

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 162 – 173

S. K. Aksulakov¹, Ye. Zh. Medetov¹, B. D. Dzhamantayeva¹, Y. T. Makhambetov¹,
E. V. Zholdibaeva², A. M. Aitkulova², N. T. Aldiyarova¹, T. T. Kerimbayev¹

¹«National Centre of Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan,

²«National Centre of Biotechnology», Committee of Science, Ministry of Education and Science,
the Republic of Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, erkin.medetov@nmh.kz, botagoz.dzhamantaeva@nmh.kz,
erbol.mahambetov@nmh.kz, lenazhol@gmail.com, akbotamaratovna3@gmail.com,
nurgul.aldiyarova@nmh.kz, talgat.kerimbayev@nmh.kz

GENETICS OF INTRACRANIAL ANEURYSMS. LITERATURE REVIEW

Abstract. The rupture of intracranial aneurysm (IA) leads to a subarachnoid hemorrhage, a sudden onset disease that can lead to severe disability and death. Ruptured or unruptured IAs can be treated either surgically via a craniotomy (through an opening in the skull) or endovascularly by placing coils through a catheter in the femoral artery. Even though the etiology of IA formation is mostly unknown, several studies support a certain role of genetic factors. According to the results of genome-wide linkage studies, several susceptibility loci may contain one or more predisposing genes. Studies of several candidate genes report association with IAs. To date, no single gene has been identified as responsible for IA formation or rupture. The determination of candidate genes may lead to the understanding of the mechanism of formation and rupture of intracranial aneurysms possibly lead to the development of a pharmacological therapy.

Keywords: intracranial aneurysm, subarachnoid hemorrhage, stroke, genome-wide linkage analysis, candidate gene.

ӨОЖ 616.133.33.-007.64:612.6.05

С. К. Акшулаков¹, Е. Ж. Медетов¹, Б. Д. Джамантаева¹, Е. Т. Махамбетов¹,
Е. В. Жолдыбаева², А. М. Айтқұлова², Н. Т. Алдиярова¹, Т. Т. Керимбаев¹

¹«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан,

²«Ұлттық биотехнология орталығы» ҚР БҒМ ҒК, Астана, Қазақстан

АНЕВРИЗМАЛАР ДАМУЫНЫҢ ГЕНЕТИКАСЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Аннотация. Бассүйекшілік аневризмалардың жыртылуы субарахноидальды қан құйылуға алып келеді. Аурудың кенеттен басталуы ауыр мүгедектікке және өлімге алып келуі мүмкін. Жыртылған немесе жыртылмаған аневризмаларды хирургиялық краниотомия жасау арқылы ашық жолмен, немесе тамырішілік спираль-дармен бітеу арқылы емдеуге болады. Аневризмалардың этиологиясы негізінен белгісіз, бірақ кейбір зертеулер нәтижесі генетикалық факторларды алдыңғы қатарға қояды. Локустардың қабылдағыштығын ассоциацияларды толықгеномды зерттеудің мәліметтері бойынша, кейбір локустардың құрамында бір немесе бірнеше себепші ген болуы мүмкін деген тұжырымға келді. Бірнеше үміткер гендерді тексеру жүргізілді. Бірақ бүгінгі күнде аневризмалардың түзілуіне және жыртылуына жауап беретін ген анықталған жоқ. Үміткер гендердің анықтауы, келешекте аневризманың түзілу және жыртылу механизмін түсінуге және мүмкін консервативті емнің дамуына алып келуі мүмкін.

Түйін сөздер: бассүйекшілік аневризмалар, субарахноидальды қан құйылу, инсульт, толық геномды анализ, үміткер ген.

Кіріспе. Бас миы аневризмалар ересек тұрғындардың ішінде, аутопсия мәліметтері бойынша, ортақ 1-ден 5%-ға дейін ауытқиды. Субарахноидалды қан құйылу аневризмалардың үзілуінен салдарынан жиілігі шамамен 1: 10000. 5-15% жігі инсульттар аневризмалардың үзілуіне байланысты. Аневризманың себебінең субарахноидалды қан құйылу отызыншы күнге бастап өлім-жітім 45% құрайды, ал 30% аман қалғандар мүгедек болып саналады. Біз бас миы тамырларының кенеюін [1] бар науқастарды эндоваскулярлық емдеу тәжірибесі ұсынды.

Бассүйекшілік аневризмалар (БА) нейротамырлы аурулардың ішіндегі ең ауыр әрі күйреткіш әсерге ие аурулардың бірі болып табылады [2]. Аневризмалардың жыртылуы бастапқыда бас ми КТ деректері арқылы субарахноидалды кеңістігіне құйылған қан түрінде айқындалады. Церебралды және 3-D ротациялық ангиография диагностиканың екінші кезеңінің алтын стандарты болып табылады. Олармен қоса, бас ми тамырларының КТА және МРА сияқты аса инвазивті емес тексерулерді өткізуге болады. Заманауи аппараттардың қуатын ескеретін болсақ, бұл тексерулерді жеткілікті ақпараттылыққа ие деуге болады. Шылым тарту, артериялық қан қысымының жоғарылауы және ішімдікті аса қолдану сияқты факторлар аневризмалардың қалыптасуының және олардың жыртылуының қауіпті факторлары ретінде белгілі [3-5]. БА-дың патогенезінде генетикалық факторлар алдында жарияланған экзогендік факторларға қоса, маңызды роль атқарады деп есептеліндігіне қарамастан, соңғы бірнеше жылдары молекулярлы генетика саласындағы ілгерілеу осы аурудың генетикалық детерминанттарын зерттеуге мүмкіндік берді [26, 27]. БА-дың қалыптасуына және жыртылуына жауапты сенімді генетикалық маркерді анықтаған жағдайда, БА-ды ерте анықтау және емдеу үшін скринингті өткізу мүмкіндігі пайда болады. Мұндай «отбасылық» аневризмалардың пайда болуы, аурудың дамуындағы генетикалық факторлардың қатысуын талап етеді [6, 7]. БА-дың дамуы үшін отбасылық бейімділік қауіпті фактор болғанымен, Мендельдің заңдары көптеген отбасыларда күмәнді болып саналады. Осылайша, БА-дың этиологиясында бірнеше генетикалық факторлар аурудың қалыптасуына қатысады деп есептелінеді. Сөйтіп, зерттеушілер генетикалық БА-дың анализі үшін параметрлік емес байланыстарды және бірлескен оқиға-бақылау зерттеулерін қолданды. Нәтижесінде, бірнеше БА-дың дамуын шарттайтын үміткер гендер айқындалған. Екі болжам ұсынылды: “кең таралған вариант – кең таралған ауру”, және “сирек вариант – кең таралған ауру”. Жалпыауруға шалдыққыштық мәселесін талқылау екі болжам да дұрыс және аурудың түріне байланысты болып келеді деген гипотезаға алып келді. Дегенмен, себептік байланысты айқындаудағы тәсілдер екі болжамда тұжырымдамасы жағынан ерекшеленеді. БА-дың генетикасы бойынша бар нәтижелер себеп-салдарлық байланыстың орын алуының дәлеліне итермелейді [25]. Адамның полигеномды зерттеулері жүргізілгенімен, БА-дың даму қаупін туғызатын генетикалық маркерлер туралы сұрақ әлі толық зерттелмеген [8-13].

БА-дың қалыптасуының патогенезі, этиологиясы, эпидемиологиясы. Артериялардың бифуркациясы аумағындағы гемодинамикалық қысым БА-дың дамуына өз үлесін қоса алады [28]. Бірақ БА-дың тек кейбір адамдардың ғана артерияларының бифуркациясы аумағында даму себебі белгісіз. Бірқатар бақылаулар кейбіреулерде артериялардың ішкі бұлшықет қабатының туа біткен ақауы бар деген болжамға әкелді. Бұның арқасында артериялардың ішкі қабаты деформацияланады және аневризмалар қалыптасады. Алайда, бұлшықет қабатының ақаулары аневризмалар бар науқастарда да, аневризмалар жоқ науқастарда да бар екендігі көрсетілген [29], оның үстіне осы ақаулар қалың коллагенді жіптерге толы [30, 31]. Бұдан басқа, бұлшықет қабатының ақауы аневризманың мойынында емес қабырғасында орналасқан [29]. Қауіпті факторлар ішкі қабықтың қалыңдығына және тамырдың аса икемді бөлшектерінде ауыртпалықтың көбейуіне алып келуі мүмкін [32]. Жасушадан тыс матрикс ақуыздарының құрылымдық ауытқулары артерия қабырғаларында аневризмадан қашықтықта айқындалған. Морфометрикалық компьютерлік анализдің көрсетуінше, ми артерияларының орта бөлшегіндегі ретикулярлы талшықтар аневризмасы бар науқастарда кішірек екендігін көрсетті. Бұдан қоса, бұл талшықтар біркелкі таралмаған әрі бақылау тобындағы дәл сондайлармен салыстырғанда қысқа болып келеді [33]. БА-дың қалыптасуының нақты этиологиясы түсініксіз болып қалуда.

БА-дың жалпы популяция ішіндегі толық таралымы шамамен 3,2% құрайды [1]. Субарахноидалды қан құйылуы әйел адамдарда ер адамдарға қарағанда 1,6 есе [34] және афро-американдықтарда европеоидтарға қарағанда 2,1 есе жиірек болады [35]. Эпидемиологиялық зерттеулер БА-ға аурудың отбасылық түрлері де тән деп көрсетеді: туысқандықтың бірінші дәрежесіндегі

туыстардың арасында субарахноидальды қан құйылудың (СҚК) даму мүмкіндігі жалпы популяцияға қарағанда, 3-тен 7 ретке дейін артық [36-39]. Екінші дәрежелі туыстық топтағыкөрсеткіштер жалпы популяция тобының көрсеткіштерімен ұқсас [36]. Отбасылық БА-дың жапондықкіші тобында жыртылмаған БА-дың таралуы айтарлықтай жоғары (10.5-13.5%) [40, 41]. Жасы 30-дан жоғары халық арасында таралуы 3,6 және 6,5% құрайды [42-45]. БА-дың жыртылу қаупі аневризманың өлшеміне және орналысқандығына байланысты [46, 27], жапон популяциясында – 2,7% [47] және европалық популяциясында 1,9% құрайды [34].

Шалдыққыштық гендерін сәйкестендіру. Екі негізгі бір-бірін толықтырушы тәсілдеме қолданылады: гендердің тіркесуі анализі және ассоциациялар анализі. Гендердің тіркесуіотбасылық зерттеулерде ата-анадан балаға берілетін 2 белгіні зерттейді. Ол үшін жалғыз нуклеотидті полиморфизмді (ЖНП) талдайды, себебі осы маркерлер хромосомды локустарда бір-біріне жақын орналасқан 2 белгінің немесе аллельдің біртұтас мұралануын айқындауға мүмкіндік береді. Екі белгіні кодтайтын гендернегізінен бір-бірімен тікелей жақындықта топталады, демек, олардың аллельдері тіркескен.

Ауыру аллельдердің потенциалын анықтайтынассоциациялардың анализі (тура және жанама) оқиға-бақылаудизайнында жүргізіледі. Сонымен бірге, тіркесу анализі Мендель ауруларындағы жоғары қауіпті сирек аллельдер қатысатын локустарды анықтау үшін ең мықты тәсіл болуы мүмкін. Көптеген ғалымдардың есептеуінше, генетикалық байланыстар анализі БА сияқты күрделі әрі кең таралған аурулармен байланысты генетикалық варианттарды анықтауда ең жақсы тәсіл болып табылады. НарМар жобасында толықгеномды ассоциацияларға зерттеу жүргізілді, бұл кең таралған аурулардағы аллельдерді анықтау үшін ең мықты тәсіл болып есептеледі. Жуырда, гендердің бірнеше сирек варианттары кең таралған ауруларға шалдығудың себебі ретінде қатысады деген гипотезалар (сирек вариант – кең таралған ауру) пайда болды [48]. Олай болса, ассоциацияларды іздеу (ЖНП-ны жоғары тығыздықты чиптерде генотиптеу) ауру генін таба алмайды, себебі ЖНП-лар базасындағы ЖНП-лардың көбісі жалпы ортақ аллелдерді анықтауға арналған. Яғни, генеалогиялық зерттеулерде генетикалық байланысты зерттеп білуге және ассоциацияларды іздеуге негізделген зерттеулер БА-дың генетикасын толық түсіну үшін қажет.

Тіркесу анализіндегі хромосомды локустар. Аурудың молекулярлы негіздері белгісіз болғанымен, генеалогиялық зерттеулер БА-дың қалыптасуына генетикалық факторлардың үлкен әсерін көрсетеді. БА-да бірнеше локустар мен гендердің жиынтығының қатысуымен жасырынған ақпаратты тасымалдау тәсілі белгісіз және БА-дың генетикасы да қиын болып көрінеді [49]. Осыған орай зерттеулер мен тіркесу анализі аурудың дамуына қатысы бар бір немесе бірнеше сезімтал гендерді қамтитын хромосомалы аумақтарды анықтады (1-кесте). Бір этникалық топты қарастырғанның өзінде кейбір жағдайларда зерттеу нәтижелері қайталанбауы мүмкін [5, 15, 49]. Onda et al. зерттеулерінде 5q22–31 (maximum LOD score [MLS] MLS 2.24), 7q11 (MLS 3.22) және 14q22 (MLS 2.31) локустарының БА-мен оң ассоциациясы көрсетілген. Зерттеулер жапон популяциясында өткізілген. Yamada et al. зерттеулерінде 17cen (MLS 3.00), 19q13 (MLS 2.15) және Xp22 (MLS 2.16) хромосомаларында локустар мен БА-ға қатысты 29 кеңейтілген генеалогиялық зерттеулердің байланысы туралыоң дәлелдер бар. Алынған мәліметтерді сақтықпен түсіндіру керек, себебі генетикалық гетерогендікжәне пациенттердің когорт айырмашылықтары (кеңейтілген ядролық генеалогиялық зерттеулерге қарсы ASP тәсілдің қолдануы) себебінен қайшылықтар болуы мүмкін. Іріктеудің үлкен мөлшерлерін қамтитын зерттеулерді ары қарай жүргізудің қажеттілігі күмәнсіз, себебі фенотипқа бірнеше әрекеттес гендер мен қоршаған ортаның факторлары әсер етуі мүмкін. Келтірілген кестеден екі азиялық (жапон) және еуропалық популяцияда да тіркелген 2 локустың 7q [49, 50] және 19q [15, 51] хромосомаларында орналасуын көруге болады. Балама ретінде, аурудың Менделдік нысандары гендерді сәйкестендіруге алып келуі немесе аурудың кең таралған түрлерінің патогенезінде маңызды роль атқаратын жолды көрсетуі мүмкін. Nahed et al. жұмысында БА-мен отбасылық түрлер зерттелген және ауtosомдық- доминантты мұралануында 1p34.3-36.13 (LOD 4,2) локуспен оң ассоциация көрсетілген болатын [52].

26 клиникалық орталықта жүргізілген көпорталықты зерттеуотбасылық анамнезіндеASP бар болғандарын немесе БА бар бірнеше туыстары болғандарын алғанда жалпы 475 жағдайды зерттеді. БА-дың отбасылық түрлеріне сезімтал локустарды анықтауосы зерттеудің басты мақсаты болды, сондықтан 10 cM геном сканерленген болатын [53].

1-кесте – Тіркесу анализі

Жарияланымның авторы мен жылы	Хромосомадағы орналасуы	Нәтиже	Пациенттер
Nahed 2005	1p34-36	4.2 (LOD)	23 туыстық мүше
Roos 2004	2p13	3.55 (MLS)	98 бірінші дәрежелі туыс
Onda 2001	5q22-31, 7q11, 14q22	2.24, 3.22, 2.31 (MLS)	104 ASP
Farnham 2004	7q11	2.34 (көпнүктелі TLOD)	13 кеңейтілген отбасы (39 БА)
Yamada 2003	7q11 тіркесуінің жетіспеушілігі	-8.04 (LOD), -0.643 (NPL)	14 отбасы, 64 мүше
Yamada 2004	17cen, 19q13, Xp22	3.00, 2.15, 2.16 (MNS)	29 БА бар отбасы >3 зақымдалған мүше
Krischek 2006	7cen тіркесуінің жетіспеушілігі	-12.74 (LOD), -0.91 (NPL)	253 БА бар отбасы, 111 ASP
Olson 2002	19q13	2.6 (MLS)	48SP
Vandervoet 2004	19q13.3	3.16 (LOD)	139 ASP + 83 басқа да шамамен зақымданған жұптар

Сұр түсті – хромосомалық локустар табылды. LOD – логарифмінің айырмашылығы, MLS – логарифмінің ең жоғарғы айырмашылығы, TLOD – логарифмінің тега айырмашылығы, NPL – тіркесудің параметрлік емес анализі, MNS/Emphasis – мүмкіншіліктің ең жоғарғы параметрлік емес логарифмі.

Үміткер гендер. Сезімтал локустарды анықтаудан кейін, бұл аймақтағы позициялық үміткер генді іздестіру БА-дың қалыптасуына бейім гендерді анықтау жолындағы келесі логикалық қадам болып табылады. Көптеген гендер зерттелінген болатын, бірақ тек қана кейбіреулер БА-ның даму қаупімен жағымды ассоциацияны көрсеткен екен. Генетикалық маркерлердің этникалық тұрғыдан ерекше екендігін атап өткен жөн (2-кесте). Кейбір зерттеулерде карама-қайшы нәтижелер алынған. Оқиға-бақылау зерттеулерінің көбісі ең алдымен БА-дың дамуына қатысырылаалатын функционалды гендерге бағытталғаны анық. Олардың кейбіреулері коллаген, эластин, матрицалық металлопротеиназа және олардың тін ингибиторлары, эндоглин және фибриллин сияқты дәнекер тіннің қалыптасуында рөл атқарады.

Қытай зерттеушілері БА-дың дамуындағы үміткер ген эластин болуы мүмкін деген пікірді ұсынды. Эластин гені полиморфизмінің жыртылмаған БА-мен және кездейсоқ субараханоидалды қан құйылымымен ассоциациясына зерттеу жүргізілді. Эластин генінің 7 ЖНП (экзонды және интронды аумақтар) бойынша 446 (47,9%) БА (308 жыртылған аневризмалар, 138 жыртылмаған аневризмалар) бар пациенттер мен бақылау тобының 485 (52,1%) пацентіне генотиптеу өткізілді. БА эластин генінің екі ЖНП-мен ассоциациялануы айқындалды: rs2071307 (OR (мүмкіншіліктің қатынасы) 2,87; CI (95% сенімді интервал, 2.26-3.64); $p < 0,001$) және rs2856728 (OR 2,12; 95% CI 1.71-2.62; $p < 0,001$). Одан басқа, rs2071307 (аллель А) минорды аллель де БА-дың жыртылуымен ассоциацияланған; жыртылмаған БА бар пациенттердің тек қана 23,2% минорды аллельдің таратушылары болса (OR 1,51; 95% CI, 1.09-2.10; $p = 0,013$), жыртылған БА бар пациенттерден 31,3% минорды аллельдің таратушылары болған. Нәтижесінде, зерттеу эластин гені БА-дың қалыптасу қаупімен ассоциациялануы мүмкін және де, ең маңыздысы, бұл БА-дың жыртылуымен де байланысты болуы мүмкін екендігін көрсеткен [24].

Жапонияда жалпы алғанда 42 жағдай, оның ішінде бірнеше (отбасыға шаққандағы жағдайлардың саны ≥ 3) БА бар отбасылық аневризмалардың 12 экзомасына секвелендіру жүргізілді. Пациенттерді таңдау үшін фильтрацияның түрлі нұсқалары қолданылды. 24 отбасылық және 426 жеке БА-дың пробандтарында ассоциация іздеудің репликациясы өткізілді. Мутациялардың функционалды анализі өткізілді. Секвелендіру мен фильтрациялаудан кейін 78 оқиға келесі себептер бойынша таңдалды: 42 жағдайда аллельдердің жиілігі күткендігінен көп болды ($p < 0,05$), БА бар

2-кесте – Үміткер гендердің анализі

Геннің аталуы	Жариялымның авторы мен жылы	Нәтиже	Зерттелінген популяциялар	N (оқиға/бақылау)	Хромосомада орналасуы
IL1-Beta	Slowik 2006	Бар	Поляктар	231/231	2q14
Collagen3	van den Berg 1999	Жоқ	Голландықтар	41/41	2q31
	Brega 1996	Бар	Голландықтар	19/15	
	Kuivaniemi 1993	Бар	7 түрлі ұлттар	55	
Lysloxidasegene	Hofer 2004	Жоқ	Еуропалықтар	25 отбасы	5q23.2
	Yoneyama 2003	Жоқ	Жапондықтар	172/192	
FGF1 Fibrillin2	Yoneyama 2003	Жоқ	Жапондықтар	172/192 172/192	5q31 5q23-31
Apolipoprotein A	Roberts 2001	Бар	Ирландықтар	50 отбасы/50	6q26-27
Elastin	Berthelemy- Okazaki 2005	Жоқ	Еуропалықтар(Юта)	14 отбасы	7q11.23
	Krex 2004	Жоқ	Немістер	120/172	
	Ruigrok 2004	Бар	Немістер	167/167	
	Hofer 2003	Жоқ	Еуропалықтар	30 отбасы + +175 жеке/235	
	Onda 2001	Бар гаплоти- пинтрон-20/-23	Жапондықтар	78 отбасы + +92 жеке/192	
	Shuaifeng 2013	Бар	Қытайлықтар	446 (308 жыр- тылған 138 жыр- тылмаған)/485	
Collagen1 (COL1A2)	Yoneyama 2004	Бар	Жапондықтар	260/293	7q22.1
eNOS	Akagawa 2005	Жоқ	Азиаттар (Жапон- дықтар /Корейлер)	336/224 (я) 191/191 (к)	7q36
	Khurana 2003- 2005	жыртылуға аса бейім БА	Еуропалықтар	58 жыртылған/ 49 жыртылмаған	
		вазоспазмға бейімділік	Еуропалықтар	51/90	
		БА-дың өлше- міне қарай бө- лінуі	Еуропалықтар	52/90	
Endoglin	Pera 2005	Жоқ	Поляктар	119/119	9q33-q34.1
	Peters 2005	Жоқ	Еуропалықтар	98/191	
	Onda 2003	Жоқ	Жапондықтар	172/192	
	Krex 2001	Жоқ	Немістер	121/124	
	Takenaka 1999	Бар	Жапондықтар	82/114	
Serpina3	Slowik 2005	Бар	Поляктар	180/263	15q32.1

AAT	Yoneyama 2004	Жоқ	Азиаттар (Жапондықтар/Корейлер)	195/195 (я) 189/94 (к)	14q32.1
	StJean 1996	Жоқ	Ағылшындар/ Американдықтар	72	
NADPH oxidase	Krex 2003	Жоқ	Еуропалықтар	113/53	16q24
Angiotensin Converting Enzyme	Pannu 2005	Жоқ	Еуропалықтар/ Американдықтар	162/143	17q23
	Slowik 2004	Бар	Поляктар	90/128	
	Keramati pour 2000	Бар	Шығысағылшындар	258/299	
	Takenaka 1998	Бар	Жапондықтар	83/104	
MMP9	Krex 2004	Жоқ	Немістер	40/44	20q11.2-q13.1
	Zhang 2001	Жоқ MMP1,3,9,12	Жапондықтар	92/158	
	Peters 1999	Бар	Еуропалықтар	98/191	
Phospholipase C	Takenaka 1999	Жоқ	Жапондықтар	72	20q12-q13.1
Heme-oxygenase1	Morgan 2005	Бар	Еуропалықтар	68/230	22q13
TIMP 1,2,3	Krex 2003	Жоқ	Немістер	44/44	Xp11.3-p11.23, 17q25, 22q12.3
ADAMST15	Yunxia 2015	Жоқ	Жапондықтар	24 отбасы + +426 ҚА	pE133Q
RBBP8	Yasuno 2010-2011	Бар	Еуропалықтар (Финдер, Голландықтар) және Жапондықтар	5891/14181	18q11.2
STARD13-KL					13q13.1
CNNM2					10q24.32
ENDRA					4q31.23
SOX17					8q12.1
CDKN2A/CDKN2B					9p21.3
ENDRA	Low 2012	Бар	Жапондықтар	1048/7212	4q31.22
CDKN2BAS					9p31.22
ENDRA	Foroud 2014	Бар	Еуропалықтар (Голландықтар, Финдер)	717/3004 799/2317	4q31.23
SOX17					5q31.3/6q24.2/ 8q12.1
CDKN2A/CDKN2B /CDKN2BAS					9p21.3
CNNM2					10q24.32
KL/STARD13					12q22/13q13.1
RBBP8					18q11.2

науқастардың барлық түрлері отбасылық ≥ 1 аралығында толық бөлінген болатын, PolyPhen-2 (V2 фенотиптеудің полиморфизмі) және SIFT (sorting intolerance from tolerant – тұрақтылардың тұрақсыздардан бөлінуі) бойынша ақуыздың функциясы мен құрылымына болжамды зиянның варианттары. Отбасылардың ортақтығын, аурудың танымал гендерін немесе онтология мен ангиогенездің бірлестігін ескере отыра, 78 үміткердің варианттарын құру үшін 9 геннен (GPR63, ADAMTS15, MLL2, IL10RA, RAFAN2, THBD, IL11RA, FILIP1L и ZNF222) 10 вариант таңдалды. БА-дың отбасылық жағдайлардағы репликациясын зерттеу р.Е133Q хромосомадағы тек қана ADAMTS15 гені қосылғандығын (мүмкіншіліктің қатынасы 5,96; 95% сенімді интервал, 2.40-14.82; $P = 0,0001$; Бонферрони коррекциясынан кейін маңызға ие [$P = 0,05 / 78 = 0,0006$]) көрсетті. ADAMTS15 геннің тоқтатылуы мен ADAMTS15 р.Е133Q артық экспрессиялануы эндотелиялық жасушалардың миграциясын жылдамдатады, бұл ADAMTS15-тің ангиогендік қызметке ие болу мүмкіндігін көрсетеді. Зерттеу негізінде ADAMTS15 гені БА үшін үміткер ген болып табылады деген қорытынды жасалды [14-23].

Қазіргі уақытта генетикалық маркерлердің этникалық тұрғыдан ерекше екендігі жақсы белгілі. Бір популяцияда алынған мәліметтерді басқа популяцияға толық таратуға болмайды. Katsuhito Yasuno et al. жұмысында бассүйекшілік аневризмалар бойынша толық геномды ассоциацияларды іздеу өткізілді. Зерттеуге Жапония мен Еуропадан когорттар (5 891 оқиға мен 14181 бақылау) енгізілді. Нәтижесінде БА дамуымен ұқсастырылған 13 объектіге-бағытталған бағдарламалар (ОББ) анықталды [8]. Alg et al. жұмысында 116 000-нан астам индивидуум үшін мета-анализ жасалынды, анализге 61 БА бар зерттеу енгізілді. БА-мен ассоциацияланған 19 ОББ анықталды. Осы жұмыста ауқымды мета-анализдің негізінде авторлар бассүйекшілік аневризмалардың дамуына генетикалық елеулі үлес қосқандығын көрсетеді [20]. Siew-Kee Low et al. ауқымды еуропалық зерттеуде анықталған ОББ-лардың ассоциацияларын жапон популяциясына тексерген. Ассоциациялардың толық геномды іздеуінің нәтижесінде жапон популяциясының бассүйекшілік аневризмаларымен айтарлықтай дәрежеде байланысты EDNRA (4q31.22) мен CDKN2BAS (9p21.3) екі локус геномы белгіленді [12].

Азот тотығының эндотелиялық синтазасына (eNOS) қатысты зерттеулер қарама-қайшылық нәтижелердің үлгісі ретінде саналады. Зерттеушілердің бір тобы кавказдық науқастарда eNOS геннің полиморфизмі аневризманың өлшемімен арақатынас орнатады деген қорытындыға келді [54]. Бірақ ол жапондық пациенттердің ДНҚ үлгілерінің пайдалануымен зерттеулерде қолдануы мүмкін емес [57]. 58 жыртылған және 49 жыртылмаған кавказ текті БА-ды салыстыра отыра, осы геннің үш полиморфизмі БА-дың жыртылуына бейім пациенттерді атап көрсетуді мүмкін ететіні белгілі болды [55, 56]. 297 жыртылған және 109 жыртылмаған аневризмалар бар пациенттерден тұратын жапон пациенттерінің зерттеулерінде ол тағы да тексеріле алынбайды (2-кесте).

Қайталана алатын гендердің ішінде БА-дың қалыптасуына қатысатын аса ықтимал үміткер 7q11 хромосомада орналасқан эластин гені болып табылады. Ол жапондық және Ютаның ақ нәсілді пациенттерін байланыстыратын аймақта (7q11) орналасқан. Сонымен қатар, зерттеулер мен функционалды анализ отбасылық БА-да эластиннің генді экспрессиясындағы өзгерістерді көрсеткен.

Қоршаған ортаның факторлары. 1966–2015 жж. СҚҚ қаупінің толық мерзімдік және оқиға-бақылау факторларының мета-анализі экологиялық қауіпті факторларға шылым тарту (қатысты қауіп 2,2, мүмкіндіктер қатынасы 3,1), ішімдікті аса қолдану (қатысты қауіп 2,1, мүмкіндіктер қатынасы 1,5) мен артериялық қан қысымының жоғарылауын (қатысты қауіп 2,5, мүмкіндіктер қатынасы 2,6) жатқызады. Қауіпті факторларға бейім адамдар еуропалықтар емес болғаны (қатысты қауіп 1,8, мүмкіндіктер қатынасы 3,4) қызық болып табылады [4].

Иммуногистохимиялық зерттеу бақылау тобымен салыстырғанда БА-дың тініндегі иммунореактивті құрауыштардың көтеріңкі деңгейін көрсеткен [58, 59]. Эстроген мен ми-тамырлық рецепторлар деңгейлерінің азаюы БА-дың патогенезінің жоғары қаупіне және менопауза кезіндегі және одан кейінгі әйелдерде БА-дың жыртылуына себептесуі мүмкін деген болжам жарияланды [60].

Қорытынды. Әдебиетке шолу мәліметтері бойынша, гендердің тіркесуін зерттеу және үміткер гендерді анықтау кезінде оң нәтижелер болғанның өзінде аневризмалардың генетикасы лайықты түрде әлі зерттелмеген деген қорытындыға келуге болады. Сонымен бірге, БА-дың патогенезіне

генетикалық факторлардан басқа сыртқы факторлар әсер ететіні де белгілі. Локустардың түрлі зерттеулерінің мәліметтері бойынша, БА бірнеше гендермен туғызылуы мүмкіндігі туралы пікір туындады. Осы гендерді айқындау БА-дың қалыптасу үдерісін жақсырақ түсінуге көмектесе алады. Түрлі этникалық топтарға жататын пациенттердің когорттарын салыстыруға көмектесетін көп орталықты зерттеулерді өткізу қажет. Қосымша толық геномды сканерлеу және де үміткер гендерді ассоциативті зерттеулер БА-дың қалыптасуына жауапты генетикалық факторларды іздеуді тарылтуы және БА-дың қалыптасу патомеханизмін түсінуге көмектесуі мүмкін.

ӘДЕБИЕТ

- [1] E.T. Mahambetov, M.S. Berdihodzhaev, F.H. Smagulov, A.S. Shpekov, A.Z. Nurpeisov, O.K. Balabaev, R.A. Tokshekenova, A.G. Kamzina, A.E. Samenova, N.I. Tursynov. (2012) The results of endovascular treatment in JSC "RSCNS" of Astana of cerebral aneurysms [Rezultaty jendovaskuljarnogo lechenija anevrizm sodudov golovnogogo mozga v AO «RNCNH» g. Astana]. Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan, 2, 3 (27, 28), p.58. (In Russian)
- [2] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. (2005) Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*, 4:179–189. doi:10.1016/S1474-4422(05)01015-X
- [3] Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. (1996) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 27:544–549. doi:10.1161/01.STR.27.3.544
- [4] Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. (2005) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 36:2773–2780. doi:10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8
- [5] Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, et al. (2003) Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal sub-arachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*, 34:2781–2787. doi:10.1161/01.STR.0000103857.13812.9A
- [6] Stehbens WE. (1998) Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. *Neurosurgery*, 43:1258–1259. DOI: 10.1097/00006123-199811000-00156
- [7] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. (2004) Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 62:891–894. doi: 10.1212/01.WNL.0000115104.19787.8E
- [8] Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Kirschek B, Auburger G, et al. (2010) Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet*, 42:420–425. doi:10.1038/ng.563
- [9] Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. (2008) Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet*, 40:1472–1477. doi:10.1038/ng.240
- [10] Akiyama K, Narita A, Nakaoka H, Cui T, Takahashi T, Yasuno K, et al. (2010) Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet*, 55:656–661. doi:10.1038/jhg.2010.82
- [11] Yasuno K, Bakircioğlu M, Low SK, Bilgüvar K, Gaál E, Ruigrok YM, et al. (2011) Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:19707–19712. doi: 10.1073/pnas.1117137108
- [12] Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, et al. (2012) Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet*, 21:2102–2110. doi: 10.1093/hmg/ddc020
- [13] Foroud T, Koller DL, Lai D, Sauerbeck L, Anderson C, Ko N, et al. (2012) FIA Study Investigators. Genome-wide association study of intracranial aneurysms confirms role of ANRIL and SOX17 in disease risk. *Stroke*, 43:2846–2852. doi:10.1161/STROKEAHA.112.656397
- [14] Yan, J., Hitomi, T., Takenaka, K., Kato, M., Kobayashi, H., Okuda, H., ... & Koizumi, A. (2015). Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke*, 46(3), 620-626. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007286
- [15] Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Inoue S, Takenaka K, et al. (2004) Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation*, 110:3727–3733. doi:10.1161/01.CIR.0000143077.23367.18
- [16] GUO, S; et al. (2014) Assays to Examine Endothelial Cell Migration, Tube Formation, and Gene Expression Profiles. *Cerebral Angiogenesis: Methods and Protocols*. New York, NY, 393. ISBN: 978-1-4939-0320-7.
- [17] Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. (2013) Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *Biochem Biophys Res Commun*, 438:13–19. doi:10.1016/j.bbrc.2013.07.004
- [18] Skol AD, Scott LJ, Abecasis GR, Boehnke M. (2006) Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet*, 38:209–213. doi:10.1038/ng1706
- [19] Hussain I, Duffis EJ, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. (2013) Genome-wide association studies of intracranial aneurysms: an update. *Stroke*, 44:2670–2675. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001753
- [20] Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. (2013) Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*, 80:2154–2165. doi:10.1212/WNL.0b013e318295d751
- [21] Zhang J, Clatterbuck RE. (2008) Molecular genetics of human intracranial aneurysms. *Int J Stroke*, 3:272–287. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2008.00224.x
- [22] de Wit MC, Kros JM, Halley DJ, de Coo IF, Verdijk R, Jacobs BC, et al. (2009) Filamin A mutation, a common cause for periventricular heterotopia, aneurysms and cardiac defects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80:426–428. doi:10.1136/jnnp.2008.149419

- [23] Kwon M, Lee SJ, Wang Y, Rybak Y, Luna A, Reddy S, et al. (2014) Filamin A interacting protein 1-like inhibits WNT signaling and MMP expression to suppress cancer cell invasion and metastasis. *Int J Cancer*, 135:48–60. DOI: 10.1002/ijc.28662
- [24] Yang, S., Wang, T., You, C., Liu, W., Zhao, K., Sun, H., ...& Zhang, H. (2013). Association of polymorphisms in the elastin gene with sporadic ruptured intracranial aneurysms and unruptured intracranial aneurysms in Chinese patients. *International Journal of Neuroscience*, 123(7), 454-458. DOI:10.3109/00207454.2013.763803
- [25] Boris Kirschek, Ituro Inoue. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* (2006) 51:587–594. doi:10.1007/s10038-006-0407-4
- [26] Juvela S (2002) Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 82:27–30. ISBN:3-211-83751-5
- [27] Wiebers, D. O., & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378), 103-110. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13860-3
- [28] Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H (2004) Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 101:108–113. DOI: 10.3171/jns.2004.101.1.0108
- [29] Stehbens WE (1989) Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70:823–831. DOI: 10.3171/jns.1989.70.6.0823
- [30] Finlay HM, Whittaker P, Canham PB (1998) Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke* 29:1595–1601. doi: 10.1161/01.STR.29.8.1595
- [31] Fujimoto K (1996) ‘Medial defects’ in the prenatal human cerebral arteries: an electron microscopic study. *Stroke* 27:706–708. doi: 10.1161/01.STR.27.4.706
- [32] Crompton MR (1966) The pathogenesis of cerebral aneurysms. *Brain* 89:797–814. doi:10.1093/brain/89.4.797
- [33] Chyatte D, Reilly J, Tilson MD (1990) Morphometric analysis of reticular and elastin fibers in the cerebral arteries of patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 26:939–943. ISSN: 0148-396X
- [34] Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29:251–256. doi: 10.1161/01.STR.29.1.251
- [35] Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R (1992) The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733–736. DOI: 10.1056/NEJM199203123261103
- [36] Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijndicks EF, van Gijn J (1995) Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311:288–289. doi:10.1136/bmj.311.7000.288
- [37] Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD (1995) Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case–control study. *Arch Neurol* 52:202–204. doi:10.1001/archneur.1995.00540260108026.
- [38] De Braekeleer M, Perusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J (1996) A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 60(Pt. 2):99–104. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1996.tb01181.x
- [39] Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryynanen M, Kuivaniemi H, Tromp G (1997) Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349:380–384. doi:10.1016/S0140-6736(97)80009-8
- [40] Nakagawa T, Hashi K (1994) The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 80:217–223. DOI: 10.3171/jns.1994.80.2.0217
- [41] Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N (1998) Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 43:776–781. DOI: 10.1097/00006123-199810000-00026
- [42] Ujiie H, Sato K, Onda H, Oikawa A, Kagawa M, Takakura K, Kobayashi N (1993) Clinical analysis of incidentally discovered unruptured aneurysms. *Stroke* 24:1850–1856. doi: 10.1161/01.STR.24.12.1850
- [43] Yamaki T, Tanabe S, Takamura Y, Yamamura A, Ochi S, Nakagawa T, Hashi K (1994) Cerebellar infarcts that require differentiation from tumors: diagnosis with MRI. *No ShinkeiGeka* 22:349–352. ISSN:03012603
- [44] Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayama K, Sueishi K, Tsuneyoshi M (1999) Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. The Hisayama Study. *Stroke* 30:1390–1395. doi: 10.1161/01.STR.30.7.1390
- [45] Wardlaw JM, White PM (2000) The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123(Pt. 2):205–221. doi:10.1093/brain/123.2.205
- [46] White PM, Wardlaw J (2003) Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet* 362:90–91. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13891-3
- [47] Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T (2005) Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 102:601–606. DOI:10.3171/jns.2005.102.4.0601
- [48] Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH (2004) Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 305:869–872. DOI: 10.1126/science.1099870
- [49] Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I (2001) Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 69:804–819. doi:10.1086/323614
- [50] Olson JM, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H, Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryynanen M, Kim LL, Tromp G (2002) Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet* 3:7. DOI: 10.1186/1471-2350-3-7
- [51] Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsuruda J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA (2004) Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet* 114:250–255. DOI: 10.1007/s00439-003-1044-z

- [52] Nahed BV, Seker A, Guclu B, Ozturk AK, Finberg K, Hawkins AA, DiLuna ML, State M, Lifton RP, Gunel M (2005) Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13. *Am J Hum Genet* 76:172–179. doi:10.1086/426953
- [53] Broderick JP, Sauerbeck LR, Foroud T, Huston J 3rd, Pankratz N, Meissner I, Brown RD Jr (2005) The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. *BMC Med Genet* 6:17. DOI: 10.1186/1471-2350-6-17
- [54] Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, McClelland RL, O’Kane DJ, Meyer FB, Meissner I (2003) Endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism: a putative genetic marker differentiating small versus large ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 34:2555–2559. doi: 10.1161/01.STR.0000096994.53810.59
- [55] Khurana VG, Meissner I, Meyer FB (2004) Update on genetic evidence for rupture-prone compared with rupture-resistant intracranial saccular aneurysms. *Neurosurg Focus* 17:E7. ISSN:10920684
- [56] Khurana VG, Meissner I, Sohni YR, Bamlet WR, McClelland RL, Cunningham JM, Meyer FB (2005) The presence of tandem endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms identifying brain aneurysms more prone to rupture. *J Neurosurg* 102:526–531. DOI: 10.3171/jns.2005.102.3.0526
- [57] Akagawa H, Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasahara A, Kim CJ, Lee JC, Yang TK, Hori T, Inoue I (2005) Influence of endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism on aneurysm size. *J Neurosurg* 102:68–71. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0068
- [58] Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR (1999) Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 45:1137–1146; discussion 1146–1147
- [59] Takagi Y, Ishikawa M, Nozaki K, Yoshimura S, Hashimoto N (2002) Increased expression of phosphorylated c-Jun amino-terminal kinase and phosphorylated c-Jun in human cerebral aneurysms: role of the c-Jun amino-terminal kinase/c-Jun pathway in apoptosis of vascular walls. *Neurosurgery* 51:997–1002; discussion 1002–1004. DOI: 10.1227/01.NEU.0000027766.04146.C4
- [60] Harrod CG, Batjer HH, Bendok BR (2006) Deficiencies in estrogen-mediated regulation of cerebrovascular homeostasis may contribute to an increased risk of cerebral aneurysm pathogenesis and rupture in menopausal and postmenopausal women. *MedHypotheses* 66(4):736–756. doi:10.1016/j.mehy.2005.09.051

REFERENCES

- [1] E.T. Mahambetov, M.S. Berdihodzhaev, F.H. Smagulov, A.S. Shpekov, A.Z. Nurpeisov, O.K. Balabaev, R.A. Tokshekenova, A.G. Kamzina, A.E. Samenova, N.I. Tursynov. (2012) The results of endovascular treatment in JSC “RSCNS” of Astana of cerebral aneurysms [Rezultaty jendovaskuljarnogo lechenija anevrizm sosudov golovnogogo mozga v AO «RNCNH» g. Astana]. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*, 2, 3 (27, 28), p.58. (In Russian)
- [2] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. (2005) Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*, 4:179–189. doi:10.1016/S1474-4422(05)01015-X
- [3] Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. (1996) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 27:544–549. doi:10.1161/01.STR.27.3.544
- [4] Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. (2005) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 36:2773–2780. doi:10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8
- [5] Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, et al. (2003) Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal sub-arachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*, 34:2781–2787. doi:10.1161/01.STR.0000103857.13812.9A
- [6] Stehbens WE. (1998) Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. *Neurosurgery*, 43:1258–1259. DOI: 10.1097/00006123-199811000-00156
- [7] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. (2004) Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 62:891–894. doi: 10.1212/01.WNL.0000115104.19787.8E
- [8] Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Kirschek B, Auburger G, et al. (2010) Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet*, 42:420–425. doi:10.1038/ng.563
- [9] Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. (2008) Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet*, 40:1472–1477. doi:10.1038/ng.240
- [10] Akiyama K, Narita A, Nakaoka H, Cui T, Takahashi T, Yasuno K, et al. (2010) Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet*, 55:656–661. doi:10.1038/jhg.2010.82
- [11] Yasuno K, Bakircioğlu M, Low SK, Bilguvar K, Gaál E, Ruigrok YM, et al. (2011) Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:19707–19712. doi: 10.1073/pnas.1117137108
- [12] Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, et al. (2012) Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet*, 21:2102–2110. doi: 10.1093/hmg/ddc020
- [13] Foroud T, Koller DL, Lai D, Sauerbeck L, Anderson C, Ko N, et al. (2012) FIA Study Investigators. Genome-wide association study of intracranial aneurysms confirms role of Anril and SOX17 in disease risk. *Stroke*, 43:2846–2852. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.656397
- [14] Yan, J., Hitomi, T., Takenaka, K., Kato, M., Kobayashi, H., Okuda, H., ...& Koizumi, A. (2015). Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke*, 46(3), 620-626. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007286
- [15] Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Inoue S, Takenaka K, et al. (2004) Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation*, 110:3727–3733. doi:10.1161/01.CIR.0000143077.23367.18

- [16] GUO, S; et al. (2014) Assays to Examine Endothelial Cell Migration, Tube Formation, and Gene Expression Profiles. *Cerebral Angiogenesis : Methods and Protocols*. New York, NY, 393. ISBN: 978-1-4939-0320-7.
- [17] Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. (2013) Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *BiochemBiophys Res Commun*, 438:13–19. doi:10.1016/j.bbrc.2013.07.004
- [18] Skol AD, Scott LJ, Abecasis GR, Boehnke M. (2006) Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet.*;38:209–213. doi:10.1038/ng1706
- [19] Hussain I, Duffis EJ, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. (2013) Genome-wide association studies of intracranial aneurysms: an update. *Stroke*, 44:2670–2675. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001753
- [20] Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. (2013) Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*, 80:2154–2165. doi:10.1212/WNL.0b013e318295d751
- [21] Zhang J, Clatterbuck RE. (2008) Molecular genetics of human intracranial aneurysms. *Int J Stroke*, 3:272–287. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2008.00224.x
- [22] de Wit MC, Kros JM, Halley DJ, de Coo IF, Verdijk R, Jacobs BC, et al. (2009) Filamin A mutation, a common cause for periventricular heterotopia, aneurysms and cardiac defects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80:426–428. doi:10.1136/jnnp.2008.149419
- [23] Kwon M, Lee SJ, Wang Y, Rybak Y, Luna A, Reddy S, et al. (2014) Filamin A interacting protein 1-like inhibits WNT signaling and MMP expression to suppress cancer cell invasion and metastasis. *Int J Cancer*, 135:48–60. DOI: 10.1002/ijc.28662
- [24] Yang, S., Wang, T., You, C., Liu, W., Zhao, K., Sun, H., ...& Zhang, H. (2013). Association of polymorphisms in the elastin gene with sporadic ruptured intracranial aneurysms and unruptured intracranial aneurysms in Chinese patients. *International Journal of Neuroscience*, 123(7), 454–458. DOI:10.3109/00207454.2013.763803
- [25] Boris Kirschek, Ituro Inoue. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* (2006) 51:587–594. doi:10.1007/s10038-006-0407-4
- [26] Juvela S (2002) Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 82:27–30. ISBN:3-211-83751-5
- [27] Wiebers, D. O., & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378), 103–110. doi:10.1016/S0140-6736(03)13860-3
- [28] Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H (2004) Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 101:108–113. DOI: 10.3171/jns.2004.101.1.0108
- [29] Stehbens WE (1989) Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70:823–831. DOI: 10.3171/jns.1989.70.6.0823
- [30] Finlay HM, Whittaker P, Canham PB (1998) Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke* 29:1595–1601. doi: 10.1161/01.STR.29.8.1595
- [31] Fujimoto K (1996) ‘Medial defects’ in the prenatal human cerebral arteries: an electron microscopic study. *Stroke* 27:706–708. doi: 10.1161/01.STR.27.4.706
- [32] Crompton MR (1966) The pathogenesis of cerebral aneurysms. *Brain* 89:797–814. doi:10.1093/brain/89.4.797
- [33] Chyatte D, Reilly J, Tilson MD (1990) Morphometric analysis of reticular and elastin fibers in the cerebral arteries of patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 26:939–943. ISSN: 0148-396X
- [34] Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29:251–256. doi: 10.1161/01.STR.29.1.251
- [35] Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R (1992) The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733–736. DOI: 10.1056/NEJM199203123261103
- [36] Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, van Gijn J (1995) Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311:288–289. doi:10.1136/bmj.311.7000.288
- [37] Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD (1995) Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case-control study. *Arch Neurol* 52:202–204. doi:10.1001/archneur.1995.00540260108026.
- [38] De Braekeleer M, Perusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J (1996) A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 60(Pt. 2):99–104. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1996.tb01181.x
- [39] Ronkainen A, Hermesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Rynnanen M, Kuivaniemi H, Tromp G (1997) Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349:380–384. doi:10.1016/S0140-6736(97)80009-8
- [40] Nakagawa T, Hashi K (1994) The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 80:217–223. DOI: 10.3171/jns.1994.80.2.0217
- [41] Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N (1998) Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 43:776–781. DOI: 10.1097/00006123-199810000-00026
- [42] Ujiie H, Sato K, Onda H, Oikawa A, Kagawa M, Takakura K, Kobayashi N (1993) Clinical analysis of incidentally discovered unruptured aneurysms. *Stroke* 24:1850–1856. doi: 10.1161/01.STR.24.12.1850
- [43] Yamaki T, Tanabe S, Takamura Y, Yamamura A, Ochi S, Nakagawa T, Hashi K (1994) Cerebellar infarcts that require differentiation from tumors: diagnosis with MRI. *No ShinkeiGeka* 22:349–352. ISSN:03012603
- [44] Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayama K, Sueishi K, Tsuneyoshi M (1999) Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. The Hisayama Study. *Stroke* 30:1390–1395. doi: 10.1161/01.STR.30.7.1390

- [45] Wardlaw JM, White PM (2000) The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123(Pt. 2):205–221. doi:10.1093/brain/123.2.205
- [46] White PM, Wardlaw J (2003) Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet* 362:90–91. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13891-3
- [47] Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T (2005) Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 102:601–606. DOI:10.3171/jns.2005.102.4.0601
- [48] Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH (2004) Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 305:869–872. DOI: 10.1126/science.1099870
- [49] Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I (2001) Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 69:804–819. doi:10.1086/323614
- [50] Olson JM, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H, Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyanen M, Kim LL, Tromp G (2002) Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet* 3:7. DOI: 10.1186/1471-2350-3-7
- [51] Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsuruda J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA (2004) Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet* 114:250–255. DOI: 10.1007/s00439-003-1044-z
- [52] Nahed BV, Seker A, Guclu B, Ozturk AK, Finberg K, Hawkins AA, DiLuna ML, State M, Lifton RP, Gunel M (2005) Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13. *Am J Hum Genet* 76:172–179. doi:10.1086/426953
- [53] Broderick JP, Sauerbeck LR, Foroud T, Huston J 3rd, Pankratz N, Meissner I, Brown RD Jr (2005) The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. *BMC Med Genet* 6:17. DOI: 10.1186/1471-2350-6-17
- [54] Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, McClelland RL, O’Kane DJ, Meyer FB, Meissner I (2003) Endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism: a putative genetic marker differentiating small versus large ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 34:2555–2559. doi: 10.1161/01.STR.0000096994.53810.59
- [55] Khurana VG, Meissner I, Meyer FB (2004) Update on genetic evidence for rupture-prone compared with rupture-resistant intracranial saccular aneurysms. *Neurosurg Focus* 17:E7. ISSN:10920684
- [56] Khurana VG, Meissner I, Sohni YR, Bamlet WR, McClelland RL, Cunningham JM, Meyer FB (2005) The presence of tandem endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms identifying brain aneurysms more prone to rupture. *J Neurosurg* 102:526–531. DOI: 10.3171/jns.2005.102.3.0526
- [57] Akagawa H, Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasahara A, Kim CJ, Lee JC, Yang TK, Hori T, Inoue I (2005) Influence of endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism on aneurysm size. *J Neurosurg* 102:68–71. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0068
- [58] Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR (1999) Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 45:1137–1146; discussion 1146–1147
- [59] Takagi Y, Ishikawa M, Nozaki K, Yoshimura S, Hashimoto N (2002) Increased expression of phosphorylated c-Jun amino-terminal kinase and phosphorylated c-Jun in human cerebral aneurysms: role of the c-Jun amino-terminal kinase/c-Jun pathway in apoptosis of vascular walls. *Neurosurgery* 51:997–1002; discussion 1002–1004. DOI: 10.1227/01.NEU.0000027766.04146.C4
- [60] Harrod CG, Batjer HH, Bendok BR (2006) Deficiencies in estrogen-mediated regulation of cerebrovascular homeostasis may contribute to an increased risk of cerebral aneurysm pathogenesis and rupture in menopausal and postmenopausal women. *MedHypotheses* 66(4):736–756. doi:10.1016/j.mehy.2005.09.051

С. К. Акшулаков¹, Е. Ж. Медетов¹, Б. Д. Джамантаева¹, Е. Т. Махамбетов¹,
Е. В. Жолдыбаева², А. М. Айткулова², Н. Т. Алдиярова¹, Т. Т. Керимбаев¹

¹АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан,

²РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК, Астана, Казахстан

ГЕНЕТИКА РАЗВИТИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Аннотация. Разрывы интракраниальных аневризм (ИА) являются основной причиной субарахноидальных кровоизлияний (САК), которые приводят к тяжелой инвалидизации и смертности. Основным методом профилактики первичных и повторных разрывов аневризм является хирургическое выключение аневризм из кровотока путем микрохирургического клипирования либо эндоваскулярной эмболизации аневризм. Этиология образования ИА мало изучена. Некоторые исследования указывают на определенную роль генетических факторов. Данные полногеномных исследований ассоциаций на основе восприимчивости локусов свидетельствуют о том, что некоторые локусы могут содержать один или более предрасполагающих генов. Определение генов-кандидатов может привести к пониманию механизма формирования и разрыва интракраниальных аневризм, и возможно, к развитию альтернативных методов лечения. В статье изложены современные представления о генетических факторах развития интракраниальных аневризм.

Ключевые слова: интракраниальные аневризмы; субарахноидальное кровоизлияние; инсульт; полногеномный анализ; ген-кандидат.