

Получена: 10 марта 2022 / Принята: 02 июля 2022 / Опубликовано online: 30 июня 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.3.017

УДК 616.831-005

АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ KRAS У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ АРТЕРИОВЕНОЗНЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Елена В. Жолдыбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9677-008X>

Кымбат Е. Мухтарова¹, Куат Т. Касымбек¹,

Чингиз С. Нуриманов², Марат А. Кульмирзаев²

¹ Национальный центр биотехнологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Национальный центр нейрохирургии,
г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Артериовенозные мальформации головного мозга (АВМ) состоят из аномальных клубков расширенной сосудистой структуры, которые соединяют артерии и вены непосредственно без промежуточных капиллярных слоев. Большинство АВМ головного мозга предположительно спорадические; однако встречаются редкие семейные случаи. АВМ головного мозга представляют высокий риск внутричерепных кровоизлияний, которые являются существенными причинами заболеваемости и смертности от АВМ, особенно у детей и молодых людей. Патогенез спорадической формы АВМ до сегодняшнего времени остается малоизученным.

Цель исследования. Детекция Kirsten rat sarcoma (KRAS) мутаций в тканях АВМ головного мозга, используя капельный цифровой ПЦР.

Материалы и методы. Геномную ДНК из образцов ткани выделяли, используя коммерческий набор DNeasy Blood & Tissue Kit, Qiagen согласно инструкции производителя. Концентрацию ДНК измеряли на флуориметре Qubit2. Детекцию мутаций KRAS проводили, используя коммерческий набор PrimePCR™ ddPCR™ Mutation Detection Assay Kit, Bio-Rad на приборе QX200 Droplet Digital PCR System, Bio-Rad. Для интерпретации результатов использовали программное обеспечение QuantaSoft™ Analysis Software (Bio-Rad).

Результаты. Был проведен скрининг мутаций гена KRAS в тканях от пациентов с АВМ головного мозга (n=8) методом капельной цифровой ПЦР. В одном из восьми исследуемых образцов (12.5%) была обнаружена активирующая мутация в гене KRAS.

Выводы: Наличие мутации поддерживает возможность причинной роли соматических мутаций с образованием АВМ головного мозга.

Ключевые слова: артериовенозные мальформации, ген, спорадические мутации, KRAS, droplet digital PCR, MAPK-ERK сигнальный путь.

Abstract

ANALYSIS OF SOMATIC KRAS MUTATIONS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS OF THE BRAIN

Elena V. Zholdybayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-9677-008X>

Kymbat E. Mukhtarova¹, Kuat T. Kassymbek¹,

Chingis S. Nurimanov², Marat A. Kulmirzayev²

¹ National Biotechnology Center of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

² National Center for Neurosurgery,
Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Cerebral arteriovenous malformations (AVMs) consist of abnormal tangles of dilated vascular structure that connect arteries and veins directly without intermediate capillary layers. Most cerebral AVMs are presumably sporadic; however, rare familial cases occur. Brain AVMs pose a high risk of intracranial hemorrhages, which are significant causes of morbidity and mortality from AVMs, especially in children and young adults. The pathogenesis of the sporadic form of AVM remains poorly understood to this day.

Objective: Detection of Kirsten rat sarcoma (KRAS) mutations in brain AVM tissues using digital PCR.

Materials and methods: Genomic DNA was isolated from tissue samples using a commercial DNeasy Blood & Tissue Kit, Qiagen according to the manufacturer's instructions. The DNA concentration was measured on a Qubit2 fluorimeter. KRAS mutation detection was performed using a commercial PrimePCR™ ddPCR™ Mutation Detection Assay Kit, Bio-Rad on a QX200 Droplet Digital PCR System, Bio-Rad. QuantaSoft™ Analysis Software (Bio-Rad) was used to interpret the results.

Results: KRAS gene mutations were screened in tissues from patients with cerebral AVMs (n=8) by digital droplet PCR. An activating mutation in the KRAS gene was detected in one of the eight samples examined (12.5%).

Conclusion: The presence of the mutation supports the possibility of a causal role of somatic mutations with the formation of AVMs of the brain.

Keywords: arteriovenous malformations, gene, sporadic mutations, KRAS, digital droplet PCR, MAPK-ERK signaling pathway.

Түйіндеме

МИДЫҢ АРТЕРИОВЕНОЗДЫҚ МАЛЬФОРМАЦИЯСЫ ДИАГНОЗЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДЕ KRAS СОМАТИКАЛЫҚ МУТАЦИЯЛАРЫН ТАЛДАУ

Елена В. Жолдыбаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-9677-008X>

Кымбат Е. Мухтарова¹, Куат Т. Касымбек¹,

Чингиз С. Нуриманов², Марат А. Кульмирзаев²

¹ Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Ұлттық биотехнология орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² «Ұлттық нейрохирургия орталығы»

АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі. Мидың артериовенозды мальформациясы (АВМ) артериялар мен вена қантамырларын аралық капиллярлық қабаттарсыз тікелей байланыстыратын кеңейтілген тамыр құрылымының қалыптан тыс ширатуларынан тұрады. Мидың АВМ-нің көпшілігі спорадикалық болып саналады; дегенмен, сирек кездесетін отбасылық жағдайлар бар. Мидың АВМ-дары интракраниальды қан кетудің жоғары қаупін тудырады, бұл әсіресе балалар мен жасөспірімдерде АВМ -нан болатын ауру мен өлімнің маңызды себептері болып табылады. АВМ спорадикалық түрінің патогенезі бүгінгі күнге дейін аз зерттелген.

Зерттеу мақсаты: Сандық ПТР көмегімен мидың АВМ тіндеріндегі Kirsten rat sarcoma (KRAS) мутацияларын анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері: Геномдық ДНҚ өндірушінің нұсқауларына сәйкес коммерциялық DNeasy Blood & Tissue Kit, Qiagen көмегімен тін үлгілерінен бөлініп алынды. ДНҚ концентрациясы Qubit2 флюориметрінде өлшенді. KRAS мутациясын анықтау коммерциялық PrimePCR™ ddPCR™ мутацияны анықтау талдау жинағы, QX200 Droplet Digital PCR жүйесіндегі Bio-Rad, Bio-Rad көмегімен орындалды. Нәтижелерді түсіндіру үшін QuantaSoft™ талдау бағдарламалық құралы (Bio-Rad) пайдаланылды.

Зерттеу нәтижелері: Мидың артериовенозды мальформациясы бар (n=8) пациенттердің тіндеріндегі KRAS генінің мутацияларына тамшылы сандық ПТР көмегімен скрининг жүргізілді. Зерттелген сегіз үлгінің бірінде (12,5%) KRAS генінде белсендіруші мутация табылды.

Қорытынды: Мутацияның болуы мидың АВМ қалыптасуымен соматикалық мутациялардың себеп-салдарлық рөлінің мүмкіндігін қолдайды.

Түйінді сөздер: артериовенозды мальформациялар, ген, спорадикалық мутациялар, KRAS, тамшылы сандық ПТР, MAPK-ERK сигналдық жолы.

Библиографическая ссылка:

Жолдыбаева Е.В., Мухтарова К.Е., Касымбек К.Т., Нуриманов Ч.С., Кульмирзаев М.А. Анализ соматических мутаций KRAS у пациентов с диагнозом артериовенозные мальформации головного мозга // Наука и Здравоохранение. 2022. 3(Т.24). С. 141-146. doi 10.34689/SH.2022.24.3.017

Zholdybayeva E.V., Mukhtarova K.E., Kassymbek K.T., Nurimanov Ch.S., Kulmirzayev M.A. Analysis of somatic KRAS mutations in patients diagnosed with arteriovenous malformations of the brain // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 3, pp. 141-146. doi 10.34689/SH.2022.24.3.017

Жолдыбаева Е.В., Мухтарова К.Е., Касымбек К.Т., Нуриманов Ч.С., Кульмирзаев М.А. Мидың артериовеноздық мальформациясы диагнозы бар пациенттерде KRAS соматикалық мутацияларын талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 3 (Т.24). Б. 141-146. doi 10.34689/SH.2022.24.3.017

Введение

Артериовенозные мальформации головного мозга (АВМ) (ОМIM, #108010) представляют собой сплетение патологических артерий и вен, отсутствие нормальной капиллярной системы между ними, с образованием извитого сосудистого клубка. Наиболее частым клиническим проявлением АВМ является внутримозговое кровоизлияние (геморрагический инсульт), приводящее к смертности, особенно у детей и людей молодого возраста, или к тяжелым неврологическим расстройствам [9].

Обнаружение АВМ в детском возрасте считают наиболее опасным, чем у взрослых, поскольку в период от 15 до 40 лет риск разрыва АВМ наибольший. Инвалидизация от последствий заболевания отмечается у 10%-40% больных. Инвалидизация в основном происходит в трудоспособном возрасте, также затрагивает детей происходит в трудоспособном возрасте, также затрагивает детей [10,11]. Вышеописанные факты определяют социальное и медицинское значение этого заболевания. Практикующие нейрохирурги Республики Казахстан в последнее время отмечают увеличение частоты встречаемости АВМ среди населения Казахстана. В частотности, тенденция к увеличению заболеваемости АВМ связана с появлением неинвазивных методов диагностики, таких например как МРТ, КТ. К сожалению, официальные статистические данные по распространенности данного заболевания в Казахстане отсутствуют.

Распространенность (общее количество больных, страдающих данным заболеванием в определенный момент времени АВМ в среднем по миру колеблется от 10 до 18 на 100 тысяч населения и показатель заболеваемости новых диагностированных случаев данного заболевания в разных популяциях варьирует от 0.89 до 1.34 случаев в год на 100 000 [11,14]. АВМ является причиной 2 % от всех общих инсультов и 4 % геморрагических инсультов. Выживаемость больных АВМ оставляет 85% в первые 10 лет, 65% - 30 лет с момента установления диагноза. Наблюдаемые показатели летальности и риск постоянной инвалидности, вызванных кровоизлиянием АВМ широко варьируют в разных исследованиях, но обычно находятся в диапазоне от 5% до 25% и от 10% до 40%, соответственно [11,14].

Ранее считалось, что АВМ – это врожденный порок развития кровеносных сосудов головного мозга. Однако в связи с развитием геномных и других мультиомных технологий за последние несколько десятилетий взгляды на мальформации головного мозга сильно изменились. В настоящее время АВМ делят на наследственные и спорадические формы заболевания. Более чем 95% составляют спорадические формы и около 3% АВМ вызваны наследственной геморрагической телеангиэктазией (ННТ) по аутосомно-доминантному типу наследования, известную как болезнь Рандю-Ослера-Вебера. [2]. ННТ обусловлена мутациями в генах *ENG* (ОМIM:131195), *ACVRL1* (ОМIM: 601284), и *SMAD4* (ОМIM: 600993). Все три гена кодируют белки, которые вовлечены в сигнальный путь трансформирующего фактора роста TGF- β [19]. Как

отмечают в исследованиях, существуют и другие гены, обуславливающие ННТ, однако еще не идентифицированы, предположительно они локализованы на 5 и 7 хромосомах [9,15]. К наследственной форме АВМ также относятся капиллярные мальформации - артериовенозные мальформации (СМ-АВМ, ОМIM #608354), причиной которых являются мутации в гене *RASA1* [3].

Патогенез спорадической формы АВМ до сегодняшнего времени остается малоизученным. Исследования кандидатных генов и генетических факторов, обуславливающие развитие спорадических форм АВМ начались в 2000 годах и продолжаются до сегодняшнего дня.

Литературные данные показывают, что АВМ головного мозга образуются в результате нарушения ангиогенеза, воспалительных реакций, так как патогенез заболевания в значительной степени неизвестен, не определены маркеры, способствующие развитию заболевания и не исключают роль эпигенетических факторов наряду с генетическими [18].

В 2018 году *Николаев С.И.* с коллективом автором предложил гипотезу, что АВМ головного мозга могут развиваться в результате KRAS-индуцированной активации MAPK-ERK сигнального пути в эндотелиальных клетках мозга. Саркома крысы (RAS)/митоген-активируемая протеинкиназа (MAPK)/Киназа, регулируемая внеклеточным сигналом (ERK) - каскад сигнального пути, соединяющий сигналы рецепторов клеточной поверхности с факторами транскрипции, которые регулируют экспрессию генов. Этот путь регулирует несколько критических клеточных функций, в том числе пролиферацию, рост, выживание и старение. В исследованиях было показано, что изменение сигнального пути RAS-MAPK провоцирует развитие опухолей. Многочисленные работы показывают, что мутации гена KRAS (Kirsten rat sarcoma) присутствуют в канцерогенезе колоректального, легкого и желчевыводящих путей. В исследованиях Николаева и его научной группы проанализировали образцы тканей с АВМ и идентифицированы активирующие соматические мутации в гене KRAS в большинстве образцов. Данный факт очень значим для развития таргетной терапии при АВМ [13].

Экспрессия мутантного KRAS в эндотелиальных клетках *in vitro* индуцирует повышенную активность ERK, повышенную экспрессию генов, связанных с ангиогенезом и передачей сигналов. Ингибирование MAPK-ERK привело к обращению этих процессов. Fish JE и др. коллеги показали на мышах и зебра-фиш, что эндотелиальные специфические мутации усиления функции в KRAS (G12D или G12V) достаточны для индукции артериовенозных мальформаций головного мозга [5]. Кроме того, было обнаружено, что KRAS-зависимые поражения являются обратимыми у зебра-фиш. Ингибирование MEK может представлять собой многообещающее терапевтическое лечение пациентов с артериовенозной мальформацией.

В настоящее время активно иницируются работы в данном направлении. Тао Hong и др. исследовали ассоциативную связь артериовенозных мальформаций

головного и спинного мозга у пациентов с обнаруженными опухолевыми соматическими мутациями у тех же пациентов. Распространенность мутаций KRAS / BRAF составила 81,0% (17 из 21) в мозге и 100% (10 из 10) в позвоночнике у пациентов с артериовенозными мальформациями. При этом активирующие мутации BRAF и две мутации KRAS (p.G12A и p.S65_A66insDS) при артериовенозных мальформациях ЦНС были обнаружены впервые. Авторы подчеркивают важность полученных результатов для разработки подходов к таргетной терапии при АВМ головного мозга [8].

Целью данной работы являлось детекция KRAS мутаций в тканях АВМ головного мозга.

Материалы и методы

Образцы собирались на базе Национального центра нейрохирургии, г. Нур-султан в период с 2021-2022 гг. Экспериментальные работы проводились на базе Национального центра биотехнологии МЗ РК.

Клинические образцы. Для выполнения задачи детекции мутаций собирались образцы тканей АВМ головного мозга, взятых при проведении операции - трепанации с иссечением АВМ. В основном проводят операции в виде эмболизации через сосуд, при которых ткани не берутся. В виду того, что операции с трепанацией проводятся довольно редко, поэтому количество исследуемых образцов небольшое (n=8). Наличие артериовенозных мальформаций головного мозга было подтверждено данными КТ/МРТ и селективной церебральной ангиографией сосудов головного мозга. Образцы собирались на базе Национального центра нейрохирургии, г. Нур-султан.

Выделение ДНК. Геномную ДНК из образцов ткани выделяли, используя коммерческий набор DNeasy

Blood & Tissue Kit фирмы Qiagen согласно инструкции производителя.

Измерение точной концентрации ДНК. Точную концентрацию ДНК измеряли на флуориметре Qubit2, используя коммерческий набор Qubit dsDNA HS Assay kit фирмы Invitrogen, согласно инструкции производителя.

Капельная цифровая ПЦР (ddPCR). Для проведения детекции KRAS мутаций в образцах с АВМ использовали коммерческий набор для определения мутаций KRAS WT p.G12D, и KRAS p.G12D у человека (PrimePCR™ ddPCR™ Mutation Detection Assay Kit: KRAS WT for p.G12D, and KRAS p.G12D, Human, Bio-Rad) с помощью цифровой капельной полимеразной цепной реакции согласно инструкции производителя. В каждую реакцию вносили 60 нг геномной ДНК. Постановку цифровой капельной ПЦР проводили на оборудовании QX200 Droplet Digital PCR System, Bio-Rad, согласно инструкции производителя. Для анализа результатов использовали программное обеспечение QuantaSoft™ Analysis Software (Bio-Rad).

Тема исследования утверждена на заседании локальной Этической Комиссии (протокол №2 от 01.08.2019 г.). Информированное согласие и анкеты согласованы с локальной Этической комиссией.

Результаты

В данное исследование включен материал от 8 пациентов с диагнозом АВМ головного мозга, подтвержденными КТ/МРТ. Все пациенты проходили плановое лечение в Национальном центре нейрохирургии. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика, исследуемых образцов.

(Table 1. Clinical characteristics, clinical specimens)

	Пол	возраст	МТ	Клинический диагноз	Размер АВМ (мм)	Локализация АВМ	Градация по Spetzler-Martin	Тип АВМ с разрывом или без разрыва	Статус KRAS
1	м	63	8.15	АВМ правой височной доли	0-3	висок	2	с разрывом	дикий тип
2	м	30	4.31	АВМ левой затылочной доли	3-6	затылок	3	без разрыва	Дикий тип
3	ж	42	3.69	АВМ правой височной доли	0-3	висок	1	без разрыва	G12D
4	ж	41	5	АВМ правой лобно-теменной доли	0-3	лоб, темя	2	без разрыва	Дикий тип
5	ж	32	1.64	АВМ правой теменной доли	3-6	темя	3	с разрывом	Дикий тип
6	ж	19	0.94	АВМ левой лобной доли	3-6	лоб	3	с разрывом	Дикий тип
7	ж	38	5	АВМ правой височно-теменно-затылочной доли	6	лоб, темя	4	без разрыва	Дикий тип
8	м	43	6.13	АВМ левой добной доли	0-3	лоб	1	с разрывом	Дикий тип

Детекцию мутаций в гене KRAS проводили с помощью метода капельно-цифровой ПЦР (ddPCR). Данный метод характеризуется очень высокой

чувствительностью и возможностью количественного определения редко встречающихся ДНК-мишеней.

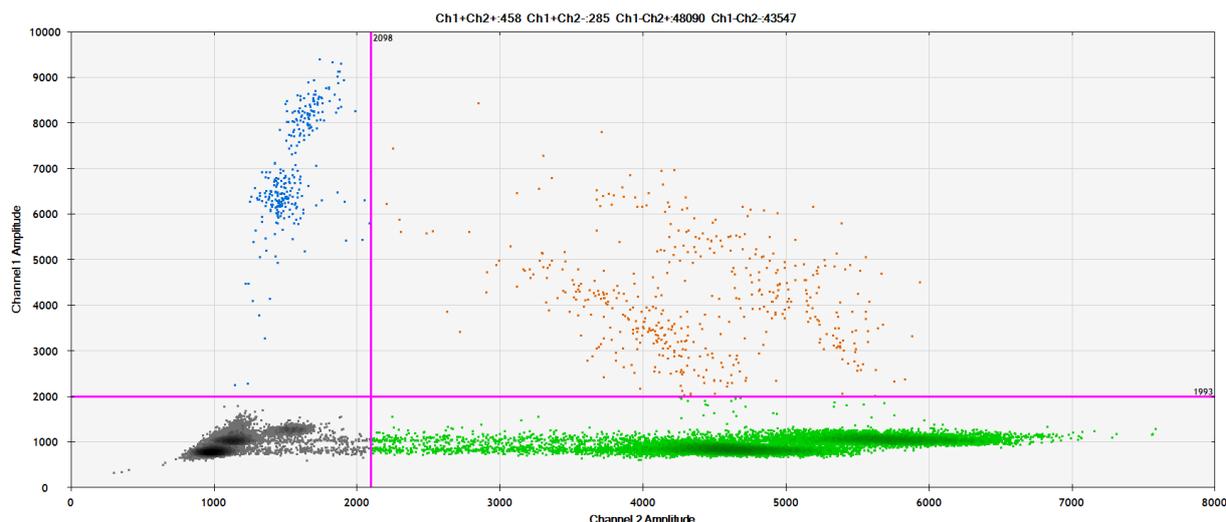


Рисунок 1. 2-D график флуоресценции по двум каналам детекции мутации в гене KRAS.
(Figure 1. Two-dimensional (2D) plots for two channels of detection of the mutation in the KRAS gene).

Как видно из рисунка 1 на графике представлены 4 кластера. В кластере черного цвета находятся капли - отрицательные по обоим каналам (для дикого и мутантного типов), в зеленом кластере – капли, положительные только для дикого (не мутантного) типа ДНК, в синем кластере – капли, положительные только для мутантной ДНК, в оранжевом кластере - капли, положительные как для мутантного, так и для дикого типов ДНК.

Только в одном из восьми исследуемых образцов (12,5%) была обнаружена активирующая мутация в гене KRAS (таблица 1). Концентрация ДНК мишеней, соответствующих мутантным аллелям гена KRAS составила 24,9 копий/мл.

Обсуждение результатов

В работе *Priemer и др.* изучали частоту распространения мутаций в гене KRAS. В 6 из 21 случаях (28,5%) была обнаружена мутация в гене KRAS, также авторы заявляют, что не было никаких гистологических различий между KRAS-мутантными и немутантными случаями [16].

В работе *Tao Hong* частота мутаций KRAS p.G12D и p.G12V составила 52,4% и 19,0%, соответственно [8].

В своей работе *Goss Jeremy* вместе с коллегами обнаружили соматические мутации у 10 из 16 образцов (63%). Восемь имели мутации KRAS. [G12D (n = 5), G12V (n = 3)] и два образца имели мутации BRAF [V600E (n = 1), Q636X (n = 1)]. Авторы отмечают, что не обнаружили различий в возрасте, поле, наличии симптомов, расположении АВМ или размере АВМ между пациентами с подтвержденной мутацией и без нее [7].

В январе 2021 года вышел системный обзор и мета анализ *Omid Bameri* по KRAS/BRAF мутациям в АВМ головного мозга. Цель автора была оценить распространенность данных мутаций. Были взяты все имеющиеся работы с 2010 года по март 2020 год в MEDLINE/PubMed, Cochrane Library и ClinicalTrials.gov. Таким образом, шесть исследований были определены как соответствующие критериям включения в этот обзор. Суммарная частота мутаций KRAS у 1726

пациентов с АВМ составила 55%. Результаты мета-анализа *Omid Bameri* подтверждают высокую распространенность соматических активирующих мутаций в гене KRAS в АВМ головного мозга. Авторы отмечают, идентификация соматических мутаций генов в путях RAS-MAPK является важным достижением в фундаментальных научных исследованиях АВМ головного мозга. Механизмы, с помощью которых мутации этих генов приводят к образованию АВМ, в значительной степени неизвестны и требуют изучения [1].

Заключение

В нашей работе в одном из восьми образцов с АВМ головного мозга была выявлена соматическая мутация в 12 экзоне гена KRAS (KRAS p.G12D), что соответствует литературным данным. Данный факт согласуется с гипотезой С.И. Николаева о возможности участия соматических мутаций KRAS в образовании артериовенозных мальформаций головного мозга.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке грантового финансирования по научным и научно-техническим проектам на 2020-2022 годы. Финансирование предоставлено Комитетом науки Министерством образования и науки Республики Казахстан в рамках гранта ИРН AP08052031 «Изучение генетических факторов риска развития артериовенозных мальформаций головного мозга».

Конфликт интересов

Все авторы ознакомлены с содержанием статьи и не имеют конфликта интересов.

Литература

1. *Bameri Omid, Salarzaei Morteza, Paroie Fateme* KRAS/BRAF mutations in brain arteriovenous malformations: A systematic review and meta-analysis. //Interv Neuroradiol. 2021. Vol.4. P.539-546. doi: 10.1177/1591019920982810.
2. *Bharatha A., Faughnan M.E., Kim H., Pourmohamad T., Krings T., Bayrak-Toydemir P., Pawlikowska L., McCulloch C.E., Lawton M.T., Dowd C.F.,*

- Young W.L., Terbrugge K.G. Brain arteriovenous malformation multiplicity predicts the diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia: quantitative assessment // *Stroke*. 2012. Vol.43. P.72–78. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.629865.
3. Eerola I., Boon L.M., Mulliken J.B., et al. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations // *Am J Hum Genet*. 2003. Vol.73. P.1240–1249.
4. Erkinova S.A., Sokolova E.A., Orlov K.Y., Kiselev V.S., Strelnikov N.V., Dubovoy A.V., Voronina E.N. Angiopoietin-Like Proteins 4 (ANGPTL4) Gene Polymorphisms and Risk of Brain Arteriovenous Malformation // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018. Vol.27, No.4. P.908-913. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.033
5. Fish J.E., Flores Suarez C.P., Boudreau E., Herman A.M., Gutierrez M.C., Gustafson D, DiStefano PV, Cui M., Chen Z., De Ruiz K.B., Schexnayder T.S., Ward C.S., Radovanovic I., Wythe J.D. Somatic gain of KRAS function in the endothelium is sufficient to cause vascular malformations that require MEK but not PI3K signaling // *Circ Res*. 2020. Vol.127, No6. P.727
6. Ge M., Du C., Li Z., Liu Y., Xu S., Zhang L., Pang Q. Association of ACVRL1 Genetic Polymorphisms with Arteriovenous Malformations: A Case-Control Study and Meta-Analysis // *World Neurosurg*. 2017. Vol.108. P.690-697. doi: 10.1016/j.wneu.2017.09.047
7. Goss Jeremy A., Huang August Y., Smith Edward, Konczyk Dennis J., Smits Patrick J., Sudduth, Christopher Stapleton Christopher L. Patel Aman, Alexandrescu Sanda, Warman Matthew L., Greene Arin K. Somatic mutations in intracranial arteriovenous malformations // *PLoS One*. 2019. Vol.31, No14. P.12.-:e0226852. doi:10.1371/journal.pone.0226852.
8. Hong Tao, Yan Yupeng, Li Jingwei, Radovanovic Ivan, Ma Xiangyuan, Shao Yang W, Yu Jiaying, Ma Yongjie, Zhang Peng, Ling Feng, Shuchen Huang, Hongqi Zhang, Yibo Wang High prevalence of KRAS/BRAF somatic mutations in brain and spinal cord arteriovenous malformations // *Brain*. 2019 Vol.142, No1. P.23-34. doi: 10.1093/brain/awy307.
9. Komiyama M. Pathogenesis of Brain Arteriovenous Malformations // *Neurol Med Chir*. 2016. Vol.56, No.6. P.317– 325. doi:10.2176/nmc.ra.2016-0051
10. Kremer P.H.C., Koeleman B.P.C., Rinkel G.J., Diekstra F.P., van den Berg L.H., Veldink J.H., Klijn C.J.M. Susceptibility loci for sporadic brain arteriovenous malformation; a replication study and meta-analysis // *J Neurol Neurosurg J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016. Vol.87, No.7. P. 693-699. doi:10.1136/jnnp-2014-310094
11. Laakso A., Hernesniemi J. Arteriovenous Malformations: Epidemiology and Clinical Presentation // *Neurosurg Clin N Am*. 2012. Vol.23, No1. P.1-6. doi: 10.1016/j.nec.2011.09.012.
12. Mikhak B., Weinsheimer S., Pawlikowska L., Poon A., Kwok P.Y., Lawton M.T., Chen Y., Zaroff J.G., Sidney S., McCulloch C.E., Young W.L., Kim H. Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) gene polymorphisms and risk of brain arteriovenous malformations // *Cerebrovasc Dis*. 2011. Vol.31, No4. P.338-45. doi: 10.1159/000322601
13. Nikolaev S.I., Vetiska S., Bonilla X., Boudreau E., Jauhainen S., Rezai Jahromi B., Khyzha N., DiStefano P.V., Suutarinen S., Kiehl T.R., Mendes Pereira V., Herman A.M., Krings T., Andrade-Barazarte H., Tung T., Valiante T., Zadeh G., Tymianski M., Rauramaa T., Ylä-Herttuala S., Wythe J.D., Antonarakis S.E., Frösen J., Fish J.E., Radovanovic I. Somatic Activating KRAS Mutations in Arteriovenous Malformations of the Brain // *N Engl J Med*. 2018. Vol.378, No3. P.250-261. doi: 10.1056/NEJMoa170944
14. Osbun J.W., Reynolds M.R., Barrow D.L. Arteriovenous malformations: epidemiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation // *Handb Clin Neurol*. 2017. Vol.14. P.25-29. doi: 10.1016/B978-0-444-63640-9.00003-5.
15. Parambil J.G. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia // *Clin Chest Med*. 2016. Vol.37, No3. P.513-21. doi: 10.1016/j.ccm
16. Priemer David S., Vortmeyer Alexander O., Zhang Shaobo, Yee Chang Hsim, Curless Kendra L., Cheng Liang. Activating KRAS mutations in arteriovenous malformations of the brain: frequency and clinicopathologic correlation // *Hum Pathol*. 2019. Vol.89 :33-39. doi: 10.1016/j.humpath.2019.04.004
17. Sturiale Carmelo Lucio, Puca Alfredo, Sebastiani Paola, Gatto Ilaria, Albanese Alessio, Rocco Concezio Di, Maira Giulio and Pola Roberto. Single nucleotide polymorphisms associated with sporadic brain arteriovenous malformations: where do we stand? // *Brain*. 2012.136. P.665–681. doi: 10.1093/brain/aws180
18. Thomas Jaya Mary, Surendran Sumi, Abraham Mathew, Rajavelu Arumugam, Kartha Chandrasekharan C. Genetic and epigenetic mechanisms in the development of arteriovenous malformations in the brain // *Thomas et al. Clinical Epigenetics*. 2016. Vol.8. P.78. doi: 10.1186/s13148-016-0248-8.
19. Yilmaz B., Toktas Z.O., Akakin A., Isik S., Bilguvar K., Kilic T., Gunel M. Familial occurrence of brain arteriovenous malformation: a novel ACVRL1 mutation detected by whole exome sequencing // *J Neurosurg*. 2017. Vol.126, No.6. P.1879-1883. DOI 10.3171/2016.6.JNS16665.
20. Weinsheimer S., Bendjilali N., Nelson J., Guo D.E., Zaroff J.G., Sidney S., McCulloch C.E., Al-Shahi Salman R., Berg J.N., Koeleman B.P., Simon M. et al. GEN-AVM Consortium. Genome-wide association study of sporadic brain arteriovenous malformations // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016. Vol.87, No.9. P.916-23. doi: 10.1136/jnnp-2015-312272

Контактная информация:

Жолдыбаева Елена Витальевна – ассоциированный профессор, Департамент? Национальный центр биотехнологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Нур-Султан, Кургальжинское шоссе 13/5.

E-mail zholdybayeva@biocenter.kz

Телефон: +7 701 659 27 87