

МУЛЬТИОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИССЛЕДОВАНИИ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ МОЗГАЖамшитова Д.А.¹, Жолдыбаева Е.В.¹ *1*ТОО “Национальный центр биотехнологии”, Кургальжинское шоссе, здание 13/5, г. Астана, Казахстан, 010000**АБСТРАКТ**

Артериовенозные мальформации (АВМ) мозга являются аномальными сосудистыми структурами, в которых артерии напрямую соединяются с венами, минуя капиллярную сеть. Изучение патогенеза АВМ важно для понимания механизмов их возникновения и развития, что позволяет разработать более эффективные методы диагностики, лечения и профилактики.

Цель данной обзорной статьи - сбор и анализ данных о генах, белках и метаболитах, которые влияют на патогенез АВМ мозга, полученных с помощью мультиомных технологий. Применение полноэкзомного секвенирования, РНК-секвенирования, TMT-MS, iTRAQ, UHPLC-MS позволило выявить ключевые генетические мутации, сигнальные пути и механизмы, связанные с развитием АВМ. К ним относятся ген KRAS в эндотелиальных клетках и пути MAPK, Wnt и TGF- β . Открытие дифференциально экспрессируемых белков и метаболитов, таких как гидроксипролин, дигидроасмоновая кислота, L-2-амино-4-метилпентандиовая кислота, пипереттин, 20-гидрокси-PGF₂ α , 2,2,4,4-тетраметил-6-(1-оксобутил)-1,3,5-циклогексантрион, DL-триптофан, 9-охоODE, альфа-линоленовая кислота, также предлагает новые биомаркеры для диагностики и лечения.

Данные, полученные с помощью подходов мультиомики, имеют решающее значение для разработки персонализированных стратегий лечения и улучшения клинического ведения, с конечной целью снижения заболеваемости и смертности, связанных с АВМ мозга.

Ключевые слова: артериовенозные мальформации, спорадические, секвенирование, масс-спектрометрия, геномика, транскриптомика, метаболомика, гены, метаболиты.

ВВЕДЕНИЕ

Артериовенозные мальформации (АВМ) головного мозга представляют собой патологические переплетения кровеносных сосудов, в которых артерии соединяются непосредственно с венами без промежуточных капилляров, что в свою очередь приводит к образованию клубка аномальных сосудов. Вследствие того, что АВМ обнаруживаются в различном возрасте, от детей до взрослых и пожилых людей, данные аномалии традиционно считались врожденными. Однако сейчас всё больше доказательств того, что генетическая предрасположенность сама по себе не способна вызвать АВМ, но может способствовать спорадическому развитию АВМ [1]. Примерно 95% данных аномалий имеют спорадический характер и около 3% связаны с наследственной геморрагической телеангиэктазией [2].

АВМ классифицируют по общему расположению на паренхиматозные, которые обнаруживаются в головном мозге, и дуральные - в твердой мозговой оболочке, покрывающей головной и спинной мозг. Также АВМ характеризуются по локализации в доле или части мозга, например, мозжечковые, височные, фронтальные, теменно-затылочные АВМ и т.д. Кроме того, АВМ можно классифицировать в зависимости от статуса их разрыва: неразрывавшиеся АВМ представляют собой риск кровотечения, который значительно возрастает после разрыва. Наиболее распространенной является классификация по степени Спецлера-Мартина, основанной на размере, расположении в функционально значимых зонах и дренажной системе [3]. Также отдельно выделяют такие сосудистые патологии, как кавернозная мальформация, венозная мальформация, порок развития вены Галена и капилляр-

ная телеангиэктазия [4]. Современные исследования подтверждают значительный риск геморрагического инсульта при АВМ головного мозга, особенно при наличии специфических факторов риска, таких как начальная геморрагическая презентация, наличие артериальных аневризм, возраст, пол и генетические предрасположенности [5].

Мультиомные технологии предоставляют информацию о приобретенных генетических мутациях, изменениях в экспрессии генов, которые ответственные за возникновение и развитие АВМ (Рисунок 1).

Целью данной обзорной статьи является выявление и описание доступной литературы, связанной с применением мультиомных технологий для идентификации генов, белков и метаболитов, оказывающих влияние на патогенез артериовенозных мальформаций головного мозга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы провели тщательный поиск в базе данных PubMed. Использовались следующие термины: «артериовенозная мальформация», «АВМ», «церебральный», «головной мозг», «РНК-секвенирование», «полноэкзомное секвенирование», «WES», «протеом», «метаболом», «транскриптом» и их возможные комбинации. Использовались статьи только на английском языке. Исследования на животных и другие систематические обзоры были исключены. Также существовало временное ограничение для публикаций с 2014 по 2024 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По состоянию на июль 2024 года поиск дал 1475 результатов в базе PubMed. После удаления дубликатов и рассмотрения названий заголовков осталось 102 статьи, и

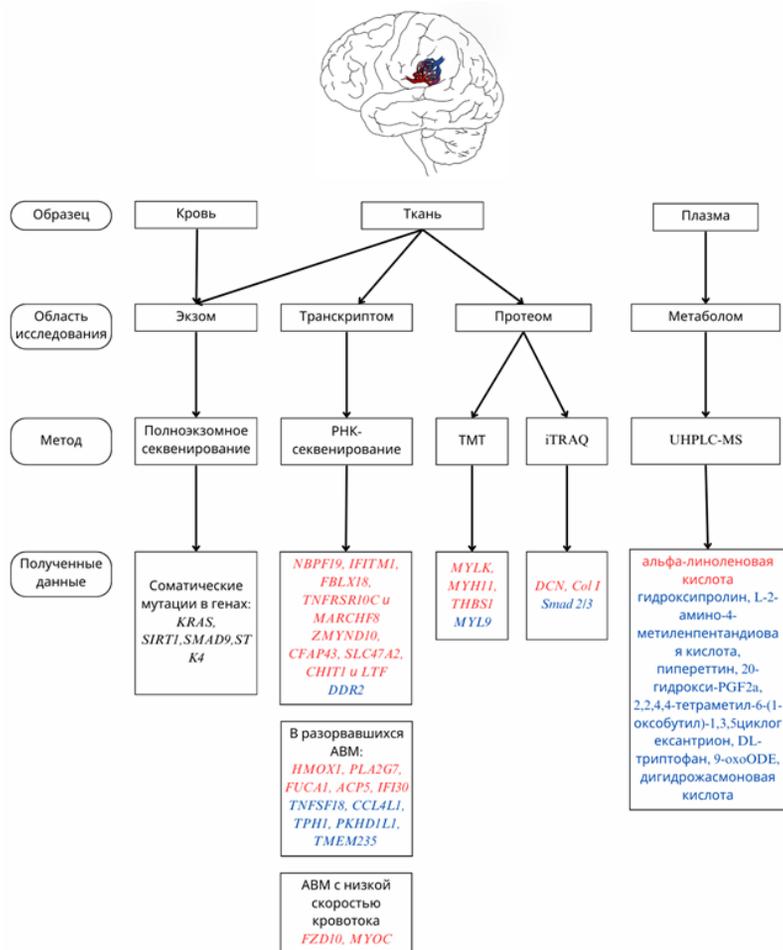


Рисунок 1. Мультиомные технологии, применяемые для расшифровки молекулярных механизмов АВМ головного мозга. Гены и метаболиты с повышенным уровнем экспрессии в АВМ обозначены красным цветом, с пониженным уровнем экспрессии - синим цветом.

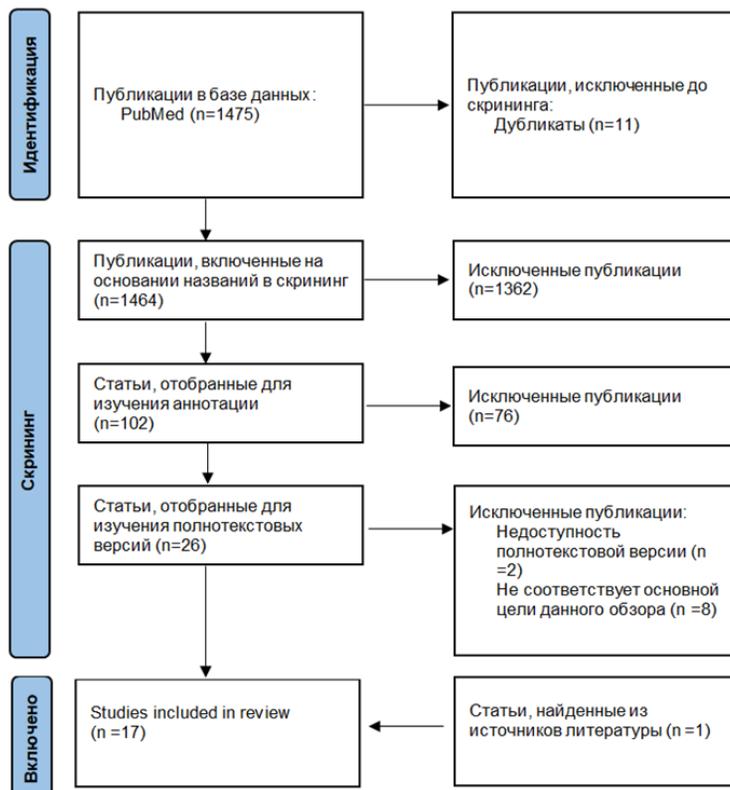


Рисунок 2. Блок-схема, отображающая процесс поиска литературы.

в дальнейшем при просмотре аннотаций были исключены ещё 76 статей. Удаленные статьи являлись систематическими обзорами, описанием методов терапии и диагностики с помощью томографии, отчеты о случаях других сосудистых патологий, а также письма и комментарии относительно статей, не имеющих отношения к рассматриваемой статье. Таким образом, было получено 16 статей, и после исследования ссылок на использованную литературу в выбранных статьях была включена еще одна статья. Схема отбора литературы представлена на Рисунок 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полноэкзомные исследования

Полноэкзомное секвенирование является методом секвенирования следующего поколения (NGS), при помощи которого исследуются все кодирующие белки области генома. Это позволяет исследователям сосредоточить свои ресурсы на генах, которые с наибольшей вероятностью повлияют на фенотип.

Полноэкзомное секвенирование образцов ДНК, выделенных из тканей и крови пациентов с диагностированными АВМ головного мозга, выявило ряд соматических мутаций, в частности, в пути MAPK и других генах, связанных с ангиогенезом. Так, в спорадических случаях АВМ были выявлены мутации в гене KRAS, а именно G12V и G12D [6,7]. При этом предполагается, что данные мутации специфичны для эндотелиальных клеток, так как частоты аллелей вариантов KRAS (G12V) коррелировали с процентным содержанием эндотелиальных клеток во фракциях. Данные мутации, вероятно, играют роль в патогенезе АВМ путем усиления активности ERK, который в свою очередь приводит к экспрессии генов, связанных с ангиогенезом, и усилению миграции клеток [6]. В связи с этим клетки с мутантными KRAS могут являться терапевтической мишенью для лечения АВМ головного мозга. С другой стороны, поскольку полиморфизмы KRAS G12V и G12D обнаруживаются преимущественно в эндотелиальных клетках расширенных сосудов АВМ, данные мутации могут являться результатом восстановления клеток, поврежденных чрезмерной гемодинамической силой артериального кровотока. В таком случае, мутации KRAS могут быть следствием, а не причиной АВМ головного мозга [8].

Кроме того, были обнаружены такие соматические варианты генов, относящиеся к пути MAPK, как PDGFRB и CRKL, однако они нуждаются в дальнейшей валидации и функциональных исследованиях [7].

Были также идентифицированы редкие варианты в генах SIRT1 [9] и SMAD9 [10], что предполагает потенциальные новые молекулярные механизмы, лежащие в основе АВМ. SIRT1 высоко экспрессируется в сосудистой сети во время роста кровеносных сосудов и контролирует ангиогенную активность эндотелиальных клеток [9]. SMAD9 играет важную роль в различных биологических процессах, включая ангиогенез. Исследования показывают, что SMAD9 участвует в сигнальных путях BMP, действуя как транскрипционный регулятор, который может модулировать активность других белков SMAD. В частности, было показано, что SMAD9 активируется костными морфогенетическими белками (BMP) и может об-

разовывать комплексы с другими белками SMAD, такими как SMAD1, SMAD5 и SMAD4, в конечном итоге влияя на транскрипцию генов [11].

Варианты, нарушающие работу генов, были идентифицированы также у пациента со спорадической АВМ мозга, включая ключевую мутацию *de novo* в гене STK4, участвующем в координации роста кровеносных сосудов и организации сосудистой системы [12].

Транскриптомный анализ

Транскриптомный анализ включает в себя секвенирование всех РНК клетки, с помощью которого можно исследовать экспрессию генов, их регуляцию и функциональные элементы генома. Метод секвенирования РНК использовался в нескольких исследованиях, что позволило идентифицировать гены, потенциально вовлеченные в механизм возникновения АВМ.

В одном из исследований использовались образцы клеток, полученные с помощью эндоваскулярной биопсии от пациентов с неразорвавшимися АВМ, подтвержденными церебральной ангиографией. РНК-секвенирование и дальнейшая проверка генов кандидатов, путем проведения количественной ПЦР с обратной транскрипцией, выявили изменения в экспрессии пяти генов: NBPF19, IFITM1, FBLX18, TNFRSF10C и MARCHF8. Было установлено повышение дифференциально экспрессируемых генов (DEG) в таких путях, как MAPK, а также сигнальных путей вовлеченных в ангиогенез и воспаление [13].

Сравнительный анализ РНК из разорвавшихся и неразорвавшихся АВМ выявил значительное повышение экспрессии генов HMOX1, PLA2G7, FUCA1, ACP5 и IFI30 в разорвавшихся АВМ. Данные пять генов участвуют в воспалительных процессах и организации внеклеточного матрикса. В том же исследовании были определены гены с пониженной экспрессией, которые были связаны с метаболизмом аминокислот, иммунным ответом и другими биологическими процессами. Среди данных генов: белки, кодируемые TNFSF18 и CCL4L1, относятся к цитокинам; TRN1 кодирует триптофангидроксилазу, которая играет решающую роль в биосинтезе серотонина, экспрессия PKHD1L1 коррелирует с инфильтрацией иммунных клеток [14], а TMEM235 кодирует мембранный белок, функция которого до сих пор не ясна [15].

В одном из исследований было выявлено 6 генов, связанных с патогенезом АВМ: ZMYND10, DDR2, CFAP43, SLC47A2, CHIT1 и LTF. ZMYND10 и CFAP43 участвуют в моторной активности цитоскелетных микротрубочек. Ген DDR2 кодирует рецептор тирозинкиназы, участвующий в регуляции роста, дифференцировки и метаболизма клеток. Ген SLC47A2 кодирует белок-транспортер, участвующий в выведении токсичных электролитов. CHIT1 и LTF кодируют белки хитотриозидазы и лактоферрин соответственно, и оба из них участвуют в иммунном ответе организма. Таким образом, гены, связанные с цитоскелетом и иммунной защитой, активируются в АВМ, что указывает на важную роль воспалительных медиаторов в этом заболевании. В то же время гены, вовлеченные в состав внеклеточного матрикса, систему ангиопоэтина-TIE и сигнализацию TGF- β , были подавлены [16].

При сравнении профилей экспрессии генов между об-

разцами АВМ с высокой и низкой скоростью кровотока была установлена связь сигнального пути Wnt и риска разрыва АВМ. Скорость кровотока в АВМ считается важной клинической характеристикой, которая напрямую связана с риском кровотечений. Была выявлена активация канонического сигнального пути Wnt в АВМ с низкой скоростью кровотока, опосредованная FZD10 и MYOC в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Это может способствовать ангиогенным реакциям и повышать стабильность сосудистых структур в условиях низкой скорости кровотока [17].

Также было показано, что снижение активности WTAP влияет на ангиогенез эндотелиальных клеток. WTAP является ключевой субъединицей m6A-метилтрансферазного комплекса и посредством модификации m6A регулирует экспрессию десмоплакина (DSP). Десмоплакин является обязательным компонентом функциональных десмосом, которые отвечают за межклеточные соединения. Помимо клеточной адгезии DSP участвует и в других клеточных процессах, таких как пролиферация и дифференцировка клеток.

В то же время, WTAP может являться антагонистом WT1, который негативно регулирует сигнальный путь Wnt. Дефицит WTAP приводит к повышению активности WT1, вызывая экспрессию TBL1, и это в конечном итоге приводит к деградации β -катенина и следовательно ингибированию пути Wnt. Сигнальный путь Wnt является одной из основных регуляторных систем, координирующих морфогенез сосудов. Таким образом, снижение экспрессии WTAP способно подавлять ангиогенез [18].

Протеомный анализ

Протеомика характеризует весь спектр белков, экспрессируемых в клетках и тканях при различных физиологических и патологических состояниях, и дополняет транскрипционный и экзомный подходы. Современные протеомные исследования используют различные передовые методы для идентификации и характеристики структур белков. Масс-спектрометрия (МС) играет решающую роль в этой области, обеспечивая комплексную идентификацию, количественную оценку и структурный анализ белков [19].

Использование tandemных массовых меток (Tandem Mass Tag, TMT) позволяет одновременно анализировать до 18 образцов, облегчая количественную оценку экспрессии белков [20]. С помощью шестиплексной TMT-маркировки образцов АВМ головного мозга, здоровых внутричерепных сосудов и образцов тканей коры мозга была сформирована база данных протеома АВМ головного мозга человека. Данные протеома доступны через идентификатор PXD003289 в базе данных ProteomeXchange. Общее количество белков АВМ, экспрессия которых отличалась от контрольных образцов, составило 316, из них у 249 белков наблюдалась повышенная экспрессия. Результаты биоинформатического анализа последних показали, что большинство из них локализуется в плазматической мембране, органеллах и цитоскелете.

Для валидации результатов был проведен вестерн-блоттинг на 6 образцах АВМ, 4 образцах внутричерепных сосудов и 4 образцах тканей коры головного мозга. Всего

было проверено и подтверждено четыре белка: MYLK, MYH11, MYL9, THBS1. Статистический анализ установил соответствие результатов вестерн-блоттинга и данных протеомики [21].

MYLK является киназой, которая фосфорилирует легкие цепи миозина, что способствует взаимодействию миозина с актиновыми нитями и, следовательно, приводит к сокращениям. MYH11 (Миозин-11) относится к семейству тяжелых цепей миозина. Это основной сократительный белок, преобразующий химическую энергию в механическую посредством гидролиза АТФ. Также MYH11 играет роль в сокращении сосудов и связан с аневризмой грудного отдела аорты [22]. MYL9 является актин-зависимым молекулярным мотором, использующим энергию гидролиза АТФ для перемещения вдоль актиновых филаментов [23]. THBS1 (Тромбоспондин-1) является адгезивным белком, который регулирует адгезию клеток, их пролиферацию и подвижность. THBS1 чаще всего действует как ингибитор ангиогенеза, когда центральные повторы взаимодействуют с рецепторами CD36 [24]. В то же время была зарегистрирована проангиогенная активность THBS1, при взаимодействии N-концевого гепарин-связывающего домена с рецепторами LRP1 [25].

Также, одно из исследований было сосредоточено на выявлении различий в экспрессии белков между диффузными и компактными АВМ головного мозга [26]. Большинство АВМ имеют компактную архитектуру с небольшими вкраплениями мозговой ткани внутри очага. Однако диффузные АВМ могут иметь большое количество ткани среди деформированных сосудов [27]. Для определения дифференциально экспрессируемых белков был выполнен анализ пяти диффузных АВМ и пяти компактных АВМ. Протеомный анализ был проведен с использованием метода изобарических меток для относительной и абсолютной количественной оценки (iTRAQ). Данная технология использует изобарные реагенты для маркировки первичных аминов пептидов и белков и применяется в протеомике для изучения количественных изменений в протеоме с помощью tandemной масс-спектрометрии [28].

Общее количество дифференциально экспрессированных белков составило 58, из них 33 имели повышенную и 25 сниженную экспрессию. Биоинформатический анализ установил что сигнальный путь TGF- β , пути взаимодействия с рецепторами внеклеточного матрикса, сигнальный путь релаксина и несколько других путей были связаны с диффузностью АВМ. Также кандидатные белки были исследованы с использованием иммунофлуоресценции и вестерн-блоттинга, тем самым подтвердив сверхэкспрессию декорина (DCN) и Col I, и пониженную экспрессию Smad 2/3. Col I является основным компонентом коллагена, который входит в состав внеклеточного матрикса. Помимо этого он связан с ангиогенезом. Smad 2/3 выполняет функцию регулятора пути TGF- β и также может влиять на процесс ангиогенеза. Так как DCN был повышен в диффузных АВМ была выдвинута гипотеза что декорин стимулирует перепроизводство ВКМ, ингибируя путь TGF- β , что подтверждалось функциональным анализом на клетках HUVEC, где экзогенный DCN способствовал образованию трубок. Исходя из полученных данных был сделан вывод, что в эндотелиальных клетках сигнальный

путь TGF- β ингибируется DCN и, следовательно, вовлечен в формирование диффузных АВМ [26].

Было также обнаружено, что остеоопонтин (OPN), матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2) и матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) значительно повышены в сыворотке пациентов с АВМ, а их белковая экспрессия наблюдается в эндотелиальных клетках и периваскулярных клетках тканей АВМ [29]. OPN, MMP-2 и MMP-9 играют важную роль в васкулогенезе и ангиогенезе посредством различных механизмов. OPN участвует в продвижении ангиогенеза, усиливая миграцию эндотелиальных клеток и образование трубок. MMP-2 и MMP-9 способствуют ангиогенезу, расщепляя компоненты внеклеточного матрикса, высвобождая биологически активные молекулы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые стимулируют ангиогенез [30].

Кроме того, еще один белок, идентифицированный в мозговых АВМ, — это циклооксигеназа-2 (COX2), которая экспрессируется в 78% bAVM, связана с воспалением и, возможно, участвует в ремоделировании сосудов [31].

Метаболом

Метаболом представляет собой набор небольших молекул, которые производятся клетками и отвечают за метаболические реакции в организме [32]. В отличие от геномики, транскриптомики и протеомики, метаболомика предоставляет информацию о прямых биомаркерах биохимической активности и, следовательно, облегчает установление связи с конкретным фенотипом. Выделяют два основных подхода к изучению метаболома: целевой и нецелевой. Целевые исследования сосредоточены на измерении определенного количества метаболитов в интересующем пути. Данный способ позволяет получить более глубокое понимание конкретной гипотезы. Нецелевой метаболомный анализ включает в себя идентификацию всех метаболитов образца и дальнейшее сравнение с контрольными группами для выявления различий между метаболитными профилями. Таким образом, нецелевой метод позволяет провести широкое и всестороннее исследование метаболома [33].

В исследовании, опубликованном Xueqiang Fan и коллегами, нецелевой метаболомный анализ использовался для определения биомаркеров у пациентов с экстракраниальными артериовенозными мальформациями. Они проанализировали плазменный метаболомный профиль 32 пациентов с АВМ и 30 здоровых лиц контрольной группы с помощью сверхэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (UHPLC-MS). В результате было идентифицировано девять ключевых метаболитов, включая гидроксипролин, L-2-амино-4-метилпентандиовую кислоту, пиперетин, 20-гидрокси-PGF2a, 2,2,4,4-тетраметил-6-(1-оксобутил)-1,3,5-циклогексантрион, DL-триптофан, 9-охоODE, альфа-линоленовую кислоту и дигидрожасмоновую кислоту. Метаболиты связаны с различными путями, включая липидный, аминокислотный, углеводный метаболизм и трансляцию белков [34].

Гидроксипролин содержится в большом количестве в коллагене, который является компонентом внеклеточного матрикса, и способствует его стабильности и функциони-

рованию [35]. Также, окисление гидроксипролина приводит к образованию активных форм кислорода, которые участвуют в стабилизации HIF-1 α в условиях гипоксии, тем самым способствуя ангиогенезу [36]. Метаболиты триптофана, такие как индоксилсульфат и кинуренин, ингибируют β -катенин, что приводит к снижению экспрессии проангиогенных факторов, таких как VEGF-A, что в конечном итоге снижает плотность капилляров в моделях хронического заболевания почек [37].

9-охоODE вызывает апоптоз в клетках рака яичников человека, путем снижения потенциала митохондриальной мембраны, высвобождения цитохрома c и модуляции белков Bcl-2 и Bax, что приводит к увеличению активности каспазы-3/7 [38].

Альфа-линоленовая кислота, дигидрожасмоновая кислота и 20-гидрокси-PGF2a являются компонентами пути метаболизма липидов. Альфа-линоленовая кислота это тип омега-3 полиненасыщенной жирной кислоты, которая при гепатоцеллюлярной карциноме проявляет противораковые свойства, модулируя сигнальный путь рецептора фарнезоид X/ β -катенина. Лечение альфа-линоленовой кислотой приводит к снижению экспрессии β -катенина и циклина D1, что подавляет пролиферацию и миграцию клеток [39]. Дигидрожасмоновая кислота — это продукт распада линоленовой кислоты, который действует как регулятор роста растений с физиологическими свойствами, аналогичными простагландинам у животных [40]. PGF2a в основном действует на кровеносные сосуды и гладкие мышцы, участвуя в различных физиологических процессах, таких как агрегация тромбоцитов, воспаление, боль, лихорадка, передача нервных импульсов и рост клеток [41]. L-2-амино-4-метилпентандиовая кислота, другое название 4-метилглутаминовая кислота, является не протеиногенной аминокислотой, функции которой не ясны. Также остаются неизвестной роль и пиперетин и 2,2,4,4-тетраметил-6-(1-оксобутил)-1,3,5-циклогексантриона.

В данном исследовании также наблюдалось обогащение метаболомного пути кофеина, что предполагает его потенциальную роль в лечении АВМ [34].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что метаболомное профилирование может помочь в понимании патофизиологии АВМ и потенциально предоставить информацию для клинической диагностики и лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение мультиомных технологий значительно продвинуло наше понимание молекулярных и генетических основ артериовенозных мальформаций головного мозга. Интегрируя данные геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики, исследователи выявили ключевые генетические мутации, сигнальные пути и молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе АВМ. Данные знания выявили потенциальные терапевтические мишени, такие как ген KRAS в эндотелиальных клетках, и подчеркнули важность таких путей, как MAPK, сигнализация Wnt и TGF- β в развитии АВМ. Кроме того, идентификация дифференциально экспрессируемых белков и метаболитов предлагает перспективные биомаркеры для диагностики и лечения АВМ. Дальнейшее развитие и со-

вершенствование этих высокопроизводительных технологий будет иметь решающее значение для улучшения клинических стратегий ведения, в конечном итоге снижая заболеваемость и смертность, связанные с АВМ головного мозга. Этот комплексный мультиомный подход подчеркивает необходимость персонализированных планов лечения, разработанных с учетом молекулярного профиля АВМ каждого пациента, для достижения лучших клинических результатов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (грант «ИРН AP19678106»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Tasiou A., Tzerefos C., Alleyne C.H. Jr., Boccardi E., Karlsson B., Kitchen N., Spetzler R.F., Tolias C.M., Fountas K.N. **Arteriovenous Malformations: Congenital or Acquired Lesions?** // *World Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 134. – P. e799–e807. doi: 10.1016/j.wneu.2019.11.001
2. Bharatha A., Faughnan M.E., Kim H., Pourmohamad T., Krings T., Bayrak-Toydemir P., Pawlikowska L., McCulloch C.E., Lawton M.T., Dowd C.F., Young W.L., Terbrugge K.G. **Brain Arteriovenous Malformation Multiplicity Predicts the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia** // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, №1. – P. 72–78. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.629865
3. Spetzler R.F., Martin N.A. **A proposed grading system for arteriovenous malformations** // *Journal of Neurosurgery*. 1986. – Vol. 65, № 4. – P. 476–483. doi: 10.3171/jns.1986.65.4.0476
4. McCormick W.F. **The Pathology of Vascular (“Arteriovenous”) Malformations** // *Journal of Neurosurgery*. – 1966. – Vol. 24, № 4. – P. 807–816. doi: 10.3171/jns.1966.24.4.0807
5. Yang W., Feghali J., Sattari S.A., Hung A.L., Chen Y., Huang J. **The Natural History of Hemorrhage in Brain Arteriovenous Malformations—Poisson Regression Analysis of 1066 Patients in a Single Institution** // *Neurosurgery*. – 2024. – Vol. 94, № 2. – P. 389–398. doi: 10.1227/neu.0000000000002674
6. Nikolaev S.I., Vetiska S., Bonilla X., Boudreau E., Jauhiainen S., Rezaei Jahromi B., Khyzha N., Radovanovic I. **Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain** // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, № 3. – P. 250–261. doi: 10.1056/NEJMoa1709449
7. Gao S., Nelson J., Weinsheimer S., Winkler E.A., Rutledge C., Ablal A.A., Gupta N., Shieh J.T., Cooke D.L., Hetts S.W., Tihan T., Hess C.P., Ko N., Walcott B.P., McCulloch C.E., Lawton M.T., Su H., Pawlikowska L., Kim H. **Somatic mosaicism in the MAPK pathway in sporadic brain arteriovenous malformation and association with phenotype** // *Journal of Neurosurgery*. – 2022. – Vol. 136, № 1. – P. 148–155. doi: 10.3171/2020.11.JNS202031
8. Oka M., Kushamae M., Aoki T., Yamaguchi T., Kitazato K., Abekura Y., Kawamata T., Mizutani T., Miyamoto S., Takagi Y. **KRAS G12D or G12V Mutation in Human Brain Arteriovenous Malformations** // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 126. – P. e1365–e1373. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.105
9. Mukhtarova K., Zholdybayeva E., Kairov U., Akhmetollayev I., Nurimanov C., Kulmirzayev M., Makhambetov Y., Ramankulov Y. **Whole-Exome Sequencing Reveals Pathogenic SIRT1 Variant in Brain Arteriovenous Malformation: A Case Report** // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, № 10. – P. 1689. doi: 10.3390/genes13101689
10. Walcott B.P., Winkler E.A., Zhou S., Birk H., Guo D., Koch M.J., Stapleton C.J., Spiegelman D., Dionne-Laporte A., Dion P.A., Kahle K.T., Rouleau G.A., Lawton M.T. **Identification of a rare BMP pathway mutation in a non-syndromic human brain arteriovenous malformation via exome sequencing** // *Human Genome Variation*. – 2018. – Vol. 5, № 1. doi: 10.1038/hgv.2018.1
11. Tsukamoto S., Mizuta T., Fujimoto M., Ohte S., Osawa K., Miyamoto A., Yoneyama K., Murata E., Machiya A., Jimi E., Kokabu S., Katagiri T. **Smad9 is a new type of transcriptional regulator in bone morphogenetic protein signaling** // *Scientific Reports*. – 2014. – Vol. 4, № 1. doi: 10.1038/srep07596
12. Scimone C., Donato L., Alafaci C., Granata F., Rinaldi C., Longo M., D’Angelo R., Sidoti A. **High-Throughput Sequencing to Detect Novel Likely Gene-Disrupting Variants in Pathogenesis of Sporadic Brain Arteriovenous Malformations** // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – Vol. 11:146. doi: 10.3389/fgene.2020.00146
13. Winkler E., Wu D., Gil E., McCoy D., Narsinh K., Sun Z., Mueller K., Ross J., Kim H., Weinsheimer S., Berger M., Nowakowski T., Lim D., Ablal A., Cooke D. **Endoluminal Biopsy for Molecular Profiling of Human Brain Vascular Malformations** // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98, № 16. – P. e1637–e1647. doi: 10.1212/WNL.00000000000020109
14. Kang J.Y., Yang J., Lee H., Park S., Gil M., Kim K.E. **Systematic Multiomic Analysis of PKHD1L1 Gene Expression and Its Role as a Predicting Biomarker for Immune Cell Infiltration in Skin Cutaneous Melanoma and Lung Adenocarcinoma** // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 25, № 1. – P. 359. doi: 10.3390/ijms25010359
15. Li H., Yan Z., Huo R., Ya X., Xu H., Liu Z., Jiao Y., Weng J., Wang J., Wang S., Cao Y. **RNA sequencing analysis between ruptured and unruptured brain AVM** // *Chinese Neurosurgical Journal*. – 2022. – Vol. 8, № 1. doi: 10.1186/s41016-022-00282-4
16. Hauer A.J., Kleinloog R., Giuliani F., Rinkel G.J.E., de Kort G.A., Berkelbach van der Sprenkel J.W., van der Zwan A., Gosselaar P.H., van Rijen P.C., de Boer-Bergsma J.J., Deelen P., Swertz M.A., De Muynck L., Van Damme P., Veldink J.H., Ruigrok Y.M., Klijn C.J.M. **RNA-Sequencing Highlights Inflammation and Impaired Integrity of the Vascular Wall in Brain Arteriovenous Malformations** // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51, № 1. – P. 268–274. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025657

17. Huo R., Fu W., Li H., Jiao Y., Yan Z., Wang L., Wang J., Wang S., Cao Y., Zhao J. RNA Sequencing Reveals the Activation of Wnt Signaling in Low Flow Rate Brain Arteriovenous Malformations // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, № 12. doi: 10.1161/JAHA.119.012746
18. Wang L., Xue Y., Li H., Huo R., Yan Z., Wang J., Xu H., Wang J., Cao Y., Zhao J. Wilms' tumour 1-associating protein inhibits endothelial cell angiogenesis by m6A-dependent epigenetic silencing of desmoplakin in brain arteriovenous malformation // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 24, № 9. – P. 4981-4991. doi: 10.1111/jcmm.15101
19. De Souza N., Picotti P. Mass spectrometry analysis of the structural proteome // *Current Opinion in Structural Biology*. – 2020. – Vol. 60. – P. 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.10.006>
20. Hovey O., Zhong S., Kaneko T., Li S., Ezra S. Quantitative Proteomics Approach to Characterize Cellular Reprogramming // *Preprints*. – 2022. – № 2022110096. doi: 10.20944/preprints202211.0096.v1
21. Wang X., Hao Q., Zhao Y., Guo Y., Ge W. Dysregulation of cell-cell interactions in brain arteriovenous malformations: A quantitative proteomic study // *Proteomics – Clinical Applications*. – 2017. – Vol. 11, P. 5-6. doi: 10.1002/prca.201600093
22. Wang Q., Zhang J., Wang H., Feng Q., Luo F., Xie J. Compound heterozygous variants in MYH11 underlie autosomal recessive megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome in a Chinese family // *Journal of Human Genetics*. – 2019. – Vol. 64, № 11. – P. 1067-1073. doi: 10.1038/s10038-019-0651-z
23. Krendel M., Mooseker M.S. Myosins: Tails (and Heads) of Functional Diversity // *Physiology*. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 239-251. doi: 10.1152/physiol.00014.2005
24. Dawson D.W., Pearce S.F.A., Zhong R., Silverstein R.L., Frazier W.A., Bouck N.P. CD36 Mediates the In Vitro Inhibitory Effects of Thrombospondin-1 on Endothelial Cells // *The Journal of Cell Biology*. – 1997. – Vol. 138, № 3. – P. 707-717. doi: 10.1083/jcb.138.3.707
25. Isenberg J.S., Roberts D.D. THBS1 (thrombospondin-1) // *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. – 2020. – № 8. doi: 10.4267/2042/70774
26. Li M., Liu Q., Yang J., Jiang P., Yang Y., Zhang Y., Cao Y., Wu J., Wang S. Metabolic Disorder of Extracellular Matrix Mediated by Decorin Upregulation Is Associated With Brain Arteriovenous Malformation Diffuseness // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2020. – Vol. 12. doi: 10.3389/fnagi.2020.584839
27. Chin L.S., Raffel C., Gonzalez-Gomez I., Giannotta S.L., McComb J.G. Diffuse arteriovenous malformations: a clinical, radiological, and pathological description // *Neurosurgery*. – 1992. – Vol. 31, № 5. – P. 863-868. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1436409/
28. Vélez-Bermúdez I.C., Wen T.N., Lan P., Schmidt W. Isobaric Tag for Relative and Absolute Quantitation (iTRAQ)-Based Protein Profiling in Plants // *Methods in Molecular Biology*. – 2016. – P. 213-221. doi: 10.1007/978-1-4939-3759-2_17
29. Anbarasen L., Lim J., Rajandram R., Mun K.S., Sia S.F. Expression of osteopontin, matrix metalloproteinase-2 and -9 proteins in vascular instability in brain arteriovenous malformation // *PeerJ*. – 2019. – Vol. 7. – P. e7058. doi: 10.7717/peerj.7058
30. Kanayasu-Toyoda T., Tanaka T., Ishii-Watabe A., Kitagawa H., Matsuyama A., Uchida E., Yamaguchi T. Angiogenic Role of MMP-2/9 Expressed on the Cell Surface of Early Endothelial Progenitor Cells/Myeloid Angiogenic Cells // *Journal of Cellular Physiology*. – 2015. – Vol. 230, № 11. – P. 2763-2775. doi: 10.1002/JCP.25002
31. Keränen S., Suutarinen S., Mallick R., Laakkonen J.P., Guo D., Pawlikowska L., Rezai Jahromi B., Rauramaa T., Ylä-Herttua S., Marchuk D., Krings T., Koivisto T., Lawton M., Radovanovic I., Kim H., Faughnan M.E., Frösen J. Cyclo-oxygenase 2, a putative mediator of vessel remodeling, is expressed in the brain AVM vessels and associates with inflammation // *Acta Neurochirurgica*. – 2021. – Vol. 163. – P. 2503-2514. doi: 10.1007/s00701-021-04895-z
32. Lee J., Banerjee D. Metabolomics and the Microbiome as Biomarkers in Sepsis // *Critical Care Clinics*. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 105-113. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.008
33. Liu X., Locasale J.W. Metabolomics: A Primer // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 274-284. doi: 10.1016/j.tibs.2017.01.004
34. Fan X., Gao X., Deng Y., Ma B., Liu J., Zhang Z., Zhang D., Yang Y., Wang C., He B., Nie Q., Ye Z., Liu P., Wen J. Untargeted plasma metabolome identifies biomarkers in patients with extracranial arteriovenous malformations // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. doi: 10.3389/fphys.2023.1207390
35. Hu S., He W., Wu G. Hydroxyproline in animal metabolism, nutrition, and cell signaling // *Amino Acids*. – 2021. – Vol. 54, № 4. – P. 513-528. doi: 10.1007/S00726-021-03056-X
36. Wu Z., Hou Y., Dai Z., Hu C.-A.A., Wu G. Metabolism, Nutrition, and Redox Signaling of Hydroxyproline // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 674-682. doi: 10.1089/ARS.2017.7338
37. Arinze N.V., Yin W., Lotfollahzadeh S., Napoleon M.A., Richards S., Walker J.A., Belghasem M., Ravid J.D., Kamel M.H., Whelan S.A., Lee N., Siracuse J.J., Anderson S., Farber A., Sherr D., Francis J., Hamburg N.M., Rahimi N., Chitalia V.C. Tryptophan metabolites suppress the Wnt pathway and promote adverse limb events in chronic kidney disease // *Journal of Clinical Investigation*. – 2022. – Vol. 132, № 1. doi: 10.1172/JCI142260
38. Zhao B., Tomoda Y., Mizukami H., Makino T. 9-Oxo-(10E,12E)-octadecadienoic acid, a cytotoxic fatty acid ketodiene isolated from eggplant calyx, induces apoptosis in human ovarian cancer (HRA) cells // *Journal of Natural Medicines*. – 2015. – Vol. 69, № 3. – P. 296-302. doi: 10.1007/S11418-015-0892-X
39. Feng S., Xie X., Chen C., Zuo S., Zhao X., Li H.

Alpha-linolenic acid inhibits hepatocellular carcinoma cell growth through Farnesoid X receptor/ β -catenin signaling pathway // *Nutrition & Metabolism*. – 2022. – Vol. 19, №1. doi: 10.1186/s12986-022-00693-1

40. Wasternack C. Jasmonates: An Update on Biosynthesis, Signal Transduction and Action in Plant Stress Response, Growth and Development // *Annals of Botany*. – 2007. – Vol. 100, № 4. – P. 681-697. doi:10.1093/aob/mcm079

41. Blackwell K.A., Raisz L.G., Pilbeam C.C. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 294-301. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.004

REFERENCES

1. Tasiou A., Tzerefos C., Alleyne C.H. Jr., Boccardi E., Karlsson B., Kitchen N., Spetzler R.F., Tolia C.M., Fountas K.N. Arteriovenous Malformations: Congenital or Acquired Lesions? // *World Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 134. – P. e799–e807. doi: 10.1016/j.wneu.2019.11.001

2. Bharatha A., Faughnan M.E., Kim H., Pourmohamad T., Krings T., Bayrak-Toydemir P., Pawlikowska L., McCulloch C.E., Lawton M.T., Dowd C.F., Young W.L., Terbrugge K.G. Brain Arteriovenous Malformation Multiplicity Predicts the Diagnosis of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, №1. – P. 72–78. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.629865

3. Spetzler R.F., Martin N.A. A proposed grading system for arteriovenous malformations // *Journal of Neurosurgery*. 1986. – Vol. 65, № 4. – P. 476–483. doi: 10.3171/jns.1986.65.4.0476

4. McCormick W.F. The Pathology of Vascular (“Arteriovenous”) Malformations // *Journal of Neurosurgery*. – 1966. – Vol. 24, № 4. – P. 807–816. doi: 10.3171/jns.1966.24.4.0807

5. Yang W., Feghali J., Sattari S.A., Hung A.L., Chen Y., Huang J. The Natural History of Hemorrhage in Brain Arteriovenous Malformations—Poisson Regression Analysis of 1066 Patients in a Single Institution // *Neurosurgery*. – 2024. – Vol. 94, № 2. – P. 389–398. doi: 10.1227/neu.0000000000002674

6. Nikolaev S.I., Vetiska S., Bonilla X., Boudreau E., Jauhainen S., Rezaei Jahromi B., Khyzha N., Radovanovic I. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, № 3. – P. 250-261. doi: 10.1056/NEJMoal709449

7. Gao S., Nelson J., Weinsheimer S., Winkler E.A., Rutledge C., Abl A.A., Gupta N., Shieh J.T., Cooke D.L., Hettis S.W., Tihan T., Hess C.P., Ko N., Walcott B.P., McCulloch C.E., Lawton M.T., Su H., Pawlikowska L., Kim H. Somatic mosaicism in the MAPK pathway in sporadic brain arteriovenous malformation and association with phenotype // *Journal of Neurosurgery*. – 2022. – Vol. 136, № 1. – P. 148–155. doi: 10.3171/2020.11.JNS202031

8. Oka M., Kushamae M., Aoki T., Yamaguchi T.,

Kitazato K., Abekura Y., Kawamata T., Mizutani T., Miyamoto S., Takagi Y. KRAS G12D or G12V Mutation in Human Brain Arteriovenous Malformations // *World Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 126. – P. e1365-e1373. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.105

9. Mukhtarova K., Zholdybayeva E., Kairov U., Akhmetollayev I., Nurimanov C., Kulmirzayev M., Makhambetov Y., Ramankulov Y. Whole-Exome Sequencing Reveals Pathogenic SIRT1 Variant in Brain Arteriovenous Malformation: A Case Report // *Genes*. – 2022. – Vol. 13, № 10. – P. 1689. doi: 10.3390/genes13101689

10. Walcott B.P., Winkler E.A., Zhou S., Birk H., Guo D., Koch M.J., Stapleton C.J., Spiegelman D., Dionne-Laporte A., Dion P.A., Kahle K.T., Rouleau G.A., Lawton M.T. Identification of a rare BMP pathway mutation in a non-syndromic human brain arteriovenous malformation via exome sequencing // *Human Genome Variation*. – 2018. – Vol. 5, № 1. doi: 10.1038/hgv.2018.1

11. Tsukamoto S., Mizuta T., Fujimoto M., Ohte S., Osawa K., Miyamoto A., Yoneyama K., Murata E., Machiya A., Jimi E., Kokabu S., Katagiri T. Smad9 is a new type of transcriptional regulator in bone morphogenetic protein signaling // *Scientific Reports*. – 2014. – Vol. 4, № 1. doi: 10.1038/srep07596

12. Scimone C., Donato L., Alafaci C., Granata F., Rinaldi C., Longo M., D’Angelo R., Sidoti A. High-Throughput Sequencing to Detect Novel Likely Gene-Disrupting Variants in Pathogenesis of Sporadic Brain Arteriovenous Malformations // *Frontiers in Genetics*. – 2020. – Vol. 11:146. doi: 10.3389/fgene.2020.00146

13. Winkler E., Wu D., Gil E., McCoy D., Narsinh K., Sun Z., Mueller K., Ross J., Kim H., Weinsheimer S., Berger M., Nowakowski T., Lim D., Abl A., Cooke D. Endoluminal Biopsy for Molecular Profiling of Human Brain Vascular Malformations // *Neurology*. – 2022. – Vol. 98, № 16. – P. e1637-e1647. doi: 10.1212/WNL.00000000000020109

14. Kang J.Y., Yang J., Lee H., Park S., Gil M., Kim K.E. Systematic Multiomic Analysis of PKHD1L1 Gene Expression and Its Role as a Predicting Biomarker for Immune Cell Infiltration in Skin Cutaneous Melanoma and Lung Adenocarcinoma // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 25, № 1. – P. 359. doi: 10.3390/ijms25010359

15. Li H., Yan Z., Huo R., Ya X., Xu H., Liu Z., Jiao Y., Weng J., Wang J., Wang S., Cao Y. RNA sequencing analysis between ruptured and unruptured brain AVM // *Chinese Neurosurgical Journal*. – 2022. – Vol. 8, № 1. doi: 10.1186/s41016-022-00282-4

16. Hauer A.J., Kleinloog R., Giuliani F., Rinkel G.J.E., de Kort G.A., Berkelbach van der Sprenkel J.W., van der Zwan A., Gosselaar P.H., van Rijen P.C., de Boer-Bergsma J.J., Deelen P., Swertz M.A., De Muyenck L., Van Damme P., Veldink J.H., Ruigrok Y.M., Klijn C.J.M. RNA-Sequencing Highlights Inflammation and Impaired Integrity of the Vascular Wall in Brain Arteriovenous Malformations // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51, № 1. – P. 268-274. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025657

17. Huo R., Fu W., Li H., Jiao Y., Yan Z., Wang L.,

- Wang J., Wang S., Cao Y., Zhao J. **RNA Sequencing Reveals the Activation of Wnt Signaling in Low Flow Rate Brain Arteriovenous Malformations** // *Journal of the American Heart Association*. – 2019. – Vol. 8, № 12. doi: 10.1161/JAHA.119.012746
18. Wang L., Xue Y., Li H., Huo R., Yan Z., Wang J., Xu H., Wang J., Cao Y., Zhao J. **Wilms' tumour 1-associating protein inhibits endothelial cell angiogenesis by m6A-dependent epigenetic silencing of desmoplakin in brain arteriovenous malformation** // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 24, № 9. – P. 4981-4991. doi: 10.1111/jcmm.15101
19. De Souza N., Picotti P. **Mass spectrometry analysis of the structural proteome** // *Current Opinion in Structural Biology*. – 2020. – Vol. 60. – P. 57-65. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2019.10.006>
20. Hovey O., Zhong S., Kaneko T., Li S., Ezra S. **Quantitative Proteomics Approach to Characterize Cellular Reprogramming** // *Preprints*. – 2022. – № 2022110096. doi: 10.20944/preprints202211.0096.v1_
21. Wang X., Hao Q., Zhao Y., Guo Y., Ge W. **Dysregulation of cell-cell interactions in brain arteriovenous malformations: A quantitative proteomic study** // *Proteomics – Clinical Applications*. – 2017. – Vol. 11, P. 5-6. doi: 10.1002/prca.201600093
22. Wang Q., Zhang J., Wang H., Feng Q., Luo F., Xie J. **Compound heterozygous variants in MYH11 underlie autosomal recessive megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome in a Chinese family** // *Journal of Human Genetics*. – 2019. – Vol. 64, № 11. – P. 1067-1073. doi: 10.1038/s10038-019-0651-z
23. Krendel M., Mooseker M.S. **Myosins: Tails (and Heads) of Functional Diversity** // *Physiology*. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 239-251. doi: 10.1152/physiol.00014.2005
24. Dawson D.W., Pearce S.F.A., Zhong R., Silverstein R.L., Frazier W.A., Bouck N.P. **CD36 Mediates the In Vitro Inhibitory Effects of Thrombospondin-1 on Endothelial Cells** // *The Journal of Cell Biology*. – 1997. – Vol. 138, № 3. – P. 707-717. doi: 10.1083/jcb.138.3.707
25. Isenberg J.S., Roberts D.D. **THBS1 (thrombospondin-1)** // *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. – 2020. – № 8. doi: 10.4267/2042/70774
26. Li M., Liu Q., Yang J., Jiang P., Yang Y., Zhang Y., Cao Y., Wu J., Wang S. **Metabolic Disorder of Extracellular Matrix Mediated by Decorin Upregulation Is Associated With Brain Arteriovenous Malformation Diffuseness** // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2020. – Vol. 12. doi: 10.3389/fnagi.2020.584839
27. Chin L.S., Raffel C., Gonzalez-Gomez I., Giannotta S.L., McComb J.G. **Diffuse arteriovenous malformations: a clinical, radiological, and pathological description** // *Neurosurgery*. – 1992. – Vol. 31, № 5. – P. 863-868. pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1436409/
28. Vélez-Bermúdez I.C., Wen T.N., Lan P., Schmidt W. **Isobaric Tag for Relative and Absolute Quantitation (iTRAQ)-Based Protein Profiling in Plants** // *Methods in Molecular Biology*. – 2016. – P. 213-221. doi: 10.1007/978-1-4939-3759-2_17
29. Anbarasen L., Lim J., Rajandram R., Mun K.S., Sia S.F. **Expression of osteopontin, matrix metalloproteinase-2 and -9 proteins in vascular instability in brain arteriovenous malformation** // *PeerJ*. – 2019. – Vol. 7. – P. e7058. doi: 10.7717/peerj.7058
30. Kanayasu-Toyoda T., Tanaka T., Ishii-Watabe A., Kitagawa H., Matsuyama A., Uchida E., Yamaguchi T. **Angiogenic Role of MMP-2/9 Expressed on the Cell Surface of Early Endothelial Progenitor Cells/Myeloid Angiogenic Cells** // *Journal of Cellular Physiology*. – 2015. – Vol. 230, № 11. – P. 2763-2775. doi: 10.1002/JCP.25002
31. Keränen S., Suutarinen S., Mallick R., Laakkonen J.P., Guo D., Pawlikowska L., Rezai Jahromi B., Rauramaa T., Ylä-Herttua S., Marchuk D., Krings T., Koivisto T., Lawton M., Radovanovic I., Kim H., Faughnan M.E., Frösen J. **Cyclo-oxygenase 2, a putative mediator of vessel remodeling, is expressed in the brain AVM vessels and associates with inflammation** // *Acta Neurochirurgica*. – 2021. – Vol. 163. – P. 2503-2514. doi: 10.1007/s00701-021-04895-z
32. Lee J., Banerjee D. **Metabolomics and the Microbiome as Biomarkers in Sepsis** // *Critical Care Clinics*. – 2020. – Vol. 36, № 1. – P. 105-113. doi: 10.1016/j.ccc.2019.08.008
33. Liu X., Locasale J.W. **Metabolomics: A Primer** // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 274-284. doi: 10.1016/j.tibs.2017.01.004
34. Fan X., Gao X., Deng Y., Ma B., Liu J., Zhang Z., Zhang D., Yang Y., Wang C., He B., Nie Q., Ye Z., Liu P., Wen J. **Untargeted plasma metabolome identifies biomarkers in patients with extracranial arteriovenous malformations** // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. doi: 10.3389/fphys.2023.1207390
35. Hu S., He W., Wu G. **Hydroxyproline in animal metabolism, nutrition, and cell signaling** // *Amino Acids*. – 2021. – Vol. 54, № 4. – P. 513-528. doi: 10.1007/S00726-021-03056-X
36. Wu Z., Hou Y., Dai Z., Hu C.-A.A., Wu G. **Metabolism, Nutrition, and Redox Signaling of Hydroxyproline** // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 674-682. doi: 10.1089/ARS.2017.7338
37. Arinze N.V., Yin W., Lotfollahzadeh S., Napoleon M.A., Richards S., Walker J.A., Belghasem M., Ravid J.D., Kamel M.H., Whelan S.A., Lee N., Siracuse J.J., Anderson S., Farber A., Sherr D., Francis J., Hamburg N.M., Rahimi N., Chitalia V.C. **Tryptophan metabolites suppress the Wnt pathway and promote adverse limb events in chronic kidney disease** // *Journal of Clinical Investigation*. – 2022. – Vol. 132, № 1. doi: 10.1172/JCI142260
38. Zhao B., Tomoda Y., Mizukami H., Makino T. **9-Oxo-(10E,12E)-octadecadienoic acid, a cytotoxic fatty acid ketodiene isolated from eggplant calyx, induces apoptosis in human ovarian cancer (HRA) cells** // *Journal of Natural Medicines*. – 2015. – Vol. 69, № 3. – P. 296-302. doi: 10.1007/S11418-015-0892-X
39. Feng S., Xie X., Chen C., Zuo S., Zhao X., Li H. **Alpha-linolenic acid inhibits hepatocellular carcinoma cell**

growth through Farnesoid X receptor/ β -catenin signaling pathway // *Nutrition & Metabolism*. – 2022. – Vol. 19, №1. doi: 10.1186/s12986-022-00693-1

40. Wasternack C. Jasmonates: An Update on Biosynthesis, Signal Transduction and Action in Plant Stress Response, Growth and Development // *Annals of Botany*. – 2007. – Vol. 100, № 4. – P. 681-697. doi:10.1093/aob/mcm079

41. Blackwell K.A., Raisz L.G., Pilbeam C.C. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 294-301. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.004

UDC: 616-092:577.2

MULTIOMICS TECHNOLOGIES IN THE STUDY OF THE PATHOGENESIS OF BRAIN ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS

Zhamshitova D.A.¹, Zholdybayeva E.V.¹¹LLP «National Center for Biotechnology», Korgalzhyn highway 13/5, Astana, Kazakhstan, 010000

ABSTRACT

Brain arteriovenous malformations (bAVMs) are abnormal vascular structures in which arteries directly connect to veins, bypassing the capillary network. Studying the pathogenesis of bAVMs is important for understanding the mechanisms of their occurrence and development, allowing the development of more effective diagnosis, treatment, and prevention methods. This review aims to collect and analyze data about genes, proteins, and metabolites that affect the pathogenesis of brain AVMs obtained using multi-omics technologies. The use of whole-exome sequencing, RNA-sequencing, TMT-MS, iTRAQ, UHPLC-MS allowed us to identify key genetic mutations, signaling pathways and mechanisms associated with the development of bAVMs. They include the KRAS gene in endothelial cells and the MAPK, Wnt and TGF- β pathways. The discovery of differentially expressed proteins and metabolites such as hydroxyproline, dihydrojasmonic acid, L-2-amino-4-methylenepentanedioic acid, piperettine, 20-hydroxy-PGF2a, 2,2,4,4-tetramethyl-6-(1-oxobutyl)-1,3,5-cyclohexanetrione, DL-tryptophan, 9-oxoODE, alpha-linolenic acid also offers new biomarkers for diagnosis and treatment. The data obtained through multi-omics approaches are critical for developing personalized treatment strategies and improving clinical management, with the ultimate goal of reducing morbidity and mortality associated with brain AVMs.

Key words: arteriovenous malformations, sporadic, sequencing, mass spectrometry, genomics, transcriptomics, metabolomics, genes, metabolites.

ӘОК: 616-092:577.2

МИДЫҢ АРТЕРИОВЕНОЗДЫҚ МАЛЬФОРМАЦИЯЛАР ПАТОГЕНЕЗІН ЗЕРТТЕУДЕГІ МУЛЬТИОМДЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАР

Жамшитова Д.А.¹, Жолдыбаева Е.В.¹¹ТОО «Ұлттық биотехнология орталығы», Қорғалжын шоссесі 13/5, Астана, Қазақстан, 010000

АБСТРАКТ

Мидың артериовенозды мальформациясы (АВМ) - артериялар капиллярлық торды айналып өтіп, тамырларға тікелей қосылатын қалыптан тыс тамырлы құрылымдар. АВМ патогенезін зерттеу олардың пайда болу және даму механизмдерін түсіну үшін маңызды, бұл диагностиканың, емдеудің және алдын алудың тиімді әдістерін жасауға мүмкіндік береді.

Бұл шолу мақаласының мақсаты - мульти-омикалық технологияларды қолдану арқылы алынған ми АВМ патогенезіне әсер ететін гендер, белоктар және метаболиттер туралы деректерді жинау және талдау. Тұтас экзому секвенирлеуін, РНК секвенирлеуін, TMT-MS, iTRAQ, UHPLC-MS қолдану АВМ дамуымен байланысты негізгі генетикалық мутацияларды, сигнал беру жолдарын және механизмдерін анықтауға мүмкіндік берді.

Оларға эндотелий жасушаларындағы KRAS гені және MAPK, Wnt және TGF- β жолдары жатады. Гидроксипролин, диэдрожасмон қышқылы, L-2-амин-4-метилпенпентандион қышқылы, пипереттин, 20-гидрокси-PGF2a, 2,2,4,4-тетраметил-6-(1-оксобутил)-1,3,5 циклогексантрион, DL-триптофан, 9-охоODE, альфа-линолен қышқылы, сондай-ақ диагностика мен емдеуге арналған жаңа биомаркерлерді ұсынады.

Мультиомика тәсілдер арқылы алынған деректер жекелендірілген емдеу стратегияларын әзірлеу және клиникалық басқаруды жақсарту үшін өте маңызды, оның түпкі мақсаты мидың АВМ-мен байланысты сырқаттану мен өлімді азайту.

Негізгі сөздер: артериовенозды мальформация, спорадикалық, секвенирлеу, масс-спектрометрия, геномика, транскриптомика, метаболомика, гендер, метаболиттер.