

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

БИОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОФИЗИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ, РОСТА И РАЗРЫВА ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Саакян З.С.^{1,2},
Борисова Н.В.²,
Яхонтов И.С.¹,
Макиевский М.Ю.¹,
Степанов И.А.³

¹ ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2» (677005, г. Якутск, ул. Петра Алексеева, 83а, Россия)

² ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (677000, г. Якутск, ул. Белинского, 58, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Степанов Иван Андреевич,
e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

РЕЗЮМЕ

По данным различных исследователей, распространённость неразорвавшихся церебральных аневризм (ЦА) в общей популяции варьирует от 2 до 5%. В подавляющем большинстве случаев ЦА не имеют клинико-неврологических проявлений и обнаруживаются случайно при выполнении плановых нейровизуализационных исследований. ЦА может явиться причиной внутричерепного кровоизлияния. Как правило, кровоизлияния такого типа встречаются у пациентов в возрасте 40–60 лет. Установлено, что около 10–15% пациентов умирают от аневризматического кровоизлияния до оказания им специализированной медицинской помощи. Повторное аневризматическое внутричерепное кровоизлияние выступает основной причиной высокой летальности и инвалидизации указанной группы пациентов. Проведённый поиск литературных источников в научных базах данных PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary продемонстрировал наличие многочисленных исследований, посвящённых изучению молекулярной биологии и биофизических механизмов формирования, роста и разрыва ЦА. Объединение результатов указанных исследований и явилось побудительным моментом к написанию данного литературного обзора. В работе детально отражена роль воспаления и молекулярно-генетических факторов в росте и разрыве ЦА, представлены биофизические факторы разрыва ЦА. Особое значение авторами уделено форме, размерам и коэффициенту ЦА как важнейшим геометрическим факторам риска формирования и разрыва ЦА. В настоящем обзоре представлены современные данные о математическом моделировании различных типов ЦА с оценкой степени риска разрыва последних, что нашло своё применение в широкой клинической практике. Также авторами предпринята попытка описания гемодинамических особенностей в различных типах ЦА. В свою очередь тип кровотока в полости ЦА во многом зависит от размера, формы последней и геометрии несущей артерии, на чём основано предоперационное планирование и выбор тактики хирургического лечения пациентов с неразорвавшимися ЦА.

Ключевые слова: церебральные аневризмы, формирование, рост, разрыв, воспаление, биология, биофизика, математическая модель

Статья поступила: 21.08.2022

Статья принята: 10.04.2023

Статья опубликована: 05.05.2023

Для цитирования: Саакян З.С., Борисова Н.В., Яхонтов И.С., Макиевский М.Ю., Степанов И.А. Биологические и биофизические механизмы формирования, роста и разрыва церебральных аневризм. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 138-149. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.13

BIOLOGICAL AND PHYSICAL MECHANISMS OF CEREBRAL ANEURYSMS FORMATION, GROWTH AND RUPTURE

Saakyan Z.S.^{1,2},
Borisova N.V.²,
Yakhontov I.S.¹,
Makievskiy M.Y.¹,
Stepanov I.A.³

¹ Republican Hospital No 2
(Petra Alekseeva str. 83A, Yakutsk 677005,
Russian Federation)

² North-Eastern Federal University
named after M.K. Ammosov
(Belinskogo str. 58, Yakutsk 677000,
Russian Federation)

³ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:

Ivan A. Stepanov,

e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com

ABSTRACT

According to various researchers, the prevalence of unruptured cerebral aneurysms (CAs) in the general population varies from 2 to 5 %. In the vast majority of cases, CAs do not have clinical and neurological manifestations and are discovered incidentally during routine neuroimaging studies. CAs can cause intracranial hemorrhage. As a rule, hemorrhages of this type occur in patients aged 40–60 years. It has been established that about 10–15 % of patients die from an aneurysmal hemorrhage before they receive specialized medical care. Recurrent aneurysmal intracranial hemorrhage is the main cause of high mortality and disability in this group of patients. The search for literature sources in the scientific databases PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary demonstrated the existence of numerous studies devoted to the study of molecular biology and biophysical mechanisms of formation, growth and rupture of CAs. Combining the results of these studies was the motivation for writing this literature review. The paper reflects in detail the role of inflammation and molecular genetic factors in the growth and rupture of the CAs, and presents the biophysical factors of the rupture of the CAs. The authors pay special attention to the shape, size and coefficient of the CAs as the most important geometric risk factors for the formation and rupture of the CAs. This review presents current data on mathematical modeling of various types of CAs with an assessment of the risk of rupture of the latter, which has found its application in wide clinical practice. The authors also attempted to describe the hemodynamic features in various types of CAs. In turn, the type of blood flow in the CAs cavity largely depends on the size and shape of the latter and the geometry of the carrier artery, which is the basis for preoperative planning and the choice of tactics for surgical treatment of patients with unruptured CAs.

Key words: cerebral aneurysms, formation, growth, rupture, inflammation, biology, biophysics, mathematical model

Received: 21.08.2022

Accepted: 10.04.2023

Published: 05.05.2023

For citation: Saakyan Z.S., Borisova N.V., Yakhontov I.S., Makievskiy M.Y., Stepanov I.A. Biological and physical mechanisms of cerebral aneurysms formation, growth and rupture. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(2): 138-149. doi: 10.29413/ABS.2023-8.2.13

ВВЕДЕНИЕ

По данным аутопсий, распространённость церебральных аневризм (ЦА) составляет 1–5 % от всех умерших [1]. Морфологически ЦА характеризуются фрагментацией внутренней эластической мембраны с повреждением эндотелиальной выстилки сосуда, что в итоге приводит к изменению всех слоёв стенки сосуда в виде формирования, собственно, аневризматического выпячивания, которое можно рассматривать как патологическое образование и одновременно компенсаторный механизм снижения локальной гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку [2, 3]. В подавляющем большинстве случаев ЦА не имеют клинико-неврологических проявлений и обнаруживаются случайно при выполнении плановых нейровизуализационных исследований. Однако ЦА может явиться причиной внутричерепного кровоизлияния. Как правило, кровоизлияния такого типа встречаются у пациентов в возрасте 40–60 лет [4]. Доказано, что частота разрыва ЦА возрастает с 3 на 100 тыс. населения среди группы населения до 30 лет до 30 на 100 тыс. населения у лиц старше 60 лет [5]. Также установлено, что около 10–15 % пациентов умирают от аневризматического кровоизлияния до оказания им специализированной медицинской помощи. Летальность в течение первых 3 недель после разрыва ЦА составляет 20–30 %, в течение 30 суток достигает значения 46 %, при этом глубокой инвалидизации подвергаются более 30 % населения [6, 7]. Важно подчеркнуть, что повторное аневризматическое внутричерепное кровоизлияние выступает основной причиной высокой летальности и инвалидизации указанной группы пациентов [7, 8].

Проведённый поиск литературных источников в научных базах данных PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary продемонстрировал наличие многочисленных исследований, посвящённых изучению молекулярной биологии и биофизических механизмов формирования, роста и разрыва ЦА. Бесспорно, знание указанных механизмов позволит уже в ближайшем будущем оптимизировать существующие и разработать новые методы лечения пациентов с ЦА.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных литературных данных, посвящённых изучению биологических и биофизических механизмов формирования, роста и разрыва церебральных аневризм.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ ЦА

Роль воспаления

Некоторые исследования показали, что процесс воспаления в толще сосудистой стенки играет важнейшую роль в формировании и росте ЦА [9]. Так, в работе N. Chalouhi и соавт. [10] отмечено, что постоянное вы-

раженное гемодинамическое воздействие на стенку сосуда приводит к активации воспалительного процесса в толще последней с участием матриксных металлопротеиназ (Matrix Metalloproteinases, MMPs), гладких миоцитов, макрофагов и развитию оксидативного стресса. Дисфункция эндотелия, являющаяся следствием воздействия ряда модифицируемых и немодифицируемых факторов риска (курение, артериальная гипертензия, локальное нарушение кровотока в сосудах головного мозга, генетические факторы), представляет собой начальный этап формирования ЦА. Оксидативный стресс инициирует процесс разрушения сосудистой стенки за счёт накопления свободных радикалов и деструкции структурных элементов эндотелиальной выстилки [10, 11].

Следующим этапом разрушения стенки сосуда выступает активация воспалительного процесса с вовлечением макрофагов, тучных клеток, Т-лимфоцитов и ряда провоспалительных медиаторов и цитокинов [12]. В свою очередь длительно протекающий процесс воспаления приводит к изменению фенотипа гладких миоцитов и ремоделированию сосудистой стенки в сторону синтеза компонентов внеклеточного матрикса в средней оболочке сосуда [13]. Изменение фенотипа гладких миоцитов способствует деградации внутренней эластической мембраны, нарушению синтеза коллагена и дисрегуляции синтеза компонентов внеклеточного вещества [13]. Ремоделирование сосудистой стенки напрямую зависит от степени продукции оксида азота (NO) [13, 14]. Общеизвестно, что NO является важнейшим ангиопротектором. В этом качестве он выступает лишь при условии его синтеза в адекватных количествах. Неадекватное содержание NO в эндотелии сосуда может детерминировать развитие эндотелиальной дисфункции и ряда патологических состояний [14]. Так, гиперпродукция NO может быть следствием чрезмерной активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS, endothelial NO synthase). Образующийся при этом NO, взаимодействуя с супероксидным анион-радикалом, может превращаться в весьма токсичные вещества (пероксинитрит, нитротирозин), обладающие рядом патогенных эффектов на стенку сосуда (увеличивают окисление белков и липидов, инактивируют ферменты, в том числе и митохондриальные, повышают проницаемость цитоплазматических мембран, повреждают нуклеиновые кислоты и активируют процесс апоптоза). Нарушение биодоступности NO, по современным представлениям, выступает основной причиной эндотелиальной дисфункции в условиях действия факторов риска (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, метаболический синдром) [15].

Заключительным этапом формирования ЦА является апоптоз гладких миоцитов, что приводит к истончению средней оболочки сосуда и повышению риска его разрыва [16]. В дополнение ко всему, макрофаги, привлечённые провоспалительными медиаторами и цитокинами в толщу стенки сосуда, начинают продуцировать большое количество MMPs, которые расщепляют коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса [17]. Всё это неминуемо приводит к дополнительному

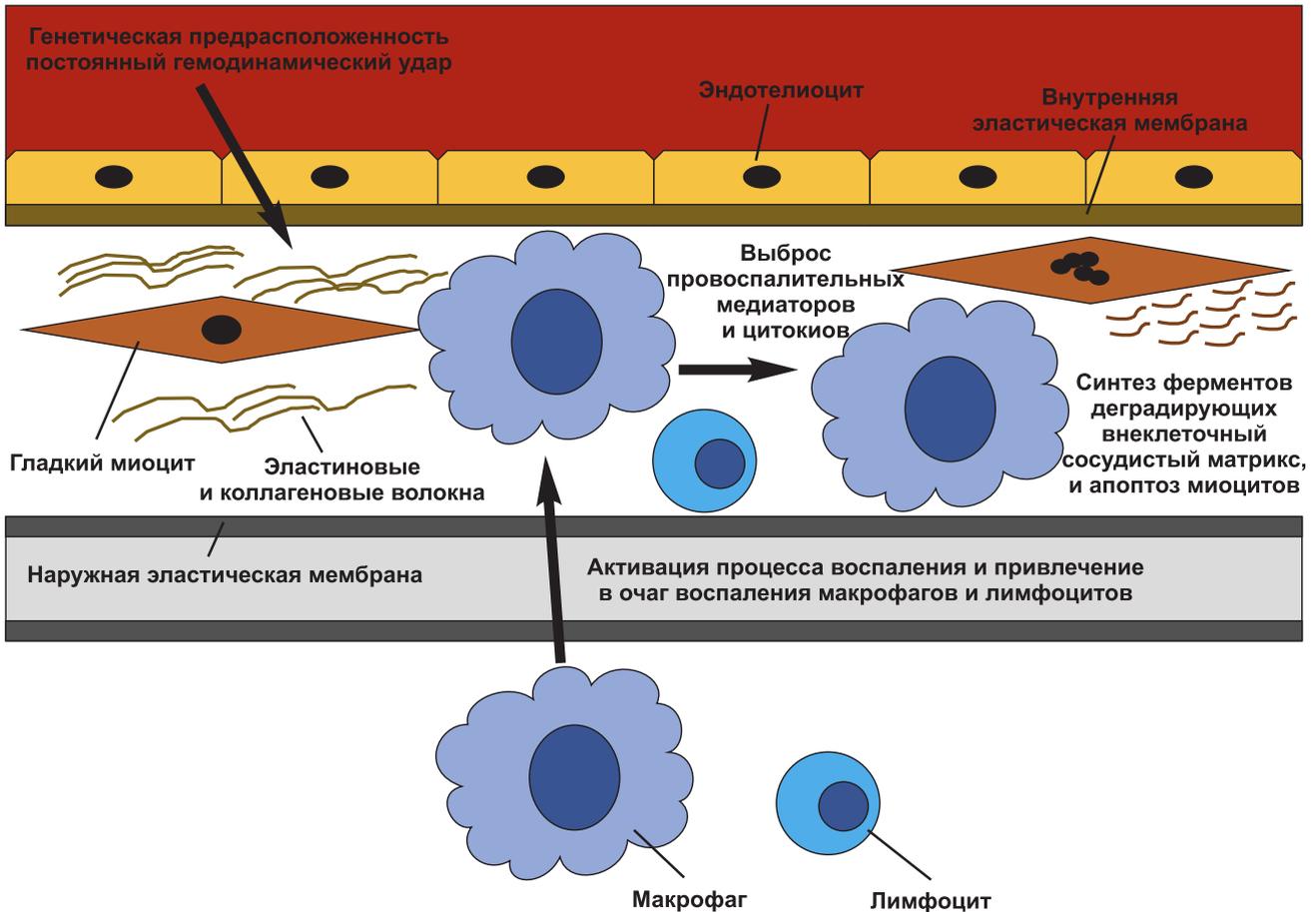


РИС. 1.
Схематическое изображение роли воспалительного процесса в росте и разрыве ЦА

FIG. 1.
Schematic representation of the role of the inflammatory process in CAs growth and rupture

истончению стенки сосуда, потенциально формированию ЦА с последующим её разрывом и развитием интракраниального кровоизлияния. Схематическое изображение роли воспалительного фактора в росте и разрыве ЦА представлено на рисунке 1.

Роль генетических факторов

Генетическая предрасположенность к формированию ЦА хорошо изучена. Доказана ассоциация ЦА с различными наследственными нозологическими формами, идентифицированы гены, ответственные за синтез структурных компонентов стенки сосудов, а также подвергнуты подробному анализу мутации в последних у пациентов с ЦА [18]. В некоторых семьях при отсутствии признаков каких-либо системных патологических состояний отмечается высокая частота встречаемости ЦА [18, 19]. Так, наличие локусов хромосом 1p34.3-p36.14, 19q13.3, Хр22 и 7q11 статистически значимо ассоциировано с семейными ЦА [20]. Локус 7q11 в своём составе содержит ген COL1A2, продуктом которого является коллаген 1-го типа, а также смежный с указанным ген, ответственный за синтез эластина. В свою очередь, коллаген 1-го типа и эластин представляют собой структурную основу сосудистой стенки [21]. В систематическом обзоре С.В. Theodotou и соавт. [22] показано, что локусы хромо-

сом 9p21/CDKN2 ответственны за процесс ремоделирования стенки сосуда и статистически значимо связаны с разрывом ЦА. В работе К. Bilguvar и соавт. [23], включающей более 2000 пациентов с ЦА и 8000 респондентов контрольной группы, продемонстрировано, что наличие однонуклеотидных полиморфизмов в локусах хромосом 2q33.1, 8q11.23 и 9p21.3 статистически значимо ассоциировано со случаями спорадических и семейных ЦА. Другими потенциальными генетическими мишенями для изучения, связанными с формированием и ростом ЦА, выступают гены MMPs, ангиотензинпревращающего фермента, фосфолипазы С, eNOS и другие [23]. При этом авторы указанных исследований не исключают роль внешних факторов в формировании и разрыве ЦА.

Международное исследование по изучению неразорвавшихся ЦА (ISUIA, International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) анализировало неразорвавшиеся ЦА с учётом демографических данных пациентов и локализации множественных ЦА. Выявлено, что чаще множественные ЦА локализованы в области средней мозговой артерии (28,6 %) и задних соединительных артерий (13,7 %) [24]. Риск развития ЦА статистически значимо выше в семьях с ЦА в анамнезе, особенно в Японии и Финляндии. В мире около 3 % населения страдают ЦА, однако заболеваемость аневризмами в Финляндии в 2 раза боль-

ше. Среди населения Финляндии идентифицировали три новых локуса на хромосомах 18q11.2 и 10q24.32, связанных с ЦА. Три локуса были связаны с ЦА (2q23.3; 5q31.3; 6q24.2) и один – с количеством ЦА (7p22.1). Локус 7p22.1 чаще встречался в Финляндии (4,6 %), чем в Нидерландах (0,3 %). Пять локусов объясняют 2,1 % наследственных ЦА в Финляндии [25]. Упомянутый ранее ген *COL1A2* был связан с наличием аневризм у пациентов из Японии, Китая и Южной Кореи. Тем не менее, это полностью не объясняет формирования большинства ЦА [25].

На сегодняшний день известен целый ряд наследственных заболеваний, связанных с формированием, ро-

стом и разрывом ЦА. К таким нозологическим формам относятся синдромы Элерса – Данлоса (типы I и IV), болезнь Фабри, болезнь Ослера – Рандю – Вебера, болезнь Помпе и аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек [1, 25]. Наследственные заболевания, ассоциированные с ЦА, представлены в таблице 1. Так, при аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек имеет место мутация генов *PKD1* и *PKD2* [1, 25]. Частота встречаемости ЦА у пациентов с аутосомно-доминантной поликистозной болезнью почек составляет 10–13 %, и не менее 25 % из указанного числа имеют положительный семейный анамнез ЦА с/без развития внутричерепного кровоизлияния [25].

ТАБЛИЦА 1
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,
АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ
АНЕВРИЗМАМИ [1]

TABLE 1
HEREDITARY DISEASES ASSOCIATED WITH CEREBRAL
ANEURYSMS [1]

Заболевание	Тип наследования	Локус хромосомы	Ген
Алкаптонурия	Аутосомно-рецессивный	3q2	<i>AKU</i>
Аневризма грудной аорты	–	9q, 3p8, 1p	–
Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек	Аутосомно-доминантный	16p13.3 4q21	<i>PKD1</i> <i>PKD2</i>
Ахондроплазия	Аутосомно-доминантный	4p16.3	<i>FGFR3</i>
Болезнь Ослера – Рандю – Вебера	Аутосомно-доминантный	9q34.1 12q	<i>HHT1</i> <i>HHT2</i>
Болезнь Помпе	Аутосомно-рецессивный	17q23	<i>GAA</i>
Болезнь Фабри	Аутосомно-рецессивный, сцепленный с X-хромосомой	Xq22.1	<i>GLA</i>
Незавершённый остеогенез (тип I)	Аутосомно-доминантный	17q22.1 7q22.1	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>
Нейрофиброматоз I	Аутосомно-доминантный	17q11.2	<i>NF1</i>
Синдром Вермера	Аутосомно-доминантный	11q13	<i>MEN1</i>
Синдром Кана	Аутосомно-рецессивный	9	<i>0</i>
Синдром Кохена	Аутосомно-рецессивный	8q21	<i>CHSI</i>
Синдром Марфана	Аутосомно-доминантный	15q21.1	<i>FBNI</i>
Синдром Нунана	Аутосомно-доминантный	12q22	<i>9</i>
Синдром Рембауда	Аутосомно-рецессивный	9	<i>9</i>
Синдром Уильямса – Баурена	–	7q11	–
Синдром Элерса – Данлоса (тип I)	Аутосомно-доминантный	9q	<i>COL5A1</i>
Синдром Элерса – Данлоса (тип IV)	Аутосомно-доминантный	2q31	<i>COL3A1</i>
Туберозный склероз	Аутосомно-доминантный	9q34.1 16q13.3	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>
Хронические обструктивные заболевания лёгких	–	19p13.3 14q32	–
Эластическая псевдоксантома	Аутосомно-доминантный Аутосомно-рецессивный	9	<i>9</i>

Перспективным направлением в изучении патофизиологии формирования и роста ЦА выступает анализ значимости биохимических маркеров распада белков соединительной ткани. На сегодняшний день основными маркерами нарушения строения соединительной ткани выступают некоторые аминокислоты и их различные формы (оксипролин, гидроксипролин), а также гликозаминогликаны [26–29]. Так, в исследовании М.А. Нохсоровой и соавт. [26] показано, что параметры содержания ряда аминокислот и их различных форм могут выступать маркерами ранней диагностики дисплазии соединительной ткани. Аналогичные результаты получены в работе Т.А. Сираевой и соавт. [27] в отношении пациентов детского возраста с гломерулонефритом. В наблюдениях L. Wang и соавт. [28] и Y. Guo и соавт. [29] продемонстрирована зависимость уровня содержания некоторых аминокислот в плазме крови и моче у пациентов с диссекцией аорты и аневризмой аорты. В. Sokół и соавт. [30] указывают на статистически значимую зависимость уровня содержания определённых аминокислот в ликворе и риском разрыва ЦА.

БИОФИЗИКА ЦА

Геометрические факторы

Размер ЦА

Максимальный размер ЦА принято считать основным фактором риска разрыва последних. По мнению J. Beck и соавт. [31] и M. Korja и соавт. [32], в 70–80 % случаев максимальный диаметр неразорвавшихся аневризм составляет 10 мм, в меньшей степени встречаются большие (от 16 до 25 мм) и гигантские (более 25 мм) ЦА. В клинико-экспериментальном наблюдении J. Suzuki и H. Ohara [33] показано, что стенка ЦА, размер которой составляет не более 3 мм, образована эндотелиальной выстилкой и фиброзной тканью, а при размере ЦА 4 мм и более в стенке последней появляется большое количество грубых коллагеновых волокон. Такие морфологические изменения сосудистой стенки значительно снижают её упруго-эластические свойства с образованием участков истончения [33]. Указанные морфологические изменения в стенке ЦА уменьшают степень её резистентности к гемодинамическим нагрузкам. С другой стороны, некоторые авторы утверждают, что разница между диаметрами разорвавшихся и неразорвавшихся ЦА составляет не более 1,5 мм и не имеет статистически значимого влияния на риск разрыва ЦА [34].

Детально изучить зависимость разрыва ЦА больших размеров без учёта прочих факторов представляется предельно сложной проблемой ввиду того, что анализ влияния гемодинамических факторов риска даёт неоднозначные, а в ряде случаев и противоречивые результаты. По данным P.B. Sanham и G.G. Ferguson [35], наибольшей степенью риска разрыва обладают ЦА размерами от 5 до 9 мм. Однако известно, что скорость кровотока в ЦА является обратно пропорциональной величиной квадрату диаметра её купола, то есть с увеличением значения размера ЦА скорость кровотока в полости по-

следней будет снижаться. В свою очередь, снижение скорости кровотока будет приводить к снижению гемодинамической нагрузки на сосудистую стенку. Аналогичные данные получены в работе S. Tateshima и соавт. [36].

Форма ЦА

Многочисленными исследованиями доказано, что форма ЦА в большей степени влияет на риск разрыва ЦА, в отличие от её размера. Доказано, что овальные, продолговатые или дольчатые ЦА имеют высокую степень риска разрыва [36]. По данным S. Tateshima и соавт. [36], в области купола ЦА отмечается наибольшее напряжение пристеночного сдвига. Распространённость разорвавшихся многокамерных ЦА статистически значимо выше в 2–7 раз [37]. Немаловажным фактором риска разрыва ЦА выступает неровность контуров последней по данным дигитальной субтракционной ангиографии, что подтверждает истончение стенки ЦА, нарушение её упруго-эластических свойств и присутствие тромботических масс [38]. С. Sadasivan и соавт. [39] в своём клиническом наблюдении отметили, что ЦА указанного типа статистически значимо ассоциированы с быстрым ростом и высокой степенью риска разрыва.

Толщина стенки ЦА составляет в среднем 16–400 мкм [40]. Известно, что стенка ЦА обладает менее выраженными эластическими свойствами в отличие от артериальной стенки. При этом растяжимость стенки ЦА в различных её участках отличается [40]. В исследовании J.G. Isaksen и соавт. [41] наглядно показано, что в гемодинамическую систолу максимальная степень растяжения стенки ЦА происходит в области её *locus minoris resistentia* – стенки купола. Лобулярное строение стенки ЦА подтверждает неоднородность эластичности её различных участков и соответственно более низкой резистентности к гемодинамическим ударам в сравнении с ЦА правильной сферической формы [42].

Коэффициент ЦА

Коэффициентом ЦА принято называть отношение высоты купола ЦА к ширине её шейки. Сравнение значений коэффициентов разорвавшихся и неразорвавшихся ЦА свидетельствует о статистически значимом преобладании данного параметра в группе разорвавшихся ЦА – 2,4 против 1,6 соответственно [43]. В клинической серии H. Ujii и соавт. [44], включающей 129 респондентов с разорвавшимися ЦА и 72 респондента с неразорвавшимися ЦА, показано, что значение коэффициента разорвавшихся ЦА превышает значение 1,6. В свою очередь коэффициент неразорвавшихся ЦА не превышает 1,6 [44]. Авторы данного исследования заключают, что при значении коэффициента менее 1,4 можно с уверенностью говорить о низкой степени риска разрыва ЦА, при коэффициенте более 3 риск разрыва ЦА значительно возрастает [44].

Коэффициент отношения высоты купола ЦА к диаметру несущей артерии

Коэффициент отношения высоты купола ЦА к диаметру несущей артерии как фактор риска её разрыва впервые предложен M. Tremmel и соавт. [45]. Авторами статистически значимо установлено, что в 77 % случаев разорвавшихся ЦА коэффициент отношения высоты

купола ЦА с диаметру несущей артерии превышал 2,05, в отличие от неразорвавшихся ЦА – менее 2,05 [45]. Также авторами наглядно показано, что ЦА высотой 5 мм, расположенная на передней соединительной артерии диаметром 2 мм, имеет коэффициент 2,5, что свидетельствует об очень высоком риске её разрыва, в то время как ЦА схожего размера, но расположенная на внутренней сонной артерии диаметром 4 мм, имеет коэффициент 1,25 и значительно меньший риск разрыва (примерно в 10 раз) [45]. В проспективном клиническом исследовании М. Rahman и соавт. [46] отмечено, что коэффициент отношения высоты купола ЦА к диаметру несущей артерии является статистически значимым фактором риска разрыва ЦА (ОШ = 2,12; 95% ДИ: 1,09–4,13).

Математические модели ЦА

В настоящее время имеет место целый ряд работ, посвящённых построению и изучению прогностической ценности математических моделей роста и риска разрыва ЦА. Так, в работе А.Л. Рогозина [47] представлена и подробно изучена прогностическая ценность математической модели риска разрыва ЦА внутренней сонной артерии. Авторами разработана следующая формула:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где P – вероятность разрыва ЦА, $z = b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n + a$, X – значения независимых переменных, b – коэффициенты регрессии, a – константа, e – основание натурального логарифма. Более расширенную математическую модель с применением нескольких параметров разработали и детально изучили Н. Meng и соавт. [48]. Исследователи представили итоговую формулу в виде:

$$\eta(\lambda, \mu) = \frac{\mu(1 + \sqrt{1 - \mu^2})}{4} \times \frac{(1 + \lambda^2)}{\lambda},$$

где μ – коэффициент отношения шейки ЦА к радиусу материнской артерии, λ – коэффициент ЦА, η – значение стрессового фактора ЦА, представляющее собой функцию коэффициента отношения шейки ЦА к радиусу материнской артерии и коэффициента ЦА. В отличие от предыдущих математических моделей, R. Verguer и соавт. [49] представили тригонометрическую модель формирования ЦА, где особое внимание уделено углу между дочерними артериальными ветвями, образующими бифуркационную ЦА:

$$\cos \theta = \sqrt{\frac{1}{2\beta}},$$

где β – отношение площади ЦА в области её шейки к диаметру материнской артерии, θ – угол между дочерними артериальными ветвями, образующими бифуркационную ЦА.

Безусловно, представленные математические модели не могут полностью охарактеризовать все процессы, протекающие в полости ЦА, и статистически значимо оценить риск её разрыва. Тем не менее, некоторые нейрохирургические клиники мира активно используют математические модели в качестве обоснования вы-

бора тактики хирургического лечения пациентов с ЦА в конкретной клинической ситуации.

Гемодинамика ЦА

Принято классифицировать кровотоки в полости ЦА на простые стабильные и сложные нестабильные, или турбулентные [1]. Простой стабильный кровоток в полости ЦА имеет однонаправленное постоянное движение в течение одного кардиального цикла и редко может иметь одно завихрение с постоянной или изменяющейся локализацией. Турбулентный поток имеет нестабильный характер и разнонаправленное движение с множеством завихрений различных локализаций в полости ЦА [1, 3].

Тип кровотока в полости ЦА во многом зависит от размера, формы ЦА и геометрии несущей артерии [1, 16]. В ряде случаев поток крови, направленный в полость ЦА, обладает высокой скоростью, малой шириной и оказывает выраженное гемодинамическое воздействие на определённые области стенки ЦА. В других случаях кровяной поток более широкий и медленный, и оказывает меньший гемодинамический удар на стенку ЦА [1, 16].

Особого внимания заслуживают гемодинамические особенности в бифуркационных ЦА. Так, скорость потока крови в ЦА с узкой шейкой значительно ниже, чем в материнской артерии. В ЦА с широкой шейкой скорость кровотока выше, чем в ЦА с узкой шейкой. В ЦА с широкой шейкой обмен крови с полостью несущего артериального ствола происходит в большем объёме, чем в ЦА с узкой шейкой [1, 50]. При этом риск тромбообразования в ЦА с узкой шейкой намного выше [50].

ЦА, которые расположены на асимметричных бифуркациях артерий, имеют индивидуальные гемодинамические характеристики. Та часть шейки ЦА, которая является смежной с большей по диаметру дочерней артерией, подвержена наибольшему давлению кровотока, а часть шейки, относящаяся к меньшему по размеру дочернему артериальному стволу, испытывает большую степень растяжения под действием пульсирующего потока крови [51]. Объём крови в меньшую по размеру дочернюю артериальную ветвь полностью поступает из полости ЦА, а большая по размеру дочерняя ветвь заполняется из материнской артерии [51].

Что же касается гемодинамических особенностей латеральных ЦА, то в данном случае заполнение полости ЦА кровью осуществляется в дистальной части шейки ЦА, в полости ЦА происходит процесс постоянной смены направления потока крови, а выход крови верифицируется в проксимальной части шейки ЦА [52]. Гемодинамическое давление на дистальную часть шейки ЦА больше, чем на проксимальную и на купол ЦА [53, 54]. По мнению С.М. Strother и соавт. [55], рост ЦА латерального типа происходит по направлению тока крови за счёт растяжения стенки ЦА в области дистального участка шейки последней.

В сообщении Д.Д. Долотовой и соавт. [56] показано, что наличие сосуда, отходящего от шейки или купола ЦА, обуславливает отнесение их к группе «сложных» не только из-за трудностей выполнения хирургического

вмешательства, но и в силу того, что наличие дополнительной сосудистой ветви и её выключение из кровотока могут оказывать значительное влияние на изменение параметров локальной гемодинамики. Характер этих изменений может определяться такими факторами, как диаметр отходящего от ЦА сосуда и расположение ЦА относительно несущего сосуда [56]. Авторами исследования также отмечено, что в значительно меньшей степени подвержены изменениям гемодинамические показатели бифуркационных ЦА: виртуальное «удаление» сосуда оказывало незначительное влияние на стенку шейки и купола ЦА, находящегося на пути потока из несущего сосуда. В латеральных ЦА поведение профиля скоростей и пристеночного напряжения сдвига отличалось большим разнообразием, для объяснения которого необходимо учитывать всю совокупность местных и системных факторов [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день накоплено большое количество знаний о биологических и биофизических механизмах формирования, роста и разрыва ЦА. Роль процесса воспаления, молекулярно-генетических и гемодинамических факторов подтверждены многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями. Анализ факторов риска роста и последующего разрыва ЦА позволяет прогнозировать течение данного заболевания, выбирать оптимальные методы хирургического лечения данной группы пациентов или проводить мониторинг больных с неразрывавшимися ЦА. Безусловно, дальнейшее изучение обозначенных механизмов роста и разрыва ЦА позволит глубоко изучить особенности данной нозологической формы с позиций как фундаментальной, так и прикладной науки. В свою очередь, такого рода мультидисциплинарный подход открывает новые возможности в разработке и внедрении в широкую клиническую практику новейших методов диагностики и хирургического лечения пациентов с ЦА уже в ближайшем будущем.

Финансирование

Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В. (ред.). *Хирургия аневризм головного мозга*; в 3 т. М.; 2011; 1.
2. Крылов В.В., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Хейреддин А.С., Белоусова О.Б., Полунина Н.А. Клинические рекомендации по лечению неразрывавшихся бессимптомных аневризм головного мозга. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2016; 80(5): 124-135. doi: 10.17116/neiro2016805124-135
3. Nasr DM, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18(9): 86. doi: 10.1007/s11886-016-0763-4
4. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013; 44(12): 3613-3622. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390
5. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006; 355(9): 928-939. doi: 10.1056/NEJMra052760
6. Frösen J, Cebal J, Robertson AM, Aoki T. Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus*. 2019; 47(1): E21. doi: 10.3171/2019.5.FOCUS19234
7. Kuroda H, Mochizuki T, Shimizu S, Kumabe T. Rupture of thrombosed cerebral aneurysm during antithrombotic therapy for ischemic stroke: Case report and literature review. *World Neurosurg*. 2019; 126: 468-471. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.238
8. Prasad GL, Menon GR. Intraoperative temporal horn ventriculostomy for brain relaxation during aneurysm surgeries in pterional approaches. *World Neurosurg*. 2021; 145: e127-e130. doi: 10.1016/j.wneu.2020.09.144
9. Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, Dumont AS, Kung DK, Magnotta VA, et al. Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: Preliminary results. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(1): e000019. doi: 10.1161/JAHA.112.000019
10. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. Biology of intracranial aneurysms: Role of inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32(9): 1659-1676. doi: 10.1038/jcbfm.2012.84
11. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD Jr, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke*. 2011; 42(11): 3156-3162. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.619411
12. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke*. 2013; 44(12): 3613-3622. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390
13. Nakajima N, Nagahiro S, Sano T, Satomi J, Satoh K. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in human cerebral aneurysmal walls. *Acta Neuropathol*. 2000; 100(5): 475-480. doi: 10.1007/s004010000220
14. Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. TNF- α induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells: Implications for cerebral aneurysm pathology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013; 33(10): 1564-1573. doi: 10.1038/jcbfm.2013.109
15. Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger HJ, et al. Cerebral aneurysms: formation, progression, and developmental chronology. *Transl Stroke Res*. 2014; 5(2): 167-173. doi: 10.1007/s12975-013-0294-x
16. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, Peterson EC, Sioka C, Rangel-Castilla L, et al. Aneurysm formation, growth, and rupture: The biology and physics of cerebral aneurysms. *World Neurosurg*. 2019; 130: 277-284. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.093
17. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Egashira K, Hashimoto N. Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. *Stroke*. 2009; 40(3): 942-951. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532556
18. Levitt MR, Mandrycky C, Abel A, Kelly CM, Levy S, Chivukula VK, et al. Genetic correlates of wall shear stress in a patient-

specific 3D-printed cerebral aneurysm model. *J Neurointerv Surg.* 2019; 11(10): 999-1003. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014669

19. Tromp G, Weinsheimer S, Ronkainen A, Kuivaniemi H. Molecular basis and genetic predisposition to intracranial aneurysm. *Ann Med.* 2014; 46(8): 597-606. doi: 10.3109/07853890.2014.949299

20. Samuel N, Radovanovic I. Genetic basis of intracranial aneurysm formation and rupture: Clinical implications in the postgenomic era. *Neurosurg Focus.* 2019; 47(1): E10. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19204

21. Nowicki KW, Hosaka K, Walch FJ, Scott EW, Hoh BL. M1 macrophages are required for murine cerebral aneurysm formation. *J Neurointerv Surg.* 2018; 10(1): 93-97. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012911

22. Theodotou CB, Snelling BM, Sur S, Haussen DC, Peterson EC, Elhannady MS. Genetic associations of intracranial aneurysm formation and sub-arachnoid hemorrhage. *Asian J Neurosurg.* 2017; 12(3): 374-381. doi: 10.4103/1793-5482.180972

23. 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(12): 1472-1477. doi: 10.1038/ng.240

24. Connolly ES Jr. International study of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2014; 121(5): 1022-1023. doi: 10.3171/2013.10.JNS131485

25. Рожченко Л.В., Бобинев В.В., Горощенко С.А., Петров А.Е., Самочерных К.А. Клеточные, генетические и эпигенетические механизмы роста церебральных аневризм. *Современные проблемы науки и образования.* 2021; 2: 186. doi: 10.17513/spno.30560

26. Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров. *Вестник новых медицинских технологий.* 2019; 4: 138-143. doi: 10.24411/2075-4094-2019-16435

27. Сираева Т.А., Кальметьева Л.Р., Камилев Ф.Х., Еникеева З.М. Клинико-лабораторные маркеры обмена соединительной ткани при гломерулонефрите у детей. *Нефрология.* 2014; 18(3): 70-76.

28. Wang L, Liu S, Yang W, Yu H, Zhang L, Ma P, et al. Plasma amino acid profile in patients with aortic dissection. *Sci Rep.* 2017; 7: 40146. doi: 10.1038/srep40146

29. Guo Y, Wan S, Han M, Zhao Y, Li C, Cai G, et al. Plasma metabolomics analysis identifies abnormal energy, lipid, and amino acid metabolism in abdominal aortic aneurysms. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e926766. doi: 10.12659/MSM.926766

30. Sokół B, Urbaniak B, Wąsik N, Plewa S, Klupczyńska A, Jankowski R, et al. Amino acids in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: An observational study. *Front Neurol.* 2017; 8: 438. doi: 10.3389/fneur.2017.00438

31. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol.* 2006; 65(1): 18-27. doi: 10.1016/j.surneu.2005.05.019

32. Korja M, Kivisaari R, Rezai Jahromi B, Lehto H. Size and location of ruptured intracranial aneurysms: Consecutive series of 1993 hospital-admitted patients. *J Neurosurg.* 2017; 127(4): 748-753. doi: 10.3171/2016.9.JNS161085

33. Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair, and growth. *J Neurosurg.* 1978; 48(4): 505-514. doi: 10.3171/jns.1978.48.4.0505

34. Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, Shiokawa Y, Nagata K, Kamiyama H, et al. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: Insight on the mechanism of growth. *Stroke.* 2000; 31(4): 896-900. doi: 10.1161/01.str.31.4.896

35. Canham PB, Ferguson GG. A mathematical model for the mechanics of saccular aneurysms. *Neurosurgery.* 1985; 17(2): 291-295. doi: 10.1227/00006123-198508000-00007

36. Tateshima S, Tanishita K, Hakata Y, Tanoue SY, Viñuela F. Alteration of intraaneurysmal hemodynamics by placement of a self-expandable stent. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2009; 111(1): 22-27. doi: 10.3171/2009.2.JNS081324

37. San Millán Ruíz D, Yilmaz H, Dehdashti AR, Alimenti A, de Tribolet N, Rüfenacht DA. The perianeurysmal environment: Influence on saccular aneurysm shape and rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(3): 504-512.

38. Hademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, Sayre JW. Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology.* 1998; 40(11): 755-760. doi: 10.1007/s002340050679

39. Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB. Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology. *Ann Biomed Eng.* 2013; 41(7): 1347-1365. doi: 10.1007/s10439-013-0800-z

40. Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg.* 2005; 102(2): 355-362. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0355

41. Isaksen JG, Bazilevs Y, Kvamsdal T, Zhang Y, Kaspersen JH, Waterloo K, et al. Determination of wall tension in cerebral artery aneurysms by numerical simulation. *Stroke.* 2008; 39(12): 3172-3178. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.503698

42. Huang ZQ, Meng ZH, Hou ZJ, Huang SQ, Chen JN, Yu H, et al. Geometric parameter analysis of ruptured and unruptured aneurysms in patients with symmetric bilateral intracranial aneurysms: A multicenter CT angiography study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37(8): 1413-1417. doi: 10.3174/ajnr.A4764

43. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery.* 2004; 54(6): 1343-1348. doi: 10.1227/01.neu.0000124482.03676.8b

44. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery.* 2001; 48(3): 495-503. doi: 10.1097/00006123-200103000-00007

45. Tremmel M, Dhar S, Levy EI, Mocco J, Meng H. Influence of intracranial aneurysm-to-parent vessel size ratio on hemodynamics and implication for rupture: Results from a virtual experimental study. *Neurosurgery.* 2009; 64(4): 622-631. doi: 10.1227/01.NEU.0000341529.11231.69

46. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: A prospective study. *Stroke.* 2010; 41(5): 916-920. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574244

47. Рогозин А.Л. Математическая модель прогноза риска разрыва аневризм внутренней сонной артерии. *Врач-аспирант.* 2015; 69(2.2): 248-254.

48. Meng H, Feng Y, Woodward SH, Bendok BR, Hanel RA, Guterman LR, et al. Mathematical model of the rupture mechanism of intracranial saccular aneurysms through daughter aneurysm formation and growth. *Neurol Res.* 2005; 27(5): 459-465. doi: 10.1179/016164105X25171

49. Berguer R, Bull JL, Khanafar K. Refinements in mathematical models to predict aneurysm growth and rupture. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1085: 110-116. doi: 10.1196/annals.1383.033

50. Signorelli F, Sela S, Gesualdo L, Chevrel S, Tollet F, Pailler-Mattei C, et al. Hemodynamic stress, inflammation, and intracranial aneurysm development and rupture: A systematic review. *World Neurosurg.* 2018; 115: 234-244. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.143

51. Jiang P, Liu Q, Wu J, Chen X, Li M, Li Z, et al. Hemodynamic characteristics associated with thinner regions of intracranial aneurysm wall. *J Clin Neurosci.* 2019; 67: 185-190. doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.024

52. Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(11): 1435-1438. doi: 10.1016/j.jocn.2011.05.001

53. Tanaka K, Takao H, Suzuki T, Fujimura S, Uchiyama Y, Otani K, et al. Relationship between hemodynamic parameters and cerebral aneurysm initiation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018; 2018: 1347-1350. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512466

54. Nair P, Chong BW, Indahlastari A, Lindsay J, DeJeu D, Parthasarathy V, et al. Hemodynamic characterization of geometric cerebral aneurysm templates. *J Biomech.* 2016; 49(11): 2118-2126. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.034

55. Strother CM, Graves VB, Rappe A. Aneurysm hemodynamics: an experimental study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992; 13(4): 1089-1095.

56. Долотова Д.Д., Благосклонова Е.Р., Григорьева Е.В., Архипов И.В., Полунина Н.А., Гаврилов А.В., и др. Исследование локальной гемодинамики в сложных аневризмах: влияние сосуда, отходящего от купола или шейки. *Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко».* 2020; 84(3): 28-34. doi: 10.17116/neiro20208403128

REFERENCES

1. Krylov VV. *Surgery for cerebral aneurysms.* Moscow; 2011; 1. (In Russ.).

2. Krylov VV, Eliava ShSh, Yakovlev SB, Kheireddin AS, Belousova OB, Polunina NA. Clinical guidelines for treatment of unruptured asymptomatic brain aneurysms. *Zhurnal Voprosy neurokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2016; 80(5): 124-135. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro2016805124-135

3. Nasr DM, Brown RD Jr. Management of unruptured intracranial aneurysms. *Curr Cardiol Rep.* 2016; 18(9): 86. doi: 10.1007/s11886-016-0763-4

4. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke.* 2013; 44(12): 3613-3622. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390

5. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med.* 2006; 355(9): 928-939. doi: 10.1056/NEJMra052760

6. Frösen J, Cebal J, Robertson AM, Aoki T. Flow-induced, inflammation-mediated arterial wall remodeling in the formation and progression of intracranial aneurysms. *Neurosurg Focus.* 2019; 47(1): E21. doi: 10.3171/2019.5.FOCUS19234

7. Kuroda H, Mochizuki T, Shimizu S, Kumabe T. Rupture of thrombosed cerebral aneurysm during antithrombotic therapy for ischemic stroke: Case report and literature review. *World Neurosurg.* 2019; 126: 468-471. doi: 10.1016/j.wneu.2019.02.238

8. Prasad GL, Menon GR. Intraoperative temporal horn ventriculostomy for brain relaxation during aneurysm surgeries in pterional approaches. *World Neurosurg.* 2021; 145: e127-e130. doi: 10.1016/j.wneu.2020.09.144

9. Hasan DM, Chalouhi N, Jabbour P, Dumont AS, Kung DK, Magnotta VA, et al. Evidence that acetylsalicylic acid attenuates inflammation in the walls of human cerebral aneurysms: Preliminary results. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(1): e000019. doi: 10.1161/JAHA.112.000019

10. Chalouhi N, Ali MS, Jabbour PM, Tjounmakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. Biology of intracranial aneurysms: Role of inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012; 32(9): 1659-1676. doi: 10.1038/jcbfm.2012.84

11. Hasan DM, Mahaney KB, Brown RD Jr, Meissner I, Piepgras DG, Huston J, et al. Aspirin as a promising agent for decreasing incidence of cerebral aneurysm rupture. *Stroke.* 2011; 42(11): 3156-3162. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.619411

12. Chalouhi N, Hoh BL, Hasan D. Review of cerebral aneurysm formation, growth, and rupture. *Stroke.* 2013; 44(12): 3613-3622. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.002390

13. Nakajima N, Nagahiro S, Sano T, Satomi J, Satoh K. Phenotypic modulation of smooth muscle cells in human cerebral aneurysmal walls. *Acta Neuropathol.* 2000; 100(5): 475-480. doi: 10.1007/s004010000220

14. Ali MS, Starke RM, Jabbour PM, Tjounmakaris SI, Gonzalez LF, Rosenwasser RH, et al. TNF- α induces phenotypic modulation in cerebral vascular smooth muscle cells: Implications for cerebral aneurysm pathology. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33(10): 1564-1573. doi: 10.1038/jcbfm.2013.109

15. Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, Bruckner P, Torner JC, Steiger HJ, et al. Cerebral aneurysms: formation, progression, and developmental chronology. *Transl Stroke Res.* 2014; 5(2): 167-173. doi: 10.1007/s12975-013-0294-x

16. Texakalidis P, Sweid A, Mouchtouris N, Peterson EC, Sioka C, Rangel-Castilla L, et al. Aneurysm formation, growth, and rupture: The biology and physics of cerebral aneurysms. *World Neurosurg.* 2019; 130: 277-284. doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.093

17. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Egashira K, Hashimoto N. Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. *Stroke.* 2009; 40(3): 942-951. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532556

18. Levitt MR, Mandrycky C, Abel A, Kelly CM, Levy S, Chivukula VK, et al. Genetic correlates of wall shear stress in a patient-specific 3D-printed cerebral aneurysm model. *J Neurointerv Surg.* 2019; 11(10): 999-1003. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014669

19. Tromp G, Weinsheimer S, Ronkainen A, Kuivaniemi H. Molecular basis and genetic predisposition to intracranial aneurysm. *Ann Med.* 2014; 46(8): 597-606. doi: 10.3109/07853890.2014.949299

20. Samuel N, Radovanovic I. Genetic basis of intracranial aneurysm formation and rupture: Clinical implications in the postgenomic era. *Neurosurg Focus.* 2019; 47(1): E10. doi: 10.3171/2019.4.FOCUS19204

21. Nowicki KW, Hosaka K, Walch FJ, Scott EW, Hoh BL. M1 macrophages are required for murine cerebral aneurysm formation. *J Neurointerv Surg.* 2018; 10(1): 93-97. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012911

22. Theodotou CB, Snelling BM, Sur S, Haussen DC, Peterson EC, Elhamady MS. Genetic associations of intracranial aneu-

- rism formation and sub-arachnoid hemorrhage. *Asian J Neurosurg.* 2017; 12(3): 374-381. doi: 10.4103/1793-5482.180972
23. 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(12): 1472-1477. doi: 10.1038/ng.240
24. Connolly ES Jr. International study of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 2014; 121(5): 1022-1023. doi: 10.3171/2013.10.JNS131485
25. Rozhchenko LV, Bobinov VV, Goroshchenko SA, Petrov AE, Samochernykh KA. Cellular, genetic and epigenetic mechanisms of growth of cerebral aneurysms. *Modern Problems of Science and Education.* 2021; 2: 186. (In Russ.). doi: 10.17513/spno.30560
26. Nokhsorova MA, Borisova NV, Ammosova AM. The possibility of diagnosing undifferentiated connective tissue dysplasia using biological markers. *Journal of New Medical Technologies.* 2019; 4: 138-143. (In Russ.). doi: 10.24411/2075-4094-2019-16435
27. Siraeva TA, Kalmetyeva LR, Kamilov FK, Enikeeva ZM. Clinical and laboratory markers of connective tissue metabolism in glomerulonephritis in children. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2014; 18(3): 70-76. (In Russ.).
28. Wang L, Liu S, Yang W, Yu H, Zhang L, Ma P, et al. Plasma amino acid profile in patients with aortic dissection. *Sci Rep.* 2017; 7: 40146. doi: 10.1038/srep40146
29. Guo Y, Wan S, Han M, Zhao Y, Li C, Cai G, et al. Plasma metabolomics analysis identifies abnormal energy, lipid, and amino acid metabolism in abdominal aortic aneurysms. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e926766. doi: 10.12659/MSM.926766
30. Sokół B, Urbaniak B, Wąsik N, Plewa S, Klupczyńska A, Jankowski R, et al. Amino acids in cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: An observational study. *Front Neurol.* 2017; 8: 438. doi: 10.3389/fneur.2017.00438
31. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol.* 2006; 65(1): 18-27. doi: 10.1016/j.surneu.2005.05.019
32. Korja M, Kivisaari R, Rezaei Jahromi B, Lehto H. Size and location of ruptured intracranial aneurysms: Consecutive series of 1993 hospital-admitted patients. *J Neurosurg.* 2017; 127(4): 748-753. doi: 10.3171/2016.9.JNS161085
33. Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological study of cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair, and growth. *J Neurosurg.* 1978; 48(4): 505-514. doi: 10.3171/jns.1978.48.4.0505
34. Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, Shiokawa Y, Nagata K, Kamiyama H, et al. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: Insight on the mechanism of growth. *Stroke.* 2000; 31(4): 896-900. doi: 10.1161/01.str.31.4.896
35. Canham PB, Ferguson GG. A mathematical model for the mechanics of saccular aneurysms. *Neurosurgery.* 1985; 17(2): 291-295. doi: 10.1227/00006123-198508000-00007
36. Tateshima S, Tanishita K, Hakata Y, Tanoue SY, Viñuela F. Alteration of intraaneurysmal hemodynamics by placement of a self-expandable stent. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2009; 111(1): 22-27. doi: 10.3171/2009.2.JNS081324
37. San Millán Ruíz D, Yilmaz H, Dehdashti AR, Alimenti A, de Tribolet N, Rüfenacht DA. The perianeurysmal environment: Influence on saccular aneurysm shape and rupture. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27(3): 504-512.
38. Hademenos GJ, Massoud TF, Turjman F, Sayre JW. Anatomical and morphological factors correlating with rupture of intracranial aneurysms in patients referred for endovascular treatment. *Neuroradiology.* 1998; 40(11): 755-760. doi: 10.1007/s002340050679
39. Sadasivan C, Fiorella DJ, Woo HH, Lieber BB. Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology. *Ann Biomed Eng.* 2013; 41(7): 1347-1365. doi: 10.1007/s10439-013-0800-z
40. Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE. Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg.* 2005; 102(2): 355-362. doi: 10.3171/jns.2005.102.2.0355
41. Isaksen JG, Bazilevs Y, Kvamsdal T, Zhang Y, Kaspersen JH, Waterloo K, et al. Determination of wall tension in cerebral artery aneurysms by numerical simulation. *Stroke.* 2008; 39(12): 3172-3178. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.503698
42. Huang ZQ, Meng ZH, Hou ZJ, Huang SQ, Chen JN, Yu H, et al. Geometric parameter analysis of ruptured and unruptured aneurysms in patients with symmetric bilateral intracranial aneurysms: A multicenter CT angiography study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37(8): 1413-1417. doi: 10.3174/ajnr.A4764
43. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor of intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery.* 2004; 54(6): 1343-1348. doi: 10.1227/01.neu.0000124482.03676.8b
44. Ujiie H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T. Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery.* 2001; 48(3): 495-503. doi: 10.1097/00006123-200103000-00007
45. Tremmel M, Dhar S, Levy EI, Mocco J, Meng H. Influence of intracranial aneurysm-to-parent vessel size ratio on hemodynamics and implication for rupture: Results from a virtual experimental study. *Neurosurgery.* 2009; 64(4): 622-631. doi: 10.1227/01.NEU.0000341529.11231.69
46. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: A prospective study. *Stroke.* 2010; 41(5): 916-920. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574244
47. Rogozin AL. Mathematical model for predicting the risk of rupture of aneurysms of the internal carotid artery. *Postgraduate Doctor.* 2015; 69(2.2): 248-254. (In Russ.).
48. Meng H, Feng Y, Woodward SH, Bendok BR, Hanel RA, Guterman LR, et al. Mathematical model of the rupture mechanism of intracranial saccular aneurysms through daughter aneurysm formation and growth. *Neurol Res.* 2005; 27(5): 459-465. doi: 10.1179/016164105X25171
49. Berguer R, Bull JL, Khanafer K. Refinements in mathematical models to predict aneurysm growth and rupture. *Ann NY Acad Sci.* 2006; 1085: 110-116. doi: 10.1196/annals.1383.033
50. Signorelli F, Sela S, Gesualdo L, Chevrel S, Tollet F, Pailler-Mattei C, et al. Hemodynamic stress, inflammation, and intracranial aneurysm development and rupture: A systematic review. *World Neurosurg.* 2018; 115: 234-244. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.143
51. Jiang P, Liu Q, Wu J, Chen X, Li M, Li Z, et al. Hemodynamic characteristics associated with thinner regions of intracranial aneurysm wall. *J Clin Neurosci.* 2019; 67: 185-190. doi: 10.1016/j.jocn.2019.06.024
52. Penn DL, Komotar RJ, Sander Connolly E. Hemodynamic mechanisms underlying cerebral aneurysm pathogenesis. *J Clin Neurosci.* 2011; 18(11): 1435-1438. doi: 10.1016/j.jocn.2011.05.001

53. Tanaka K, Takao H, Suzuki T, Fujimura S, Uchiyama Y, Otani K, et al. Relationship between hemodynamic parameters and cerebral aneurysm initiation. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018; 2018: 1347-1350. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512466

54. Nair P, Chong BW, Indahlastari A, Lindsay J, DeJeu D, Parthasarathy V, et al. Hemodynamic characterization of geometric cerebral aneurysm templates. *J Biomech.* 2016; 49(11): 2118-2126. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.11.034

55. Strother CM, Graves VB, Rappe A. Aneurysm hemodynamics: an experimental study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992; 13(4): 1089-1095.

56. Dolotova DD, Blagosklonova ER, Grigorieva EV, Arkhipov IV, Polunina NA, Gavrilov AV, et al. Analysis of local hemodynamics in complex aneurysms: an effect of the vessel arising from the dome or the neck. *Zhurnal Voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko.* 2020; 84(3): 28-34. (In Russ.). doi: 10.17116/neiro20208403128

Сведения об авторах

Саакян Зораб Симонович – врач-нейрохирург отделения нейрохирургии, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2»; аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», e-mail: doctor-zorab87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7871-1206>

Борисова Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», e-mail: nv.borisova@s-vfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0789-5391>

Яхонтов Игорь Спартакович – врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2», e-mail: rbcomp@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4977-8123>

Макиевский Максим Юрьевич – врач-нейрохирург, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии, ГБУ РС(Я) «Республиканская больница № 2», e-mail: rbcomp@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2176-0271>

Степанов Иван Андреевич – ассистент кафедры общей хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Information about the authors

Zorab S. Saakyan – Neurosurgeon, Republican Hospital No 2; Research Officer at the Department of Normal and Pathological Physiology, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: doctor-zorab87@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7871-1206>

Natalya V. Borisova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, e-mail: nv.borisova@s-vfu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0789-5391>

Igor S. Yakhontov – Neurosurgeon, Head of the Neurosurgery Department, Republican Hospital No 2, e-mail: rbcomp@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4977-8123>

Maksim Y. Makievskiy – Neurosurgeon, Neurosurgeon at the Neurosurgery Department, Republican Hospital No 2, e-mail: rbcomp@gov14.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2176-0271>

Ivan A. Stepanov – Teaching Assistant at the Department of General Surgery, Irkutsk State Medical University, e-mail: stepanovivanneuro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9039-9147>

Вклад авторов

Саакян З.С. – разработка дизайна исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Яхонтов И.С. – поиск литературных источников, написание текста.

Макиевский М.Ю. – поиск литературных источников, написание текста.

Борисова Н.В. – научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Степанов И.А. – обзор литературы, поиск литературных источников, написание текста.