

- systemic vasculitis. *Klinicheskaya nefrologiya. – Clinical nephrology.* 2010;2:40-45. (In Russ.)).
19. Явелов И. С. Профилактика и лечение венозных тромбозомболических осложнений: что надо знать практикующему врачу. *Клиническая фармакология*

и терапия. 2017;26(1):17-23. [Yavelov I. S. Prevention and treatment of venous thromboembolic complications: what a practicing doctor needs to know. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. – Clinical pharmacology and therapy.* 2017;26(1):17-23. (In Russ.)].

Поступила 11.10.2022

Сведения об авторах:

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; тел.: 89064907330; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5727-1640

Гладких Наталья Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры; тел.: 89682683497; e-mail: ngladkih@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4510-3604

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры; тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6392-8461

Бородина Людмила Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 89097743664; e-mail: dr.borodina@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.5-005:616-07-08

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18021>

ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ

А. Х. Каде, П. П. Поляков, С. А. Занин, Е. С. Занина

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,
Российская Федерация

MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA

Kade A. Kh., Poliakov P. P., Zanin S. A., Zanina E. S.

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Настоящая работа представляет собой нарративный обзор литературы, посвященный этиологии и патогенезу наследственной геморрагической телеангиэктазии (болезни Ослера – Рандю – Вебера). Рассмотрены генетика, формы заболевания, физиологическая роль сигнального пути трансдукции трансформирующего фактора роста-β, последствия гаплонедостаточности каузативных генов *eng*, *alk1*, *madh4* (дисфункция тромбоцитарных факторов роста В, нарушения механотрансдукции, адгезии, привлечения муральных клеток, разобщение NO-синтазы, гиперпродукция активных форм кислорода) и возможные механизмы развития характерных сосудистых дефектов с позиции гипотезы «множественных ударов» (возможная соматическая утрата гетерозиготности, воспаление, гиперфункция сосудисто-эндотелиального фактора роста).

Ключевые слова: наследственная геморрагическая телеангиэктазия, трансформирующий фактор роста-β, эндоглин, гипотеза «множественных ударов»

This paper is a narrative review of the literature on the etiology and pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler – Rendu – Weber disease). We describe the genetics, forms of the disease, the physiological role of the signal pathway of transduction of transforming growth factor-β, the consequences of haplon-sufficiency of causative genes *eng*, *alk1*, *madh4* (dysfunction of platelet growth factors В, disorders of mechanotransduction, adhesion, involvement of mural cells, dissociation of NO-synthase, hyperproduction of reactive oxygen species) and possible mechanisms of development of characteristic vascular defects with positions of the hypothesis of «multiple-hit» (possible somatic loss of heterozygosity, inflammation, hyperfunction of vascular endothelial growth factor).

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia, transforming growth factor-β, endoglin, multiple-hit hypothesis

Для цитирования: Каде А. Х., Поляков П. П., Занин С. А., Занина Е. С. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТЕЛЕАНГИЭКТАЗИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2023;18(1):85-91. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18021>

For citation: Kade A. Kh., Poliakov P. P., Zanin S. A., Zanina E. S. MODERN IDEAS ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA. *Medical News of North Caucasus.* 2023;18(1):85-91. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18021> (In Russ.)

ABM – артериовенозная мальформация	Ephb4 – ephrin type-B receptor 4
AMФК – 5'AMФ-активируемая протеинкиназа	GDF – growth differentiation factor
АФК – активные формы кислорода	HIF-1 – hypoxia-inducible factor
ДИ – доверительный интервал	IBDIMDE – inflammatory bowel disease, immunodeficiency, encephalopathy
ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1	ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1
КМ-ABM – капиллярные мальформации – артериовенозные мальформации	KLF6 – krüppel-like factor 6
мABM – мозговая артериовенозная мальформация	LXR – liver X receptor alpha
ММП – матриксная металлопротеиназа	MAPK – mitogen-activated protein kinase
МРТ – магнитно-резонансная томография	Mgp – matrix gla protein
НГТ – наследственная геморрагическая телеангиэктазия	MISRII – müllerian inhibiting substance type II receptor
НГТ-ЮП – наследственная геморрагическая телеангиэктазия, ассоциированная с ювенильным полипозом	NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
ОШ – отношение шансов	OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man
СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	PDGF – platelet-derived growth factor
ТФР-β – трансформирующий фактор роста-бета	PDGFR – platelet-derived growth factor receptors
ЦОГ – циклооксигеназа	PHTS – PTEN tumor hamartoma syndrome
ЭМТ – эпителиально-мезенхимальный переход	PROS – <i>PIK3CA</i> -related overgrowth spectrum
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс	PTEN – phosphatase and tensin homolog
ActRII – activin type II receptor	SAM – spinal arteriovenous metamerism syndrome
Alk – activin receptor-like kinase	SMURF – smad ubiquitin regulatory factor
ATF6 – activating transcription factor 6	Sp1 – specificity protein 1
BMP – bone morphogenetic protein	SPARC – secreted protein acidic and cysteine rich
BMPR – bone morphogenetic protein receptor	TAZ – transcriptional coactivator with PDZ-binding motif
CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy	TGFβ – transforming growth factor beta
CAM – cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome	TGFβR – transforming growth factor beta receptors
CLOVES – congenital lipomatous overgrowth, progressive, complex and mixed truncal vascular malformations, and epidermal nevi	TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinase
CREST – calcinosis, raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, clerdactyly, telangiectasia	UPR – unfolded protein response
CXCL – C-X-C chemokine ligand	VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1
CXCR – C-X-C chemokine receptor	VEGF – vascular endothelial growth factor
DII4 – delta-like 4	VEGFR – vascular endothelial growth factor receptors
	XBP1 – x-box binding protein 1
	YAP – yes-associated protein

Генетика НГТ. Формы заболевания

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ), или болезнь Ослера – Рандю – Вебера – генетическое заболевание, частота распространения которого составляет от 1:3500 до 1:100 000, характеризующееся наличием множественных кожных, слизистых, висцеральных телеангиэктазий и висцеральных артериовенозных мальформаций (ABM). Описано несколько форм НГТ, большая часть которых наследуется аутосомно-доминантно с высокой пенетрантностью. В основе НГТ 1 типа (OMIM 187300) лежит мутация гена эндоглина (*eng*, 9q34.11). Риск развития легочных и мозговых ABM (мABM), которые обнаруживаются в 13,4 % случаев, возрастает при этом в 10 000 раз по сравнению с частотой возникновения спорадических ABM [1–3]. При НГТ 2 типа (OMIM 600376), связанной с мутацией гена активин-подобной рецепторной киназы 1 (*acrv1* или *alk1*, 12q13.13), более характерными являются печеночные ABM и желудочно-кишечные кровотечения, риск мABM (2,4 %) возрастает в 1000 раз [1, 3]. Ангиоархитектура мальформаций не зависит от генотипа [4]. Описано свыше 1000 вариантов *eng* и *acrv1* [1]. Гаплонедостаточность может приводить к отсутствию экспрессии, нарушению фолдинга, функциональной недостаточности белка или доминантно-негативной инактивации при гетеродимеризации с эндоглином дикого типа [2]. Известны случаи мозаицизма и *de novo* мутаций обоих генов [1].

Другая форма (менее 2 % НГТ) – НГТ, ассоциированная с ювенильным полипозом (НГТ-ЮП оверлап синдром, OMIM 175050), – развивается при наличии мутации гена фактора транскрипции SMAD4 (*madh4*, 18q21.2) [1]. Описан изолированный ювенильный полипоз при мутации *madh4*, существуют работы, демонстрирующие, что в большинстве подобных случаев при углубленном обследовании все же обнаруживаются признаки НГТ [5].

Международные рекомендации по диагностике и ведению пациентов с НГТ (2020) предполагают возможность молекулярно-биологического выявления мутации генов *eng* или *acrv1*, а при отрицательном результате –

мутации гена *madh4*. Основанием для исследования может служить наличие одного или более диагностических критериев Кюрасао (повторяющийся эпистаксис, кожные и слизистые телеангиэктазии, ABM, наследственный характер) [6]. Мутаций трех упомянутых генов не удается обнаружить примерно у 15 % пациентов, имеющих НГТ-подобный фенотип [1].

Часть данных случаев связана с недавно найденной миссенс-мутацией гена *gdf2* (10q11; OMIM 605120), кодирующего BMP 9 (bone morphogenetic protein 9, представитель семейства трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β)). Фенотипические проявления данного синдрома (НГТ 5 типа, OMIM 615506) включают эпистаксис и телеангиэктазии. Ряд симптомов, однако, не вполне соответствует характеристике НГТ: поражения кожи размером могут напоминать таковые при синдроме капиллярных мальформаций-ABM (КМ-ABM), обнаруживаться не только на руках и лице и быть атипично многочисленными (более 80 на конечности) [7].

Существует описание случая НГТ-подобных симптомов и легочной гипертензии на фоне нонсенс-мутации гена рецептора BMP2 [1]. Обнаружена ассоциация НГТ-фенотипа с локусами 5q31.3-q32 (НГТ 3 тип, OMIM 601101) и 7p14 (НГТ 4 тип, OMIM 610655), однако гены остаются неизвестными [1]. Анализ интерактома эндоглина и Alk1 свидетельствует о том, что в основе НГТ 3 типа может лежать гипофункция регуляторной V-β субъединицы фосфатазы PP2A, ведущая к дисрегуляции NO-синтазы 3 типа и дестабилизации эндотелия [8]. Наконец, НГТ-подобный фенотип может быть связан с редкими мутациями *eng* и *acrv1*, не включенными в традиционные ДНК-библиотеки для таргетного секвенирования (например, найденные у нескольких пациентов мутации 5'-нетранслируемой области *eng* (с.-9G >A и с.-127C >T)) [1].

Важным с точки зрения медицинской генетики механизмом этиопатогенеза НГТ являются *de novo* мутации, появляющиеся в семьях пациентов с НГТ. В частности, описана большая делеция *eng*, вследствие которой имеющаяся делеция экзона 4–7 переходит (ведущую роль

в этом процессе, вероятно, играет негомологичное соединение (концов) в делецию экзона 3 в новом поколении пациентов [1].

Обсуждается целесообразность включения в диагностические панели генов-модификаторов и каузативных генов фенотипически сходных с НГТ синдромов, в первую очередь КМ-АВМ (OMIM 608354) и синдрома Паркса – Вебера – Рубашова (OMIM 608355), в основе которых лежат мутации гена *rasa1* (OMIM 139150) [1, 4]. Данные синдромы характеризуются наличием множественных маленьких (1–2 см) капиллярных мальформаций на конечностях и лице, АВМ (в 30 % случаев), многочисленных, окруженных бледным ореолом точечных телеангиэктазий на туловище и конечностях. Синдром Паркса – Вебера – Рубашова включает также удлинение и гипертрофию конечностей [1]. Ряд фенотипически сходных с КМ-АВМ *rasa1*-негативных случаев объясняются мутацией гена эфрина рецептора и венозного маркера *Ephb4* (авторы, описавшие данный синдром, назвали его КМ-АВМ 2) [9].

PTEN-гамартома опухолевые синдромы (PTEN tumor hamartoma syndrome (PHTS)), характеризующиеся наличием церебральных и спинальных АВМ, в основе имеют мутации гена (OMIM 601728) фосфатазы PTEN (phosphatase and tensin homolog) – антагониста фосфатидил-инозитол-3 киназы (PI3K) [3]. В эту группу входят синдром Коудена (OMIM 158350), синдром Банаян – Райли – Рувалькаба (OMIM 153480), PTEN-связанный синдром Протея и Протеус-подобный синдром [10].

Церебральные или спинальные АВМ имеют место в рамках цереброфациальных артериовенозных метамерных синдромов (САМ 1-3, в т. ч. синдрома Вайберна – Мэйсона), спинального артериовенозного метамерного синдрома (САМ 1-31, синдрома Кобба, кожноменинго-спинального ангиоматоза), аутосомно-доминантной церебральной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL1, OMIM 125310, мутация *notch3*, OMIM 600276), синдрома Штурге – Вебера (OMIM 185300; соматическая мутация *gnaq*, OMIM 600998), *PIK3CA*-ассоциированных заболеваний гипертрофического спектра (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS)), например CLOVES-синдрома, возможно, синдрома Клиппеля – Треноне) и пр. [11–13]. Телеангиэктазии являются проявлением синдромов Луи – Бар (OMIM 208900; мутация *atm*), Ротмунда – Томсона (OMIM 268400; мутация *resq14*), CREST-синдрома (OMIM 181750), наследственной доброкачественной телеангиэктазии (OMIM 187260) и прочих заболеваний [14].

Участие ТФР-β сигнального пути в ангиогенезе

Функция эндоглина, Alk, Smad 4 и BMP9 имеет отношение к работе сигнального пути ТФР-β. Семейство ТФР-β включает,

кроме собственно ТФР-β 1-3, подсемейство активинов и ингибинов, костные морфогенетические белки (bone morphogenetic proteins, BMPs) и несколько иных представителей (антимюллеров гормон, Nodal, Lefty, факторы роста и дифференцировки – GDFs, в том числе миостатин (GDF8); всего 33 лиганда у млекопитающих) [15, 16]. Данные лиганды взаимодействуют с гетеротетрамерными серин/треониновыми рецепторными киназами I (иное название – активин-подобные рецепторные киназы, Alk, 7 типов) и II (5 типов: TGFβRII, BMPRII, ActRIIA, ActRIIB и MISRII). Роль корецепторов, не имеющих киназной активности, исполняют эндоглин (CD105) и бетагликан (TGFβRIII). Взаимодействие рецептора с лигандом активирует цитоплазматическую молекулу R-Smad. Alk 4, 5 и 7 фосфорилируют Smad2 и 3, а Alk 1,2,3,6 – Smad1,5,8 (рис. 1).

Рецептор-ассоциированные R-Smad и Co-Smad, а именно Smad4, формируют димер, который перемещается в ядро и воздействует на транскрипцию генов-мишеней. К числу ингибиторных (I-Smad) относятся Smad6, связывающий Smad4, и Smad7, привлекающий Smad-специфичную E3 убиквитин-протеин лигазу (SMURF1 и SMURF2) и индуцирующий протеосомальную деградацию рецептора ТФР [16]. Работа Smad1 и Smad4 регулируется миРНК-205 (что ведет к усилению Alk5-Smad2/3 пути трансдукции), которая наряду с миРНК-27а и миРНК-210 рассматривается в качестве перспективного биомаркера НГТ [15, 17].

Под контролем ТФР-β находятся васкулогенез (формирование сосудов *de novo*), антенатальный и постнатальный ангиогенез (рост новых сосудов из уже существующих). Первая фаза – активации – росткового ангиогенеза (sprouting angiogenesis) включает в

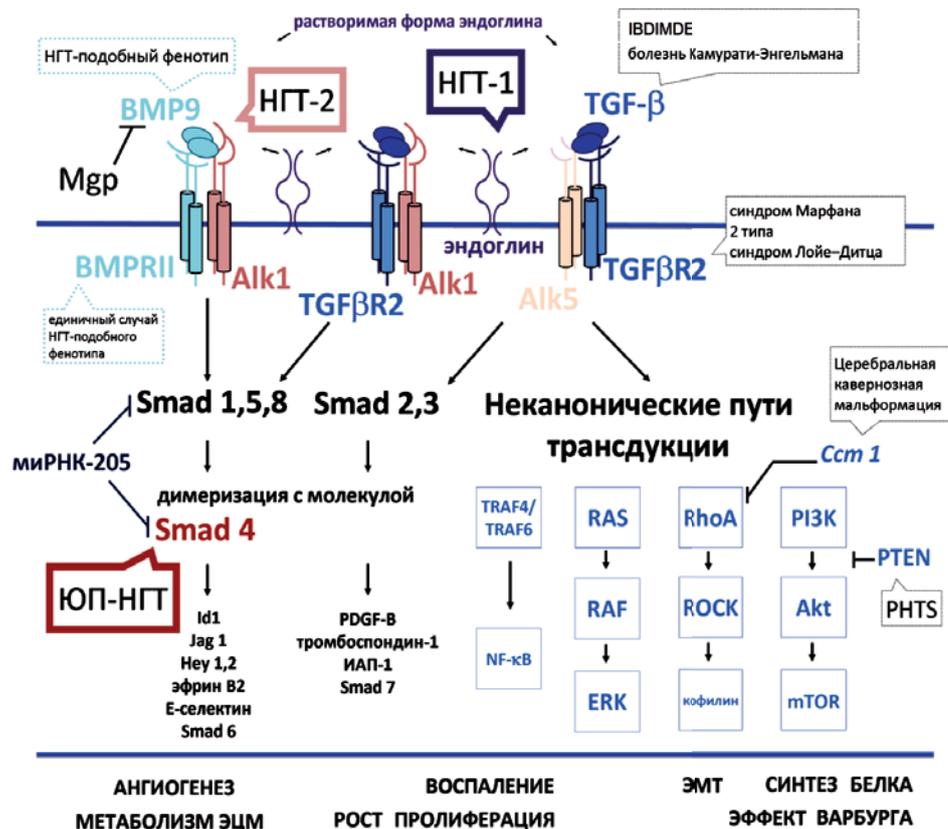


Рис. 1. ТФР-β сигнальный путь. Пояснения и сокращения в тексте. ЭМТ – эпителиально-мезенхимальный переход, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, IBDIMDE – воспалительное заболевание кишечника с иммунодефицитом и энцефалопатией, inflammatory bowel disease, immunodeficiency, and encephalopathy (OMIM 618213)

себя деградацию базальной мембраны и коллективную миграцию эндотелиоцитов, разделяющих верхушечные клетки (tip cells), которые двигаются благодаря VEGFR2 по градиенту VEGF и обладают филоподиями, и стебельчатые клетки (stalk cells), следующие за верхушечными и формирующие просвет сосуда [18].

Малоизученное влияние ТФР- β сигнального пути на ростковый ангиогенез зависит от контекста (концентрации лиганда, типа эндотелиальной клетки, способа активации). Подобная тонкая настройка, по-видимому, связана с балансом взаимодействующих Alk1-Smad1/5/8 и Alk5-Smad2/3 пострецепторных каскадов трансдукции: работа первого преимущественно стимулирует миграцию и пролиферацию клеток (например, посредством Id1), а второго, напротив, обеспечивает митостатический эффект (в том числе, активируя синтез ингибитора циклин-зависимых киназ – p21, тромбоспондина-1 и подавляя экспрессию VEGFR2) [19, 20]. С другой стороны, описана кооперация Alk1 и Notch сигнальных каскадов, препятствующая формированию верхушечной клетки [21]. Фаза активации сменяется стабилизацией: привлечением гладких миоцитов и перицитов, восстановлением базальной мембраны. На этом этапе Alk5-Smad2/3 подавляет миграцию и пролиферацию эндотелия, препятствуя JNK- и ERK-зависимой передаче сигнала от конститутивно активного Alk1, и регулирует синтез фибронектина, коллагена, ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1), SPARC (secreted protein acidic and cysteine rich), ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1) и пр. [19, 22].

ТФР- β сигнальный путь регулирует привлечение предшественников гладких миоцитов, усиливая посредством Smad3 и p38/MAPK экспрессию гладкомышечных альфа-актина и миозина. Ключевым посредником при привлечении муральных клеток, вероятно, является тромбоцитарный фактор роста (PDGF) [19, 22, 23]. У *alk1*-дефицитных мышей снижается экспрессия рецептора PDGFR- β , а в сосудистой стенке обнаруживается мало перицитов и гладкомышечных клеток [23].

Предполагаемый патогенез НГТ

Каким образом мутация генов *eng* или *alk1* приводит к формированию телеангиэктазий и АВМ – не ясно [24, 25]. Моделирование полной утраты эндоглина или Alk-1 (гомозиготные модели) приводит к смерти *in utero* вследствие дефектов ангиогенеза желточного мешка (нарушений привлечения гладких миоцитов, дестабилизации сосудистой стенки, артериовенозного шунтирования). При использовании же гетерозиготных моделей сосудистые дефекты, напоминающие таковые при НГТ, развиваются редко: примерно у 40% *acrv1^{+/-}* и у 40–50% *eng^{+/-}* животных [25].

Клиническими особенностями НГТ являются высокая фенотипическая, в том числе внутрисемейная, вариабельность, орган-специфическое поражение и возраст-зависимый характер проявления симптомов. Например, МАВМ, несмотря на наличие герминативной мутации, обычно развиваются в подростковом или зрелом возрасте, а желудочно-кишечные кровотечения манифестируют, как правило, после 50 лет [1, 24–26]. Тем не менее основой патогенеза НГТ принято считать гаплонедостаточность *eng* или *alk1* и гипofункцию соответствующего белка [2, 24, 25]. Приведенные же выше наблюдения, вероятно, свидетельствуют об исключительно значении контекста мутации: средовых неблагоприятных воздействий, экспрессии генов-модификаторов, характера эпигенетического ландшафта и т. д. Данные представления можно описать в терминах гипотезы «второго удара» (или «множественных ударов») [2, 25].

Скромные (даже разочаровывающие) результаты изучения гетерозиготных моделей все же свидетель-

ствуют о негативных эффектах собственно гаплонедостаточности *eng* или *alk1* (т. е. «первого удара»). Учитывая роль ТФР- β в неоангиогенезе, гипofункцией данного сигнального пути можно объяснить избыточную пролиферацию эндотелия, нарушения апоптоза, tip/stalk дифференциации, слабое привлечение муральных клеток и, следовательно, нестабильность сосудистой стенки [2, 19, 24].

Сходная патоморфологическая картина наблюдается и на моделях с «выключением» Smad4, созданных относительно недавно [24]. Негативные эффекты гаплонедостаточности *eng* или *alk1* могут быть опосредованы или дополнены дисфункцией PDGFB, Mgp (matrix gla protein), ангиопоэтин/Tie2 и Notch-сигнального пути.

Как было указано выше, сосуды *alk1*-дефицитных животных характеризуются малым содержанием PDGFR- β , а стимуляция экспрессии PDGFB талидомидом (75 мг/кг) способствует привлечению муральных клеток у *eng*-гетерозиготных мышей, в большей дозе талидомид (200 мг/кг) обладает антиангиогенным эффектом, в частности подавляет экспрессию генов VEGFR2 и нейротицина-1 [23, 27]. Несколько небольших клинических исследований талидомида (например, NCT01485224) и леналиномида демонстрируют эффект при НГТ (как и высокую частоту доза-зависимых побочных эффектов) [28]. Гипofункция эндоглина или Alk-1 отражается на механотрансдукции, вызывая аномальный ответ на гемодинамическую нагрузку: изменение нормального направления миграции эндотелиоцитов в 2D-культуре (против потока) на противоположное. Связанное с этим сосредоточение клеток на венозном конце капилляра может быть одним из механизмов формирования АВМ [29]. Гаплонедостаточность *eng* или *alk1* ведет к разобщению эндотелиальной NO-синтазы, имеющему следствиями нарушение NO-зависимой вазодилатации и усиление продукции активных форм кислорода [2].

Применение N-ацетилцистеина, нейтрализующего супероксид анион-радикал, у пациентов с НГТ привело к уменьшению выраженности эпистаксиса в некоторых подгруппах (особенно при мутации *eng*) [2]. Наконец, дисфункция эндоглина нарушает CXCL12/CXCR4-опосредованную адгезию и трансммиграцию лейкоцитов, что, в том числе, затрудняет репарацию поврежденных сосудов [2, 30, 31].

Учитывая сказанное, наиболее очевидной стратегией потенциальной терапии НГТ можно назвать стимуляцию экспрессии *alk1* и *eng*. Базальный уровень транскрипции данных генов, регуляторная область которых не имеет TATA- или CAAT-боксов, поддерживается Sp1 (specificity protein 1), способным взаимодействовать с другими факторами транскрипции, в том числе Smad3/Smad4, HIF-1 (Hypoxia-inducible factor) и KLF6 (Krüppel-like factor 6) [2]. Экспрессия значительно возрастает при активации ангиогенеза, повреждении (посредством KLF6) и воспалении, гипоксии (HIF-1), свободнорадикальном окислении. В последнем случае повышается уровень оксистеролов, связывающих ядерный рецептор LXR (liver X receptor alpha). Использование синтетического LXR-агониста T0901317, стимулирующего экспрессию эндоглина *in vitro*, обсуждается в качестве потенциального терапевтического подхода [2].

Эффект селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) (тамоксифена, ралоксифена, базоксифена), индуцирующих транскрипцию *alk1* и *eng*, изучался в нескольких экспериментальных и клинических исследованиях (например, NCT00375622) [20]. Транексамовая кислота, помимо антифибринолитического эффекта, обладает свойством усиливать экспрессию *alk1* и *eng*; ее эффект в отношении выраженности эпистаксиса оценивался в исследовании ATERO (NCT00355108) [20, 32].

«Второй удар» в предполагаемом патогенезе НГТ может быть связан с еще большим ослаблением функции эндоглина или Alk-1, стимуляцией неоангиогенеза и дополнительной дестабилизацией сосудистой стенки, что, возможно, реализуется через соматическую утрату гетерозиготности, компаунд-гетерозиготные мутации *eng* и *alk1*, полиморфизмы и мутации генов-модификаторов, локальное возрастание количества VEGF и других проангиогенных факторов, воспаление, эффекты гемодинамической нагрузки.

Соматическая утрата гетерозиготности не описана у пациентов с НГТ, но ее роль показана в случае *rasa1*-ассоциированных АВМ [33]. Была описана ассоциация повышенной частоты АВМ с вариантами генов-модификаторов *adam17* (продукт которого осуществляет шеддинг, т. е. отщепление внеклеточной части трансмембранного белка) и *ptpn14* [2, 34]. Последний кодирует нерецепторную протеинфосфатазу 14, которая регулирует, в частности, работу Yarp/Taz – основного эффектора Hippo-сигнального пути и ключевого участника эндотелиальной механотрансдукции [35, 36]. Возможно, этот механизм вносит вклад в упоминавшуюся выше эндоглин/Alk-1-зависимую регуляцию ответа клетки на гемодинамическую нагрузку [35]. Результаты исследований, обнаруживших данную ассоциацию, впрочем, не были воспроизведены в недавнем исследовании 752 пациентов с НГТ [34]. Также не было обнаружено «статистически значимой» ассоциации других 8 генов (в том числе, кодирующих фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины, Ephb4) с возникновением АВМ в общей когорте.

Обнаружена не значимая статистически тенденция к увеличению частоты внутричерепных кровоизлияний при наличии варианта rs700024 гена ушерина (*USH2A*) (ОШ=2,77, 95 % ДИ 1,13–6,80, p=0,026) [34]. У пациентов с мутацией *eng* обнаружена ассоциация варианта rs12474540 *adam17* (ОШ=2,82, 95 % ДИ 1,37 – 4,30, p=0,002) с возникновением АВМ печени [34]. Описана ассоциация варианта *ACVRL1* c.314-35A>G и АВМ (ОШ=2,66, p=0,022) у пациентов с НГТ первого типа. Интересно, что в первом полногеномном анализе ассоциаций (2016), посвященном спорадическим мозговым АВМ, связь этого полиморфизма (равно как и всех остальных) с исследуемым признаком в репликационной когорте не была обнаружена [37]. Полиморфизм *eng* rs10987746 связан с увеличением риска возникновения легочных АВМ при НГТ1 [35].

Возможно, важнейшим фактором, способствующим возникновению сосудистых аномалий при НГТ (и, вероятно, спорадических мАВМ), является локальное усиление экспрессии проангиогенных факторов, в первую очередь VEGF [1, 2, 38]. Дефекты, напоминающие мАВМ, развиваются у *eng*^{+/-} и *acvrl1*^{+/-} животных редко (около 30 % и 40 % соответственно) и только к 25–40 неделе. Значительно увеличивает пенетрантность (до 89 % к 2–4 неделе) локальное возрастание концентрации VEGF (непосредственное введение или доставка гена при помощи аденовирусного вектора) [26]. Повышенная экспрессия VEGF обнаруживается

и в тканях пациентов с НГТ. Косвенно поддерживают это предположение результаты экспериментальных и клинических попыток использования при НГТ разных анти-VEGF стратегий: местного (NCT01314274) и системного (NCT00843440) применения бевацизумаба, мультикиназных ингибиторов (пазопаниба, нинтеданиба), β-блокаторов (NCT02484716), талидомида, такролимуса (NCT03152019), инфликсимаба, интраканазола, доксициклина [15, 27, 39, 40].

Индуктировать проангиогенный сигнал *in vivo* могут воспаление (посредством факторов транскрипции NF-κB и HIF-1α), гипоксия (HIF-1α), стресс эндоплазматического ретикулума/UPR (unfolded protein response) (факторы транскрипции XBP1, ATF6), гемодинамическая нагрузка (которая влияет также на функцию *alk1*, модифицируя профиль метилирования ДНК и ацетилирования гистонов эндотелиоцита) и т. д. [30, 41, 42]. Например, возникновению АВМ *de novo* у модельных мышей способствуют иссечение кожи и следующие за этим воспаление и репарация. Цитокины не только стимулируют синтез VEGF, но и напрямую усиливают ангиогенез. Интерлейкин 6 *in vitro* в концентрации 100 нг/мл обладает столь же мощным проангиогенным потенциалом, что и 20 нг/мл VEGF [30].

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста, в свою очередь, стимулирует синтез молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, оксида азота, способствуя привлечению лейкоцитов и продукции матриксных металлопротеиназ (ММП), которые *vice versa* высвобождают проангиогенные факторы роста из экстрацеллюлярного матрикса [30]. Матриксные металлопротеиназы (в частности, ММП14, активируемая KLF6 и Sp1 при тканевом повреждении) осуществляют шеддинг эндоглина, повышая уровень его растворимой формы [2]. Обсуждаются некоторые возможности противовоспалительной терапии НГТ (а также спорадических мАВМ), а именно применения ингибиторов матриксных металлопротеиназ (доксициклина, миноциклина), инфликсимаба, β-блокаторов, статинов, метформина и др. (рис. 2) [20, 27, 30, 43]. Интенсивность воспаления и, возможно, риск разрыва АВМ или анаевризм позволяют оценить многообещающие методы визуализации: ферумокситол-усиленная магнитно-резонансная томография (МРТ) и МРТ с миелопероксидаза-специфичным контрастированием [30, 44].



Рис. 2. Предполагаемый патогенез НГТ и потенциальные мишени фармакотерапии. Пояснения и сокращения в тексте. АМФК – 5’АМФ-активируемая протеинкиназа, АФК – активные формы кислорода, СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ЦОГ – циклооксигеназа, ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1

Можно предположить, что имеющая место при НГТ гаплонедостаточность *eng*, *acrv1* или *madh4* дополняется и усугубляется локальной гипофункцией эндоглина или Alk-1, усилением неонатного воспаления, дисфункцией PDGFB (и, возможно, Dll4, Jagged1, Mgp, ани-

гиопоэтинов и т. д.), что нарушает привлечение муральных клеток, затрудняет репарацию и дестабилизирует сосудистую стенку.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- McDonald J., Wooderchak-Donahue W., VanSant Webb C., Whitehead K., Stevenson D. A., Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front. Genet.* 2015;6:1. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00001>
- Ruiz-Llorente L., Gallardo-Vara E., Rossi E., Smadja D. M., Botella L. M., Bernabeu C. Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin. Ther. Targets.* 2017;21(10):933-947. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1365839>
- Brinjikji W., Iyer V. N., Wood C. P., Lanzino G. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and metaanalysis. *J. Neurosurg.* 2017;127(2):302-310. <https://doi.org/10.3171/2016.7>
- Burrows P. E. Angioarchitecture of hereditary arteriovenous malformations. *Seminars in interventional radiology.* 2017;34(03):250-257. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604298>
- O'Malley M., LaGuardia L., Kalady M. F., Parambil J., Heald B. [et al.]. The prevalence of hereditary hemorrhagic telangiectasia in juvenile polyposis syndrome. *Dis. Colon. Rectum.* 2012;55:886-892. <https://doi.org/10.1097/dcr.0b013e31825aad32>
- Faughnan M. E., Mager J. J., Hets S. W., Palda V. A., Lang-Robertson K. [et al.]. Second international guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann. Intern. Med.* 2020;173(12):989-1001. <https://doi.org/10.7326/m20-1443>
- Wooderchak-Donahue W. L., McDonald J., O'Fallon B. D., Upton P. D., Li W., Roman B. L. [et al.]. BMP9 mutations cause a vascular-anomaly syndrome with phenotypic overlap with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am. J. Hum. Gen.* 2013;93:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.07.004>
- Xu G., Barrios-Rodiles M., Jerkic M., Turinsky A. L., Naddon R. [et al.]. Novel protein interactions with endoglin and activin receptorlike kinase 1: potential role in vascular networks. *Mol. Cell. Proteomics.* 2014;13(2):489-502. <https://doi.org/10.1074/mcp.m113.033464>
- Amyere M., Revencu N., Helaers R., Pairet E., Baselga E. [et al.]. Germline loss-of-function mutations in EPHB4 cause a second form of capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM2) deregulating RAS-MAPK signaling. *Circulation.* 2017;136(11):1037-1048. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.026886>
- Pilarski R., Burt R., Kohlman W., Pho L., Shannon K. M., Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2013;105(21):1607-1616. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt277>
- Rangel-Castilla L., Russin J. J., Martinez-del-Campo E., Soriano-Baron H., Spetzler R. F., Nakaji P. Molecular and cellular biology of cerebral arteriovenous malformations: a review of current concepts and future trends in treatment. *Neurosurgical Focus.* 2014;37(3):E1. <https://doi.org/10.3171/2014.7>
- O'Loughlin L., Groves M. L., Miller N. R., Pearl M. S. Cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS): a spectrum disorder of craniofacial vascular malformations. *Child's Nervous System.* 2017;33(3):513-516. <https://doi.org/10.1007/s00381-016-3277-x>
- Kuentz P., St-Onge J., Duffourd Y., Courcet J. B., Carmignac V. [et al.]. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing. *Genet. Med.* 2017;19(9):989. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.220>
- Schieving J. H., Schoenaker M. H. D., Weemaes C. M., van Deuren M., Van der Flier M. [et al.]. Telangiectasias: Small lesions referring to serious disorders. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2017;21(6):807-815. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.07.016>
- Cunha S. I., Magnusson P. U., Dejana E., Lampugnani M. G. Deregulated TGF- β /BMP signaling in vascular malformations. *Circ. Res.* 2017;121(8):981-999. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309930>
- Ayyaz A., Attisano L., Wrana J. L. Recent advances in understanding contextual TGF β signaling. *F1000Research.* 2017;6:749. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11295.1>
- Tabruyn S. P., Hansen S., Ojeda-Fernández M. L., Bovy N., Zarrabeitia R. [et al.]. MiR-205 is downregulated in hereditary hemorrhagic telangiectasia and impairs TGF-beta signaling pathways in endothelial cells. *Angiogenesis.* 2013;16:877-887. <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9362-9>
- Blanco R., Gerhardt H. VEGF and Notch in tip and stalk cell selection. *Cold. Spring. Harb. Persp. Med.* 2013;3(1):a006569. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006569>
- Viloria-Petit A., Richard A., Zours S., Jarad M., Coomber B. L. Role of transforming growth factor beta family in angiogenesis. *Biochemical Basis and Therapeutic Implications of Angiogenesis.* 2017:75-103. https://doi.org/10.1007/978-3-319-61115-0_5
- Cunha S. I., Magnusson P. U., Dejana E., Lampugnani M. G. Deregulated TGF- β /BMP signaling in vascular malformations. *Circ. Res.* 2017;121(8):981-999. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.309930>
- Larrivée B., Prahst C., Gordon E., del Toro R., Mathivet T. [et al.]. ALK1 signaling inhibits angiogenesis by cooperating with the Notch pathway. *Dev. Cell.* 2012;22(3):489-500. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.02.005>
- Guerrero P. A., McCarty J. H. TGF- β activation and signaling in angiogenesis. Physiologic and Pathologic Angiogenesis-Signaling Mechanisms and Targeted Therapy. InTech. 2017. <https://doi.org/10.5772/66405>
- Zhang R., Zhu W., Su H. Vascular Integrity in the Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformation. In: Applegate R., Chen G., Feng H., Zhang J. eds. Brain Edema XVI. *Acta Neurochirurgica.* 2016;121:29-35.
- Andrejczek J. W., Hosman A. E., Botella L. M., Shovlin C. L., Arthur H. M. [et al.]. Executive summary of the 12th HHT international scientific conference. *Angiogenesis.* 2018;21(1):169-181. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9585-2>
- Tual-Chalot S., Oh P., Arthur H. M. Mouse models of hereditary haemorrhagic telangiectasia: recent advances and future challenges. *Front. Genet.* 2015;6:25. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00025>
- Nielsen C. M., Huang L., Murphy P. A., Lawton M. T., Wang R. A. Mouse models of cerebral arteriovenous malformation. *Stroke.* 2016;47(1):293-300. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.002869>
- Ardelean D. S., Letarte M. Anti-angiogenic therapeutic strategies in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front. Genet.* 2015;6:35. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00035>
- Fang J., Chen X., Zhu B., Ye H., Zhang W. [et al.]. Thalidomide for epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a preliminary study. *Otolaryngol-Head and Neck Surg.* 2017;157(2):217-221. <https://doi.org/10.1177/0194599817700573>
- Jin Y., Muhl L., Burmakin M., Wang Y., Duchez A. C. [et al.]. Endoglin prevents vascular malformation by regulating flow-induced cell migration and specification through VEGFR2 signalling. *Nat. Cell Biol.* 2017;19(6):639. <https://doi.org/10.1038/ncb3534>
- Mouchtouris N., Jabbour P. M., Starke R. M., Hasan D. M., Zanaty M. [et al.]. Biology of cerebral arteriovenous malformations with a focus on inflammation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015;35(2):167-175. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.179>
- Dingenouts C. K., Goumans M. J., Bakker W. Mononuclear cells and vascular repair in HHT. *Front. Genet.* 2015;6:114. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00114>

32. Gaillard S., Dupuis-Girod S., Boutitie F., Rivière S., Morinière S. [et al.]. Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European crossover controlled trial in a rare disease. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12(9):1494-1502. <https://doi.org/10.1111/jth.12654>
33. Revencu N., Boon L. M., Mendola A., Cordisco M. R., Dubois J. [et al.]. RASA 1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation – arteriovenous malformation. *Hum. Mutat.* 2013;34(12):1632-1641. <https://doi.org/10.1002/humu.22431>
34. Pawlikowska L., Nelson J., Guo D. E., McCulloch C. E., Lawton M. T. [et al.]. Association of common candidate variants with vascular malformations and intracranial hemorrhage in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2018;6(3):350-356. <https://doi.org/10.1002/mgg3.377>
35. Letteboer T. G., Benzinou M., Merrick C. B., Quigley D. A., Zhou K. [et al.]. Genetic variation in the functional ENG allele inherited from the non-affected parent associates with presence of pulmonary arteriovenous malformation in hereditary hemorrhagic telangiectasia 1 (HHT1) and may influence expression of PTPN14. *Front. Genet.* 2015;6:67. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00067>
36. Mohri Z., Hernandez A. D. R., Krams R. The emerging role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *J. Thorac. Dis.* 2017;9(5):E507-509. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.179>
37. Weinsheimer S., Bendjilali N., Nelson J., Guo D. E., Zaro J. G. [et al.]. Genome-wide association study of sporadic brain arteriovenous malformations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016;87(9):916-923. <https://doi.org/10.1136/journal.pone.0071434>
38. Чуприненко Л. М., Славинский А. А., Севостьянова Е. С., Веревкин А. А., Друшевская В. Л. [и др.]. Экспрессия сосудистого эндотелиального фактора рота типа А в эндометрии при маточной форме бесплодия. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2020;27(1):85-95. [Chuprinenko L. M., Slavinsky A. A., Sevostyanova E. S., Verevkin A. A., Drushevskaya V. L. [et al.]. Expression of vascular endothelial growth factor a in the endometrium in uterine factor infertility. *Kubansky nauchny meditsinsky vestnik. – Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2020;27(1):85-95. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-1-85-95>
39. Kroon S., Snijder R. J., Hosman A. E., Vorselaars V. M. M., Disch F. J. M. [et al.]. Oral itraconazole for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a proof of concept study. *Angiogenesis.* 2021;24(2):379-386. <https://doi.org/10.1007/s10456-020-09758-2>
40. Kovacs-Sipos E., Holzmann D., Scherer T., Soyka M. B. Nintedanib as a novel treatment option in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *BMJ Case Rep.* 2017;2017. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219393>
41. Binet F., Sapieha P. ER stress and angiogenesis. *Cell Metab.* 2015;22(4):560-575. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.010>
42. Jiang Y. Z., Manduchi E., Jiménez J. M., Davies P. F. Endothelial epigenetics in biomechanical stress: disturbed flow-mediated epigenomic plasticity in vivo and in vitro. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35(6):1317-1326. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.115.303427>
43. Lacout A., Marcy P. Y., El Hajjam M., Lacombe P. Metformin as possible therapy of pulmonary arterio venous malformation in HHT patients. *Medical Hypotheses.* 2015;85(3):245-248. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.05.001>
44. Chalouhi N., Jabbour P., Magnotta V., Hasan D. Molecular imaging of cerebrovascular lesions. *Transl. Stroke Res.* 2014;5(2):260-268. <https://doi.org/10.1007/s12975-013-0291-0>

Поступила 17.05.2021

Сведения об авторах:

Каде Азамат Халидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии; тел.: 88612624031; e-mail: akh.kade@mail.ru

Поляков Павел Павлович, кандидат медицинских наук, ассистент; тел.: 88612624031; e-mail: palpal.p@yandex.ru

Занин Сергей Александрович, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 88612625976; e-mail: zanin77@mail.ru

Занина Екатерина Сергеевна, студентка; тел.: 88612625976; e-mail: zanina_13@mail.ru