

Генетика легочной гипертензии

Л.В. Брегель, Ю.М. Белозеров, П.В. Новиков, М.А. Школьникова

Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва

The genetics of pulmonary hypertension

L.V. Bregel, Yu.M. Belozеров, P.V. Novikov, M.A. Shkolnikova

Irkutsk state medical Academy of postgraduate education; Research Clinical Institute of Pediatrics; Moscow

Представлен обзор данных клинических и экспериментальных исследований о генетических механизмах легочной артериальной гипертензии. К генетически обусловленным вариантам относятся идиопатическая и наследственная легочная гипертензия, а также часть случаев вторичной легочной гипертензии при врожденных пороках сердца. Рассмотрена роль полиморфизма генов *BMPR2*, *BMPR1B*, *SMAD*, принадлежащих к суперсемейству трансформирующего фактора роста — *TGF-β*, и реже встречающихся мутаций генов *ACVRL1* и *ENG*. Мутации указанных генов встречаются у 6–18,2% больных с вторичной легочной артериальной гипертензией при врожденных пороках сердца. У больных с семейной легочной гипертензией гетерозиготными носителями мутаций *BMPR2* являются 70–80% родственников. Патогенетические эффекты аномальной экспрессии *BMPR2* реализуются с участием группы рецепторов *ALK* и семейства транскрипционных протеинов *SMAD*. Рассмотрены механизмы дисфункции *BMPR2* и *BMPR1B*, сопровождающиеся пролиферацией гладкомышечных клеток легочных артериальных сосудов и активацией апоптоза эндотелиоцитов легочных капилляров.

Ключевые слова: дети, легочная артериальная гипертензия, генетические механизмы, гены *BMPR2*, *BMPR1B*, *ACVRL1*, *ENG*, *SMAD*.

Recent clinical and experimental studies data are considering relating to the genetic causes of pulmonary arterial hypertension (PAH). The genetic abnormalities were first identified in association with the idiopathic and familial form of PAH, and some cases of secondary PAH following congenital heart defects (CHD). Genetic polymorphism of *BMPR2*, *SMADs*, *ALK1/ENG* were described as a reason of *TGF-β*-cell signaling disturbances. These genetic abnormalities were found in 6–18,2% of the patients with PAH owing to CHD. There are 70–80% heterozygote carriers of *BMPR2*-gene mutation among the relatives of familial PAH patients. The effects of the abnormal *BMPR2* signaling pathway develop with the participation of *ALK*-receptors and transcriptional *SMAD*-proteins. Then *BMPR2* and *BMPR1B* dysfunction culminate in an expressed smooth cells proliferative response that occludes the pulmonary arterial lumen and increases the apoptosis of the endotheliocytes in the small pulmonary arteries.

Key words: children, pulmonary arterial hypertension, genetic abnormalities, *BMPR2*, *BMPR1B*, *ALK1/ENG*, *SMAD*.

В настоящее время хорошо известно, что именно генетические факторы являются основой формирования легочной артериальной гипертензии у ряда больных [1–3]. К генетически обусловленным вариантам относятся идиопатическая (первичная) и врожденная (наследственная) легочная гипертензия. Наследственная легочная артериальная гипертензия имеет аутосомно-доминантный тип наследования с 10–20% пенетрантностью, причем число женщин,

страдающих этим видом заболевания, в 2 раза больше, чем мужчин [1–3]. У детей легочная артериальная гипертензия чаще всего бывает вторичной при врожденных пороках сердца и значительно реже — идиопатической либо наследственной. Однако следует признать, что часть больных с вторичной легочной гипертензией при врожденном пороке сердца также имеет генетическую предрасположенность [2, 3].

Генетически обусловленная легочная артериальная гипертензия встречается с частотой от 1:100 000 до 1:1 000 000 населения ежегодно [4]. Симптоматика у детей с первичной и наследственной легочной артериальной гипертензией такая же, как при вторичной легочной гипертензии на фоне врожденных пороков сердца, с одинаковыми морфологическими изменениями в легких, включая плексиформные изменения интимы легочных артерий. Нередко определение причины легочной гипертензии у детей затруднительно из-за сходства с клиническими проявлениями при других заболеваниях [1–4]. У младенцев легочная артериальная гипертензия нередко входит в структуру

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:22–27

Адрес для корреспонденции: Брегель Людмила Владимировна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии Иркутской государственной медицинской академии постдипломного образования

664047 Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100

Белозеров Юрий Михайлович — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы у детей НИКИ педиатрии

Новиков Петр Васильевич — д.м.н., проф., рук. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики того же учреждения Школьникова Мария Александровна — д.м.н., проф., директор НИКИ педиатрии; рук. Детского научно-практического Центра нарушений сердечного ритма того же учреждения

125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

генетических синдромов. Так, до 13% случаев легочной гипертензии в младенческом возрасте наблюдается при хромосомных заболеваниях, в первую очередь при трисомии по 21-й паре хромосом. В детской популяции распространенность первичной легочной артериальной гипертензии 5,8 на 1 000 000 жителей, ежегодная частота новых случаев 0,2–1,3 на 1 000 000 населения [5].

Мутация гена BMPR2

В 2000 г. было установлено, что у больных с наследственной легочной артериальной гипертензией имеется мутация гена рецептора морфогенетического протеина костной ткани II типа (bone morphogenetic protein receptor type II, BMPR2), относящегося к суперсемейству трансформирующего фактора роста (transforming growth factor, TGF- β superfamily) и локализуемого на хромосоме 2q33 [1–6]. Около 70–80% взрослых пациентов с семейной формой легочной гипертензии являются гетерозиготными носителями этого гена. Среди пациентов с идиопатической легочной гипертензией, не имеющих родственников с этим заболеванием, мутации гена BMPR2 обнаруживаются значительно реже — у 10–40%. Еще реже встречаются такие мутации среди детей с вторичной легочной гипертензией при врожденных пороках сердца [1, 2, 4, 5].

Носители мутации гена BMPR2 среди взрослых — это люди молодого возраста со значительными гемодинамическими расстройствами вследствие легочной гипертензии. Функциональная связь между мутацией гена BMPR2 и легочной артериальной гипертензией становится еще более ясной из-за того факта, что среди пациентов с наследственной легочной гипертензией, не имеющих мутации гена BMPR2, у большинства из них снижена экспрессия протеина BMPR2, и это относится до некоторой степени также к детям с вторичной легочной артериальной гипертензией [6–8].

Костный морфогенетический протеин (BMP) представляет собой группу белков — факторов роста, которые первоначально были открыты благодаря их способности влиять на формирование хряща и кости. Белки BMP — морфогенетические сигнальные белки, отвечающие за синтез многих тканей организма, нарушения работы этих протеинов наблюдаются при многих заболеваниях. Белки BMP воздействуют на клетки через специфические BMP-рецепторы на их поверхности — BMPR [5, 6]. Клеточные физиологические сигнальные механизмы, в которых участвуют BMP и BMPR, влияют на развитие сердца, сосудов и других тканей. В настоящее время известно 20 разновидностей BMP-сигнальных белков, из которых шесть (BMP2 — BMP7) относятся к суперсемейству рецепторов TGF- β . Мутации генов, ответственных за синтез этих белков, могут приводить к нарушениям функции BMPR2, называемого лигандсвязывающим доменом, например, к нарушению его сигнального

механизма и взаимодействия рецептора с цитоскелетом. BMPR2 присутствует во всех тканях, и при взаимодействии с корецептором (обычно BMPRIА) может включаться в различные патофизиологические механизмы [3, 5, 7].

При дисфункции BMPR2 и связанной с этим пролиферации гладкомышечных клеток легочных артериальных сосудов возникает повышение продукции остеопротегерина (гликопротеина, относящегося к семейству рецепторов фактора некроза опухоли) и тенасцина С, являющегося модулятором клеточной миграции, пролиферации и индуктором выработки провоспалительных цитокинов. Уровень остеопротегерина повышен в участках поражения легочных сосудов и в сыворотке крови больных с легочной артериальной гипертензией; этот протеин стимулирует гладкомышечную пролиферацию и клеточную миграцию. Тенасцин С активирует рецепторы гладкомышечных клеток стенки легочных сосудов к фактору роста и таким образом стимулирует их пролиферацию. При легочной артериальной гипертензии в циркулирующей крови у больных с наиболее тяжелой клинической симптоматикой повышен также уровень белка остеоопонтина [9–11].

Мутации генов ACVRL1 и ENG

Установлено также существование других, более редких видов генных мутаций при легочной артериальной гипертензии: мутации гена ACVRL1 рецептора активинкиназы А1 (ALK1), локализованного на хромосоме 12q13. Больные с мутацией гена ACVRL1 — обычно лица более молодого возраста, нередко страдающие наследственной геморрагической телеангиэктазией 2-го типа (ННТ2) [12, 13]. Первичная легочная гипертензия и наследственная геморрагическая телеангиэктазия, ассоциирующиеся с мутацией гена BMPR2, свидетельствуют об общности молекулярного патогенеза этих заболеваний. Еще реже встречается мутация гена, ответственного за синтез белка эндоглина (ENG); она также преимущественно обнаруживается у пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией [3, 12, 13]. По экспериментальным данным у мышей с мутациями гена ACVRL1 легочная артериальная гипертензия развивается спонтанно, тогда как для развития заболевания у мышей, гетерозиготных по гену BMPR2, требуется воздействие дополнительных провоцирующих факторов, таких как воздействие гипоксии, серотонина или воспаления [14].

В исследовании N. Pfaff и соавт. среди 40 больных (средний возраст $6\pm 3,6$ года, преобладали девочки 1,7:1) с легочной гипертензией мутации были обнаружены у 10. Мутации генов BMPR2, ACVRL1 и ENG были обнаружены у 8 (27,5%) из 29 детей с идиопатической/наследственной легочной гипертензией и у 2 (18,2%) из 11 детей с вторичной легочной гипертензией на фоне врожденных пороков сердца и других

заболеваний. Средний возраст детей с носительством мутации гена *BMPR2* был старше, чем у носителей мутации гена *ACVRL1*. В этом исследовании девочек было больше, чем мальчиков, среди больных как с первичной легочной гипертензией, так и с вторичным вариантом при врожденных пороках сердца. Возраст на момент появления первых симптомов не имел значимого различия между группами больных с разной этиологией легочной артериальной гипертензии, и основные гемодинамические показатели мало различались. Однако легочное сосудистое сопротивление у детей с указанными мутациями было значительно ниже, чем у детей без мутаций [2].

По результатам исследования N. Pfaff и соавт., частота носительства мутантных этих трех генов среди больных с идиопатической/наследственной легочной артериальной гипертензией равна 27,5%, что близко к данным R. Harrison и соавт. — 22%. Несколько из идентифицированных N. Pfaff и соавт. мутаций было описано ранее, кроме того, выявлены не установленные ранее варианты нуклеотидных последовательностей, в частности обнаружены две мутации гена *ENG* — у больного с вторичной легочной гипертензией при врожденном пороке сердца и у пациента с идиопатической легочной артериальной гипертензией [2]. Среди родственников 5 пациентов с идиопатической/наследственной легочной гипертензией и 2 пациентов с вторичной гипертензией при врожденном пороке сердца были также выявлены бессимптомные носители мутации гена *ENG*.

Тот факт, что у 18,2% больных с вторичной легочной гипертензией при врожденных пороках сердца и других соматических заболеваниях обнаружены мутации генов *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG*, свидетельствует о генетической природе легочной гипертензии у таких пациентов [2]. Однако в исследовании K. Roberts и соавт. в объединенной группе взрослых и детей с врожденными пороками сердца с левоправыми шунтами мутации гена *BMPR2* были документированы только у 6% больных с легочной гипертензией, ассоциированной с пороком сердца [15]. В то же время примечательным является тот факт, что у больных с вторичной легочной артериальной гипертензией при врожденных пороках сердца и других соматических заболеваниях была обнаружена делеция гена *BMPR2* [2], которая ранее была описана только при первичной/наследственной форме легочной гипертензии [16].

Пенетрантность обнаруженных мутаций может быть разной. Так, установлено наличие мутаций у лиц без клинических проявлений заболевания [2, 16]. Известно, что при наследственной форме легочной артериальной гипертензии у 80% родственников, являющихся носителями мутантного гена *BMPR2*, легочная артериальная гипертензия не развивается. Еще более интересным является тот факт, что деле-

ция гена *BMPR2* была выявлена у пациента с симптомами одновременно двух форм легочной гипертензии — наследственной и вторичной на фоне врожденного порока сердца [2]. Это наблюдение указывает на потенциальные трудности применения классификации легочной гипертензии с разделением ее на наследственную и вторичную формы при пороках сердца и других соматических заболеваниях [17, 18].

Мутации генов *ACVRL1* и *ENG* и наследственная геморрагическая телеангиэктазия

Существует широкий спектр вариаций фенотипических проявлений среди носителей точковых мутаций указанных генов. Так, в одних семьях носителей мутаций есть больные с симптомами наследственной геморрагической телеангиэктазии, в других — обнаружена легочная гипертензия и возможно сочетание того и другого заболевания у одного пациента [13]. Согласно данным N. Pfaff и соавт., мутации генов *ACVRL1* и *ENG* встречаются как у больных с легочной артериальной гипертензией, так и у здоровых членов их семей и могут привести к развитию тяжелой геморрагической телеангиэктазии без каких-либо симптомов или семейной отягощенности по болезни Рандю — Вебера — Ослера — наследственной геморрагической телеангиэктазии 1-го типа (ННТ1) [2].

Мутации генов *SMAD*

В деятельности суперсемейства рецепторов TGF- β , который является регулятором роста и развития многих тканей, участвуют также протеины *SMAD*. Это группа внутриклеточных протеинов, которые передают поступающие извне клетки сигналы от лигандов трансформирующего фактора роста к ядру, в результате чего происходит активация определенных генов. Эта группа протеинов включает три подгруппы в соответствии с их ролью в передаче сигналов от рецепторов TGF- β : R-SMADs (receptor-regulated), Co-SMADs (участники-партнеры) и I-SMADs (ингибиторы) [14, 19]. Активация рецепторов серин/треонинкиназы из суперсемейства TGF- β -рецепторов вызывает фосфорилирование R-SMADs (*SMADs* 1, 2, 3, 5, 8, 9). Затем подключается кофактор Co-SMAD (*SMAD4*), образуя комплекс *SMAD/Co-SMAD*, который перемещается к ядру клетки для регулирования генной экспрессии. В свою очередь протеины I-SMADs (*SMADs* 6,7) ингибируют этот процесс [14, 19, 20]. В 2009 г. A. Chida и соавт. обнаружили мутацию гена *SMAD8* у больного с идиопатической легочной артериальной гипертензией, не имевшего мутаций генов *BMPR2* и *ACVRL1* [14]. Получены также данные относительно ассоциации легочной гипертензии с дефектами генов *SMAD1*, *SMAD5* и *SMAD9*, однако эти мутации обнаруживаются редко (<2%) и их патогенетическая роль в развитии легочной гипертензии не получила окончательного объяснения [20]. При обследовании 40 больных с легочной гипертензией, проведенном N. Pfaff и соавт., не най-

дено мутаций генов этого семейства, за исключением трех редких видов полиморфизма гена SMAD9 в группе пациентов с идиопатической/наследственной формой легочной артериальной гипертензии [2].

Патогенетические механизмы легочной гипертензии

В последние годы были получены данные относительно взаимосвязи экспрессии BMPR2, активности SMAD и выработки микро-РНК-фракций, в особенности микро-РНК21, осуществляющей ведущую роль в регуляции контрактильности гладкомышечных клеток [9]. Нарушения микро-РНК обнаружены при наследственной легочной артериальной гипертензии, а также при других вариантах экспериментальной и клинической легочной гипертензии [19]. Если происходит снижение экспрессии BMPR2 с участием поврежденной РНК в эндотелиальных клетках легочных артериальных сосудов, то клетки эндотелия становятся восприимчивы к индуцированному апоптозу. Уязвимость эндотелиальных клеток из-за потери BMPR2 может объяснить снижение числа альвеолярных капилляров и изменения стенки легочных артерий.

Установлено, что BMP-протеины, действуя через рецепторы 2-го типа BMPR2, активируют классический сигнальный механизм (передача сигналов через сеть протеинов от рецепторов клеточной мембраны сквозь цитоплазму непосредственно к ядру с каскадной активацией целевых генов), влияющий на выживание и пролиферацию эндотелиоцитов легочных артерий [21]. Дополнительно происходит активация патогенетического пути, основным эффектом которого является ангионеогенез и регенерация поврежденных кровеносных сосудов. Для этого необходимо взаимодействие между β -катенином (белком, отвечающим за создание и поддержание структуры слоев эпителиальных клеток) и пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) — группой ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции [3]. В результате этого взаимодействия синтезируется белок апелин, дающий аутокринный эффект, — он поддерживает жизнеспособность и миграцию эндотелиоцитов легочных артериальных сосудов и подавляет аномальную пролиферацию гладкомышечных клеток в этих сосудах.

В эксперименте у мышей с отсутствием PPAR- γ спонтанно развивается легочная артериальная гипертензия, которую можно профилактировать дозацией апелина. При дефиците экспрессии BMPR2 установлена также эффективность применения естественных продуктов, содержащих NO-производные ненасыщенных жирных кислот, которые дают триггерный эффект для сигнальной патогенетической цепи, обеспечивающей жизнеспособность и размножение эндотелиоцитов в стенке легочных артерий. Как NO-производные ненасыщенных жирных кислот, так и кетокислоты обладают аффино-

стью к PPAR- γ и принимают участие в некоторых механизмах PPAR- γ -зависимой генной экспрессии. Это свойство дополняет их антиоксидантные эффекты, которые реализуются при помощи фактора Nrf2 (NF-E2-related factor 2, белок-регулятор генной транскрипции) и противовоспалительного действия, обусловленного подавлением транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — универсального фактора транскрипции, контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) [3, 21].

Дефицит экспрессии BMPR2 сопровождается пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов легочного русла в ответ на сигнал TGF- β_1 и BMP2, вместо подавления пролиферации клеток и увеличения способности к апоптозу, что наблюдается в норме при действии этих морфогенетических белков. Нормальный BMPR2-сигнальный механизм оказывает подавляющее влияние на продукцию тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor, PDGF), играющего важную роль в неоангиогенезе. PDGF, как и эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), участвует в патофизиологическом механизме легочной артериальной гипертензии.

Поскольку BMP4 индуцирует дифференциацию фетальных легочных фибробластов в гладкомышечные клетки и подавляет их пролиферацию, недостаток взаимодействия BMP4 и BMPR2 может привести к увеличению роста популяции миофибробластов, за счет чего происходит утолщение интимы и адвентиции сосудов легочного артериального русла при легочной гипертензии. В культуре гладкомышечных клеток из стенок легочных артерий BMP2 регулирует PPAR- γ -зависимую генную транскрипцию, и ключевым (таргетным) геном является ген APOE (аполипопротеина E), который оказывает мощное антиатеросклеротическое действие. У мышей с делецией гена APOE на диете с высоким содержанием жиров развивается легочная артериальная гипертензия, а у мышей с делецией гена, отвечающего за синтез PPAR- γ , легочная гипертензия возникает даже при нормальной диете. В отношении гладкомышечных клеток артерий большого круга кровообращения APOE может подавлять их пролиферацию путем фосфорилирования и интернализации корцептора PDGF — LDL-рецепторного протеина-1 (LRP1). Подавление PDGF-рецептора иматинибом (Gleevec) может привести к обратному развитию легочной артериальной гипертензии в эксперименте у крыс и может улучшить прогноз у больных с терминальной стадией легочной гипертензии. Помимо apoE, другой ключевой целью воздействия PPAR- γ является адипонектин, который способен изолировать PDGF-BB и подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артерий [3].

Роль новых миссенс-мутаций гена *BMPR1B*

В 2012 г. А. Chida и соавт. впервые обнаружили две новые миссенс-мутации рецептора *BMPR1B* у больных с идиопатической (первичной) легочной артериальной гипертензией. Рецептор *BMPR1B* относится к семейству протеинов BMP, принадлежащих, в свою очередь, к TGF- β -суперсемейству. Патогенетические эффекты TGF- β -BMP реализуются при помощи двух типов рецепторов: существует 7 видов рецепторов 1-го типа (ALK1; ALK2; *BMPR1A* или ALK3; ALK4; ALK5; *BMPR1B*, или ALK6; ALK7) и 5 видов рецепторов 2-го типа (ActR2A; ActR2B; TGF- β R2; AMHR2; *BMPR2*). Протеины группы BMP вступают в независимые связи с рецепторами 1-го и 2-го типов. Например, BMP-4 может связываться с одной из разновидностей рецепторов 1-го типа — *BMPR1B* и одним из рецепторов 2-го типа — *BMPR2*. Рецепторы 2-го типа после связывания с лигандом фосфорилируют и активируют рецепторы 1-го типа. Далее активированные рецепторы 1-го типа распространяют сигнал путем фосфорилирования ряда транскрипционных факторов — протеинов семейства SMAD. Рецептор *BMPR1B* активирует SMAD1, SMAD5 и SMAD8 также путем фосфорилирования. Эти активированные протеины SMAD вступают в комплекс с общим кофактором, SMAD4, и накапливаются в ядре, где они взаимодействуют с транскрипторами-регуляторами целевых генов [14].

А. Chida и соавт. считают, что обнаруженные ими новые мутации гена *BMPR1B* вызывают усиление BMP-сигналов, что противоречит принятой гипотезе о патогенетической роли мутаций гена *BMPR2*, предполагающей снижение интенсивности BMP-сигналов как причину развития легочной артериальной гипертензии. Дело в том, что у человека экспрессия рецепторов *BMPR1B* на гладкомышечных клетках в стенке легочных артерий выше, чем на человеческих эндотелиоцитах в микрососудах и эндотелиоцитах в легочных артериях [14]. Кроме того, у больных с легочной

артериальной гипертензией экспрессия *BMPR1B* на гладкомышечных клетках легочных артерий более чем в 10 раз превышает таковую в группе контроля [10]. Существуют также данные о том, что расстройства экспрессии *BMPR2* ведут к снижению активности сигналов от BMP2 и BMP4, но одновременно и к усилению сигналов от BMP6 и BMP7 в гладкомышечных клетках артериальных сосудов легких [11].

Согласно исследованию А. Chido и соавт., мутация F392L гена *BMPR1B* значительно индуцирует фосфорилирование SMAD8 и усиливает транскрипционную активность в присутствии SMAD8 либо SMAD8/SMAD4. Напротив, мутация S160N не индуцирует так отчетливо перечисленные субстраты [14]. Эта разница может быть связана с позицией мутации в гене *BMPR1B*. Мутация F392L локализуется в одном из функциональных доменов — в домене серин/треонинкиназы, тогда как мутация S160N находится вне функциональной части домена. Однако мутация S160N может также обладать целевым функциональным действием, поскольку комплекс *BMPR1B* S160N совместно со SMAD8 и SMAD4 индуцирует высокую активность [14]. По мнению авторов, сочетанное участие SMAD8 и SMAD4 более физиологично, чем только участие SMAD8. Есть ряд работ, в которых показано, что у больных с идиопатической и наследственной легочной артериальной гипертензией, а также вторичной легочной гипертензией и веноокклюзивной легочной гипертензией были идентифицированы мутации гена *BMPR2*, локализованные вне функциональных доменов [1, 8, 11, 15]. Возможно, они обладают особыми функциями в сравнении с уже известными функциональными доменами как в *BMPR2*, так и в *BMPR1B* генах [14, 21]. Требуется дальнейшее исследование роли функций *BMPR1B* в патогенезе легочной артериальной гипертензии с использованием культур человеческих гладкомышечных клеток и экспериментальных моделей мутаций гена *BMPR1B*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Machado R.D., Eickelberg O., Elliott C.G. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1: S32—S42.
2. Pfarr N., Fischer C., Ehlken N. et al. Hemodynamic and genetic analysis in children with idiopathic, heritable, and congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension. *Res Res*. 2013; 14: 3.
3. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2012; 122:12: 4306—4313.
4. Lane K.B., Machado R.D., Pauculo M.W. et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension: The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 81—84.
5. Sankelo M., Flanagan J.A., Machado R. et al. *BMPR2* mutations have short lifetime expectancy in primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat* 2005; 26: 2: 119—124.

6. Deng Z., Morse J.H., Slager S.L. et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737—744.
7. Harrison R.E., Berger R., Haworth S.G. et al. Transforming growth factor-beta, receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; 111: 435—441.
8. Humbert M., Deng Z., Simonneau G. et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Res J* 2002; 20: 518—523.
9. Kang H., Davis-Dusenbery B.N., Nguyen P.H. et al. Bone morphogenetic protein 4 promotes vascular smooth muscle contractility by activating microRNA-21 (miR-21), which down-regulates expression of family of dedicator of cytokinesis (DOCK) proteins. *J Biol Chem* 2012; 287: 6: 3976—3986.
10. Takeda M., Otsuka F., Nakamura K. et al. Characterization of the bone morphogenetic protein (BMP) system in human pulmonary arterial smooth muscle cells isolated from a sporadic case of primary pulmonary hypertension: Roles of BMP type 1B receptor (activin receptor-like kinase 6) in the mitotic action. *Endocrinology* 2004; 145: 4344—4354.
11. Yu P.B., Beppu H., Kawai N. et al. Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor deletion reveals BMP ligand-specific gain of signaling in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 2443—2450.
12. Abdalla S., Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet* 2006; 43: 2: 97—110
13. Trembath R.C., Thomson J.R., Machado R.D. et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325—334.
14. Chida A., Shintani M., Nakayama T. et al. Missense mutations of the BMPR1B (ALK6) Gene in Childhood Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J* 2012; 76: 1501—1508.
15. Roberts K.E., McElroy J.J., Wong W.P. et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 371—374.
16. Machado R.D., Pauculo M.W., Thomson J.R. et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 92—102.
17. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219—1263.
18. Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43—54.
19. Drake K.M., Zygmunt D., Mavrakis L. et al. Altered MicroRNA processing in heritable pulmonary arterial hypertension: an important role for Smad-8. *Am J Res Crit Care Med* 2011; 184: 12: 1400—1408.
20. Nasim M.T., Ogo T., Ahmed M. et al. Molecular genetic characterization of SMAD signaling molecules in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2011; 32: 12: 1385—1389.
21. Sztymf B., Coulet F., Girerd B. et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Res Crit Care Med* 2008; 177: 1377—1383.

Поступила 02.09.13