



ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО СОСТОЯНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МЕНИНГИОМАМИ И ГЛИОМАМИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Е. С. Орлова², И. О. Ищенко³, К. К. Куканов¹,
Н. Е. Воинов¹, А. П. Герасимов¹, Н. Е. Иванова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Аккуратова ул., 2, Санкт-Петербург, 197341

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100

РЕЗЮМЕ. У взрослого населения менингиомы наблюдаются в 18–34 % от всех внутричерепных новообразований, уверенно занимая второе место среди опухолей головного мозга и уступая лишь глиомам. При менингиомах заболеваемость равна ~4–6 человек на 100 тысяч населения. Глиомы являются наиболее распространенными первичными опухолями головного мозга: на их долю приходится до 81 % от всех злокачественных новообразований ЦНС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка параметров кислотно-щелочного состояния у пациентов с менингиомами и глиомами в раннем послеоперационном периоде и оценка метаболизма опухолей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: рассмотрены данные анализов показателей кислотно-основного состояния пациентов с глиомами и менингиомами, находящихся на лечении на нейрохирургическом отделении № 4 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, которых разделили на две группы: 20 пациентов с high grade опухолями (преимущественно глиомы Grade III и IV, 10 мужчин и 10 женщин) и 19 с low grade (преимущественно менингиомы Grade I, 9 мужчин и 10 женщин). Исследование показателей КЩС проводилось в послеоперационный период, для сравнения был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с high grade опухолями наблюдается повышенное среднее значение рН и пониженное среднее значение pCO_2 , что указывает на газовый ацидоз, а не на ожидаемый изначально метаболический алкалоз. У больных с low grade опухолями отклонений от нормальных значений показателей КЩС не обнаружено. При статистическом анализе по критерию Манна-Уитни наблюдается высокий уровень достоверности по показателям рН и pCO_2 . Для остальных показателей не наблюдаются отклонения от нормальных значений и уровень достоверности низкий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. При анализе показателей КЩС пациентов с глиомами было выяснено, что полученные значения указывают на газовый алкалоз, а не на ожидаемый изначально метаболический ацидоз, предположительно в связи с оказанием реанимационного пособия. Из этого можно сделать вывод об отсутствии значимого влияния опухолей на системную метаболику, что позволяет не учитывать её при проведении дальнейших исследований локального опухолевого метаболизма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глиомы, менингиомы, метаболика, диагностика опухолей, кислотно-щелочное состояние.

Для цитирования: Орлова Е. С., Ищенко И. О., Куканов К. К., Воинов Н. Е., Герасимов А. П., Иванова Н. Е. Оценка параметров кислотно-щелочного состояния у пациентов с менингиомами и глиомами в раннем послеоперационном периоде. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):21–26. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_21.

ASSESSMENT OF PARAMETERS OF THE ACID-BASE STATE AMONG PATIENTS WITH MENINGIOMAS AND GLIOMAS IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

E. S. Orlova², I. O. Ishchenko³, K. K. Kukanov¹, N. E. Voinov¹,
A. P. Gerasimov¹, N. E. Ivanova¹¹ «Almazov National Medical Research Centre», 2, Akkuratova st., Saint-Petersburg, 197341, Russia² «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University», 6–8, Lva Tolstogo st., Saint-Petersburg, 197022, Russia³ «Saint-Petersburg State Pediatric Medical University», 2, Litovskaya st., Saint-Petersburg, 194100, Russia

SUMMARY. In the adult population, meningiomas are observed in 18–34 % of all intracranial neoplasms, confidently taking second place among brain tumors and second only to gliomas. With meningiomas, the incidence is ~ 4–6 people per 100 thousand population. Gliomas are the most common primary brain tumors: they account for up to 81 % of all malignant neoplasms of the central nervous system.

PURPOSE OF THE STUDY: to evaluate the parameters of the acid-base state in patients with meningiomas and gliomas in the early postoperative period and to evaluate the metabolism of tumors.

MATERIALS AND METHODS: the data of analyses of the acid-base state indicators of patients with gliomas and meningiomas being treated at the neurosurgical department No. 4 of the Polenov Neurosurgical Research Institute, who were divided into two groups: 20 patients with high grade tumors (mainly Grade III and IV gliomas, 10 men and 10 women) and 19 with low grade (mostly Grade I meningiomas, 9 males and 10 females). The study of the acid-base state indicators was carried out in the postoperative period, for comparison, the nonparametric Mann-Whitney criterion was used.

RESULTS. Among patients with high grade tumors, there is an increased average pH value and a reduced average pCO₂ value, which indicates gas acidosis, and not the initially expected metabolic alkalosis. Among patients with low grade tumors, deviations from the normal values of the acid-base state were not detected. Mann-Whitney statistical analysis shows a high level of reliability in terms of pH and pCO₂. For the remaining indicators, there are no deviations from normal values and the confidence level is low.

CONCLUSION. During the analysis of the indicators of the acid-base state of patients with gliomas, it was found that the values obtained indicate gas alkalosis, and not the initially expected metabolic acidosis, presumably in connection with the provision of resuscitation benefits. In conclusion, there is no significant effect of tumors on systemic metabolomics, which makes it possible not to take it into account when conducting further studies of local tumor metabolism.

KEY WORDS: gliomas, meningiomas, metabolomics, tumor diagnostics, acid-base status.

For citation: Orlova E. S., Ishchenko I. O., Kukanov K. K., Voinov N. E., Gerasimov A. P., Ivanova N. E. Assessment of parameters of the acid-base state among patients with meningiomas and gliomas in the postoperative period. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2023;15(2):21–26. DOI 10.56618/2071–2693_2023_15_2_21.

Введение.

У взрослого населения менингиомы наблюдаются в 18–34 % от всех внутричерепных новообразований, уверенно занимая второе место среди опухолей головного мозга и уступая лишь глиомам. [1,8] При менингиомах заболеваемость равна ~ 4–6 человек на 100 тысяч населения, и чаще всего данный вид опухолей возникает на 4–6 десятилетия жизни, особенно среди женщин [17]. Классификация ЦНС Всемирной организации здравоохранения (далее — ВОЗ) по шкале *Grade* от 2016 года подразделяла менингиомы на 3 степени и 15 гистологических вариантов [12,17]. Большинство менингиом (~80 %) относятся к I степени, имея доброкачественную гистологию и индолентное поведение, остальные опухоли (~20 %) — к 2 и 3 степени с более агрессивным течением (рис. № 1) [12]. В классификации ВОЗ 2021 года подчеркивается, что критерии, определяющие атипичную или анапластическую (2 и 3 степени) менингиому, следует применять независимо от основного подтипа. Некоторые молекулярные биомаркеры также связаны с классификацией менингиом, включая мутации SMARCE-1 (светлоклеточный подтип), BAP-1 (рабдоидный и папиллярный подтипы) и KLF-4/TRAF-7 (секреторный подтип), мутацию

промотора TERT61 и/или гомозиготную делецию CDKN2A/B 62 (3-я степень по классификации опухолей ЦНС), H3K27me3 потеря ядерной экспрессии-63 (потенциально худший прогноз) и профилирование метилома-64 (прогностический подтип). [22] Первым генетическим изменением, наблюдаемым при менингиомах, стала делеция хромосомы 22q. Последующие исследования обнаружили, что ген NF2 находится на участке 22q12, кодируя опухолевый супрессор — белок-мерлин (см. табл. № 1) [9,11,12,18,19].

Глиомы же являются наиболее распространенными первичными опухолями головного мозга: на их долю приходится до 81 % от всех злокачественных новообразований ЦНС. [7] В классификации ВОЗ 2016 г. IDH-мутантные диффузные астроцитарные опухоли были отнесены к 3 различным типам опухолей (диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома и глиобластома) в зависимости от гистологических параметров. В текущей классификации 2021 года, однако, все IDH-мутантные диффузные астроцитарные опухоли считаются одним типом (астроцитома, IDH-мутантная) и затем классифицируются как опухоли ЦНС 2, 3 или 4 степени ВОЗ. Более того, классификация больше не является полностью гистологической, поскольку наличие гомози-

готной делеции CDKN2A/B приводит к 4-й степени анаплазии по ВОЗ даже при отсутствии микрососудистой пролиферации или некроза. Для IDH-дикого типа диффузных астроцитарных опухолей у взрослых в ряде работ показано, что наличие 1 или более из 3 генетических параметров (мутация промотора TERT, амплификация гена EGFR, комбинированное увеличение всей хромосомы 7 и потеря всей хромосомы 10 [+7/-10]) кажется достаточной для присвоения наивысшей степени злокачественности: эти 3 генетических параметра включены в качестве критериев для диагностики глиобластомы IDH-дикого типа. [22] Мутации IDH были обнаружены почти в 80 % глиом более низкой степени злокачественности и вторичных глиобластом и примерно в 10 % первичных глиобластом. 90 % глиобластом (4 степень анаплазии), называемых первичными или *de novo*, и примерно 30 % диффузных и анапластических астроцитов (2 и 3 степени анаплазии соответственно) содержат ген IDH дикого типа [7, 10,13,18,22].

IDH-1 (кодон 132), IDH-2 (кодон 172) и IDH-3 — гены, которые кодируют фермент изоцитратдегидрогеназу (IDH), катализирующий окислительное декарбоксилирование изоцитрата до α -кетоглутарата (α -KG) с образованием NADPH, необходимого для регенерации восстановленного глутатиона — основного клеточного антиоксиданта. Немутантный фермент IDH-1 локализуется в цитоплазме, пероксисомах и эндоплазматической сети, а IDH-2 и IDH-3 расположены в митохондриальном матриксе [4,15,20].

Мутации IDH-1/2 (для IDH-3 онкогенных мутаций не описано [13]) широко распространены при злокачественных опухолях. Наиболее распространёнными аминокислотными заменами являются миссенс-мутации в гене IDH-1, приводящие к замене сильного, положительно заряженного остатка аргинина в положении 132 аминокислотами с более низкой полярностью, такими как гистидин (H), лизин (K) или цистеин (C), что препятствует образованию водородных связей с участками изоцитрата [4,6,20]. Таким образом, мутантный фермент IDH проявляет пониженное сродство к изоцитрату наряду с повышенным сродством к никотинамидадениндинуклеотидфосфату (NADPH) и α -KG [6,20]. Обычно в опухолевых клетках, несущих гетерозиготные мутации, мутирует только одна копия гена IDH. Образуются гетеродимеры, содержащие версию IDH-1 дикого типа и версию с мутацией R 132H [20]. Компонент димера IDH-1 дикого типа превращает изоцитрат в α -KG с образованием NADPH, тогда как мутантная часть димера проявляет неоморфную активность, восстанавливая α -KG до D-2-гидроксиглутарата (D-2-HG) с потреблением NADPH и образованием NADP⁺. Уровень D-2-HG в клетках с мутированным IDH-1 до 100 раз выше, чем в нормальных тканях, он считается онкометаболитом. Это вещество принимает непосредственное участие в процессах деметилирования в геноме, его избыток приводит к глобальному гиперметилированию ДНК

и гистонов и изменению экспрессии генов. [15,20]. Клетки с мутацией IDH-1 проявляют повышенный окислительный метаболизм в цикле Кребса. Восстановительный метаболизм глутамин подавляется из-за потери α -KG. В ходе мутантной активности IDH-1/2 NADPH активно потребляется, но вырабатывается недостаточно, что приводит к повышению уровня активных форм кислорода (АФК), нестабильности генома, потере контроля роста, клеточной подвижности и инвазивности, — это основные аспекты биологии опухолей. Чрезмерное количество АФК приводит к окислительному повреждению ДНК, липидов и белков [6,20]. Потребление NADPH мутантами IDH также ставит под угрозу липогенез *de novo*, что приводит к усилению зависимости от экзогенных источников липидов. Для удовлетворения потребности в липидах фермент лактатдегидрогеназа А (LDHA) катализирует превращение пирувата, образующегося в результате гликолиза, в L-лактат. Переход от окисления пирувата к молочнокислому брожению известен как эффект Варбурга и считается признаком злокачественности. Он позволяет клетке иметь легкодоступные строительные блоки, такие как аминокислоты и нуклеозиды. Они имеют решающее значение для синтеза макромолекул и органелл, которые позволяют раковой клетке удовлетворять особые потребности в отношении быстрого роста и пролиферации [6,20].

Гиперпродукция лактата приводит к развитию метаболического ацидоза. Метаболический ацидоз — распространенное кислотно-щелочное расстройство, связанное с развитием жизнеугрожающих состояний, при котором уровень pH артериальной крови снижается $< 7,35$; концентрация бикарбоната (HCO_3^-) < 18 ммоль/л, но парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) при этом не повышается; признаки и симптомы неспецифичны, диагноз устанавливается путём оценки содержания уровня электролитов и газов крови. От раннего распознавания и лечения основной причины метаболического ацидоза зависит выживаемость пациентов. Он приводит к снижению артериального и венозного давления, уменьшению венозного возврата крови к сердцу, падению ударного и минутного объемов, к нарушению нервно-мышечной возбудимости и проводимости, возникновению аритмий, снижению кровоснабжения головного мозга, возникновению тромбозов, гипервентиляции, нарушению функционирования печени и почек, развитию гастроэзофагита [2,3].

У взрослых пациентов мутации IDH являются положительными прогностическими маркерами и имеют наибольшую прогностическую значимость. Но помимо данных мутаций при глиомах могут наблюдаться такие изменения, как делеция CDKN2A, которая в IDH-мутантных астроцитомах является маркером самой высокой степени злокачественности, мутации промотора TERT, изменения EGFR и H3F3A (см. табл. № 1) [5,14,19,20,21].

Таблица 1. Наиболее часто встречаемые мутации при менингиомах и глиомах.

Table 1. The most common mutations in meningiomas and gliomas.

Тип опухоли	Наиболее частые мутации	WHO grade
Астроцитомы, IDH-мутантная	IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B	2,3,4
Олигодендроглиомы с IDH-мутацией, и 1p/19q-коделецией	IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT-промоутер, CIC, FUBP1, NOTCH1	2,3
Глиобластома, IDH-дикий тип	IDH-дикий тип, TERT-промоутер, хромосомы 7/10, EGFR	4
Менингиомы	NF2, AKT1, TRAF7, SMO, PIK3CA; KLF4, SMARCE1, BAP1 в подтипах; H3K27me3; TERT-промоутер, CDKN2A/B (grade 3)	1, 2, 3

На сегодняшний день хирургическое вмешательство является основным методом лечения. 70–80 % менингиом можно вылечить с помощью резекции, для глиом данный метод лечения также является преобладающим. Таким образом, для опухолей, которые растут или вызывают симптоматику, максимально безопасная хирургическая резекция остается стандартом лечения. Поэтому очень важно проводить грамотную послеоперационную оценку параметров жизнедеятельности нейрохирургических онкобольных [5,8,9,13,16,17,18].

Материалы и методы.

Рассмотрены данные анализов показателей кислотно-основного состояния пациентов с глиомами и менингиомами, находящихся на лечении на нейрохирургическом отделении № 4 РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, которых разделили на две группы: 20 пациентов с high grade опухолями (преимущественно глиомы Grade III и IV, 10 мужчин и 10 женщин) и 19 с low grade (преимущественно менингиомы Grade I, 9 мужчин и 10 женщин). Исследование показателей КЩС проводилось в послеоперационный период, для сравнения был использован непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение.

Были рассмотрены такие показатели кислотно-щелочного состояния, как pH, напряжение кислорода (pO_2), напряжение углекислого газа (pCO_2), избыток оснований (BE), уровень бикарбоната (HCO_3), сатурация (SpO_2). У пациентов с high grade опухолями наблюдается повышенное среднее значение pH и пониженное среднее значение pCO_2 , что указывает на газовый ацидоз, а не на ожидаемый изначально метаболический алкалоз (см. табл. № 2). У больных с low grade опухолями отклонений от нормальных значений показателей КЩС не обнаружено. При статистическом анализе по критерию Манна-Уитни наблюдается высокий уровень достоверности по показателям pH и pCO_2 . Для остальных показателей не наблюдаются отклонения от нормальных значений и уровень достоверности низкий. Стоит отметить, что у ряда пациентов полученные значения pO_2 оказались более 100 мм рт.ст., что может

быть обусловлено только экзогенными причинами, в частности — активной реанимационной тактикой, особенно у пациентов с глиомами, поэтому данный показатель был исключен из сравнения по критерию Манна-Уитни.

Таблица 2. Средние показатели КЩС у пациентов с high grade и low grade опухолями.

Table 2. Average indicators of acid-base state in patients with high grade and low grade tumors.

Показатель	High grade	Low grade	Достоверность (p)
pH	7,47±0,01	7,41±0,02	0,009
pO_2 , ммHg	99,09±8,74	85,25±8,26	
pCO_2 , ммHg	34,11±0,95	38,77±2,00	0,034
BE	1,37±0,78	-0,53±0,87	0,129
HCO_3 , ммоль/л	24,58±0,75	23,52±0,84	0,66
SpO_2 , %	92,29±3,91	89,68±3,01	0,65

В выборку не включили значительное количество пациентов с менингиомами и глиомами, т.к. анализ показателей КЩС им не проводился. Также немаловажным остается нюанс, что показатели КЩС измерялись несистематично, от первых до четырнадцати суток после оперативного вмешательства.

Заключение.

При анализе показателей КЩС пациентов с глиомами было выяснено, что полученные значения указывают на газовый алкалоз, а не на ожидаемый изначально метаболический ацидоз, предположительно в связи с оказанием реанимационного пособия. Из этого можно сделать вывод об отсутствии значимого влияния опухолей на системную метаболическую регуляцию, что позволяет не учитывать её при проведении дальнейших исследований локального опухолевого метаболизма.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания № 121031100289–2 «Разработка новых технологий нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы». **Financing.** The study was carried out within the framework of state task № 121031100289–2 «Development of new technologies for neurorehabilitation of patients after surgical treatment of tumors of the central nervous system».

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Орлова Елизавета Станиславовна/
Elizaveta Orlova

ORCID: 0000-0003-1994-8523

Ищенко Илья Олегович/
Ilya Ishchenko

ORCID: 0009-0001-2950-8444

Куканов Константин Константинович/
Konstantin Kukanov

ORCID: 0000-0002-1123-8271

Воинов Никита Евгеньевич/Nikita Voinov

ORCID: 0000-0001-6608-935X

Герасимов Александр Павлович/
Alexander Gerasimov

ORCID: 0000-0001-9787-8132

Иванова Наталья Евгеньевна/Natalia Ivanova

ORCID: 0000-0003-2790-0191

Литература/References

1. А. Б. Кадашева, А. В. Козлов, М. А. Шифрин и др. Радиоиндуцированные менингиомы: анализ 33 наблюдений. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2020;84(3):53–60. <https://doi.org/10.17116/neiro20208403153>. [Kadasheva A. B., Kozlov A. V., Shifrin M. A., et al. Radiation-induced meningiomas: analysis of 33 cases. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko. 2020;84(3):53–60. (In Russ.).] <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-voprosy-neirokhirurgii-imeni-n-n-burdenko/2020/3/1004288172020031053>
2. В. В. Моррисон, Н. П. Чеснокова, М. Н. Бизенкова. Кислотно-основное состояние. Типовые нарушения кислотно-основного состояния (лекция № 2). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;3(2):273–278. [Morrison V. V., Chesnokova N. P., Bizenkova M. N. Acid-base state. Typical violations of the acid-base state (lecture № 2). International Journal of Applied and Fundamental Research. 2015;3(2):273–278. (In Russ.).] EDN: TMJTGJ
3. Р. Ф. Тепаев, В. А. Ластовка, А. В. Пытал, и др. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология. 2016;13(4): 384–389. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1612>. [Tepaev R. F., Lastovka V. A., Pytal A. V., et al. Metabolic Acidosis: Diagnostics and Treatment. Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2016;13(4):384–389. (In Russ.).] <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolicheskiy-atsidoz-diagnostics-i-lechenie/viewer>
4. Ю. Г. Яковленко. Глиобластомы: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(4):28–35. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2019-10-4-28-35>. [Yakovlenko Y. G. Glioblastoma: the current state of the problem. Medical Herald of the South of Russia. 2019;10(4):28–35. (In Russ.).] <https://www.medicalherald.ru/jour/article/view/970/534>
5. A. Finch, G. Solomou, V. Wykes, U. Pohl, C. Bardella, C. Watts. Advances in Research of Adult Gliomas. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(2):924. DOI:10.3390/ijms22020924. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/924>
6. A. Maus, G. J. Peters. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism. Amino Acids. 2017;49:21–32. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2342-9>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6828266/>
7. A. Sharma, J. J. Graber. Overview of prognostic factors in adult gliomas. Annals of Palliative Medicine. 2021;10(1):863–874. <https://doi.org/10.21037/apm-20-640>. <https://apm.amegroups.com/article/view/48935/html>
8. C. Apra, M. Peyre, M. Kalamarides. Current treatment options for meningioma. Expert Review of Neurotherapeutics. 2018;18(3):241–249. <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1429920>. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2018.1429920?journalCode=iern20>
9. J. R. McFaline-Figueroa, T. J. Kaley, I. F. Dunn, W. L. Bi. Biology and Treatment of Meningiomas: A Reappraisal. Hematology/Oncology Clinics of North America. 2022;36(1):133–146. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.09.003>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858821001180?via%3Dihub>
10. J. G. Nicholson, H. A. Fine. Diffuse Glioma Heterogeneity and Its Therapeutic Implications. Cancer Discovery. 2021;11(3):575–590. <https://doi.org/10.1158/2159-8290>. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737175.2018.1429920?journalCode=iern20>
11. K. Kerr, K. Qualmann, Y. Esquenazi, J. Hagan, D. H. Kim. Familial Syndromes Involving Meningiomas Provide Mechanistic Insight Into Sporadic Disease. Neurosurgery. 2018;83(6):1107–1118. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyy121>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235681/>
12. Lee Y. S. Molecular characteristics of meningiomas. Journal of Pathology and Translational Medicine. 2020;54(1):45–63. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.11.05>
13. M. Weller, M. van den Bent, M. Preusser, E. Le Rhun, J. C. Tonn, G. Minniti, M. Bendszus, C. Balana, O. Chinot, L. Dirven, P. French, M. E. Hegi, A. S. Jakola, M. Platten, P. Roth, R. Rudà, S. Short, M. Smits, M. J. B. Taphoorn, A. von Deimling, M. Westphal, R. Soffietti, G. Reifenberger, W. Wick. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nature Reviews Clinical Oncology. 2021;18(3):170–186. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00447-z>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293629/>

14. O. Romanidou, V. Kotoula, G. Fountzilas. Bridging Cancer Biology with the Clinic: Comprehending and Exploiting IDH Gene Mutations in Gliomas. *Cancer Genomics Proteomics*. 2018;15(5):421–436. <https://doi.org/10.21873/cgp.20101>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199574/>
15. P. Wesseling, M. van den Bent, A. Perry. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathologica*. 2015;129:809–827. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1424-1>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436696/>
16. P. K. Brastianos, E. Galanis, N. Butowski, J. W. Chan, I. F. Dunn, R. Goldbrunner, C. Herold-Mende, F. M. Ippen, C. Mawrin, M. W. McDermott, A. Sloan, J. Snyder, G. Tabatabai, M. Tatagiba, J. C. Tonn, P. Y. Wen, K. Aldape, F. Nassiri, G. Zadeh, M. D. Jenkinson, D. R. Raleigh; International Consortium on Meningiomas. Advances in multidisciplinary therapy for meningiomas. *Neuro-Oncology*. 2019;21(1): i18–i31. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy136>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347080/>
17. R. A. Buerki, C. M. Horbinski, T. Kruser, P. M. Horowitz, C. D. James, R. V. Lukas. An overview of meningiomas. *Future Oncology*. 2018;14(21):2161–2177. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0006>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6123887/>
18. S. Suppiah, F. Nassiri, W. L. Bi, I. F. Dunn, C. O. Hanemann, C. M. Horbinski, R. Hashizume, C. D. James, C. Mawrin, H. Noushmehr, A. Perry, F. Sahm, A. Sloan, A. Von Deimling, P. Y. Wen, K. Aldape, G. Zadeh; International Consortium on Meningiomas. Molecular and translational advances in meningiomas. *Neuro Oncol*. 2019;21: i4–i17. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noy178>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6347079/>
19. Sue Han, Yang Liu, Cai S. J., et al. IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential targets. *British Journal of Cancer*. 2020;122: 1580–1589. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0814-x>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250901/>
20. T. G. Krieger, S. M. Tirier, J. Park, K. Jechow, T. Eisemann, H. Peterziel, P. Angel, R. Eils, C. Conrad. Modeling glioblastoma invasion using human brain organoids and single-cell transcriptomics. *Neuro-Oncology*. 2020;22(8):1138–1149. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa091>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7594554/>
21. P. Śledzińska, M. G. Bebyn, J. Furtak, J. Kowalewski, M. A. Lewandowska. Prognostic and Predictive Biomarkers in Gliomas. *International Journal of Molecular Science*. 2021;22(19):10373. <https://doi.org/10.3390/ijms221910373>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8508830/>
22. R. Soffietti, D. N. Louis, A. Perry, P. Wesseling, D. J. Brat, I. A. Cree, D. Figarella-Branger, C. Hawkins, H. K. Ng, S. M. Pfister, G. Reifenberger, A. von Deimling, D. W. Ellison. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue 8, August 2021, Pages 1231–1251, <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8328013/>
23. Баду С. К., Медяник И. А. Факторы, влияющие на трансформацию анапластической глиомы в глиобластому. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2021;13(2–3):14–17. https://drive.google.com/file/d/1GGXTtCzsh_1_nFonCip9cZtUyMe6whcL/view [Badu S. K., Medynik I. A. Factors affecting the transformation of anaplastic glioma to glioblastoma. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2021;13(2–3):14–17. (In Russ.)]
24. В. Е. Трофимов, А. Ю. Улитин, М. В. Мацко и др. Множественные злокачественные церебральные глиомы. Клинико-патоморфологические особенности и результаты комплексного лечения. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2022;14(4):89–97. DOI10.56618/20712693 https://drive.google.com/file/d/1EiVvz4bzn8hvGZZowCpo_i8gpX0UQLak/view [Trofimov V. E., Ulitin A. Y., Matsko M. V., et al. Multiple malignant cerebral gliomas. clinical-pathomorphological features and results of complex treatment. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova*. 2022;14(4):89–97. (In Russ.)]