



# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВЫСОТНОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Алдашев А.А.

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева,  
НИИ молекулярной биологии и медицины при НЦКТ им. М. Миррахимова,  
Бишкек, Кыргызская Республика

Генетическая предрасположенность к гипоксической (высотной) легочной артериальной гипертензии (ВЛГ) находит подтверждение в многочисленных наблюдениях и считается доказанной. В частности, установлено наличие различий в индивидуальной предрасположенности к развитию ВЛГ. Известно, что определенная часть горцев отличается большей предрасположенностью к формированию ВЛГ, тогда как другая часть людей характеризуется большей устойчивостью. Установлено, что высокая степень гипоксической легочной гипертензии у крупного рогатого скота с развитием «brisket disease» представляет собой генетически наследуемое заболевание [1]. Более того, выведены специальные линии крыс, у которых гипоксия всегда сочетается с развитием легочной гипертензии [2].

Наследуемость предопределяется генетической пенетрантностью и взаимодействием гена с окружающей средой. В самом деле, высокогорные болезни проявляются именно под влиянием рассмотренных факторов. Описаны семейные случаи ВЛГ. Например, Lin et al. (1984) описали 13 пациентов 1-й линии родства, проживающих на высоте 3200-3500 м над уровнем моря в провинции Цинхай, КНР, которые страдали ВЛГ. У одного из пациентов ВЛГ поразила братьев и детей, и у двух других анализируемая патология обнаружилась у братьев [3].

В Китае ВЛГ диагностировали как у тибетцев, так и у китайцев, мигрировавших на высоту-ханьцев [4]. Любопытно, что у тибетцев ВЛГ встречается намного реже, чем среди коренных жителей Анд, что указывает на разнородность сопоставляемых популяций [5].

Анализ гаплотипов Y хромосомы показал, что тибетцы, мигрировали на высоту из бассейна реки Хуанхэ всего лишь 6000 лет

назад [7], что на несколько тысяч лет позже, чем время возникновения популяции индейцев Анд [8]. Но несмотря на это, тибетцы оказались более устойчивыми к эффекту экзогенной гипоксии. Это свидетельствует о различных генетических программах возникших в процессе эволюционной адаптации этих популяций к условиям высокогорья.

Еще раз отметим, что частота встречаемости ВЛГ среди тибетцев гораздо ниже, чем у ханьцев [9], что может оказаться проявлением генетического преимущества первых, у которых к тому же находят более низкий уровень гематокрита [4,10] и более тонкую гладко-мышечную оболочку легочных сосудов [11]. Такого типа изменения способны минимизировать увеличение легочного давления при высотной гипоксии. Выяснено, что рассматриваемый признак передается посредством простого доминантного варианта наследования.

Общепризнано, что основной механизм возникновения и развития ВЛГ проявляется нарушением равновесия между вазодилататорными и вазоконстрикторными факторами со стороны сосудов легких. При этом к настоящему времени достаточно хорошо изучены вазоактивные медиаторы, которые вовлекаются в патогенез ВЛГ: эндотелин 1, ангиотензин-превращающий фермент, ангиотензин II, серотонин, NO, брадикинин, простагландины и другие. Признается, что в основе нарушения равновесия в экспрессии вазоактивных факторов могут лежать генетические факторы

Нами в течение 10 лет исследуется взаимосвязь между различными генетическими полиморфизмами и развитием ВЛГ у постоянных жителей высокогорья Тянь-Шаня и Памира.

Исходя из предположения, что гены АПФ могут быть вовлечены в качестве кандидатов

в развитии ВЛГ, выполнялось специальное исследование, преследующее решение данного вопроса. Известно, что АПФ катализирует превращение ангиотензина I в очень сильный вазоконстриктор - ангиотензин II (АТ II). АПФ участвует также в деградации вазодилататора брадикинина. В свою очередь АТ II стимулирует также пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, и играет важную роль в процессах сосудистого ремоделирования [12].

Уровень АПФ снижается в ответ на гипоксию, причем градиент снижения больше выражен у индивидов, хорошо адаптированных к условиям гипоксии [13]. Наиболее хорошо изучен полиморфизм типа вставка (I), делеция (отсутствие вставки D) гена АПФ. Показано, что I аллель гена АПФ ассоциируется с низким уровнем циркулирующего АПФ. Ряд исследований показал, что D аллель гена АПФ наиболее часто встречается у индивидуумов предрасположенных к развитию высокогорного отека легких [14, 15]. Однако в других исследованиях такая корреляционная зависимость не обнаружена [16, 17]. Установлено, что у хорошо адаптированных альпинистов-горновосходителей наиболее часто встречалась I аллель гена АПФ [18]. В наших совместных исследованиях удалось обнаружить, что встречаемость аллеля I и генотипа II преобладала у горцев с ВЛГ по сравнению с практически здоровыми горцами [12, 19].

Оказалось, что при ВЛГ встречаемость аллеля I превышала более, чем в 2 раза данные, найденные у контрольных горцев. Высказано предположение, что II генотип гена АПФ ассоциируется с развитием ВЛГ и поэтому I аллель может использоваться как генетический маркер вероятности развития ВЛГ у постоянных жителей высокогорья [19, 20]. Другие исследователи обнаружили наличие несколько иных полиморфизмов гена АПФ [21]. В британской и ямайской популяциях людей полиморфизмы A240T, G2215A и G2350A гена АПФ оказались корреляционно связанными с активностью АПФ [22, 23]. Установлена ассоциация I/D с G2215A и G2350A полиморфизмами гена АПФ с образованием гаплотипов. В кыргызской же популяции выявлено сцепление D аллеля с аллелями A2215

и G2350, и I аллеля с G2215 и A2350 аллелями полиморфизмов G2215A и G2350A гена АПФ. Также показано, что у больных ВЛГ в сравнении со здоровыми лицами чаще встречается гаплотип I аллель (G2215 и A2350).

Несмотря на то, что ангиотензин II является мощным вазоконстриктором и вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток малого круга кровообращения, анализируемый фактор, возможно может выступить и в роли релаксирующего сосуда фактора, способствуя предотвращению ремоделирования сосудистой стенки. Оказалось что, введение экзогенного ангиотензина II крысам предотвращало развитие у них хронической гипоксической легочной гипертензии и ассоциированной с ней гипертрофии правого желудочка сердца, равно как и сосудистые перестройки, блокируя таким образом развитие острой гипоксической легочной гипертензии [24]. Резюмируя результаты, наших исследований, можно сделать вывод, что IGA гаплотип ассоциируется с развитием ВЛГ у горцев.

Развитие ВЛГ у горцев Тянь-Шаня, как показали более ранние исследования сопровождается выраженной десенситизацией  $\beta_2$ -адренорецепторов [25]. Оказалось, что при вторичной легочной артериальной гипертензией на почве ХОБЛ также наблюдается десенситизация  $\beta_2$ -АР [26]. Известно, что Arg16Gly и Gln27Gln полиморфизмы гена  $\beta_2$ -АР представлены в гладкомышечных клетках бронхов и сосудов, причем аллели Gly16 и Gln27 определяют склонность к развитию десенситизации  $\beta_2$ -АР, а Gln27Gln генотип ассоциируется с пониженным ответом сосудов на стимуляцию  $\beta$ -агонистами. Выявлено, что у больных ВЛГ чаще, чем у здоровых горцев обнаруживается генотип Gln27Gln, в то же время распределение аллелей Arg16 и Gly16 в кыргызской популяции горцев не имело четкой связи с наличием ВЛГ. Стало быть, десенситизация  $\beta_2$ -АР у горцев больных ВЛГ генетически предопределяется наличием у них генотипа Gln27Gln гена  $\beta_2$ -АР. Десенситизация  $\beta_2$ -АР приводит к снижению вазодилаторного ответа на катехоламины легочной артерии, что в конечном итоге обуславливает чрезмерную

легочную вазоконстрикцию в ответ на хроническую гипоксию на фоне наличия Gln27 аллели. Не найдено значимой связи между наличием Arg16Gly полиморфизма и развитием ВЛГ. Возможно, данный полиморфизм гена  $\beta_2$ -AR не играет сколько-нибудь существенной функциональной роли в патогенезе ВЛГ у горцев-кыргызов.

Показано, что уровень одного из самого мощного вазоконстриктора – эндотелина, коррелирует со степенью увеличения ЛАД при высокогорной гипоксии [27]. Нами было обнаружено, что у больных ВЛГ горцев уровень эндотелина достоверно выше, чем у здоровых горцев [28]. Более того, оказалось, что повышение уровня эндотелина у них ассоциируется с наличием -4a аллели гена эндотелина. Анализ генотипов более 200 горцев не выявил ни одного случая наличия у них гомозиготного генотипа -4a/-4a, что свидетельствует о негативной селекции против данного патологического генотипа в процессе эволюционной адаптации высокогорных популяций к условиям гипоксии [28].

Изучение взаимосвязи S/L полиморфизма гена транспортера серотонина с развитием ВЛГ не показало связи данного полиморфизма гена с развитием ВЛАГ ( $\chi^2 = 1,367$ ,  $p = 0,5$ ), что подтверждается одинаковым уровнем экспрессии белка транспортера серотонина в тромбоцитах у больных ВЛГ и у здоровых горцев. Что касается результатов исследований Glu298Asp и 4a/4b полиморфизмов гена eNOS, то не удалось обнаружить какой-либо ассоциации между анализируемыми полиморфизмами гена e-NOS и развитием ВЛГ у горцев-кыргызов ( $\chi^2 = 3,36$ ,  $p = 0,185$  и  $\chi^2 = 1,93$ ,  $p = 0,38$ ).

Данных об ассоциации различных генетических полиморфизмов с болезнями высокогорья с каждым годом становится все больше и больше. Тщательный анализ последовательности ДНК различных генов выявляют наличие новых мутаций и полиморфизмов, некоторые из которых могут быть также связаны с развитием ВЛГ в различных популяциях. Так что список генов кандидатов, приведенных выше может расширяться и дальше.

В настоящее время нами совместно с нашими партнерами из Великобритании проводится всесторонний геномный анализ горцев Тянь-Шаня больных ВЛГ для выявления всего спектра генетических вариаций ассоциированных с развитием этого опасного заболевания.

#### Литература

1. Weir E.K, Tucker A, Reeves J.T., et al. The genetic factor influencing pulmonary hypertension in cattle at high altitude. // *Cardiovasc Res*. 1974. V. 8. P. 745 - 749.
2. Aguirre J.I., Morrell N.W., Long L., et al. Vascular remodeling and ET-1 expression in rat strains with different responses to chronic hypoxia // *Am. J Physiol*. 2000. V. 278. P. 981- 987.
3. Lin Z P., Yiao Q.Y., Miao C.Y., et al. Family susceptibility to high altitude heart disease. / *High Altitude Disease*, W.Y. Zhang YB, Liu X L, eds. Qinghai Press, Xining, China; 1984 P. 268–287.
4. Wu T., Wang X., Wei C., et al. Hemoglobin levels in Qinghai–Tibet: different effects of gender for Tibetans vs. Han.// *J. Appl Physiol* 2005. V. 98(2). P. 5898–6004.
5. Beall C.M. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia.// *Hum Biol* 2000. V.72 (1). P. 201–228.
6. Moore L.G. Human genetic adaptation to high altitude.// *High Alt Med Biol*. 2001 V.2. P. 257–279.
7. Su B., Xiao C, Deka R, et al. Y chromosome haplotypes reveal prehistorical migrations to the Himalayas.// *Hum Genetics*. 2000. V. 107(6). P. 582–590.
8. Rupert J.L., Koehle M.S. Evidence for genetic basis for altitude-related illness.// *High Alt med Biol*. 2006. V. 7(2). P.150-67
9. Ge R.-L., and Helun H. Current concept of chronic mountain sickness: pulmonary hypertension-related high-altitude heart disease. // *Wilderness Environ Med*. 2001. V.12. P.190–194.
10. Garruto R.M., Chin C.T., Weitz C.A., et al. Hematological differences during growth among Tibetans and Han Chinese born and raised at high altitude in Qinghai, China.// *Am*

- J Phys Anthropol. 2003. V. 122. P.171–183.
11. Gupta M., Rao K., Anand I., et al. Lack of smooth muscle in the small pulmonary arteries of the native Ladakhi. Is the Himalayan highlander adapted? // *Am Rev Respir Dis*. 1992. V. 145. P. 1201–1214.
  12. Sagnella G A., Rotwell M.J., Opinipla A.K., et al. A population study of ethnic variations in the angiotensin- converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. // *J. Hypertens*. 1999. V.17(5). P. 657-664.
  13. Milledge J.S., and Catley D.M. Angiotensin converting enzyme response to hypoxia in man: its role in altitude acclimatization.// *Clin Sci*. 1984. V.67. P. 453–456.
  14. Hotta J., Hanaoka M., Droma Y., et al. Polymorphisms of renin–angiotensin system genes with high-altitude pulmonary edema in Japanese subjects.// *Chest*. 2004. V.126 P. 825–830.
  15. Charu R., Stobdan T., Ram R.B., et al. Susceptibility to high altitude pulmonary edema: role of ACE and ET-1 polymorphisms.// *Thorax*. 2006. V. 61(11). P. 1011-1012.
  16. Dehnert C., Weymann J., Montgomery H.E., et al. No association between high-altitude tolerance and the ACE I/D gene polymorphism.// *Med Sci Sports Exerc*. 2002. V.34 P. 1928–1933.
  17. Kumar R., Pasha Q., Khan A.P., et al. Renin angiotensin aldosterone system and ACE I/D gene polymorphism in high-altitude pulmonary edema.// *Aviat Space Environ Med*. 2004 V.75. P 981–983.
  18. Montgomery H.E., Marshall R., Hemingway H., et al. Human gene for physical performance. // *Nature*. 1997. V.393. P. 221–222.
  19. Aldashev A. A., Sarybaev A. S., Sydykov A. S et al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz. association with angiotensin-converting enzyme genotype.// *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002. Vol.166. P.1396-1402.
  20. Morrell N.W., Sarybaev A.S., Alikhar A., et al. ACE genotype and risk of high altitude pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders.// *Lancet*. 1999 V. 353. P. 814
  21. Villard E., Tired L., Visvikis S., et al. Identification of new polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene and study of their relationship to plasma ACE levels by two-QTL segregation-linkage analyses.// *Am J Hum Gent*. 1996. V.58 P.1268-1278.
  22. Keavney B., McKenzie C., Connell J., et al. Haplotype analyses of the angiotensin I-converting enzyme gene.// *Human Molecular Genetics*. 1998. V. 7(11). P. 1745-1751.
  23. McKenzie C., Abecasis G., Keavney B., et al. Trans-ethnic fine mapping of quantitative trait locus for circulating angiotensin I-converting enzyme (ACE).// *Human Molecular Genetics* 2001. V. 110(10). P. 1077-1084
  24. Rabinovitch M., Mullen M., Rosenberg HC, et al. Angiotensin II prevents hypoxic pulmonary hypertension and vascular changes in rat.// *Am J Physiol*. 1988. V 254(3 Pt 2). H500-8
  25. Aldashev, A.A., Borbugulov U., Davletov B., et al. Human adrenoceptor system response to the development of high altitude pulmonary arterial hypertension // *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1989. № 21(suppl.1). P 175-179
  26. Weitzenblum E., Mammosser M., Ehrhart M. Evolution and prognosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. // *Herz* 1986. V.11. P.147–154
  27. Sartori C., Vollenweider L., Loffler B.M., Delabays A., Nicod P., Bartsch P., and Scherrer U. (1999). Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation*. 99:2665-2668.
  28. Kojonazarjv B.K., Isakova J., Imanov B., Sovkhozova N., Sooronbaev T., Ishizaki T., Aldashev A.A (2012) Bosentan reduces pulmonary artery pressure in high altitude residents. *High altitude Biol.Med* (in press).