генетикийн шалтгааны талаарх мэдлэгийг хэрхэн хувьсан хөгжсөн тухай хэлэлцэх хэрэгтэй. Зүрхний генетикийн талбарт шинэ хөгжлийн тухай ялангуяа ЗТГ-ийн төрөл бүрийн өөрчлөлтийн хуулбар ба нэг нуклеотид полиморфизм хөгжил хоорондын хамаарал дээр төвлөрөх шаардлагатай.

Анеуплоид ба микроделецитэй хамааралтай зүрхний гажиг

ЗТГ-тай төрсөн ихэнх хүүхдүүдэд бусад гаж хөгжил байдаггүй ба ЗТГ бусад гаж хөгжилтэй хавсарсан буюу хам шинж танигдсан хэсэг нь 25-40%-ийг эзэлдэг [4]. Түүнчлэн хромсомын эмгэгтэй хүүхдүүдийн ойролцоогоор 30% нь ЗТГ-тай байдаг [5]. Анеуплоид буюу хромсомын эмгэг дараалал ЗТГ-ийн мэдэгдэхүйц хэсэгт тоологддог (Хүснэгт 1). Трисом 21-тэй төрсөн хүмүүсийн 50% нь тосгуурын болон ховдлын таславчийн гажиг, тосгуур-ховдлын суваг зэрэг ЗТГ-тай байдаг. Трисом 13 бол тохиолдол 80% хүртэл ихэснэ. Ойролцоогоор Турнер хам шинж буюу моносом Х-тэй эмэгтэйчүүдийн 1/3-д ЗТГ оношлогддог. Гаж хөгжил ихэвчлэн зүрхний зүүн талын бүтцийг хамардаг ба хоёр хавтаст аортын хавхлага, аортын нарийсал, зүүн талын гипоплази хам шинж, аортын коарактаци ихэнхдээ оношлогдоно. Клинефелтер хам шинжтэй эрэгтэйчүүд, 47, ХХУ хүмүүст ЗТГ-ийн тохиолдол 50% ба артерийн битүүрээгүй цорго, тосгуурын таславчийн гажиг давамгайлдаг [5]. Эдгээр болон ховор тохиолдох хромсомын гажгууд хромсомын G-banded кариотип гарч ирснээс хойш ЗТГ-тай өвчтөнүүдэд илрэх болсон.

Table 1. Common Syndromes Resulting from Aneuploidy and Microdeletions

Syndrome	Cardiac Anomalies	% with CHD	Other Clinical Features
Trisomy 13	ASD, VSD, PDA, HLHS	80%	Microcephaly, holoprosencephaly, scalp defects, severe mental retardation, polydactyly, cleft lip or palate, genitourinary abnormalities, omphalocele, microphthalmia
Trisomy 18	ASD, VSD, PDA, TOF, DORV, CoA, BAV	90-100%	Polyhydramnios, rocker-bottom feet, hypertonia, biliary atresia, severe mental retardation, diaphragmatic hernia, omphalocele
Trisomy 21 (Down syndrome)	ASD, VSD, AVSD, TOF	40-50%	Hypotonia, developmental delay, palmar crease, epicanthal folds
Monosomy X (Turner syndrome)	CoA, BAV, AS, HLHS	25-35%	Short stature, shield chest with widely spaced nipples, webbed neck, lymphedema, primary amenorrhea
47, XXY (Klinefelter syndrome)	PDA, ASD, mitral valve prolapse	50%	Tall stature, hypoplastic testes, delayed puberty, variable developmental delay
22q11.2 deletion (DiGeorge syndrome)	IAA type B, aortic arch anomalies, truncus arteriosus, TOF	75%	Thymic and parathyroid hypoplasia, immunodeficiency, low-set ears, hypocalcemia, speech and learning disorders, renal anomalies
7q11.23 deletion (Williams-Beuren syndrome)	Supravalvular AS, PPS	50-85%	Infantile hypercalcemia, elfin facies, social personality, developmental delay, joint contractures, hearing loss

ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; HLHS, hypoplastic left heart syndrome; TOF, tetralogy of Fallot; DORV, double outlet right ventricle; CoA, coarctation of aorta; BAV, bicuspid aortic valve; AVSD, atrioventricular septal defect; IAA, interrupted aortic arch; AS, aortic stenosis; PPS, peripheral pulmonic stenosis.

FISH техник нэвтэрснээр хромсомын гажиг илэрсэн хэд хэдэн хам шинжжиг субмикроскоп хромсомын делеци ба дубликацийг илрүүлэх болсон (Хүснэгт 1). Хоёр сонгодог жишээ буюу 22q11 делеци хам шинж ба Виллиамс-Беурен хам шинж хамрагддаг. 22q11 делеци хам шинж 22q11.2 хромсом дээр микроскоп делецийн шалтгаантай, зүрхний гажгийн зэрэгцээ бамбайн ба бамбайн дээрх булчирхайн гипоплази, залгиурын нумын гаж хөгжлөөс үүдсэн онцлог дисморфик нүүртэй байдаг [6]. Зүрхний гажгуудаас олонтаа тохиолддог нь аортын нумын дутуу хөгжил, артерийн нэгдсэн ствол, Тетрад Фалло байдаг гэж судалгаагаар тогтоогджээ [7]. Виллиамс-Беурен хам шинжийн үед

аортын хавхлагын дээрх ба уушгины артерийн нарийсал, захын уушгины артерийн нарийсал, түүнчлэн жижигхэн нүүр, нярайн гиперкальцеми, бөөрний эмгэг, сэтгэхүйн хоцрогдол зэрэг нь 7q11.23 хромсомын микроделецитэй холбоотой болохыг FISH шинжилгээгээр илрүүлсэн байна [8]. Энэ хам шинжийн үед зүрх судасны гажиг эластину алдагдалтай холбоотой байдаг [9, 10]. Хэдийгээр FISH шинжилгээ хүчин чадалтай технологи ч гэсэн эмнэлзүйн сэжигтэй тохиолдолд хэрэглэгддэг. FISH шинжилгээ геномийн түвшинд шинэ хромсомын эмгэгийн оношлогоонд ашиглагддаггүй.

Нэг генийн мутаци

Хам шинжүүдтэй хамааралтай нэг генийн мутаци

Генетикийн технологийн салбарт гарсан ахиц, Хүний Геномын Төслийг авч хэрэгжүүлснээр ЗТГ-н хам шинжүүдийн үндэс шалтгаан болж байгаа нэг генийн эмгэгүүдийг танин мэдээд байгаа юм (Хүснэгт 2).

Table 2. Common Syndrome Associated with CHD Resulting from Single Gene Defects

Syndrome	Cardiac Anomalies	Other Clinical Features	Causative Gene(s)
Noonan syndrome	PS with dysplastic pulmonary valve, AVSD, HCM, CoA	Short stature, webbed neck, shield chest, developmental delay, cryptorchidism, abnormal facies	PTPN11, KRAS, RAF1, SOS1
Costello syndrome	PS, HCM, cardiac conduction abnormalities	Short stature, developmental delay, coarse facies, nasolabial papillomata, increased risk of solid organ carcinoma	HRAS
LEOPARD syndrome	PS and cardiac conduction abnormalities	Lentigines, hypertelorism, abnormal genitalia, growth retardation, sensorineural deafness	PTPN11, RAF1
Alagille syndrome	PS, TOF, ASD, peripheral pulmonary stenosis	Bile duct paucity, cholestasis, typical facies, butterfly vertebrae, ocular anomalies, growth delay, hearing loss, horseshoe kidney	JAG1, NOTCH2
Marfan syndrome	Aortic root dilatation and dissection, mitral valve prolapse	Tall stature, arachnodactyly, pectus abnormality, scoliosis, ectopia lentis, spontaneous pneumothorax, striae, dural ectasia	FBLN, TGFBR1, TGFBR2
Holt-Oram syndrome	ASD, VSD, AVSD, progressive AV conduction system disease	Preaxial radial ray malformations (thumb abnormalities, radial dysplasia)	TBX5
Heterotaxy syndrome	DILV, DORV, d-TGA, AVSD	intestinal malrotation	ZIC3, CFC1
Char syndrome	PDA	Dysmorphic facies and digit anomalies	TFAP2b
CHARGE syndrome	ASD, VSD, valve defects	Coloboma, choanal atresia, developmental delay, genital and/or urinary anomalies	CHD7, SEMA3E

PS, pulmonic valve stenosis; AVSD, atrioventricular septal defect; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; CoA, coarctation of aorta; TOF, tetralogy of Fallot; ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect; AV, atrioventricular; DILV, double inlet left ventricle; DORV, double outlet right ventricle; TGA, transposition of the great arteries; PDA, patent ductus arteriosus.

Хамгийн түрүүнд хийгдсэн ажил бол Марфаны хам шинжийн шалтгаан болж байсан Fibrillin 1 (FBN1) мутацийн нээлт байсан ба энэ хам шинж нь аортын хөл давшингүй тэлэгдэж улмаар хуулрах урьдчилсан нөхцөл болдог, нүдний болор мултрах, тулгуур эрхтэний эмгэг байдлаар илэрдэг [11]. Уламжлалт байрлалын клоны арга зам ба ганц фенотиптэй олон өртөгдсөн гишүүдтэй өргөн хүрээний садан төрлийг судлах шаардлагын үүднээс генетикийн шалтгааны тухай асуудал урган гарсан. Холт-Орам хам шинж тосгуурын ба ховдлын таславчийн гажиг, давшингүй тосгуур-ховдлын дамжуулалтын системийн эмгэг, сарвуу ба эрхий хурууны гаж хөгжлөөр илэрдэг ба TBX5 транскрипц хүчин зүйлийн мутациас үүдэлтэй [12]. Алагилле хам шинж нь JAG1 мутациас шалтгаалдаг ба элгэн доторх цесний хүүдий бага хэмжээтэй байх, зах хязгаарын уушгины нарийсал, уушгины хавхлагын нарийсал, Тетрад Фалло зэрэг зүрх судасны гаж хөгжлүүд илэрдэг [13, 14]. NOTCH рецептор, NOTCH2 мутаци Алагилле хам шинжийн үед бас илэрдэг [15]. Ноонан хам шинжийн фенотипт зүрхний гажиг, ялангуяа уушгины хавхлагын нарийсал, гипертрофийн кардиомиопати, танин мэдэхүйн чадваргүй, өвөрмөц царайтай ба цус алдах эмгэг багтдаг. RPTN11 мутацид ген нь Рас дохиололд оролцдог

ба эмгэгүүдийн 50%-ийн шалтгаан болдог [16]. Олон янзын судалгаагаар бусад RAF1, SOS1, KRAS зэрэг генийн мутациуд Рас дохиололд оролцож өвчин эмгэг үүсгэж байна [17-20]. Түүнчлэн ЛЕОПАРД ба Костелло хам шинжийн үед Рас дохиоллын нөлөөгөөр Ноонан хам шинжийн фенотиптэй төстэй илэрдэг [21-24].

Бусад хам шинжийн үед зүрхний төрөлхийн гажгийн (ялангуяа артерийн битүүрээгүй цорго) зэрэгцээ дисморфик нүүр, хурууны эмгэгүүд TFAP2β мутациас шалтгаалж үүсдгийг нотолсон байна [25]. Сүүлийн үед гетеротакс хам шинж буюу зүрх, уушги ба ходоод нарийн гэдэсний байрлал зүрхний төрөлхийн гажигтай хавсрах, ялангуяа тосгуур-ховдлын таславчийн гажиг, том артериудын байрлал солигдох зэрэгтэй хавсран тохиолдож байна. Эдгээр эмгэгүүд нь ZIC3, CFC1, ACVR2B, LEFTYA мутациас шалтгаалсан ба генүүд нь үр хөврөлийн хөгжлийн зүүн-баруун тэгш бус хэмийг зохицуулдаг [26].

Хам шинжгүй зүрхний эмгэгтэй хамааралтай нэг генийн гажиг

Сүүлийн үед дангаараа буюу зүрхний төрөлхийн гажигтай хавсраагүй нэг генийн мутаци мэдэгдсээр байна (Хүснэгт 3).

Table 3. Non-Syndromic CHD Resulting from Single Gene Defects

Cardiac Anomalies	Gene
ASD, atrioventricular conduction delay, TOF, tricuspid valve abnormalities	NKX 2.5
ASD, VSD	GATA4
ASD, hypertrophic cardiomyopathy	MYH6
Cardiac septation defects associated with PHTN	BMPR2
Endocardial cushion defects	CRELD1, ALK2
BAV, early valve calcification	NOTCH1
d-TGA	PROSIT-240

ASD, atrial septal defect; TOF, tetralogy of Fallot; VSD, ventricular septal defect; TGA, transposition of the great arteries; BAV, bicuspid aortic valve; PHTN, pulmonary hypertension

Судалгаагаар NKX2.5 мутаци тосгуур-ховдлын дамжуулалтын уртсалттай дан тосгуурын таславчийн гажиг үүсгэдэг [27]. GATA4 мутаци NKX2.5-тай харилцан үйлчилцэлж АВ дамжуулалтын уртсалтгүй дан тосгуурын

таславчийн гажиг үүсгэдэг. Мөн GATA4 мутаци TBX5-тай харилцан үйлчилцэлж зүрхний төрөлхийн гажгийг үүсгэдэг. MYH6 мутаци тосгуурын таславчийн гажгийн бас нэг шалтгаан болж байдаг [28]. MYH6 нь TBX5 ба GATA4-

р идэвхжиж, зүрхний таславчийн гажгийн шалтгаан болдог. Хэд хэдэн ген тухайлбал CRELD1, ALK2, BMPR2 [29-31] тосгуур ховдлын таславчийн гажгийг үүсгэж байгаа генетикийн шалтгаан болж байна. Түүнчлэн NOTCH1 мутаци аортын хавхлагын гажиг тухайлбал хоёр хавтаст аортын хавхлага, аортын хавхлага эрт шохойжих эмгэгийн шалтгаан болдог [32]. PROSIT240 ген том судаснуудын эмгэг байрлах гажиг буюу том судасны D-хэлбэрийн солбисон байрлал ба оюуны хомсдол хавсарсан гажгийн үед олддог, түүнчлэн энэ генийн мутацийн үед D-хэлбэрийн солбисон байрлал дангаар ч тохиолддог [33]. Ийнхүү эдгээр судалгааны үр дүнд зүрхний морфологид молекулын эмгэг чухал нөлөөтэйг харуулж байна.

Зүрхний төрөлхийн гажгийн үеийн геномын ДНХ-ын өөрчлөгдөлт

Удам зүйн вариацийн нэг хэлбэр нь геномын ДНХ-ын өөрчлөгдөлт (copy number variation-CNV) ба дунд зэргийн хэмжээтэй дубликаци ба делециэс бүрддэг бөгөөд генийн тунг өөрчилдөг, түүнчлэн хүний геномын ойролцоогоор 12%-д нөлөөлдөг [34].

Себат нарын судалгаагаар аутизмын эмгэгтэй ба тэдний эрүүл төрсөн ах дүүд харьцуулсан геномын гибридизаци (comparative genomic hybridization-CGH)-ээр бүхэл геномын жагсаалыг гаргасан ба үр дүнд нь de novo гарсан боловч ховор тохиолдолд CNV аутизмтай мэдэгдэхүйц хамааралтай байсан [35]. Түүнчлэн, тохиолдлын 1%-д гэр бүлийн гишүүдийн ихэнх нь аутизмтай хамааралтайг CGH-аар 16p11.2 хромсомын нэг буюу хоёр микродубликаци байгааг илрүүлсэн [36]. Дээрх аргыг хэрэглэн шизопрени тэй болон хяналтын бүлгийн хүмүүст хийсэн судалгаагаар шизопрени тэй хүмүүст микроделеци ба микродубликаци илүү тохиолдож байсан. Эдгээр CNV мэдрэлийн хөгжлийн явцад оролцдог ба шизопрени үүсэхэд оролцоотойг харуулж байна [37, 38]. CGH-ийн жагсаалтыг дисморфизмтай хамааралтай оюуны хомсдол буюу идиопатик оюуны хомсдолын судалгаанд хэрэглэсэн. Олон тооны судалгаанд эмнэлзүйн эдгээр фенотиптэй хамааралтай эмгэг хромсомын хуулбарлагдсан тоог илрүүлсэн байдаг ба 4-17% тохиолддог [39, 40].

Зүрхний төрөлхийн гажигтай хүүхдүүдийн дунд хийсэн судалгаагаар олон тооны зүрхний төрөлхийн гажгууд CNV-тай холбоотойг танин мэдсэн байдаг. Чаржэ хам шинжийн үед гардаг шинж тэмдгүүд 8p21 хромсом дээр микроделеци болсоноос үүдэлтэйг судалгаар танин мэдсэн

[41]. Түүнчлэн Чаржэ хам шинжтэй 110 хүний 50%-д CHD7 патогеник мутаци байгааг илрүүлсэн (Хүснэгт 2) [42].

CGH-ийн жагсаалтыг ашиглан Тиенпонт нарын судлаачид зүрхний төрөлхийн гажигтай, бусад төрөлхийн эмгэгтэй болон стандарт цитогенетикээр хэвийн хромсомтой 60 өвчтөнд судалгаа явуулахад 30%-д нь ховор CNV байгааг илрүүлсэн. Үүний зэрэгцээ эдгээр CNV-ийн зарим нь танигдсан NKX2.5 ба NOTCH1 ген агуулсан байсан ба ихэнх нь танигдаагүй зүрхний генүүд байсан [43]. Зарим судалгаанд CNV нь ЗТГ-тай хүмүүст ялангуяа хөгжлийн хоцрогдол буюу мэдрэлийн эмгэгт тохиолддог [44]. 44% нь удамшлын гаралтай ба эцэг эхэд нь ЗТГ-ийн шинж тэмдэггүй байсан ч CNV нь ЗТГ-т мэдрэг чанарыг ихэсгэдэг [45].

Зүрхний төрөлхийн гажгийн үеийн нэг нуклеотид полиморфизм

CNV-ийн зэрэгцээ нэг нуклеотид полиморфизм (ННП) гэж байдаг. ННП-ийн үед геномын нэг нуклеотид өөрчлөгддөг [46]. ННП нь ЗТГ үүсэхэд нөлөөлдөг. Фолатийн бодисын солилцооны үүрэг ЗТГ үүсэхэд нөлөөлтэй. Эхийн фолате нэмэгдэл нь үр удмын мэдрэлийн гуурсны эмгэгийн тохиолдлыг багасгадаг ба ижил механизмаар ЗТГ-ийн тохиолдлыг бууруулдаг нь илэрсэн [47]. 677 дахь байрлал дээрх метиленететрагидрофолате редуктаза (MTHFR)-н нийтлэг полиморфизм нь цитосиныг тимин болгож өөрчилдөг ба энзимийн идэвхжилийг бууруулахад хүргэдэг. Саяхны мета-анализ MTHFR-н полиморфизмын бүх судалгаагаар эх ба үр удмын ЗТГ-ийн эрсдлийг ихэсгэдэг гомозигот C677T аллель хоорондын хамаарлыг судлаад үр дүнд хүрээгүй байна [48].

Хулганы моделийн олон судалгаагаар судасны эндотелийн өсөлтийн фактор (СЭӨФ) хэвийн зүрх үүсэн хөгжихөд чухал болохыг харуулсан байдаг. СЭӨФ-ийн идэвхжүүлэгч дэх (C2578A, G1154A, C634G) 3 ННП-аар кандидат генд суурилсан судалгаагаар 22q11 делеци хам шинжийн өөрчлөлт илэрсэн ба энэ гаплотип нь in vivo нөхцөлд бага түвшингийн СЭӨФ-тай хамааралтай [49, 50].

Дүгнэлт: Хромсомын анеуплоидоос шалтгаалсан зүрхний төрөлхийн гажиг, түүнчлэн дангаар зүрхний төрөлхийн гажиг үүсгэдэг нэг генийн өөрчлөлт зэрэг янз бүрийн зүрхний төрөлхийн гажиг үүсэхэд генетик илүү нөлөөлдөг. ДНХ-ын шинжилгээний зардал буурах тусам

бид бүхэл геномын шинжилгээг хийх боломжтой болох ба энэ нь зүрхний төрөлхийн гажгийн генийн нээлтүүдийг нэмэгдүүлэх магадлалтай юм.

Зүрхний төрөлхийн гажигтай холбоотой генетикийн эмгэгүүдийг тодорхойлсноор олон улсын хамтын фенотип мэдээллийн сан хөгжиж, генетикийн шалтгаантай оношлогоо, эмнэлзүйн үр дүнгийн шинжилгээг хийх боломж олгоно.

Зүрхний төрөлхийн гажигт генетикийн үзүүлэх нөлөөний талаар мэдлэг олох тусам зүрхний төрөлхийн гажгаасурьдчилан сэргийлэх стратеги болон үр дүнгийн урьдчилсан тооцоолол улам бүр хөгжиж, энэ нь зүрхний төрөлхийн гажигтай хүүхдүүд төрөхөөс сэргийлэх ач холбогдолтой юм.

Ном зүй:

- Hoffman JL, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(12): 1890-900.
- Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 2008; 451(7181): 943-8.
- Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CM. The epidemiology of congenital heart disease, The Baltimore-Washington Infant Study (1981-1989). *Perspectives in Pediatric Cardiology*, Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co.Inc, 1993; vol. 4.
- Bernstein D. Evaluation of the cardiovascular system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Philadelphia, Saunders 2004; pp 1481-8.
- Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Jr., *et al.* Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115(23): 3015-38.
- Scambler PJ. The 22q11 deletion syndromes. *Hum Mol Genet* 2000; 9(16): 2421-6.
- Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, *et al.* Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(2): 492-8.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, *et al.* Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5(1): 11-6.
- Ewart AK, Jin W, Atkinson D, Morris CA, Keating MT. Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene. *J Clin Invest* 1994; 93(3): 1071-7.
- Li DY, Toland AE, Boak BB, *et al.* Elastin point mutations cause an obstructive vascular disease, supravalvular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6(7): 1021-8.
- Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, *et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352(6333): 337-9.
- Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, *et al.* Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997; 15(1): 30-5.
- Li L, Krantz ID, Deng Y, *et al.* Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16(3): 243-51.
- Oda T, Elkahoulou AG, Pike BL, *et al.* Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16(3): 235-42.
- McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, *et al.* NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 169-73.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, *et al.* Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29(4): 465-8.
- Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, *et al.* Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39(1): 75-9.
- Roberts AE, Araki T, Swanson KD, *et al.* Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39(1): 70-4.
- Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, *et al.* Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39(8): 1013-7.
- Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, *et al.* Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; 39(8): 1007-12.
- Kratz CP, Zampino G, Kriek M, *et al.* Craniosynostosis in patients with Noonan syndrome caused by germline KRAS mutations. *Am J Med Genet A* 2009; 149A(5): 1036-40.
- Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, *et al.* Grouping of multiple lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71(2): 389-94.
- Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, *et al.* The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders. *Hum Mutat* 2008; 29(8): 992-1006.

24. Schubbert S, Bollag G, and Shannon K. Deregulated Ras signaling in developmental disorders: new tricks for an old dog. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17(1): 15-22.
25. Satoda M, Zhao F, Diaz GA, *et al.* Mutations in TFAP2B cause Char syndrome, a familial form of patent ductus arteriosus. *Nat Genet* 2000; 25(1): 42-6.
26. Zhu L, Belmont JW, Ware SM. Genetics of human heterotaxias. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(1): 17-25.
27. Schott JJ, Benson DW, Basson CT, *et al.* Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 1998; 281(5373): 108-11.
28. Ching YH, Ghosh TK, Cross SJ, *et al.* Mutation in myosin heavy chain 6 causes atrial septal defect. *Nat Genet* 2005; 37(4): 423-8.
29. Robinson, SW, Morris CD, Goldmuntz E, *et al.* Missense mutations in CRELD1 are associated with cardiac atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 1047-52.
30. Roberts, KE, McElroy, JJ, Wong WP, *et al.* BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24(3): 371-4.
31. Smith, KA, Joziassse IC, Chocron S, *et al.* Dominant-negative ALK2 allele associates with congenital heart defects. *Circulation* 2009; 119(24): 3062-9.
32. Garg V, Muth AN, Ransom JF, *et al.* Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437(7056): 270-4.
33. Muncke N, Jung C, Rudiger H, *et al.* Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries). *Circulation* 2003; 108(23): 2843-50.
34. Garg V, Muth AN, Ransom JF, *et al.* Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease. *Nature* 2005; 437(7056): 270-4.
35. Muncke N, Jung C, Rudiger H, *et al.* Missense mutations and gene interruption in PROSIT240, a novel TRAP240-like gene, in patients with congenital heart defect (transposition of the great arteries). *Circulation* 2003; 108(23): 2843-50.
36. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, *et al.* Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 2006; 444(7118): 444-54.
37. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, *et al.* Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007; 316(5823): 445-9.
38. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, *et al.* Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 2008; 358(7): 667-75.
39. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, *et al.* Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008; 320(5875): 539-43.
40. Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, *et al.* Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008; 455(7210): 232-6.
41. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17(3): 182-92.
42. Vissers LE, Veltman JA, van Kessel AG, Brunner HG. Identification of disease genes by whole genome CGH arrays. *Hum Mol Genet* 2005; 14 Spec No. 2: R215-23.
43. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, *et al.* Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004; 36(9): 955-7.
44. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, *et al.* Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2006; 78(2): 303-14.
45. Thienpont B, Mertens L, de Ravel T, *et al.* Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J* 2007; 28(22): 2778-84.
46. Richards AA, Santos LJ, Nichols HA, *et al.* Cryptic Chromosomal Abnormalities Identified in Children With Congenital Heart Disease. *Pediatr Res* 2008; 64(4): 358-63.
47. Erdogan F, Larsen LA, Zhang L, *et al.* High frequency of submicroscopic genomic aberrations detected by tiling path array comparative genome hybridisation in patients with isolated congenital heart disease. *J Med Genet* 2008; 45(11): 704-9.
48. The International HapMap Consortium. The International HapMap Project. *Nature* 2003; 426: 789-96.
49. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343(22): 1608-14.
50. van Beynum IM, den Heijer M, Blom HJ, Kapusta L. The MTHFR 677C->T polymorphism and the risk of congenital heart defects: a literature review and meta-analysis. *Q J Med* 2007; 100(12): 743-53.

*Танилцаж, нийтлэх санал өсгөн:
Академич Н.Баасанжав,
Анагаахын шинжлэх ухааны доктор,
профессор Б.Мөнхбат*