

Генетические факторы в формировании интракраниальных артериальных аневризм

Белоусова О.Б., Горожанин В.А.

Федеральное государственное автономное учреждение «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лечение интракраниальных артериальных аневризм (ИА) представляет одну из наиболее актуальных проблем неврологии и нейрохирургии, так как эта патология сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов. В последние десятилетия в связи с широким применением методов неинвазивной диагностики сосудистых заболеваний мозга установлено, что распространенность ИА существенно выше, чем считалось ранее — аневризмы выявляются примерно у 2,8% населения. Этот факт заставил вновь обратиться к проблеме этиологии и патогенеза ИА, прогнозированию их разрыва. Многие годы основным фактором формирования и разрыва ИА считалась артериальная гипертензия. Ряд исследователей указывал также на существенную роль состояния сосудистой стенки. Эти данные и клинические сведения о семейных ИА привлекли внимание к изучению генетических факторов формирования аневризм. Быстрое развитие технологий, позволяющих анализировать генетические и молекулярные основы возникновения и развития заболеваний человека, позволили по-новому подойти к проблеме этиологии и патогенеза ИА. Цель обзора — анализ современного состояния изучения генетических основ формирования артериальных ИА. Анализ литературы показал, что количество и объем генетических исследований у больных с ИА постоянно возрастают, что свидетельствует об устойчивом интересе к проблеме. К настоящему времени выявлено более 20 локусов и генов, достоверно ассоциированных с ИА. Для нескольких из них эта связь подтверждена независимыми исследованиями. Гены и локусы, ассоциация которых с ИА наиболее достоверна, внесены в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). Показана гетерогенность генетических изменений в разных популяциях. Начаты сопоставления генетических изменений с особенностями клинических проявлений аневризм. Полученные данные позволили отнести ИА к мультифакториальным заболеваниям. Эти представления в клинической практике позволяют определять роль отдельных факторов и степень риска по заболеванию и формировать группы людей, подлежащие скринингу. Необходимо дальнейшее изучение роли генетических изменений в развитии патологии и их связи с другими модифицируемыми и немодифицируемыми факторами формирования ИА, а также проведение клинико-генетических сопоставлений, в частности, в группах с разорвавшимися и неразорвавшимися аневризмами с целью прогнозирования разрыва и дифференцированного подхода к хирургическому лечению.

Ключевые слова: генетика церебральных аневризм; полногеномный поиск ассоциаций; мультифакториальные заболевания.

Введение

Лечение интракраниальных артериальных аневризм (ИА) представляет одну из наиболее сложных и актуальных проблем неврологии и нейрохирургии, так как эта патология сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов как при естественном течении заболевания, так и при хирургическом лечении [1]. Наиболее типичным проявлением аневризм служит субарахноидальное кровоизлияние (САК), частота которого составляет около 10—15 случаев на 100 000 населения в год [2]. Заболеваемость САК остается неизменной на протяжении многих лет, что свидетельствует об отсутствии методов профилактики этого осложнения, а потеря продуктивных лет жизни в результате аневризматического САК, наиболее часто развивающегося у людей среднего возраста, сопоставима с церебральным инфарктом [3].

В последние десятилетия широкое использование методов неинвазивного исследования церебральных сосудов показало, что распространенность ИА существенно выше, чем считалось ранее — по усредненным данным, аневризмы выявляются примерно у 2,8% населения [4]. Несоответствие между частотой аневризматического САК и распространенностью ИА заставило обратиться к проблеме прогнозирования разрыва аневризм и

вновь привлекло внимание к изучению этиологии и патогенеза этой патологии [5].

Многие годы основным фактором формирования и разрыва ИА считалась артериальная гипертензия [6]. В то же время, ряд исследователей указывали на существенное значение строения и состояния сосудистой стенки. При этом одни авторы делали акцент на особенностях строения сосудистой стенки в области ветвления артерий, где ИА формируются наиболее часто [7], другие связывали развитие патологии с аномальным строением сосудистой стенки в целом [8]. Эти данные, а также многочисленные клинические сведения о существовании семейных форм ИА, заставили вновь обратиться к проблеме этиологии ИА, а развитие технологий, дающих возможность анализировать генетические и молекулярные основы возникновения заболеваний человека, позволили в настоящее время по-новому подойти к изучению этого вопроса.

Цель обзора — анализ современного состояния изучения генетических основ формирования артериальных ИА.

Поиск генетических факторов в этиологии ИА начался с исследований у больных с семейной формой заболевания. Сведения о семейных, в том числе наследственных, ИА накапливались на протяжении многих лет.

В 1942 г. J. O'Brien описал больного с аневризмой средней мозговой артерии (СМА), брат-близнец которого ранее скончался после острого цереброваскулярного эпизода («acute cerebrovascular episode») [9]. В 1954 г. внезапная смерть однойцевых близнецов в результате разрыва ИА описана E. Jokl и J. Wolffe [10]. В том же году была опубликована работа W. Chambers с соавт., в которой приводятся верифицированные случаи разрыва аневризм у отца (аневризма СМА) и сына (аневризма передней мозговой артерии — ПМА) [11]. D. Ullrich и O. Sugar (1960) выявили 4 семьи, в каждой из которых у двух человек были церебральные аневризмы [12]. V. McKusick (1964) зарегистрировал случай смерти 34-летнего мужчины и его 13-летней дочери от разрыва ИА [13]. A. Graf (1966) наблюдал 2 пары заболевших сибсов [14]. P. Beumont (1968) описал трех сестер с ИА [15], L. Edelson с соавт. (1972) — большую семью, в которой ИА были выявлены у отца, трех сестер и сына [16].

К настоящему времени имеется большое число публикаций с описанием семейных ИА [17]. Одно из наиболее крупных исследований — многоцентровое международное исследование «Familial Intracranial Aneurysms» (FIA) — содержит сведения примерно о 400 семьях [18].

Под термином «семейные ИА» большинство исследователей подразумевают семьи, в которых есть 2 родственника и более с верифицированной ИА, принадлежащих к одному или нескольким поколениям с разной степенью родства. В ряде семейных случаев удается доказать типичный менделирующий тип наследования [19—22].

По разным данным, встречаемость семейных аневризм среди всех ИА варьирует от 7 до 20% [23—25]. Значительная вариабельность этого показателя связана, прежде всего, с методом выявления (случайное или скрининг), полнотой и качеством обследования семьи, разной дефиницией понятия «семейные аневризмы», популяционными различиями. По данным некоторых авторов, частота ИА наиболее высока среди финнов и японцев [26—28].

В ряде публикаций описываются особенности клинического течения семейных ИА. Многими авторами принят тот факт, что наличие семейного анамнеза ИА или САК неуточненного генеза является одним из главных факторов, увеличивающих риск развития ИА у родственников первой степени родства, а также риск кровоизлияния из аневризмы — по некоторым данным, он повышается в 3—7 раз по сравнению со спорадическими случаями [24, 25, 29—32]. Среди других особенностей семейных ИА, отличающих их от спорадических, указываются меньшие размеры на момент разрыва, разрыв в более молодом возрасте, формирование аневризм *de novo* [23, 33—35], характерная локализация в области бифуркации СМА [5, 23], «зеркальная» локализация при множественных аневризмах [23]. Отмечается тенденция к формированию множественных аневризм [5, 36]. Высказано предположение о более плохом исходе САК в семейных случаях [37].

Показано также, что ИА также чаще выявляются при наследственных заболеваниях, обусловленных патологией соединительной ткани. Среди них, в первую очередь, следует назвать аутосомно-доминантный поликистоз почек (АДПП). Первое упоминание о церебральных сосудистых эпизодах у членов одной семьи с поликистозным заболеванием почек встречается в публикации R. Dungee 1904 года [38]. К настоящему времени связь АДПП с образованием ИА показана в большом числе исследований [39—43]. Вторым подтвержденным фактором, ассоциированным с развитием ИА, является синдром Элерса—Данло II и IV типов [44, 45]. Среди заболеваний, ассоциированных с ИА, упоминаются также нейрофиброматоз I типа, множественная эндокринная неоплазия I типа, *pseudoxanthoma elasticum*, наследственная геморрагическая телеангиэктазия и некоторые другие редкие заболевания (коарктация аорты, MOPD II) [46—54]. По мнению некоторых авторов, синдром Марфана также ассоциирован с развитием ИА [55, 56], однако, по данным более поздних исследований, эта связь слаба или отсутствует [57].

Результаты генетических исследований

Публикации по идентификации генетических изменений у больных с ИА начали появляться с конца 90-х годов прошлого века. Исследуемые группы имеют ряд отличий. Наибольшее число исследований выполнено в североевропейской и японской популяциях, наименьшее — в североамериканской. Большинство исследований выполнены в семьях с ИА у родственников первой и второй степени родства. Часть исследований была ориентирована на изучение одной большой семьи с менделирующим типом наследования [19, 22, 58, 59], другие работы основаны на выборке большого количества малых по численности семей, включая только родственные пары с ИА или двух и более родственников с аневризмами [32, 60—62]. В исследованиях использовались методы анализа сцепления генов и кандидатное картирование.

Первоначально основное внимание было направлено на поиск изменений в генах, контролирующих строение коллагенов и других белков, формирующих экстрацеллюлярный матрикс сосудистой стенки [63]. Совершенствование и удешевление методик генетического анализа, появление доступных методов полногеномного секвенирования привело к появлению исследований, включающих большое количество образцов ДНК больных и здоровых людей. Одним из основных методов выявления однонуклеотидных генных полиморфизмов (SNPs), ассоциированных с патологией, и установки достоверности их связи с заболеванием, стал метод полногеномного поиска ассоциаций (*genome-wide association study*, GWAS). При оценке результатов GWAS одной из наиболее сложных проблем стал анализ и интерпретация данных. Было отмечено, что достоверность GWAS

может быть поставлена под сомнение в связи с большим количеством статистических тестов, которые могут приводить к ложноположительным результатам [64]. Тем не менее, метод широко применяется для изучения генетических основ мультифакториальных заболеваний [65]. Используются также методы поиска гапloidных ассоциаций, а также полный анализ генома (полноэкзомное секвенирование и др.) в семьях, в которых наследственный характер патологии доказан методом генеалогического анализа [32]. Этот метод позволяет выявлять редкие, но клинически значимые варианты последовательности ДНК, которые не попадают в поле зрения при GWAS.

В ходе генетических исследований был выделен ряд хромосомных локусов, ассоциированных с формированием ИА. В них могут находиться гены, связанные с формированием сосудистой стенки, а также гены, ассоциированные с процессами воспаления, апоптоза, системой NO, регуляцией состояния эндотелия и др. Для ряда локусов эта ассоциация подтверждена в нескольких независимых исследованиях, в том числе, в различных популяциях. Другие локусы выявлены лишь в единичных исследованиях, и их связь с ИА в последующих работах или работах других исследователей не подтверждена.

Ниже приводятся результаты наиболее крупных исследований, в которых связь хромосомных локусов с ИА имеет высокую степень достоверности (табл. 1).

Одно из первых крупных исследований было выполнено Н. Onda et al. (2001) в японской популяции (104 семейных случая). Была выявлена достоверная связь ИА с локусами 5q22-31, 7q11, и 14q22. В хромосоме 5 были выявлены следующие гены: лизил оксидазы (*LOX*), фибриллина 2 (*FBN2*), фибробластного фактора роста 1 (*FGF1*). Наиболее сильная связь с ИА установлена для гена эластина, маркер D7S2472, хромосома 7q. Все перечисленные гены участвуют в регуляции продукции фибриллина и эластина [32]. Farnham J.M. et al. (2003) проверили результаты предыдущей работы в 85 японских семьях и подтвердили роль гена эластина на хромосоме 7q11 в развитии семейных ИА [66]. А. Hofer et al. (2003) также проверяли результаты Н. Onda et al., но не получили подтверждения связи ИА с выявленными генами, в том числе, с геном эластина на хромосоме 7q11 [67]. В то же время, авторы показали достоверную ассоциацию ИА с локусом на хромосоме 19q. Сходные данные получены в исследовании Olson J.M. et al. (2002) — у 48 финских sibсов с ИА найдена ассоциация с локусом на хромосоме 19q [61]. Van der Voet M. et al. (2004) продолжили исследование финских семей, расширив когорту родственных пар до 222. Была подтверждена связь с высокой степенью достоверности с локусом 19q13 [68]. S. Yamada et al. (2004) проанализировали 4 гена в 29 японских семьях с тремя родственниками с ИА в каждой. Была выявлена наиболее достоверная связь семейных ИА с геном NO-синтетазы (nitric oxide synthase, *NOS2A*) на хромосоме 17cen и выделено 2 локу-

са-кандидата — 19q13 и Xp22 [62]. Y.B. Roos (2004) при исследовании большой датской семьи не подтвердили участие гена коллагена типа III в развитии ИА, установленное ранее J.S. van den Berg (1999) [58, 69]. B.V. Nahed et al. (2005) выявили значимую связь ИА в семье с доказанным менделирующим типом наследования с локусом 1p34.3-p36.13 [19]. В этом исследовании был выявлен ген-кандидат, кодирующий Perlecan (гепарансульфат протеогликан, heparan sulfate proteoglycan), который участвует в формировании экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки. Perlecan также, возможно, участвует в стабилизации макромолекул и клеточной адгезии [70]. Ассоциацию этого гена позже подтвердили Y.M. Ruigrok et al. (2007) [71]. При исследовании франко-канадской семьи Vetlaan D.J. et al. (2005) обнаружили значимые ассоциации с полиморфными маркерами, а также генами *CTNND2* и *TRIO* [21].

Полный анализ генома в работе A.K. Ozturk et al. (2006) показал связь локусов 11q24-25 и 14q23-31 с семейными ИА [22]. В 2006 году канадские исследователи D.J. Verlaan et al. изучили одну большую франко-канадскую семью, у 12 членов которой были ИА. В результате был выявлен ассоциирующий локус 5p15.2-14.3 [21]. Японские исследователи Akagawa H. et al. (2006) провели целенаправленное гаплотип-ассоциированное исследование с целью анализа связанного локуса около маркера D7S2472 на хромосоме 7q11и выявили сильную связь ИА с геном эластина (*ELN*) и локусом LIMK1. Целью исследования Y. Mineharu et al. (2007) стал поиск ранее выявленных в японских семьях локусов при ауто-сомно-доминантном наследовании ИА в других японских семьях [60]. Авторы не подтвердили ассоциацию с ранее выявленными локусами, но нашли достоверную связь с локусом 19q13.3, обнаруженную также в других исследованиях [61, 68]. По их мнению, это свидетельствует о гетерогенности ИА в различных семьях. В мультицентровом исследовании анализировался генотип 20 sibсов, по итогам которого была выявлена значимая связь семейных ИА с локусом между маркерами sD2S2206 и D2S2977 на хромосоме 2p13 [58]. Y.M. Ruigrok et al. (2008), исследовав генотипы 20 sibсов в одной большой датской семье, 7 из которых имели ИА, получили высоко достоверную связь ИА с локусами 1p36.11-p36.13 [71]. Н. Hashikata et al. (2010) опубликовали данные полногеномного анализа в группах с семейными и спорадическими аневризмами, в результате которого наиболее достоверная связь выявлена с генами *CDKN2B* и *CDKN2A* на хромосоме 9p21.3 [73].

В 2008 г. опубликованы результаты полногеномного поиска ассоциаций, выполненного в рамках мультицентрового исследования семейных аневризм — Familial Intracranial Aneurysms (FIA), посвященного изучению эпидемиологических, клинических и генетических особенностей этой формы заболевания [18]. В него вошли 333 семьи с семейными аневризмами [20]. Набор материала и промежуточный анализ данных [74] проводился с 2002 г.

в 26 крупных центрах США, Австралии и Новой Зеландии. В работе использованы четкие критерии включения в исследование, в основе которых — доказанность наличия ИА и семейного характера патологии. Используются также методы обработки результатов, максимально исключающие сомнительные и недостоверные данные генетического анализа. Авторы подтвердили полученные ранее данные о высокой достоверности локуса 4q, но не смогли подтвердить значимость локусов на хромосомах 7 и 8, которые были выявлены ими же в предыдущих исследованиях [74]. Авторы провели анализ зависимости значимости ассоциации хромосомных локусов от курения и показали, что такая зависимость существует для локусов на хромосоме 7 [20]. Также было показано, что генные изменения в одних и тех же локусах могут быть ассоциированы с формированием как ИА, так и аневризм аорты (АА) [75]. Аналогичные данные были получены Helgadottir с соавторами (2008) показавшими, что rs10757278-G локуса 9p21 ассоциируется как с ИА, так и с аортальными аневризмами и с инфарктом миокарда [76].

Другое крупное мультицентровое исследование включало датскую, финскую и японскую когорты — всего около 2100 случаев с ИА и 8000 чел. в контроле. По опубликованным в 2008 г. результатам этого исследования, в европейской популяции были выявлены наиболее достоверно связанные с ИА SNPs на хромосомах 2q, 8q и 9p. Второй этап исследования — анализ этих полиморфизмов в японской популяции — подтвердил их достоверную связь с формированием ИА. Локусы на хромосомах 2q и 8q были новыми, в то время как локус на 9p был ранее упомянут в связи с сосудистыми заболеваниями, в том числе с ИА [77]. Было высказано предположение, что полиморфизмы rs10958409 и rs9298506 хромосомы 8q имеют независимую ассоциацию с ИА. В указанной области находится ген *SOX17*, участвующий в генерации и поддержании фетальных стволовых клеток, участвующих в процессах кроветворения и организации эндотелия. *Sox17* экспрессируется также в эндотелии взрослых. В эксперименте показано его участие в формировании и ремоделировании сосудистого эндотелия и в нарушении строения стенок артерий, сходных с аневризматическим [78, 79]. Для локуса на 9p наиболее сильная связь выявлена с областью rs1333040, которая находится вблизи генов *CDKN2B* и *CDKN2A*. Эти гены кодируют циклин-зависимые ингибиторы киназ, влияющих на формирование клеток сосудистой стенки [80]. Помимо выявленных локусов, имеющих достоверную связь с ИА, в исследовании выявлено еще 37 ассоциирующих полиморфизмов с меньшей значимостью, однако авторы не исключают их роли в формировании ИА, поскольку возможно существование редко встречающихся полиморфизмов с высокой значимостью. Дальнейший анализ генома европейских и японских семей в исследовании К. Yasuno (2011) выявил ассоциацию гена рецептора эндотелина типа А (*EDNRA*) на хромосоме 4 [81]. *EDNRA* представляет собой двоянные рецепторы G-протеина эндотели-

нов, включая эндотелин-1, который продуцируется сосудистым эндотелием и гладкомышечными клетками. Рецептор эндотелина типа А участвует в поддержании вазомоторного контроля и сосудистого гомеостаза.

В рамках FIA были проверены ассоциации с 6-ю ранее выявленными нуклеотидными последовательностями. Подтвердилась значимая связь rs10958409 на хромосоме 8q, rs1333040 и rs10757278 на хромосоме 9p. Связь с хромосомой 2q оказалась слабой [82]. Этой же группой выполнено состоявшее из двух этапов исследование по поиску новых локусов, ассоциированных с ИА [83]. Первым этапом геномный анализ был произведен у 2617 человек с ИА и 2548 человек контрольной группы. Была подтверждена значимость гена *DKN2BAS* (rs10733376) на хромосоме 9, а также был найден новый ген, располагающийся на хромосоме 7 около *HDAC9* (rs10230207). Новый локус был проверен на двух независимых когортах: датской (717 случаев с ИА и 3004 чел. в контроле) и Финской (799 случаев и 2317 чел. в контроле). Достоверная связь подтверждена только в датской популяции. Ранее было показано, что этот локус хромосомы 7 ассоциирован с ишемическим инсультом и окклюзией крупных артерий [84]. В очередной публикации группы FIA в 2015 г. представлены результаты полногеномного секвенирования в семи тщательно отобранных семьях с наследственными ИА. Выполнено секвенирование всего генома, без учета ранее выявленных генов. Основной задачей была попытка найти редкие генетические изменения, помимо ранее обнаруженных в разных популяциях. Работа представляет большой интерес с точки зрения методик, применяемых в генетических исследованиях в настоящее время, и их интерпретации. Всего было выявлено 15 000 неизвестных ранее экзонных полиморфизмов. В результатах авторы указывают на то, что в 68 генах было выявлено 68 редких мутаций. Для одного из генов (*TMEM1232B*) показана высокая экспрессия в ИА, что указывает на его значимую роль в развитии заболевания [85].

В повторном европейско-японском исследовании проведен анализ 5891 образцов больных с ИА и 14 181 чел. в контроле. Всего проанализировано 832 000 SNPs [86]. Выявлено 3 новых локуса, показавших высокую достоверность ассоциации с ИА: 18q11.2 (rs11661542), 13q13.1 (rs9315204) и 10q24.32 (rs12413409). Подтверждена значимая ассоциация с ранее выявленными локусами и генами: *SOX17* (rs92986506), локус 8q11.23-q12.1, и *CDKN2A/B*, локус 9p21.3.

Одно из последних геномных исследований — работа японских авторов по изучению генома 42 человек из 12 семей, в каждой из которых было не менее трех человек с ИА, с последующей проверкой на 24 пробандах других семей с ИА и 426 больных со спорадическими аневризмами. В результате был выявлен ген-кандидат *ADAMTS15* ($P = 0,0001$), ассоциированный с ИА [87]. Подавление экспрессии гена и его гиперэкспрессия усиливали миграцию эндотелиальных клеток, что предполагает его антиангиогенную активность.

**Результаты наиболее крупных исследований,
в которых связь хромосомных локусов с ИА имеет высокую степень достоверности**

Локус	Популяция, характеристика выборки	Достоверность связи с ИА		Генетические маркеры	Потенциальные гены	Регистрация в OMIM	Кодируемый белок	Ссылка
		Величина LOD / NLP / OR	Величина p					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1p34.3-p36.13	Североамериканская семья: 22 чел. / 10 с ИА	LOD = 4,2	—	D1S199 — D1S496	Perlecan gene	ANIB3 OMIM 609122	Heparan sulfate proteoglycan	Nahed B.V. et al. (2005)
1p36.11-p36.13	Датская семья: 20 чел. / 7 с ИА	NPL = 3,2	$7,4 \times 10^{-4}$	D1S2826 — D1S234	Perlecan gene	ANIB3 OMIM 609122	Heparan sulfate proteoglycan	Ruigrok Y.M. et al. (2008)
2p13	Датская семья: 20 чел. / 7 с ИА	LOD = 3,6	—	D2S2206 — D2S2977				Roos Y.B. et al. (2004)
2q	Японские и европейские случаи с ИА, 2241 чел.	OR = 1,24	$4,4 \times 10^{-8}$	rs700651		ANIB9 OMIM 612586		Bilguvar K. et al. (2008)
4q32.3	Европеоидные не латиноамериканские семьи: 333 семьи, 705 чел. с ИА	LOD = 2,6	—	—				Foroud T. et al. (2009)
4	Европеоидные семьи: 192 семьи, 1155 чел. с ИА	LOD = 2,5, Курящие: LOD=3,5	3×10^{-2}	—				Foroud T. et al. (2008)
4q31.23	Японские и европейские случаи с ИА, 4891 чел.	OR = 1,22	$2,2 \times 10^{-8}$	rs6841581	EDNRA gene		EDNRA	Yasuno K. et al. (2011)
5p15.2-14.3	Французско-канадская семья: 12 чел. с ИА	LOD = 3,6	—	D5S2095 — D5S2031, D5S1954	CTNND2, TRIO	ANIB4 OMIM 610213		Verlaan D.J. et al. (2006)
5q22-31	Японские семьи: 104 пары сибсов	LOD = 2,2	$1,49 \times 10^{-3}$	D5S1983	LOX, FBN2, FGF1			Onda H. et al. (2001)
7q11.2	Японские семьи: 104 пары сибсов	LOD = 3,2	$4,6 \times 10^{-4}$	D7S2472	ELN, KREV	ELN — OMIM 130160		Onda H. et al. (2001)
7q11	Японские семьи: 104 пары сибсов	LOD = 2,3	0,001	D7S2421	ELN	Ген эластина (ELN) OMIM 130160		Farnham J.M. et al. (2004)
7q12	Японские случаи: 185 семейные, 219 спорадические	OR = 3,1	2×10^{-6}	rs8326	ELN	Ген эластина (ELN) OMIM 130161		Akagawa H. et al. (2006)
7	Датские и финские семьи: 1516 с ИА	—	$4,14 \times 10^{-8}$	rs10230207	Регион около HDAC9			Foroud T. et al. (2014)
7p14.1	Европеоидные не латиноамериканские семьи: 333 семьи, 705 чел. с ИА	LOD: курящие — 0,4 некурящие — 4,1	1×10^{-2}	rs441534				Foroud T. et al. (2009)
8q12.1	Европеоидные не латиноамериканские семьи: 388 чел. с ИА	—	$8,7 \times 10^{-5}$	rs1072737	SOX17			Foroud T. et al. (2012)
8q11.23-q12.1	Японские и европейские семьи: 5891 чел. с ИА	OR = 1,28	$1,3 \times 10^{-12}$	rs92986506	SOX17	ANIB10 OMIM 612587		Yasuno K. et al. (2010)
8q11	Европеоидные белые семьи: 406 чел. с ИА	OR = 1,86	$9,2 \times 10^{-5}$	rs10958409				Deka R. et al. (2010)

Таблица 1 (продолжение)

Лocus	Популяция, характеристика выборки	Достоверность связи с ИА		Генетические маркеры	Потенциальные гены	Регистрация в OMIM	Кодируемый белок	Ссылка
		Величина LOD / NLP / OR	Величина p					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
8q11.23-q12.1	Японские и европейские семьи: 2100 чел. с ИА	OR = 1,36	1,4 x 10 ⁻¹⁰	rs10958409 rs9298506	<i>SOX17</i>	ANIB10 OMIM 612587		Bilguvar K. et al. (2008)
8q11.23-q12.1	Корейские семьи: 600 чел. с ИА	LOD = 3,61	—	D8S552		ANIB11 OMIM 614252		Kim C.J. et al. (2011)
9p21.3	Японские и европейские семьи: 5891 чел. с ИА	OR = 1,32	1,5 x 10 ⁻²²	rs1333040	<i>CDKN2A/B</i>	ANIB6 OMIM 611893		Yasuno K. et al. (2010)
9p21		OR = 1,29	2,5 x 10 ⁻⁶	rs10757278-G		ANIB6 OMIM 611893		Helgadottir A. et al. (2008)
9p21.3	Европеоидные нелатиноамериканские семьи: 388 чел. с ИА	OR = 1,35	3,6 x 10 ⁻⁸	rs6475606	<i>ANRIL (CDKN2BAS)</i>			Foroud T. et al. (2012)
9p21.3	Японские семьи: 96 чел. с ИА	OR = 1,28	2 x 10 ⁻³	rs1333040-T	<i>CDKN2BAS</i>			Hashikata H. et al. (2010)
9p21	Японские и европейские семьи: 2100 чел. с ИА	OR = 1,29	1,4 x 10 ⁻¹⁰	rs1333040	<i>CDKN2A, CDKN2B, ANRIL (non-protein-coding transcript)</i>	ANIB6 OMIM 611892	Циклин-зависимые ингибиторы киназ p15INK4b и p16INK4a	Bilguvar K. et al. (2008)
9p21	Европеоидные белые семьи: 406 чел. с ИА	OR: rs1333040: некурящие — 1,24, курящие — 1,37 rs10757278: некурящие — 1,33, курящие — 1,40	—	rs1333040-T rs10757278-G	<i>ANRIL (CDKN2BAS)</i>			Deka R. et al. (2010)
9p22.3	Японская выборка: 1383 чел. с ИА	OR = 1,21	1,55 x 10 ⁻⁷	rs10757273	<i>CDKN2BAS</i>	ANIB6 OMIM 611893		Low S.K. et al. (2012)
10q24.3	Японские и европейские семьи: 5891 чел. с ИА	OR = 1,29	1,2 x 10 ⁻⁹	rs12413410	<i>CNNM2</i>			Yasuno K., et al. (2010)
11q24-25	2 североамериканские семьи	LOD = 4,3	—	rs618176 — rs1940033		ANIB7 OMIM 612162		Ozturk A.K. et al. (2006)
12p12.3	Европеоидные не латиноамериканские семьи: 333 семьи, 705 чел. с ИА	LOD = 3,1	—	—				Foroud T. et al. (2009)
12q22	Японские и европейские семьи: 5891 чел. с ИА	OR = 1,2	1,1 x 10 ⁻⁷	rs6538595				Yasuno K. et al. (2011)
13q13.1	Японские и европейские семьи: 5891 чел. с ИА	OR = 1,20	2,5 x 10 ⁻⁹	rs9315204	<i>STARD13-KL</i>			Yasuno K. et al. (2010)
14q23-31	Североамериканская семья	LOD = 3,0	—	rs2359991 — rs2373098		ANIB8 OMIM 612163		Ozturk A.K. et al. (2006)

Таблица 1 (окончание)

Лocus	Популяция, характеристика выборки	Достоверность связи с ИА		Генетические маркеры	Потенциальные гены	Регистрация в OMIM	Кодируемый белок	Ссылка
		Величина LOD / NLP / OR	Величина p					
1	2	3	4	5	6	7	8	9
14q23-31	Японские семьи: 104 пары сибсов	NPL = 2,3	—	D14S258 — D14S74	<i>LTBP2</i>			Onda H. et al. (2001)
14q23	Японская выборка: 237 чел. с ИА	—	17×10^{-5} (аллельный анализ)	rs767603		ANIB8 OMIM 612163		Mineharu Y. et al. (2008)
18q11.2	Японские и европейские семьи: 5891 чел. с ИА	OR = 1,22	$1,1 \times 10^{-12}$	rs11661542	<i>RBBP8</i>			Yasuno K. et al. (2010)
19q13	Японские семьи: 100 чел. с ИА	Max NPL = 2,2	—	D19S198 — D19S596	<i>APOE</i>			Yamada S. et al. (2004)
19q13.3	Японские семьи: 41 чел. с ИА	LOD = 4,1	—	D19S574				Mineharu Y. et al. (2007)
19q13.3	Финские семьи: 48 пар сибсов	LOD = 2,6	—	D19S245 — D19S246				Olson J.M. et al. (2002)
19q13.3	Финские семьи: 362 чел. с ИА	LOD = 3,2	—	D19S545 — D19S246		ANIB2 OMIM 608543		van der Voet M. et al. (2005)
Хр22	Японские семьи: 100 чел. с ИА	Maximum NPL [MNS] = 2,2	—	DXS987 — DXS7593	<i>ACE2</i>			Yamada S. et al. (2004)
Хр22.2-22.32	Датская семья: 20 чел. / 7 с ИА	NPL = 4,5	$2,8 \times 10^{-6}$	DXS6807 — DXS1224		ANIB5 OMIM 300870		Ruigrok Y.M. et al. (2008)
Хр22	Финские семьи: 48 пар сибсов	Max LOD [MLS] = 2,1	—	DXS987				Olson J.M. et al. (2002)
17cen	Японские семьи: 100 чел. с ИА	Max NPL [MNS] = 3,0	1×10^{-3}	D17S921 — D17S1800	<i>NOS2A</i> и <i>MFAP4</i>			Yamada S. et al. (2004)

В метаанализе роли полиморфизмов гена NO-синтазы (eNOS) (включено 9 работ из 139) показано, что доминантный аллель T786C имеет значимую связь с ИА, а для рецессивного аллеля T786C выявлен обратный эффект [88].

В 2014 г. опубликовано большое исследование, посвященное значению протеогликана Versican (VCAN), ассоциированного с упоминаемым во многих исследованиях лocusом 5q22-31, и его аллельных полиморфизмов в формировании ИА. Основанием для исследования послужили работы, показавшие, что VCAN играет существенную роль в поддержании нормального состояния экстрацеллюлярного матрикса. Исследование выполнено в группе 220 больных с ИА и 250 чел. в контроле из одного региона Индии. Проведены также сопоставления исследуемых полиморфизмов с их анализом в других исследованиях. В результате показано, что rs2211524, возможно, вовлеченный в механизмы сплайсинга, является важным предиктором формирования ИА во всех популяциях. Установлено также, что rs2287926 ассоциирован с ИА только в индийской популяции [89].

Наряду с исследованиями генетических изменений ведутся работы по изучению белков, экспрессируемых в стенках аневризм, что может помочь в исследовании сигнальных путей генов, значимых для формирования ИА [69, 90–92].

Заключение

Обоснованием для генетических исследований при ИА послужили:

- 1) отсутствие сколько-нибудь достоверных представлений об этиологии заболевания;
- 2) накопление сведений о существовании семейных, в том числе, наследственных, форм заболевания и о сопряженности этих форм с более высоким риском образования ИА и САК;
- 3) развитие и удешевление методов изучения генома и других методов молекулярной биологии с возможностью проводить полногеномные исследования и прицельные исследования лocusов-кандидатов и их сигнальных путей в больших по объему выборках.

Выполненные к настоящему времени генетические исследования выявили более 20 локусов, однонуклеотидных полиморфизмов и генов, достоверно ассоциированных с ИА. Для нескольких локусов и генов эта связь подтверждена различными независимыми исследованиями. Выявлена группа генов, участвующих в формировании семейных аневризм. Гены и локусы, ассоциация которых с ИА имеет высокий уровень достоверности, были внесены в OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), как определяющие фенотип (ANEURYSM INTRACRANIAL BERRY, ANIB) — всего внесено 11 локусов. Предположен преимущественно доминантный тип наследования ИА, но этот факт нуждается в дальнейшем анализе. Показана генетическая гетерогенность выявленных изменений в разных популяциях. Проведены сопоставления генетических изменений с особенностями клинических проявлений аневризм — так, например, показано, что в одной семье, а также у одной пары близнецов, частота одинаковой локализации аневризм выше [93, 94]. Большинство исследователей признается, что общий вклад выявленных генетических изменений в формирование аневризм в целом невелик [61, 95]. Несмотря на определенный прогресс в поиске генетических детерминант ИА, остается справедливым заключение, сделанное Ruigrok в 2008 г. — полученные данные пока не позволяют сделать какие-либо определенные выводы о генетических основах и механизмах формирования аневризм [95].

Ограничения генетических исследований ИА достаточно многообразны. К ним по-прежнему относятся различия в трактовке понятия «семейные аневризмы», часто обусловленные сложностью выполнения качественного генеалогического анализа и недостаточной полнотой ангиографического обследования членов семей. Это ведет к различиям изучаемых групп по предполагаемому типу наследования. Определенное значение имеет также длительность наблюдения за семьей и кратность ангиографических обследований, с учетом сроков формирования аневризм и образования аневризм *de novo*, увеличения их размеров, клинического течения. Так, больные с неразрывавшимися на момент исследования ИА могут затем перейти в другую группу; в связи с высокой частотой неблагоприятных исходов часть членов семьи может погибнуть до включения в исследование. Преодоление таких различий возможно при проведении исследований с четкими протоколами [18]. В то же время, жесткие условия включения в исследование при сравнительно небольшом количестве семейных случаев также могут внести определенные ограничения. Недостатком кооперативных исследований является включение различных популяционных групп, в которых частота однонуклеотидных полиморфизмов может варьировать [102]. Генетические детерминанты могут быть различны не только в популяциях, но и между семьями. Некоторые из генетических вариантов редки, что не исключает их высокой клини-

ческой значимости, но затрудняет обнаружение. Следует обратить внимание на чрезвычайно сложные методы, используемые на современном этапе молекулярной биологии, как в выполнении, так и в анализе и клинической интерпретации. Клиницист зачастую не может оценить приводимые сведения, и ему остается только полагаться на правильность выводов, предлагаемых исследователем.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях было установлено, что, помимо факторов, обусловленных генетически, разрыв аневризмы зависит от ряда других модифицируемых и немодифицируемых факторов. К ним относятся возраст более 50 лет, женский пол, курение, артериальная гипертония, изменения липидного профиля, повышенный уровень глюкозы крови [96]. Большинство из этих факторов имеют гораздо более широкое распространение, чем фактор семейного анамнеза ИА, однако, некоторые авторы считают, что значимость семейного фактора существенно выше [97]. В недавних работах показано, что действие такого фактора, как курение, возможно, также опосредовано генетическими механизмами.

Таким образом, по современным представлениям, ИА в целом относятся к мультифакториальным (полигенным) заболеваниям, то есть к патологии, которая формируется на основе генетической предрасположенности в условиях воздействия внешнего фактора или группы факторов. При этом степень наследственной предрасположенности зависит от количества полиморфизмов, имеющих у данного индивида, и степени их вовлеченности в процесс формирования аневризмы. Существуют группы больных с наследственной формой ИА, в которых риск формирования ИА существенно выше, чем в популяции в целом, а также группы с другой наследственной патологией, имеющей высокий риск формирования аневризм.

Эти представления имеют важное значение для клинической практики, так как позволяют определять степень риска по заболеванию и формировать группы, подлежащие скринингу [96]. В эти группы должны входить члены семей с установленной семейной формой ИА и с наследственными заболеваниями, ассоциированными с ИА. Эти индивиды, помимо более высокого риска образования ИА, имеют более высокий риск разрыва в молодом возрасте, более высокую вероятность множественных аневризм, менее благоприятный прогноз исхода кровоизлияния по сравнению со спорадическими случаями. Данные скрининга в таких группах показывают, что частота выявления ИА колеблется от 9,1 до 32% и зависит от количества учитываемых факторов [98—100].

В настоящее время представления о необходимости скрининговых обследований распространяются не только среди нейрохирургов и неврологов. Так, недавнее исследование показало, что около 30% нефрологов готовы направлять пациентов с АДПП на систематическое неинвазивное исследование церебральных сосудов [101].

Несмотря на сложность проблемы этиологии и патогенеза ИА, в последние десятилетия наметился определенный прогресс в их изучении. Необходимы дальнейшие исследования для формирования более четких представлений по вопросам генетической основы патологии и взаимодействия генетических факторов с другими модифицируемыми и немодифицируемыми факторами формирования ИА, а также проведение клинико-генетических сопоставлений. В частности, крайне важным представляется выявление генетических различий между разорвавшимися и неразорвавшимися аневризмами, что могло бы способствовать прогнозированию разрыва последних и дифференцированному подходу к хирургическому лечению ИА.

Список литературы

1. Лебедев В.В., Крылов В.В., Холодов С.А., Шелковский В.Н. Хирургия аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния. М.: Медицина. 2006; с. 256.
2. Крылов В.В., Ярцев В.В., Кондаков Е.Н., Пирская Т.Н. Проблемы организации хирургического лечения больных с цереброваскулярной патологией в Российской Федерации. Журн. Вопр. нейрохирургии. 2005. 2: с. 38-40.
3. Johnston, S.C., S. Selvin, and D.R. Gress, The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1998. 50(5): p. 1413-8.
4. Vlak, M.H., et al., Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 2011. 10(7): p. 626-36.
5. Mackey, J., et al., Unruptured intracranial aneurysms in the Familial Intracranial Aneurysm and International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms cohorts: differences in multiplicity and location. *J Neurosurg*, 2012. 117(1): p. 60-4.
6. de la Monte, S.M., et al., Risk factors for the development and rupture of intracranial berry aneurysms. *Am J Med*, 1985. 78(6 Pt 1): p. 957-64.
7. Медведев Ю.А., Забродская Ю.М. Новая концепция происхождения бифуркационных аневризм артерий основания головного мозга. Эскулап, 2000: с. 167.
8. Ostergaard, J.R. and H. Oxlund, Collagen type III deficiency in patients with rupture of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*, 1987. 67(5): p. 690-6.
9. O'Brien, J.G., Subarachnoid Haemorrhage in Identical Twins. *Br Med J*, 1942. 1(4245): p. 607-9.
10. Jokl, E. and J.B. Wolffe, Sudden nontraumatic death associated with physical exertion in identical twins. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)*, 1954. 3(2): p. 245-6.
11. Chambers, W.R., B.F. Harper, Jr., and J.R. Simpson, Familial incidence of congenital aneurysms of cerebral arteries: report of cases of ruptured aneurysms in father and son. *J Am Med Assoc*, 1954. 155(4): p. 358-9.
12. Ullrich, D.P., and Sugar, O., Familial cerebral aneurysms including one extracranial internal carotid aneurysm. *Neurology* 1960. 10: p. 288-294.
13. McKusick, V.A., Intracranial aneurysm. *J. chron. Dis.*, 1961. 14: p. 146.
14. Graf, C.J., Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1966. 25(3): p. 304-8.
15. Beumont, P.J.V., The familial occurrence of berry aneurysm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1968. 31: p. 399-402.
16. Edelson, L., L. Caplan, and A.E. Rosenbaum, Familial aneurysms and infundibular widening. *Neurology*, 1972. 22(10): p. 1056-60.
17. Kheireddin, A.S., et al., [Familial intracranial aneurysms]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*, 2005(4): p. 8-10; discussion 11.
18. Broderick, J.P., et al., The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. *BMC Med Genet*, 2005. 6: p. 17.
19. Nahed, B.V., et al., Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13. *Am J Hum Genet*, 2005. 76(1): p. 172-9.
20. Foroud, T., et al., Genome screen in familial intracranial aneurysm. *BMC Med Genet*, 2009. 10: p. 3.
21. Verlaan, D.J., et al., A new locus for autosomal dominant intracranial aneurysm, ANIB4, maps to chromosome 5p15.2-14.3. *J Med Genet*, 2006. 43(6): p. e31.
22. Ozturk, A.K., et al., Molecular genetic analysis of two large kindreds with intracranial aneurysms demonstrates linkage to 11q24-25 and 14q23-31. *Stroke*, 2006. 37(4): p. 1021-7.
23. Lozano, A.M. and R. Leblanc, Familial intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1987. 66(4): p. 522-8.
24. Schievink, W.I., et al., Familial aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a community-based study. *J Neurosurg*, 1995. 83(3): p. 426-9.
25. Schievink, W.I., Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 1997. 40(4): p. 651-62; discussion 662-3.
26. Iwamoto, H., et al., 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*, 1999. 30(7): p. 1390-5.
27. de Rooij, N.K., et al., Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. 78(12): p. 1365-72.
28. Kurki, M.I., et al., High risk population isolate reveals low frequency variants predisposing to intracranial aneurysms. *PLoS Genet*, 2014. 10(1): p. e1004134.
29. Group, T.M.R.A.i.R.o.P.w.S.H.S., Risks and Benefits of Screening for Intracranial Aneurysms in First-Degree Relatives of Patients with Sporadic Subarachnoid Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 1999. 341(18): p. 1344-1350.
30. Chalouhi, N., et al., The case for family screening for intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*, 2011. 31(6): p. E8.
31. Raaymakers, T.W., G.J. Rinkel, and L.M. Ramos, Initial and follow-up screening for aneurysms in families with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1998. 51(4): p. 1125-30.
32. Onda, H., et al., Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet*, 2001. 69(4): p. 804-19.
33. Ronkainen, A., J. Hernesniemi, and G. Tromp, Special features of familial intracranial aneurysms: report of 215 familial aneurysms. *Neurosurgery*, 1995. 37(1): p. 43-6; discussion 46-7.
34. Schievink, W.I., et al., On the inheritance of intracranial aneurysms. *Stroke*, 1994. 25(10): p. 2028-37.
35. Broderick, J.P., et al., Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*, 2009. 40(6): p. 1952-7.
36. Ellison D, L.S., Chimelli L et al., *Neuropathology: a reference text of CNS pathology*. 2013. 3rd. ed. Edinburgh: Mosby Elsevier.
37. Bromberg, J.E., et al., Familial subarachnoid hemorrhage: distinctive features and patterns of inheritance. *Ann Neurol*, 1995. 38(6): p. 929-34.

38. R. D., Zur Lehre von der Cystenniere, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Heredität. *Beitr. path. Anat.*, 1904. 35: p. 445-509.
39. Xu, H.W., et al., Screening for intracranial aneurysm in 355 patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Stroke*, 2011. 42(1): p. 204-6.
40. Chapman A.B., et al., Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 1992. 327(13): p. 916-920.
41. Graf, S., et al., Intracranial aneurysms and dolichoectasia in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2002. 17(5): p. 819-23.
42. Ruggieri, P.M., et al., Occult intracranial aneurysms in polycystic kidney disease: screening with MR angiography. *Radiology*, 1994. 191(1): p. 33-9.
43. Huston, J., 3rd, et al., Value of magnetic resonance angiography for the detection of intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 1993. 3(12): p. 1871-7.
44. Schievink, W.I., et al., Intracranial aneurysm surgery in Ehlers-Danlos syndrome Type IV. *Neurosurgery*, 2002. 51(3): p. 607-11; discussion 611-3.
45. Germain, D.P., Clinical and genetic features of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Vasc Surg*, 2002. 16(3): p. 391-7.
46. ter Berg, H.W., et al., Familial association of intracranial aneurysms and multiple congenital anomalies. *Arch Neurol*, 1986. 43(1): p. 30-3.
47. van den Berg, J.S., et al., Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum. *Cerebrovasc Dis*, 2000. 10(4): p. 315-9.
48. DeMeo, D.L. and E.K. Silverman, Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*, 2004. 59(3): p. 259-64.
49. Bober, M.B., et al., Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): expanding the vascular phenotype. *Am J Med Genet A*, 2010. 152A(4): p. 960-5.
50. Brancati, F., et al., Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) complicated by stroke: clinical report and review of cerebral vascular anomalies. *Am J Med Genet A*, 2005. 139(3): p. 212-5.
51. Hall, J.G., et al., Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): natural history and clinical findings. *Am J Med Genet A*, 2004. 130A(1): p. 55-72.
52. Curtis, S.L., et al., Results of screening for intracranial aneurysms in patients with coarctation of the aorta. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012. 33(6): p. 1182-6.
53. Cook, S.C., et al., Assessment of the cerebral circulation in adults with coarctation of the aorta. *Congenit Heart Dis*, 2013. 8(4): p. 289-95.
54. Лебедева Е.Р., Колотвинов В.С., Сакович В.П., Медведева С.Ю., Системная дисплазия соединительной ткани и клинические проявления интракраниальных аневризм Нейрохирургия: научно-практический журнал. — М.: Ассоциация нейрохирургов России, 2013. N 2: с. 42-48.
55. Higashida, R.T., et al., Cavernous carotid artery aneurysm associated with Marfan's syndrome: treatment by balloon embolization therapy. *Neurosurgery*, 1988. 22(2): p. 297-300.
56. Croisile, B., et al., [Aneurysm of the internal carotid artery and cervical mega-dolicho-arteries in Marfan syndrome]. *Neurochirurgie*, 1988. 34(5): p. 342-7.
57. Conway, J.E., G.M. Hutchins, and R.J. Tamargo, Marfan syndrome is not associated with intracranial aneurysms. *Stroke*, 1999. 30(8): p. 1632-6.
58. Roos, Y.B., et al., Genome-wide linkage in a large Dutch consanguineous family maps a locus for intracranial aneurysms to chromosome 2p13. *Stroke*, 2004. 35(10): p. 2276-81.
59. Verlaan, D.J., et al., A new locus for autosomal dominant intracranial aneurysm, ANIB4, maps to chromosome 5p15.2-14.3. *J Med Genet*, 2006. 43(6): p. e31.
60. Mineharu, Y., et al., Model-based linkage analyses confirm chromosome 19q13.3 as a susceptibility locus for intracranial aneurysm. *Stroke*, 2007. 38(4): p. 1174-8.
61. Olson, J.M., et al., Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet*, 2002. 3: p. 7.
62. Yamada, S., et al., Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation*, 2004. 110(24): p. 3727-33.
63. de Paepe, A., et al., Association of multiple intracranial aneurysms and collagen type III deficiency. *Clin Neurol Neurosurg*, 1988. 90(1): p. 53-6.
64. Pearson, T.A. and T.A. Manolio, How to interpret a genome-wide association study. *JAMA*, 2008. 299(11): p. 1335-44.
65. Фаворова О.О., Башинская В.В., Кулакова О.Г., Фаворов А.В., Бойко А.Н., Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полигенных заболеваний (на примере рассеянного склероза). *Молекулярная биология*, 2014. 48(4): с. 573-586.
66. Farnham, J.M., et al., Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet*, 2004. 114(3): p. 250-5.
67. Hofer, A., et al., Elastin polymorphism haplotype and intracranial aneurysms are not associated in Central Europe. *Stroke*, 2003. 34(5): p. 1207-11.
68. van der Voet, M., et al., Intracranial aneurysms in Finnish families: confirmation of linkage and refinement of the interval to chromosome 19q13.3. *Am J Hum Genet*, 2004. 74(3): p. 564-71.
69. van den Berg, J.S., et al., Type III collagen deficiency in saccular intracranial aneurysms. Defect in gene regulation? *Stroke*, 1999. 30(8): p. 1628-31.
70. Segev, A., N. Nili, and B.H. Strauss, The role of perlecan in arterial injury and angiogenesis. *Cardiovasc Res*, 2004. 63(4): p. 603-10.
71. Ruigrok, Y.M., et al., Genomewide linkage in a large Dutch family with intracranial aneurysms: replication of 2 loci for intracranial aneurysms to chromosome 1p36.11-p36.13 and Xp22.2-p22.32. *Stroke*, 2008. 39(4): p. 1096-102.
72. Medina, M., et al., Hemizygoty of delta-catenin (CTNND2) is associated with severe mental retardation in cri-du-chat syndrome. *Genomics*, 2000. 63(2): p. 157-64.
73. Hashikata, H., et al., Confirmation of an association of single-nucleotide polymorphism rs1333040 on 9p21 with familial and sporadic intracranial aneurysms in Japanese patients. *Stroke*, 2010. 41(6): p. 1138-44.
74. Foroud, T. et al., Genome screen to detect linkage to intracranial aneurysm susceptibility genes: the Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study. *Stroke*, 2008. 39(5): p. 1434-40.
75. Worrall, B.B., et al., Genome screen to detect linkage to common susceptibility genes for intracranial and aortic aneurysms. *Stroke*, 2009. 40(1): p. 71-6.
76. Helgadottir, A., et al., The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet*, 2008. 40(2): p. 217-24.
77. Bilguvar, K., et al., Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet*, 2008. 40(12): p. 1472-7.
78. Matsui, T., et al., Redundant roles of Sox17 and Sox18 in postnatal angiogenesis in mice. *J Cell Sci*, 2006. 119(Pt 17): p. 3513-26.

79. Lee, S., et al., Deficiency of endothelium-specific transcription factor Sox17 induces intracranial aneurysm. *Circulation*, 2015. 131(11): p. 995-1005.
80. Janzen, V., et al., Stem-cell ageing modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a. *Nature*, 2006. 443(7110): p. 421-6.
81. Yasuno, K., et al., Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. 108(49): p. 19707-12.
82. Deka, R., et al., The relationship between smoking and replicated sequence variants on chromosomes 8 and 9 with familial intracranial aneurysm. *Stroke*, 2010. 41(6): p. 1132-7.
83. Foroud, T., et al., Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies a new association on chromosome 7. *Stroke*, 2014. 45(11): p. 3194-9.
84. Matarin, M., et al., A genome-wide genotyping study in patients with ischaemic stroke: initial analysis and data release. *Lancet Neurol*, 2007. 6(5): p. 414-20.
85. Farlow, J.L., et al., Lessons Learned from Whole Exome Sequencing in Multiplex Families Affected by a Complex Genetic Disorder, Intracranial Aneurysm. *PLoS One*, 2015. 10(3).
86. Yasuno, K., et al., Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet*, 2010. 42(5): p. 420-5.
87. Yan, J., et al., Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke*, 2015. 46(3): p. 620-6.
88. Paschoal, E.H., et al., Relationship between endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and natural history of intracranial aneurysms: meta-analysis. *Neurosurg Rev*, 2016.
89. Sathyan, S., et al., Association of Versican (VCAN) gene polymorphisms rs251124 and rs2287926 (G428D), with intracranial aneurysm. *Meta Gene*, 2014. 2: p. 651-60.
90. Liu, D., et al., Genome-wide microRNA changes in human intracranial aneurysms. *BMC Neurol*, 2014. 14: p. 188.
91. Takenaka, K., et al., Polymorphism of the endoglin gene in patients with intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*, 1999. 90(5): p. 935-8.
92. Low, S.K., et al., Impact of LIMK1, MMP2 and TNF-alpha variations for intracranial aneurysm in Japanese population. *J Hum Genet*, 2011. 56(3): p. 211-6.
93. Mackey, J., et al., Familial intracranial aneurysms: is anatomic vulnerability heritable? *Stroke*, 2013. 44(1): p. 38-42.
94. Mackey, J., et al., Affected twins in the familial intracranial aneurysm study. *Cerebrovasc Dis*, 2015. 39(2): p. 82-6.
95. Ruigrok, Y.M., G.J. Rinkel, and C. Wijmenga, Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*, 2005. 4(3): p. 179-89.
96. Thompson, B.G., et al., Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2015. 46(8): p. 2368-400.
97. Ruigrok, Y.M., E. Buskens, and G.J. Rinkel, Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 2001. 32(5): p. 1173-5.
98. Ronkainen, A., et al., Familial intracranial aneurysms. *Lancet*, 1997. 349(9049): p. 380-4.
99. Brown, R.D., Jr., et al., Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg*, 2008. 108(6): p. 1132-8.
100. Crawley, F., A. Clifton, and M.M. Brown, Should we screen for familial intracranial aneurysm? *Stroke*, 1999. 30(2): p. 312-6.
101. Flahault, A., et al., Screening for Unruptured Intracranial Aneurysms in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: A Survey of 420 Nephrologists. *PLoS One*, 2016. 11(4): p. e0153176.
102. Feigin, V.L., et al., Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 2005. 36(12): p. 2773-80.
103. Akagawa H, et al., A haplotype spanning two genes, ELN and LIMK1, decreases their transcripts and confers susceptibility to intracranial aneurysms. *Hum Mol Genet* (2006) 15 (10): 1722-1734.

Genetic factors in development of intracranial arterial aneurysms

Belousova O.B., Gorozhanin V.A.

The Scientific Research Neurosurgery Institute named after the academician Nikolay Nilovich Burdenko

Background. Management of intracranial arterial aneurysms remains one of the most important problems of the vascular neurosurgery because of high morbidity and mortality rate. According to recent data, the prevalence of Intracranial Aneurysms (IA) is much higher, than was thought before. Etiology and pathogenesis of IA remains obscure. Such recognized factors as arterial hypertension, age and smoking cannot fully explain aneurysm formation and clinical course. Increasing evidence of familial aneurysms and high incidence of IA in such families and in patients with congenital connective tissue disease together with modern possibilities in genetic studies led to investigations of the genetic origin of IA. **The Aim of the study** was to summarize what is presently known about genetics of IA. **Results.** Analysis of the literature showed an increase in the number of publications and volumes of testing data in the study of genetic factors in the etiology of aneurysms. More than 20 loci and genes, associated with IA, are identified. Some of them are confirmed in independent investigations. Loci with a high degree of reliability are registered in OMIM. Genetic heterogeneity in different population groups is shown. Attempts are made to link identified genetic changes with the clinical course of IA. Further studies are needed to find IA susceptibility genes and their interaction with known risk factors, that will in future lead to new therapeutic opportunities.

Key Words: genes of intracranial aneurysms; familial aneurysms; genome-wide association studies.