



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 616.133.33.-007.64:612.6.05

Е.Ж. Медетов<sup>1</sup>, Б.Д. Джамантаева<sup>1</sup>, Е.Т. Махамбетов<sup>1</sup>, Е.В. Жолдыбаева<sup>2</sup>, А.М. Айткулова<sup>2</sup>

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан<sup>1</sup>

РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК, г. Астана, Казахстан<sup>2</sup>

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Разрывы интракраниальных аневризм (ИА) являются основной причиной субарахноидальных кровоизлияний (САК), которые приводят к тяжелой инвалидизации и смертности. К факторам повышающим риск разрыва аневризм относят курение, артериальную гипертензию и чрезмерное потребление алкоголя. Однако основным методом профилактики первичных и повторных разрывов аневризм является хирургическое выключение аневризмы из кровотока путем микрохирургического клипирования, либо эндоваскулярной эмболизации аневризм. Этиология образования ИА мало изучена. Некоторые исследования указывают на определенную роль генетических факторов. Полногеномные исследования ассоциаций на основе восприимчивости локусов свидетельствуют о том, что некоторые локусы могут содержать один или более предрасполагающих генов. Идентификация восприимчивых генов может привести к пониманию механизма формирования и разрыва, и возможно, к развитию альтернативных методов лечения. В данной статье изложены современные представления о генетических факторах развития интракраниальных аневризм.

**Ключевые слова:** Интракраниальные аневризмы, субарахноидальное кровоизлияние, инсульт, полногеномный анализ, ген-кандидат

**Сокращения:** ИА-интракраниальные аневризмы; ОНП (SNP)-одиночный нуклеотидный полиморфизм; КТ-компьютерная томография; МРТ-магнитнорезонансная томография; КТА-компьютерная томография с ангиографией; МРА-магнитно-резонансная томография с ангиографией; HarMap-haplotype map, карта гаплотипов, международный проект изучающий различные вариации генома человека; GWAS-Полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Studies) – направление биологических (как правило, биомедицинских) исследований, связанных с исследованием ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками. Часто под полногеномным поиском ассоциаций подразумевают только поиск связей между однонуклеотидными полиморфизмами и заболеваниями человека; ASP-метод (ASP – affected sib pairs)-анализ в sibсовых парах;

#### Введение

Разрывы ИА являются одними из острых и самых разрушительных состояний в области неро-сосудистых заболеваний [2]. Разрыв аневризм первично выявляется по данным КТ головного мозга в виде излившейся крови в субарахноидальное пространство. На втором этапе диагностики золотым стандартом является церебральная и 3-D ротационная ангиография. Так же можно провести менее инвазивные исследования, такие как КТА и МРА сосудов головного мозга. Учитывая мощность современных аппаратов, данные исследования являются достаточно информативными. Такие факторы как курение, артериальная гипертензия и употребление алкоголя, известны как факторы риска формирования и разрыва аневризм [3-5]. Несмотря на то, что генетические факторы, как полагают, играют важную роль в патогенезе ИА в дополнение к ранее опубликованным экзогенным факторам [26, 27], в последние несколько лет прогресс в области молекулярной

генетики позволил исследовать возможные генетические детерминанты этого заболевания. В случае выявления достоверного генетического маркера, ответственного за повышенный риск образования и разрыва ИА, возможно проведение скрининга для раннего выявления и лечения ИА. Появление так называемых семейных аневризм, предполагает участие генетических факторов в развитии заболевания [6-7]. Хотя семейная предрасположенность является сильнейшим фактором риска для развития ИА, законы Менделя в большинстве семей являются сомнительными. Таким образом, в этиологии ИА считается, что несколько генетических факторов участвуют в развитии заболевания. Соответственно, исследователи применили непараметрические связи и совместные исследования случай-контроль для генетического анализа ИА. В результате были выявлены несколько генов-кандидатов, обуславливающие развитие ИА. Предложены две гипотезы, "распространенный вариант-распространенное заболевание" и "редкий вариант – распространенное заболевание". Обсуждение восприимчивости общего заболева-



ния привело к выводу о том, что скорее всего, обе гипотезы верны, и зависят от типа заболевания. Тем не менее подходы в обнаружении причинной связи, концептуально отличаются в обеих гипотезах. Имеющиеся результаты по генетике ИА наталкивают на поиск обнаружения причинно-следственных связей [25]. Хотя и проведены полногеномные исследования человека, вопрос о генетических маркерах, вызывающие риск развития ИА изучен не до конца. [8-13].

### **Этиология, эпидемиология, патогенез формирования ИА**

Гемодинамическое давление в участках бифуркаций артерий может внести свой вклад в развитие ИА [28]. Однако неизвестно почему ИА развиваются в области бифуркаций артерий только у некоторых людей. Ряд наблюдений привели к гипотезе, что у некоторых имеет место врожденный дефект в мышечном слое стенки артерии. Благодаря этому внутренний слой артерии деформируется и образуются аневризмы. Однако было продемонстрировано, что дефекты в мышечном слое имеются как у больных с аневризмами, так и без аневризм [29], к тому же эти дефекты заполнены плотными коллагеновыми нитями [30,31]. Кроме того, дефект мышечного слоя расположен в стенке аневризмы, а не на шейке аневризмы [29]. Возможно, факторы риска приводят к утолщению интимы и увеличению нагрузки в более эластичных частях стенки сосуда [32]. Структурные аномалии белков внеклеточного матрикса были идентифицированы в артериальной стенке на расстоянии от самой аневризмы. Морфометрический компьютерный анализ показал, что ретикулярные волокна в средней части мозговых артерий значительно меньше у пациентов с аневризмами. Кроме того, эти волокна были распределены неравномерно и сокращены по сравнению с таковыми в контрольных группах [33]. Точная этиология формирования ИА остается неясной.

Общая распространенность ИА в общей популяции составляет приблизительно 3,2% [1]. Субарахноидальное кровоизлияние в 1,6 раза чаще происходит у женщин, чем у мужчин [34] и в 2,1 раза чаще у афро-американцев, чем у европеоидов [35]. Эпидемиологические исследования указывают, что для ИА характерны и семейные формы заболевания: среди родственников первой степени родства вероятность развития САК от 3 до 7 раз больше, чем в общей популяции [36-39]. В группе второй степени родства показатели идентичны с показателями группы общей популяции [36]. Распространенность неразрывавшихся ИА значительно выше (10.5-13.5%) в японской подгруппе семейных ИА [40-41]. Распространенность среди населения в возрасте старше 30 лет составляет от 3,6 и 6,5% [42-45]. Риск разрыва ИА зависит от размера и расположения аневризмы [46, 27], 2,7% в японской популяции [47] и 1,9% в европейской популяции [34].

### **Идентификация генов восприимчивости**

Используются два взаимодополняющих основных подхода: анализ сцепления генов и анализ ассоциаций. Сцепление генов изучают в семейных исследованиях, где прослеживают совместное наследование 2 признаков, передающихся от родителя к ребенку. Для этого анализируют ОНП, поскольку эти маркеры позволяют выявить совместное наследование 2 признаков или аллелей, расположенных близко друг к другу в хромосомных локусах. Гены, кодирующие 2 признака, обычно локализируются в непосредственной близости друг от друга, следовательно, их аллели сцеплены.

Анализ ассоциаций (прямой или косвенный), определяющий потенциал аллелей заболевания в дизайне случай-контроль. В то же время, анализ сцепления, возможно, самый мощный метод для выявления локусов с участием редких аллелей высокого риска в заболеваниях Менделя. Многие считают, что анализ генетических связей, лучший способ для выявления генетических вариантов, связанных с распространенными и сложными заболеваниями, как в случае ИА. В проекте НарМар проведено исследование полногеномных ассоциаций, что является наиболее мощным способом выявления распространенных аллелей в распространенных заболеваниях. Относительно недавно появились гипотезы (гипотеза редкий вариант – распространенное заболевание), которые утверждают, что несколько редких вариантов генов участвуют в причинности заболевания распространенных болезней [48]. Если это так, то поиск ассоциаций (генотипирование ОНП на чипах высокой плотности) не сможет обнаружить ген болезни, потому что большинство ОНП в базе общих ОНП предназначены для отображения общих аллелей. Таким образом, исследования, основанные на изучении генетической связи в генеалогических исследованиях, а также поиск ассоциаций необходимы для полного понимания генетики ИА.

### **Хромосомные локусы при анализе сцепления**

Хотя молекулярные основы заболевания неизвестны, генеалогические исследования показывают огромное влияние генетических факторов в формировании ИА. Способ передачи скрытой информации с участием нескольких локусов и множества генов при ИА неизвестен и генетика ИА кажется сложной [49]. В связи с этим исследования и анализ сцепления выявили хромосомные участки, которые могут содержать один или несколько восприимчивых генов, вовлеченных в развитие заболевания (Табл. 1). В некоторых случаях результаты исследования могут не повторяться, даже при рассмотрении результатов в одной этнической группе [5, 15, 49]. В исследованиях Onda et al. показана положительная ассоциация локусов 5q22-31 (maximum LOD score [MLS] MLS 2.24), 7q11 (MLS 3.22) и 14q22 (MLS 2.31) с ИА. Исследования проведены на японской популяции. В исследованиях Yamada et al.



имеются положительные доказательства связи локусов на хромосоме 17cen (MLS 3.00), 19q13 (MLS 2.15) и Xp22 (MLS 2.16) с 29 расширенными генеалогическими исследованиями относительно ИА. Полученные данные нужно интерпретировать с осторожностью, так как расхождения могут быть из-за генетической гетерогенности и различия когорт пациентов (использование ASP против расширенных ядерных генеалогических исследований). Несомненно, необходимо дальнейшее проведение исследований, включающих большие размеры выборки, так как несколько взаимодействующих генов и факторов окружа-

ющей среды могут влиять на фенотип. Из приведенной таблицы можно увидеть, что два локуса, которые были подтверждены в обеих популяциях азиатской (японской) и европейской, находятся на хромосоме 7q [49,50] и 19q [15,51]. Альтернативно, редкие Менделевские формы болезни могут привести к идентификации генов или указать путь, который играет ключевую роль в патогенезе распространенных форм заболевания. В работе Nahed et al. изучались семейные формы с ИА, и было показано при аутосомно-доминантном наследовании положительная ассоциация с локусом 1p34.3-36.13 (LOD 4,2) [52].

Таблица 1

## Анализ сцепления

Локализация на хромосоме	Автор и год публикации	Результат	Пациенты
1p34-36	Nahed 2005	4.2 (LOD)	23 родственные члены
2p13	Roos 2004	3.55 (MLS)	98 родственники первой степени
5q22-31, 7q11, 14q22	Onda 2001	2.24, 3.22, 2.31 (MLS)	104 ASP
7q11	Farnham 2004	2.34 (многоочечный TLOD)	13 расширенные семьи (39 ИА)
недостаток сцепления 7q11	Yamada 2003	-8.04 (LOD), -0.643 (NPL)	14 семьи, 64 членов
17cen, 19q13, Xp22	Yamada 2004	3.00, 2.15, 2.16 (MNS)	29 семьи ИА с >3 пораженными членами
недостаток сцепления 7cen	Krischek 2006	-12.74 (LOD), -0.91 (NPL)	253 семейные ИА, 111 ASP
19q13	Olson 2002	2.6 (MLS)	48SP
19q13.3	Vandervoet 2004	3.16 (LOD)	139 ASP + 83 другие относительно пораженные пары

*Серый фон – найдены хромосомные локусы. LOD-расхождение логарифма, MLS-максимальное расхождение логарифма, TLOD-тета расхождение логарифма, NPL-непараметрический анализ сцепления, MNS/Emphasis-максимальный непараметрический логарифм шансов*

Многоцентровое исследование в 26 клинических центрах, которые изучили в общей сложности 475, имеющие в семейном анамнезе с ASP или нескольких родственников с ИА. Основная цель данного исследования заключалась в определении локусов восприимчивости к семейным формам ИА, для чего было просканировано 10 см генома. [53]

## Гены-кандидаты

После выявления восприимчивых локусов, поиск позиционного гена-кандидата в такой области является следующим логическим шагом на пути к выявлению предрасположенных к формированию

ИА. Множество генов было изучено, но лишь немногие показали положительную ассоциацию с риском развития ИА. Необходимо отметить, что генетические маркеры этнически специфичны. (Табл. 2). В некоторых исследованиях были получены противоречивые результаты. Очевидно, что многие исследования случай-контроль, были в первую очередь сосредоточены на функциональных генах, которые могут быть вовлечены в развитие ИА. Некоторые из них играют роль в формировании соединительной ткани, такие как коллаген, эластин, матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, эндоглин и фибриллин.

Таблица 2

## Анализ генов-кандидатов

Название гена	Автор и год публикации	Результат	Исследуемые популяции	N (случай/контроль)	Локализация на хромосоме
IL1-Beta	Slowik 2006	Есть	Поляки	231/231	2q14
Collagen3	van den Berg 1999	Нет	Голландцы	41/41	2q31
	Brega 1996	Есть	Голландцы	19/15	

Продолжение таблицы

Название гена	Автор и год публикации	Результат	Исследуемые популяции	N (случай/контроль)	Локализация на хромосоме
	Kuivaniemi 1993	Есть	7 разных национальностей	55	
Lysloxidasegene	Hofer 2004	Нет	Европейцы	25 семьи	5q23.2
	Yoneyama 2003	Нет	Японцы	172/192	
FGF1 Fibrillin2	Yoneyama 2003	Нет	Японцы	172/192 172/192	5q31 5q23-31
Apolipoprotein A	Roberts 2001	Есть	Ирландцы	50 семьи/50	6q26-27
Elastin	Berthelemy-Okazaki 2005	Нет	Европейцы (Юта)	14 семьи	7q11.23
	Krex 2004	Нет	Немцы	120/172	
	Ruigrok 2004	Есть	Немцы	167/167	
	Hofer 2003	Нет	Европейцы	30 семьи+ 175 единичных/235	
	Onda 2001	Есть	гаплотипинтрон-20/-23	Японцы	78 семьи+92 единичных/192
	Shuaifeng 2013	Есть	Китайцы	446 (308разорв138 неразорв)/485	
Collagen1 (COL1A2)	Yoneyama 2004	Есть	Японцы	260/293	7q22.1
eNOS	Akagawa 2005	Нет	Азиаты (Японцы/ Корейцы)	336/224 (я) 191/191 (к)	7q36
	Khurana 2003- 2005	ИА более склонные к разрыву предрасположенность к вазоспазму разделение по размеру ИА	Европейцы Европейцы Европейцы	58 разорв/49неразорв 51/90 52/90	
Endoglin	Pera 2005	Нет	Поляки	119/119	9q33-q34.1
	Peters 2005	Нет	Европейцы	98/191	
	Onda 2003	Нет	Японцы	172/192	
	Krex 2001	Нет	Немцы	121/124	
	Takenaka 1999	Есть	Японцы	82/114	
Serpina3	Slowik 2005	Есть	Поляки	180/263	15q32.1
AAT	Yoneyama 2004	Нет	Азиаты (Японцы/ Корейцы)	195/195 (я) 189/94 (к)	14q32.1
	StJean 1996	Нет	Англичане/США	72	
NADPH oxidase	Krex 2003	Нет	Европейцы	113/53	16q24
Angiotensin Converting Enzyme	Pannu 2005	Нет	Европейцы/США	162/143	17q23
	Slowik 2004	Есть	Поляки	90/128	
	Keramati pour 2000	Есть	Восточные англичане	258/299	
	Takenaka 1998	Есть	Японцы	83/104	
MMP9	Krex 2004	Нет	Немцы	40/44	20q11.2-q13.1
	Zhang 2001	Нет MMP1,3,9,12	Европейцы	92/158	
	Peters 1999	Есть	Европейцы	98/191	
Phospholipase C	Takenaka 1999	Нет	Японцы	72	20q12-q13.1
Heme-oxygenase1	Morgan 2005	Есть	Европейцы	68/230	22q13
TIMP 1,2,3	Krex 2003	Нет	Немцы	44/44	Хр11.3-p11.23, 17q25, 22q12.3
ADAMST15	Yunxia 2015	Нет	Японцы	24 семьи+ 426 ИА	pE133Q

Продолжение таблицы

Название гена	Автор и год публикации	Результат	Исследуемые популяции	N (случай/контроль)	Локализация на хромосоме
RBBP8 STARD13-KL CNNM2/ENDRA SOX17/CDKN2A CDKN2B	Yasuno 2010-2011	Есть	Европейцы (Финны, Голландцы) и Японцы	5891/14181	18q11.2 13q13.1 10q24.32 4q31.23 8q12.1 9p21.3
ENDRA CDKN2BAS	Low 2012	Есть	Японцы	1048/7212	4q31.22 9p31.22
ENDRA SOX17 CDKN2A CDKN2B CDKN2BAS CNNM2/KL STARD13 RBBP8	Foroud 2014	Есть	Европейцы (Голландцы, Финны)	717/3004 799/2317	4q31.23 5q31.3/6q24.2/8q12.1 9p21.3 10q24.32 12q22/13q13.1 18q11.2

Китайскими учеными было высказано предположение, что ген эластина может быть геном-кандидатом в развитии ИА. Было проведено исследование ассоциации полиморфизма гена эластина с спорадическим субарахноидальным кровоизлиянием и с неразорвавшимся ИА. Было проведено генотипирование у 446 (47,9%) пациентов с ИА (308 с разорвавшимися аневризмами и 138 с неразорвавшимися аневризмами) и у 485 (52,1%) из контрольной группы по 7 ОПН (экзонные и интронные области) гена эластина. Обнаружено, что ИА ассоциировано с двумя ОНП гена эластина: rs2071307 (OR (отношение шансов) 2,87; CI (95% доверительный интервал, 2.26-3.64);  $p < 0,001$ ) и rs2856728 (OR 2,12; 95% CI 1.71-2.62;  $p < 0,001$ ). Кроме того, минорный аллель rs2071307 (аллель А) также был ассоциирован с разрывом ИА; 31,3% пациентов с разрывом ИА были носителями минорного аллеля, в то время, как только 23,2% пациентов-носители минорного аллеля с неразорвавшимся ИА (OR1,51; 95% CI, 1.09-2.10;  $p = 0,013$ ). В заключение, исследование показало, что ген эластина может быть ассоциирован с риском развития ИА, и, что важно, что это также может быть связано с риском разрыва ИА [24].

В Японии проведено секвенирование 12 экзотов семейных аневризм, с несколькими случаями ИА (количество случаев на семью  $\geq 3$ ), в общей сложности 42 случая. Для выбора пациентов на исследование были использованы различные виды фильтраций. Также проводилась репликация поиска ассоциаций в пробандах 24 семейных ИА и 426 единичных ИА. Проводился функциональный анализ мутаций. После секвенирования и фильтрации, были выбраны 78 случаев по следующим причинам: частота аллелей в 42 случаях оказалась больше ( $p < 0,05$ ), чем ожидалось; варианты всех больных с ИА были полностью разделены в пределах  $\geq 1$  семьи; варианты прогнозируемого ущерба для структуры или функции белка по PolyPhen-2 (полиморфизм фенотипирования V2) и SIFT (sorting intolerance from tolerant – разделение не-

устойчивых от устойчивых). Были выбраны 10 вариантов из 9 генов (GPR63, ADAMST15, MLL2, IL10RA, PAFAN2, THBD, IL11RA, FILIP1L и ZNF222), чтобы сформировать 78 вариантов кандидатов, учитывая общность в семьях, известные гены заболеваний, или объединение онтологии и ангиогенеза. Исследование репликаций в семейных случаях ИА показала, что только ген ADAMTS15 в хромосоме p.E133Q совокупляется (отношение шансов 5,96; 95% доверительный интервал, 2.40-14.82;  $P = 0,0001$ ; значимым после коррекции Бонферрони [ $P = 0,05 / 78 = 0,0006$ ]). Отключение ADAMTS15 и избыточная экспрессия ADAMTS15 p.E133Q ускоряет миграцию эндотелиальных клеток, предполагая тем самым, что ADAMTS15 может иметь антиангиогенную деятельность. На основании исследования пришли к выводу, что ADAMTS15 является геном-кандидатом для ИА [14-23].

В настоящее время хорошо известен факт, что генетические маркеры этнические специфичны. Данные полученные на одной популяции полностью нельзя экстраполировать на другую популяцию. В работе Katsuhito Yasuno et al. проведен полногеномный поиск ассоциаций по внутричерепным аневризмам. В исследование были включены когорты из Европы и Японии (5 891 случай и 14 181 контроль). В результате было выявлено 13 ООП, ассоциированных с развитием ИА [8]. В работе Alg et al. проведен мета-анализ для более 116 000 индивидуумов, в анализ было включено 61 исследование с ИА. Выявлено 19 ООП, которые ассоциированы с ИА. В данной работе на основе обширного мета-анализа авторы показывают существенный генетический вклад в развитие внутричерепных аневризм [20]. Siew-Kee Low et al. проверили ассоциации ООП, которые были выявлены при масштабном европейском исследовании, на японской популяции. В результате полногеномного поиска ассоциаций, были определены два локуса генома, EDNRA (4q31.22) и CDKN2BAS (9p21.3), которые в значительной степени связаны с внутричерепными аневризмами японской популяции [12].

Примером противоречивых результатов являются исследования, касающиеся гена эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS). Одна группа исследователей пришла к выводу, что полиморфизм гена eNOS коррелируется размером аневризмы и наблюдается у кавказских больных [54]. Но это не может быть применено в исследовании с использованием образцов ДНК японских пациентов [57]. Было также сообщено, что три полиморфизма этого гена позволяют выделить пациентов с более склонными к разрыву ИА, сравнивая 58 разорвавшихся и 49 неразорвавшихся случаях ИА кавказского происхождения [55, 56]. Опять же, это не может быть проверено в исследованиях японских пациентов, состоящих из 297 пациентов с разорвавшимися и 109 пациентов неразорвавшимися аневризмами (Табл. 2).

Среди генов которые могут быть воспроизведены, эластин ген, который находится на хромосоме 7q11, по-видимому, весьма вероятный кандидат участвующий в формировании ИА. Он расположен в регионе, который связывает и японских, и белых пациентов из Юты (7q11). Также исследования и функциональный анализ показали изменение генной экспрессии эластина в семейных ИА.

#### Факторы окружающей среды

Мета-анализ всех продольных и случай-контроль факторов риска для САК 1966-2015 гг. относит к экологическим факторам риска курение (относительный риск 2,2, отношение шансов 3,1), чрезмерное потребление алкоголя (относительный риск 2,1, отношение шансов 1,5), артериальную гипертензию (относительный риск

2,5 и отношение шансов 2,6). Интересно, что менее подвержены к факторам риска были не Европейцы (относительный риск 1,8, отношение шансов 3,4). [4]

Иммуногистохимические исследования показали повышенные уровни иммунореактивных компонентов в ткани ИА по сравнению с контрольной группой [58, 59]. Была опубликована гипотеза, что уменьшение циркулирующих уровней эстрогена и цереброваскулярных рецепторов эстрогена, может способствовать повышенному риску патогенеза ИА и разрыву у женщин во время и после менопаузы [60].

#### Заключение

По данным литературного обзора можно прийти к выводу, что генетика аневризм еще не изучена в должной мере, хотя и имеются положительные результаты при изучении сцепления генов и определении генов-кандидатов. Так же ясно, что в патогенезе ИА кроме генетического фактора, имеют влияние и внешние факторы. По данным различных исследований локусов, появилась мысль о том, что ИА могут быть вызваны несколькими различными генами. Идентификация этих генов может помочь лучше понимать процесс формирования ИА. Необходимо проведение многоцентровых исследований, которые помогут сравнить когорты пациентов различной этнической принадлежности. Дополнительные полногеномные сканирования, а также ассоциативные исследования генов-кандидатов могут сузить поиск генетических факторов ответственных за формирование ИА и помочь в понимании патомеханизма формирования ИА.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Neurol.* 2011;10:626–636.
2. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol.* 2005;4:179–189.
3. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke.* 1996;27:544–549.
4. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005;36:2773–2780.
5. Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, et al; Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal subarachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke.* 2003;34:2781–2787.
6. Stehbens WE. Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. *Neurosurgery.* 1998;43:1258–1259.
7. Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2004;62:891–894.
8. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Krisehek B, Auburger G, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet.* 2010;42:420–425.
9. Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet.* 2008;40:1472–1477.
10. Akiyama K, Narita A, Nakaoka H, Cui T, Takahashi T, Yasuno K, et al. Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet.* 2010;55:656–661.
11. Yasuno K, Bakırcıoğlu M, Low SK, Bilgüvar K, Gaál E, Ruigrok YM, et al. Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108:19707–19712.



12. Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, et al. 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.* 2012;21:2102–2110.
13. Foroud T, Koller DL, Lai D, Sauerbeck L, Anderson C, Ko N, et al; FIA Study Investigators. Genome-wide association study of intracranial aneurysms confirms role of ANRIL and SOX17 in disease risk. *Stroke.* 2012;43:2846–2852.
14. Junxia Yan, PhD; Toshiaki Hitomi, PhD; Katsumobu Takenaka, MD, PhD; Masayasu Kato, MD, PhD; Hatasu Kobayashi, MD, PhD; Hiroko Okuda, PhD; Kouji H. Harada, MPH, PhD; Akio Koizumi, MD, PhD. Genetic Study of Intracranial Aneurysms. *Stroke.* march 2015;620-626.
15. Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Inoue S, Takenaka K, et al. Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation.* 2004;110:3727–3733.
16. Guo S, Lok J, Hayakawa K, Leung W, Xing C, Ji X, et al. Assays to examine endothelial cell migration, tube formation, and gene expression profiles. In: Milner R, ed. *Cerebral Angiogenesis Methods and Protocols.* New York, NY: Humana Press; 2014:393–402.
17. Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. 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.* 2013;438:13–19.
18. Skol AD, Scott LJ, Abecasis GR, Boehnke M. Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet.* 2006;38:209–213.
19. Hussain I, Duffis EJ, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. Genome-wide association studies of intracranial aneurysms: an update. *Stroke.* 2013;44:2670–2675.
20. Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology.* 2013;80:2154–2165.
21. Zhang J, Claterbuck RE. Molecular genetics of human intracranial aneurysms. *Int J Stroke.* 2008;3:272–287.
22. de Wit MC, Kros JM, Halley DJ, de Coo IF, Verdijk R, Jacobs BC, et al. Filamin A mutation, a common cause for periventricular heterotopia, aneurysms and cardiac defects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:426–428.
23. Kwon M, Lee SJ, Wang Y, Rybak Y, Luna A, Reddy S, et al. Filamin A interacting protein 1-like inhibits WNT signaling and MMP expression to suppress cancer cell invasion and metastasis. *Int J Cancer.* 2014;135:48–60.
24. Shuaifeng Yang, Tinghua Wang, Chao You, Wenke Liu, Ke Zhao, Hong Sun, Boyong Mao, Xuehua Li, Anqi Xiao, Xue Ye Mao & Heng Zhang. Association of polymorphisms in the elastin gene with sporadic ruptured intracranial aneurysms and unruptured intracranial aneurysms in Chinese patients. *Int J Neurosci.* 2013 Jul;123(7):454-8.
25. Boris Kischek, Ituro Inoue. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* (2006) 51:587–594
26. Juvela S (2002) Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 82:27–30
27. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC (2003) Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103–110
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
29. Stehbens WE (1989) Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70:823–831
30. Finlay HM, Whittaker P, Canham PB (1998) Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke* 29:1595–1601
31. Fujimoto K (1996) 'Medial defects' in the prenatal human cerebral arteries: an electron microscopic study. *Stroke* 27:706–708
32. Crompton MR (1966) The pathogenesis of cerebral aneurysms. *Brain* 89:797–814
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
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
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
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
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
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
39. Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyanen M, Kuivaniemi H, Tromp G (1997) Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349:380–384

40. Nakagawa T, Hashi K (1994) The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 80:217–223
41. Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N (1998) Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 43:776–781
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
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
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
45. Wardlaw JM, White PM (2000) The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123(Pt. 2):205–221
46. White PM, Wardlaw J (2003) Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet* 362:90–91
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
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
49. Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I (2001) Genome-wide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 69:804–819
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
51. Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsurada J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA (2004) Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet* 114:250–255
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
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
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
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
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
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
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
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. *Med Hypotheses* 66(4):736–756



## ТҮЙІНДЕМЕ

Е.Ж. Медетов<sup>1</sup>, Б.Д. Джамантаева<sup>1</sup>, Е.Т. Махамбетов<sup>1</sup>, Е.В. Жолдыбаева<sup>2</sup>, А.М. Айтқұлова<sup>2</sup>

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан <sup>1</sup>

«Ұлттық биотехнология орталығы» ҚР БҒМ ҒК, Астана қ., Қазақстан <sup>2</sup>

## МИ ҚАН ТАМЫРЛАР АНЕВРИЗМАЛАРДЫҢ ГЕНЕТИКАСЫ

Қаңқаішілік аневризмалардың жыртылуы субарахноидальды қан құйылуға алып келеді. Аурудың кенеттен басталуы ауыр мүгедектікке және өлімге алып келуі мүмкін. Шылым тарту, артериялық қан қысымының жоғарылауы және ішімдікті аса қолдану сияқты кейбір қауіп факторлары субарахноидальды қан құйылудың себебі болуы мүмкін. Жыртылған немесе жыртылмаған аневризмаларды хирургиялық краниотомия жасау арқылы ашық жолмен, немесе тамырішілік спиральдармен бітеу арқылы емдеуге болады. Аневризмалардың этиологиясы негізінен белгісіз, бірақ кейбір зертеулер нәтижесі генетикалық факторларды алдыңғы қатарға қояды.

Локустардың қабылдағыштығын ассоциацияларды толықгеномды зерттеу нәтижесінде, 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. Себепкер генді анықтау, келешекте аневризманың түзілу және жыртылу механизмын түсінуге және мүмкін консервативті емнің дамуына алып келуі мүмкін.

**Негізгі сөздер:** қаңқаішілік аневризмалар, субарахноидальды қан құйылу, инсульт, толық геномды анализ, үміткер ген.

## SUMMARY

Ye.Zh. Medetov<sup>1</sup>, B.D. Dzhamantayeva<sup>1</sup>, Ye.T. Makhambetov<sup>1</sup>, E.V. Zholdibaeva<sup>2</sup>, A.M. Aitkulova<sup>2</sup>

«National Centre of Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan <sup>1</sup>

«National Centre of Biotechnology» Committee of Science, Ministry of Education and Science, Astana, Republic of Kazakhstan <sup>2</sup>

## GENETICS OF INTRACRANIAL ANEURYSMS

The rupture of an intracranial aneurysm (IA) leads to a subarachnoid hemorrhage, a sudden onset disease that can lead to severe disability and death. Several risk factors such as smoking, hypertension and excessive alcohol intake are associated with subarachnoid hemorrhage. IAs, ruptured or unruptured, 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. In reports so far, genome-wide linkage studies suggest several suscep-

tibility loci that 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 identification of susceptible genes may lead to the understanding of the mechanism of formation and rupture and possibly lead to the development of a pharmacological therapy.

**Key words:** intracranial aneurysm, Subarachnoid hemorrhage, Stroke, Genome-wide linkage analysis, Candidate gene.