

# *Глава 7: Генетические, средовые и эпигенетические факторы риска развития хронического заболевания вен, варикоза и геморроя*

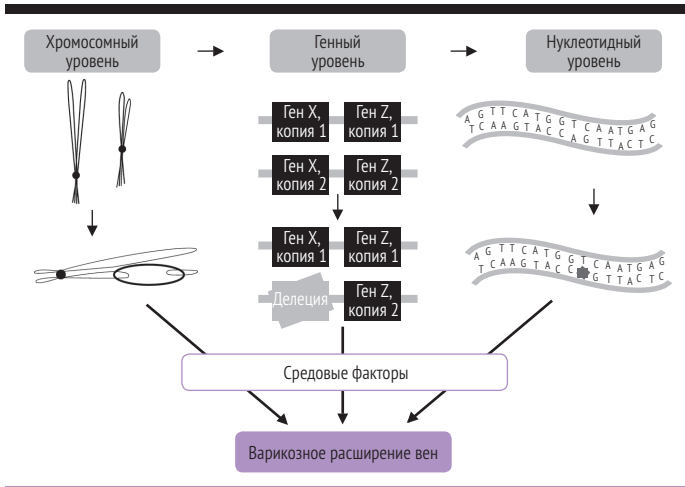
## **Генетические факторы и патогенез заболевания вен**

Генетические факторы, лежащие в основе развития ХЗВ, варикоза и геморроя, недостаточно изучены. Тем не менее анализы наследуемости показали, что генетика играет важную роль в патогенезе заболеваний вен. В пилотных исследованиях кандидатных генов и при анализах с помощью микроматриц было выявлено несколько генов, ассоциирующихся с каждым из этих заболеваний.

## **Средовые факторы и патогенез заболевания вен**

Несмотря на то, что некоторые заболевания вен частично связаны с генетическими факторами, в их развитии определенную роль играют средовые влияния (**рис. 7.1**). К примеру, выявлен целый ряд средовых факторов риска, ассоциирующихся с развитием ВРВ. Среди них – возраст, женский пол, ожирение, низкая физическая активность, возможно, профессии, требующие длительного пребывания в положении стоя, и др. (Anwar et al., 2012). Кроме того, одним из средовых факторов алкоголь-индуцированного поражения печени, портальной гипертензии и ВРВ ЖКТ служит

**Рисунок 7.1.** Обзор генетических и средовых факторов, вносящих вклад в развитие варикозного расширения вен (Anwar et al., 2012)



злоупотребление алкоголем. Предполагается, что в развитии геморроя задействованы и другие средовые факторы. К ним относят недостаточное потребление клетчатки с пищей, запоры, чрезмерное натуживание при дефекации, ожирение и недостаток физической активности (Rivadeneira et al., 2010).

## Генетика хронического заболевания вен и их варикозного расширения

Убедительно установлено, что ХЗВ и ВРВ являются врожденной патологией. Тем не менее выявление специфических генов, вносящих вклад в патогенез

заболевания, все еще представляет определенные сложности. В исследованиях использовали различные подходы к определению генетической составляющей в развитии ВРВ и ХВН, в частности, анализы наследуемости, исследования дифференциальной экспрессии генов и геномных вариаций. Исследования генетической предрасположенности в семьях различаются по своим результатам в отношении пенетрантности (частоты фенотипического проявления поврежденного гена) ВРВ. В случае наличия ВРВ у обоих родителей риск развития заболевания у детей составляет 70–92%, у одного из родителей – 25% у мужчин и 62% у женщин, а при отсутствии заболевания у родителей риск составляет 20–37% (Krysa et al., 2012).

В исследованиях дифференциальной экспрессии генов было выявлено несколько генов, которые можно классифицировать в соответствии со следующими функциями: метаболические пути, ремоделирование ВКМ, ответ на внешние стимулы, клеточная организация, нарушение экспрессии VEGF и его рецепторов (Krysa et al., 2012).

В частности, исследования кандидатных генов позволили установить роль следующих генов в развитии ВРВ: FOXC2, MTHFR, SYNM и TNFD. Ген FOXC2 кодирует белок Forkhead box C2 (**табл. 7.1**). Мутации в этом гене ассоциируются с первичным поражением венозных клапанов как в поверхностных, так и в глубоких венах нижних конечностей. Кроме того, функциональный вариант этого гена делает женщин более предрасположенными к развитию ВРВ (Krysa et al., 2012). В гладкомышечных клетках варикозно-расширенных вен была обнаружена отрицательная регуляция гена SYNM (синемина или белка промежуточных филаментов) (Anwar et al., 2012). Ген TNFD кодирует рецептор поверхностного гликопротеина на клетках эндотелия, или тромбомодулин, который связывает тромбин и задействован в патогенезе ВРВ (Krysa et al., 2012). Кроме того, с развитием ВРВ также ассоциируется наличие функционального варианта гена MTHFR (кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу). Интересно, что в недавно проведенном исследовании с изучением однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП)

в генах ММП было показано, что ОНП в промоторах генов MMP9 и TIMP (MMP-9-1562C/T and TIMP-2-418G/C) ассоциируются с развитием ВРВ среди населения Китая (Xu et al., 2011).

**Таблица 7.1.** Гены, вовлеченные в развитие хронических заболеваний и варикозного расширения вен

Ген	Название	Локус	Участие в патогенезе
FOXС2	Белок Forkhead box C2	16q24.1	Патология венозных клапанов поверхностных и глубоких вен нижних конечностей
MTNFR	Метилентетрагидрофолат-редуктаза (НАД(Ф)Н)	1p36.3	Формирование ВРВ
MMP9	Матриксная металлопептидаза 9	20q11.2-q13.1	Формирование ВРВ
SYNM	Синемин, белок промежуточных филаментов	15q26.3	Снижение экспрессии в гладкомышечных клетках при ВРВ
TIMP	Тканевой ингибитор металлопептидазы 1	Xp11.33-p11.23	Формирование ВРВ
THBD	Тромбомодулин	20p11.2	Формирование ВРВ

## Генетика венозных трофических язв

В патогенезе венозных трофических язв при ХЗВ участвуют следующие гены: ERB, F8, FGFR2, HFE, MMP12, SLC40A1 и TNF (**табл. 7.2**). Сообщалось о наличии патологических полиморфизмов в промоторе гена рецептора эстрогена бета (ERB) у пациентов с венозными трофическими язвами и их отсутствии у пациентов с ХЗВ без язв. Было сделано предположение, что рецептор эстрогена бета может играть роль в воспалении и заживлении язвы. Один из вариантов гена F8 ассоциируется с низкой активностью фактора VIII и образованием язвы. Мутации в гене гемохроматоза (HFE) специфичны для хронической венозной трофической язвы, но не для

варикозного расширения вен. Полиморфизмы гена TNF также ассоциируются с процессами воспаления и заживления венозной трофической язвы (Krysa et al., 2012).

**Таблица 7.2.** Гены и однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), связанные с ХВН и венозными трофическими язвами (модифицировано из публикаций Krysa et al., 2012; Anwar et al., 2012)

Ген	Название	Локус	Полиморфизм, связанный с заболеванием	Участие в патогенезе
ER2 (ERB)	Рецептор эстрогена 2	14q23.2	Области экзона ON и промотора	Воспаление и заживление венозных язв
F8	Фактор коагуляции 8, прокоагулянтный компонент	Xq28	V34L	Заживление и регенерация язвы
FGFR2	Рецептор фактора роста фибробластов 2	10q26	ОНП 2451AG	Ассоциируется с незаживающими язвами
HFE	Гемохроматоз	6p21.3	C282Y	Локальная перегрузка железом в областях кожных изменений на пораженной нижней конечности
MMP12	Матриксная металлопептидаза 12	11q22.3	ОНП 82AA	Повышенный риск развития язвы
SLC40A1	Белок семейства переносчиков растворенных веществ 40 (переносчик, регулируемый железом), член 1	2q32	SNP 8CG	Возможно повышенное отложение железа; увеличение риска развития ХЗВ и первичной язвы нижней конечности
TNF	Фактор некроза опухоли	6p21.3	TNFA-308A	Воспаление

Недавно проведенный анализ с использованием микроматриц, при котором сравнивали пациентов с ХЗВ и ВРВ и без них, позволил выявить 34 гена с экспрессией, измененной как минимум в 1,5 раза (**табл. 7.3**). Интересно, что у пациентов с ХВН транскрипция гена HPGD была достоверно выше. Ген HPGD кодирует фермент 15-(НАД) гидроксипростагландин дегидрогеназу,

один из важных регуляторов, необходимых для обеспечения функции сердечно-сосудистой системы, гомеостаза воспаления и синтеза простагландина. Утверждается, что у пациентов с ХЗВ экспрессия гена HPGD активирована, что позволяет ему проявить противовоспалительное действие в ответ на поступление в клетку воспалительных медиаторов, индуцированное формированием ВРВ (Markovic and Shortell, 2013). Кроме того, у пациентов с ХЗВ было отмечено подавление экспрессии генов коллагена COL13A1 и COL27A, кодирующих, соответственно, коллаген типа 13 $\alpha$ 1 и 27  $\alpha$ 1. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что тканевое ремоделирование в ВКМ вносит вклад в формирование ВРВ. Необходимы дальнейшие исследования для установления клинического значения этих наблюдений.

### **Наследственные заболевания, сосудистые мальформации и варикозное расширение вен**

Сосудистые мальформации и ВРВ также появляются при некоторых генетических расстройствах, которые возникают в результате хромосомных дефектов в виде нарушения транслокации, трисомии или моносомии либо мутаций специфических генов (табл. 7.4).

### **Генетика варикозного расширения вен пищевода и желудка**

Генетические факторы, вносящие вклад в развитие и поддержание портокаллатерального кровотока через варикозно-расширенные вены пищевода, не изучены. Тем не менее в исследовании Coto et al. были выявлены 2 генотипа, которые, очевидно, предрасполагают к развитию ВРВП у пациентов с цирротической портальной гипертензией. Вовлеченными являются гены NOS3 эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Роль этих дефектных генов заключается в повышении плазменных уровней оксида азота и снижении уровней АПФ соответственно.

**Таблица 7.3.** Гены с измененной экспрессией в остаточной ткани варикозно-расширенной вены (Markovic and Shortell, 2013)

*Анализ относительной экспрессии генов у пациентов с ХВН ( $p < 0,05$ ;  $FC > 1,5$ )*

ID набора	Символ гена	Название гена	Хромосомная локализация	Отношение С/К*	Разница, число раз
203913_s_at	HPGD	15-(НАД) гидроксипростагландин дегидрогеназа	chr4q.34-q.35	1,79439	1,79439
211548_s_at	HPGD	15-(НАД) гидроксипростагландин дегидрогеназа	chr4q.34-q.35	1,73692	1,73692
206100_at	CPM	Карбоксипептидаза М	chr12q14.3	1,72491	1,72491
210258_at	RGS1.3	Регулятор сигнального пути G-белка 13	chr1q31.2	1,70264	1,70264
204337_at	RGS4	Регулятор сигнального пути G-белка 4	chr1q23.3	1,68598	1,68598
1558101_at	NFIA	Ядерный фактор I/A	chr1p31.3-p31.2	1,65325	1,65325
235885_at	P2RY12	Пуринергический рецептор P2Y, G-белок связанный, 12	chr3q24-q25	1,63869	1,63869
230550_at	MS4A6A	Трансмембранные домены 4, подсемейство А, член 6А	chr11q12.1	1,57244	1,57244
220330_s_at	SAMSN1	Домен SAM, домен SH3 и клеточные сигналы внутриядерной локализации 1	chr21q11	1,56622	1,56622
206638_at	HTR2B	Рецептор 5-гидрокситриптамина (серотонина) 2В	chr2q36.3-q37.1	1,56485	1,56485
214053_at	ERBB4	V-erb-a: гомолог вирусного онкогена эритробластного лейкоза (птичий) 4	chr2q33.3-q34	1,53157	1,53157
223541_at	HAS3	Гиалуронан синтаза 3	chr16q22.1	1,52434	1,52434
217388_s_at	KYNU	Кинуриназа (L-кинуренин гидролаза)	chr2q22.2	1,52054	1,52054
203504_s_at	ABCA1	АТФ-связывающая кассета, подсемейство А (АВС1), член 1	chr9q31.1	1,5177	1,5177
231669_at	SEPP1	Селенопротеин Р, плазма, 1	chr5q31	1,51087	1,51087
202236_s_at	SLC16A1	Белок семейства переносчиков растворенных веществ 16, член 1, переносчик монокарбоновых кислот 1	chr1p12	1,5104	1,5104

ID набора	Символ гена	Название гена	Хромосомная локализация	Отношение С/К*	Разница, число раз
203474_at	IQGAP2	IQ-мотив, содержащий белок, активирующий ГТФ-азу 2	chr.5q13.3	1,50341	1,50341
214693_x_at	NBPF10	Белок семейства прерывания нейробластомы, член 10	chr1q21.1	0,659434	-1,51645
208610_s_at	SRRM2	Повторяющийся матрикс серин/аргинин 2	chr16p13.3	0,657509	-1,52089
239609_s_at	LPCAT4	Лизофосфатидилхолин ацилтрансфераза 4	chr15q14	0,652814	-1,53183
202718_at	IGFBP2	Белок 2, связывающий инсулиноподобный фактор роста, 36kda	chr2q3.3-q.34	0,652397	-1,53281
225288_at	COL27A1	Коллаген, тип XXVII, альфа 1	chr9q32	0,647327	-1,54482
202861_at	PER1	Гомолог периода 1 (дрозофила)	chr17p13.1-p12	0,624414	-1,6015
235496_at	HRCT1	Богатый гистидином карбоксильный конец 1	chr9p13.3	0,594792	-1,68126
211343_s_at	COL13A1	Коллаген, тип XIII, альфа 1	chr10q22	0,580116	-1,72379
207570_at	SHOX	Гомеобокс низкорослости	chrXp22.33; Yp11.3	0,578779	-1,72778
223623_at	C2orf40	Открытая рамка считывания 40 хромосомы 2	chr2q12.2	3,32E-01	-3,0129
231628_s_at	–	–	–	3,2779	3,2779
AFFX-	–	–	–	1,77808	1,77808
DapX-5_at					
AFFX-r2-Bs-thr-5_s_at	–	–	–	1,76057	1,76057
AFFX-r2-Bs-dap-5_at	–	–	–	1,74742	1,74742
1564378_a_at	–	–	–	0,659418	-1,51649
242932_at	–	–	–	0,638191	-1,56693
1568732_at	–	–	–	0,601486	-1,66255

C/К – отношение случаев (группа ХВН)/контроль.



**Таблица 7.4.** Наследственные заболевания, предрасполагающие к развитию варикозного расширения вен (Anwar et al., 2012)

Патологическое состояние с хромосомным дефектом	Патологическое состояние с мутациями или дефектами генов	Однонуклеотидный полиморфизм или мутации генов
Синдром Клиппеля – Треноне (транслокация 8:14, 5:11)	Синдром Элерса – Данлоса (ген COL3A1)	Тромбомодулин
Клональные нарушения: трисомии (7, 12 и 18) или моносомии (14)	Чувашская полицитемия (ген фон Хиппеля – Линдау) Лимфедема-дистихиаз (ген FOXC2) Тяжелая наследственная нейтропения 4 типа (ген G6PC3)	Мутация гена Notch3 в родословной семейства с синдромом CADASIL (ген 1279GT) Десмулин

CADASIL – церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts And Leukoencephalopathy).

В частности, у пациентов с циррозом, гомозиготных по генотипу NOS3-55, повышен риск раннего развития ВРВП, тогда как наличие аллели АПФ-I повышает риск ВРВП у пациентов с алкогольным циррозом печени (Coto et al., 2001). Утверждается, что эти генотипы могут сопровождаться вазодилатацией в системном и висцеральном кругах кровообращения, что способствует развитию порто-коллатерального кровотока у пациентов с портальной гипертензией (Coto et al., 2001).

Другими кандидатными генами являются sCD163 (белок M130 богатого цистеином домена 1 фагоцитарного рецептора), HO-1 (гемоксидаза (дециклирующая) 1 типа) и VEGF/VEGFR2 (фактор роста сосудистого эндотелия и его рецептор). И хотя не было выявлено полиморфизмов гена sCD163, участвующих в патогенезе у пациентов с циррозом, осложненным ВРВ, плазменные уровни этого сывороточного маркера достоверно увеличены. В отличие от этого, с повышенным риском ВРВП у пациентов с циррозом ассоциируются гаплотипы AS гена HO-1 и GT гена VEGF (Yang et al., 2013).

## **Наследственные заболевания с предрасположенностью к развитию варикозного расширения вен пищевода и желудка**

К развитию портальной гипертензии и ВРВПЖ предрасполагают некоторые генетические расстройства, такие как атрезия желчных протоков, синдром Бадда – Киари и ВГТ (Faughnan et al., 2011).

### **Генетика атрезии желчных протоков**

Атрезия желчных протоков – редкое наследственное заболевание, которое проявляется сразу после рождения и приводит к циррозу печени. Генетические факторы его развития не установлены. Тем не менее у 2 пациентов были выявлены аберрации в локусе 11 q23 (Malgorzata et al., 2013). Кроме того, новейшие данные свидетельствуют о том, что к развитию атрезии желчных протоков предрасполагает аномалия гена GPC1 (Cui et al., 2013).

### **Генетика синдрома Бадда – Киари**

СБК характеризуется обструкцией венозного оттока по печеночным или нижней полой венам. При этом выявлены мутации генов, связанные с патогенезом заболевания. В частности, с обеими формами болезни связаны такие однонуклеотидные полиморфизмы, как мутация V617F в гене JAK2 (Янус-киназа 2), мутация G1691A в гене F5 (фактор коагуляции V) и мутация G20210A в гене F2 (фактор коагуляции II) (Shetty and Ghosh, 2011).

### **Генетика врожденной геморрагической телеангиэктазии**

ВГТ – аутосомно-доминантное заболевание, которое характеризуется фиброзно-мышечной дисплазией и появлением артериовенозных мальформаций на коже и слизистых оболочках, а также в легких, головном мозге,

печени и ЖКТ. К ее развитию приводят мутации в генах ENG (эндоглин) и ALLK1 (активин-рецептороподобная киназа).

## Генетика геморроя

Генетические факторы играют определенную роль в развитии геморроя, причем частота наследуемости, по оценкам, составляет приблизительно 60–68% (Ng et al., 2005). Тем не менее в патогенезе заболевания были отмечены аномалии лишь небольшого числа локусов. Интересно, что вовлеченные гены кодируют ферменты, необходимые для метаболизма этанола и реакции на токсические вещества. К примеру, ген ALDH2 кодирует митохондриальный белок семейства альдегид дегидрогеназ 2, фермента, необходимого для окислительного метаболизма, а аллель ALDH2\*2 ассоциируется с повышенным риском развития геморроя смешанного типа (Chiang et al., 2012). Была также установлена связь между этой аллелью и развитием колоректального рака у лиц, злоупотребляющих алкоголем (Chiang et al., 2012). С развитием геморроя также связаны полиморфизмы генов CYP1A1 и PON1. Ген кодирует CYP1A1, один из основных компонентов печеночного и внепеченочного цитохрома P450, также известного как арил-углеводород-гидроксилаза, а ген PON1 кодирует фермент параоксоназу 1, который окисляет побочный продукт метаболизма пестицида паратиона (Chiang et al., 2012). В частности, полиморфизм 2A гена CYP1A1 и полиморфизм Q/R гена PON1 были связаны с развитием геморроя у греческих мужчин, контактировавших по роду деятельности с пестицидами.

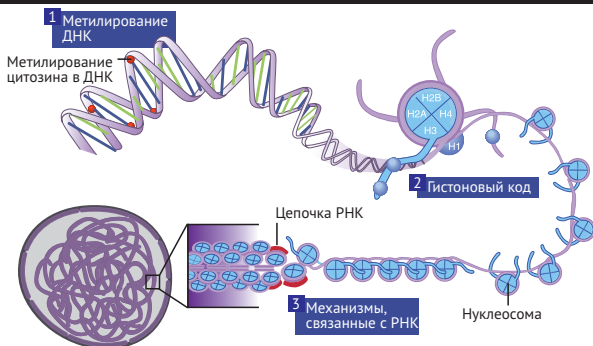
## Эпигенетика

Эпигенетику определяют как науку о наследуемости изменений в функции генов независимо от альтераций кодирующих последовательностей дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК). Эти механизмы запускают изменения в окружении

генов, которые приводят к нарушению их транскрипции или изменению пост-транскрипционной регуляции. Эпигенетические механизмы заполняют собой пробел между генетикой и внешней средой, поскольку эпигенетически регулируемая транскрипция генов опосредуется внутренними генно-средовыми взаимодействиями, на которые сильно влияют внешние условия.

Три хорошо известными эпигенетическими механизмами, изменяющими хроматин, являются метилирование ДНК, модификация гистонов и микро-РНК (мРНК, или малые молекулы рибонуклеиновой кислоты) (рис. 7.2). Одним из феноменов является гиперметилирование CpG-островков в промоторных областях «молчащих» генов. Модификации гистонов происходят при участии гистон-ацетилтрансфераз (HATs), активирующих транскрипцию генов, и гистон-деацетилаз (HDACs), которые «выключают» транскрипцию генов. Другими модификациями гистонов, влияющими на транскрипцию генов, являются фосфорилирование, убиквитинирование (конъюгация белков с убиквитинином) и сумоилирование. Микро-РНК связываются со своими мишенями и разрушают их с целью подавления трансляции генов.

**Рисунок 7.2.** Эпигенетические механизмы, посредством которых нарушаются транскрипция, трансляция и/или экспрессия генов (Yan et al., 2011)



## **Эпигенетика и заболевания вен**

В настоящее время отсутствуют опубликованные работы, связывающие эпигенетические механизмы с возникновением ВРВ нижних конечностей, пищевода и желудка, а также геморроя. Тем не менее растет объем доказательств, свидетельствующих об участии эпигенетических механизмов в патогенезе первичного заболевания. Важно отметить, что в нескольких исследованиях отмечалось, что гены, вовлеченные в развитие заболевания печени, ремоделирование ВКМ, а также специфическая экспрессия генов эндотелия сосудов контролируются эпигенетически.

## **Эпигенетика и ремоделирование внеклеточного матрикса**

Эпигенетические механизмы могут играть определенную роль в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в ремоделирование ВКМ. В работе Riau et al. сообщалось, что aberrантное метилирование ДНК промоторов TGM2, MMP2 и CD24 нарушает экспрессию белка и может привести к патологии фибробластов и неоваскуляризации (Riau et al., 2011). Кроме того, эпигенетические влияния посредством микро-РНК имеют место в процессах миграции эндотелиальных клеток и формирования капилляров, т. е. в двух процессах, которые определяют ремоделирование и реорганизацию ВКМ, а также заживление ран, как, например, в случае венозных трофических язв (Bavan et al., 2010).

## **Эпигенетика и сосудистый эндотелий**

Эпигенетические механизмы контролируют синтез эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эндотелиоцитах. В промоторе гена eNOS не происходит метилирования ДНК и активирующих посттрансляционных модификаций гистонов, что приводит к активации транскрипции гена. В неэкспрессирующих клетках других типов этот промотор метилирован, и экспрессия гена подавлена (Yan et al., 2011).

## **Эпигенетика и заболевания печени**

Эпигенетический контроль экспрессии генов также имеет место в патогенезе заболеваний печени. Поскольку ВРВ ЖКТ – одно из частых осложнений у пациентов с портальной гипертензией, вызванной заболеванием печени, то нельзя исключить прямое или косвенное участие эпигенетических механизмов в патогенезе этого расстройства. Печень играет исключительно важную роль в детоксикации химических веществ, в т. ч. алкоголя, в связи с чем практически все эпигенетические механизмы регуляции генов задействованы в алкоголь-индуцированном поражении печени. Эпигенетические нарушения в патогенезе заболевания часто вызваны средовыми факторами, такими как токсины и химические вещества, включая алкоголь (Mandrekar, 2011). Кроме того, при неалкогольной жировой болезни печени также были обнаружены aberrантные уровни молекул микро-РНК miR-122 (Podrini et al., 2013). Метилирование ДНК, модификации гистонов и опосредованный микро-РНК перевод генов в «состояние молчания» были также описаны для многих генов в ткани печеночно-клеточного рака (Herceg and Paliwal, 2011).

## **Эпигенетика и геморрой**

В настоящее время нет опубликованных сообщений об участии эпигенетической регуляции генов в развитии геморроя. Тем не менее, поскольку вариации генов ALDH2, CYP1A1 и PON1, которые ассоциируются с геморроем, связаны с экзогенными средовыми факторами, совершенно очевидно, что в регуляции этих генов также задействованы эпигенетические механизмы. Средовые и эпигенетические факторы, влияющие на патогенез геморроя, несомненно, заслуживают отдельного изучения в будущих исследованиях.

## Заключение

ХЗВ, варикоз и геморрой в некоторой степени являются наследственной патологией. Тем не менее к настоящему времени выявлено лишь небольшое число генов с широким диапазоном функций, однонуклеотидных полиморфизмов и хромосомных аномалий, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования. Выявление мутантных генов, ответственных за редкие сосудистые мальформации, которые предрасполагают к развитию у пациентов ВРВ и варикоза, может предоставить важную информацию о локусах, задействованных в патогенезе этих заболеваний. Крайне мало что известно о том, каким образом развитие заболеваний вен контролируется эпигенетически. Новейшие достижения в лечении заболеваний вен также могут привести к более глубокому пониманию их патогенеза.