

EDN: ANPNMO

DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_1_25

УДК 616-037



КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ КРИТЕРИЕВ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РАННЕГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМАМИ

Т. В. Жукова¹, М. А. Юрочкин¹, Ю. Г. Шанько², А. В. Белецкий³,
П. М. Морозик⁴, С. М. Полякова⁵, Ю. И. Рогов⁵, А. А. Боровский⁵,
С. А. Игумнов⁶, К. А. Самочерных⁷, Н. Е. Иванова⁷, Ю. М. Забродская⁷

¹ Международным университет МИТСО

(ул. Казинца, д. 21, к. 3, г. Минск, Республика Беларусь, 220099)

² 5-я городская клиническая больница

(ул. Филатова, д. 9, г. Минск, Республика Беларусь, 220026)

³ Минская центральная районная клиническая больница

(ул. Фрунзенская, д. 1, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь, 223053)

⁴ Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси

(ул. Академическая, д. 27, г. Минск, Республика Беларусь, 220072)

⁵ Белорусский государственный медицинский университет

(пр. Дзержинского, д. 83, г. Минск, Республика Беларусь, 220083)

⁶ Республиканский научно-практический центр психического здоровья

(Долгиновский тракт, д. 152, г. Минск, Республика Беларусь, 220080)

⁷ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени
профессора А. Л. Поленова – филиал Федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191025)

Резюме

ВВЕДЕНИЕ. Высококвалифицированные глиомы – наиболее агрессивная форма опухолей мозга, средняя выживаемость пациентов с таким диагнозом не превышает полутора лет. Опухоли возникают с частотой три случая на 100 тысяч населения в год. За последние 35 лет их число увеличилось в 2 раза. Злокачественные глиомы являются третьей по частоте причиной смерти от новообразований в группе молодых людей в возрасте до 35 лет.

ЦЕЛЬ. Изучить возможности комплексного подхода к решению проблемы разработки критериев особенностей клинического течения и раннего прогрессирования для пациентов с глиобластомами с учетом механизмов роста глиом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Архивные биопсии 425 глиобластом у пациентов от 18 до 80 лет, оперированных в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск).

Для выявления факторов, отвечающих за скорость роста опухоли, использовались иммуногистохимические маркеры. Определялось количество сосудов, которое подсчитывалось под контролем моноклональных антител к CD34, для идентификации воспалительной инфильтрации использовались моноклональные антитела CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), P53. Также были использованы комплексные исследования 6 умерших с глиобластомой в возрасте от 18 до 63 лет с использованием данных посмертной магнитно-резонансной томографии (Российского научно-исследовательского института им. проф. А. Л. Поленова). Исследованные опухоли относятся к глиобластома NOS, когда не выполнялись исследования мутаций генов *IDH1* и *IDH2*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Проанализировано время безрецидивного периода у пациентов с глиобластомами, изучены проблемы, возникающие при диагностике и лечении пациентов данной категории, проблемы, возникающие при реабилитации, а также правовые вопросы, с которыми приходится сталкиваться при проведении исследований в нейрохирургии. Также изучены моменты, связанные с рисками оперативных вмешательств, которые, несомненно, должны быть озвучены в доверительном согласии при проведении операций данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для достижения результата в повышении выживаемости пациентов с глиобластомой необходим комплексный подход для изучения гетерогенности опухоли, разработки технологий оперативных вмешательств с учетом механизмов роста опухоли и ее индивидуальных особенностей, связанных с гистологической формой, в тесной взаимосвязи с ее молекулярно-генетической характеристикой. Для снижения процента инвалидизации пациентов необходима реабилитация, в такой же мере индивидуальная, как и подход к оперативному вмешательству. При изучении возможностей клеточных технологий на клеточных культурах могут быть определены новые подходы к лечению глиобластомы.

Разработка юридического сопровождения оперативных вмешательств для пациентов с высокозлокачественными глиомами является первоочередной задачей для реализации в рамках сближения законодательства Республики Беларусь и Российской Федерации по вопросам обеспечения равных прав граждан Союзного государства.

Ключевые слова: глиобластома, диагностика, лечение, реабилитация, клеточные технологии, правовая база нейрохирургического исследования

Для цитирования: Жукова Т. В., Юрочкин М. А., Шанько Ю. Г., Белецкий А. В., Морозик П. М., Полякова С. М., Рогов Ю. И., Боровский А. А., Изумнов С. А., Самочерных К. А., Иванова Н. Е., Забродская Ю. М. Комплексный подход к решению проблемы разработки критериев особенностей клинического течения и раннего прогрессирования для пациентов с глиобластомами // Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2024. Т. XVI, № 1. С. 25–31. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_1_25.

AN INTEGRATED APPROACH TO SOLVING THE PROBLEM OF DEVELOPING CRITERIA FOR CLINICAL COURSE AND EARLY PROGRESSION FOR PATIENTS WITH GLIOBLASTOMAS

T. V. Zhukova¹, M. A. Yurochkin¹, Y. G. Shan'ko², A. V. Beletskiy³, P. M. Morozik⁴, S. M. Polyakova⁵,
Yu. I. Rogov, A. A. Borovsky⁵, S. A. Igumnov⁶, K. A. Samochernykh⁷, N. E. Ivanova⁶,
Yu. M. Zabrodskaya⁶

¹ MITSO International University (21 Kazinets street, building 3, Minsk, Republic of Belarus, 220099)

² 5th City Clinical Hospital (9 Filatova street, Minsk, Republic of Belarus, 220026)

³ Minsk Central District Clinical Hospital

(9 Frunzenskaya street, Minsk district, Borovlyany village, Republic of Belarus, 223053)

⁴ Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus

(27 Akademicheskaya street, Minsk, Republic of Belarus, 220072)

⁵ Belarusian State Medical University (83 pr. Dzerzhinsky, Minsk, Republic of Belarus, 220083)

⁶ Republican Mental Health Science and Practice Center

(152 Dolginovsky tract, Minsk, Republic of Belarus, 220080)

⁷ Polenov Neurosurgery Institute – the branch of Almazov National Medical Research Centre

(12 Mayakovskogo street, St. Petersburg, Russian Federation, 191025)

Abstract

SUMMARY. High-grade gliomas are the most aggressive form of brain tumors; the average survival rate of patients with this diagnosis does not exceed one and a half years. Tumors occur with a frequency of three cases per 100 thousand population per year. Over the past 35 years, their number has doubled. Malignant gliomas are the third most common cause of death from neoplasms in the group of young people under the age of 35 years.

AIM. To study the possibilities of an integrated approach to solving the problem of developing criteria for the characteristics of the clinical course and early progression for patients with glioblastomas, taking into account the growth mechanisms of gliomas.

MATERIALS AND METHODS. Archival biopsies of 425 glioblastomas in patients from 18 to 80 years old, operated on at the Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery (Minsk).

Immunohistochemical markers were used to identify factors responsible for tumor growth rate. The number of vessels was determined, which was counted under the control of monoclonal antibodies to CD34; monoclonal antibodies CD45 (total leukocyte factor), CD8 (T-lymphocytes), CD20 (B-lymphocytes), P53 were used to identify inflammatory infiltration. Comprehensive studies of 6 deceased patients with glioblastoma aged from 18 to 63 years were also used using post-mortem MRI (Russian Research Institute named after Prof. A.L. Polenov). The studied tumors according to the WHO classification belong to glioblastoma NOS, when studies of mutations of the IDH1 and IDH genes were not performed.

RESULTS. The time of relapse-free period in patients with glioblastomas, as well as ten-year survival rate, were analyzed, problems arising in the diagnosis and treatment of patients in this category, problems arising during rehabilitation, as well as the legal framework that one has to face when conducting research in neurosurgery were studied, and points related to the risks of surgical interventions.

CONCLUSION. To achieve results in increasing the survival rate of patients with glioblastoma, an integrated approach is required to study the heterogeneity of the tumor, develop individual technologies for surgical interventions taking into account the mechanisms of tumor growth and its individual characteristics associated with the histological form in close connection with its molecular genetic characteristics. To reduce the percentage of disability, rehabilitation is required to be as individual as the approach to surgical intervention. By studying

the possibilities of cellular technologies in cell cultures, new approaches to the treatment of glioblastoma may be identified.

The development of legal support for surgical interventions for patients with highly malignant gliomas is a serious problem for implementation within the framework of the convergence of the legislation of the Republic of Belarus and the Russian Federation on ensuring equal rights of citizens of the Union State.

Keywords: glioblastoma, diagnosis, treatment, rehabilitation, cellular technologies, legal basis for neurosurgical research

For citation: Zhukova T. V., Yurochkin M. A., Shan'ko Y. G., Beletskiy A. V., Morozik P. M., Polyakova S. M., Rogov Yu. I., Borovsky A. A., Igumnov S. A., Samochernykh K. A., Ivanova N. E., Zabrodskaya Yu. M. An integrated approach to solving the problem of developing criteria for clinical course and early progression for patients with glioblastomas. *Russian neurosurgical journal named after professor A. L. Polenov*. 2024;XVI(1):25–31. DOI: 10.56618/2071-2693_2024_16_1_25.

Введение

Высококвалифицированные глиомы – наиболее агрессивная форма опухолей мозга, средняя выживаемость пациентов с таким диагнозом не превышает полутора лет. Опухоли возникают с частотой три случая на 100 тысяч населения в год. За последние 35 лет их число увеличилось в 2 раза. Злокачественные глиомы являются третьей по частоте причиной смерти от новообразований в группе молодых людей в возрасте до 35 лет. По данным различных источников, глиальные опухоли составляют 60 % всех оперированных опухолей центральной нервной системы (ЦНС), на долю высокозлокачественных глиом приходится до 55–65 % всех глиальных опухолей [1]. Медиана безрецидивного периода для глиобластомы, по данным Национального научно-практического центра нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко и Первого Московского медицинского университета И. М. Сеченова, составляет 36 месяцев (5–98 месяцев).

Оперативные вмешательства на головном мозге связаны с огромными рисками, которые обусловлены ограниченностью операционного поля и, в то же время, высокой функциональностью каждого отдела, подвергаемого нейрохирургическим манипуляциям. Одним из наиболее серьезных разделов нейрохирургии является нейроонкология, которая имеет еще более значительные риски, как для пациентов, так и для нейрохирургов. Вместе с тем современная нейрохирургия имеет тесную связь со многими вспомогательными службами, которые совместно с ней работают на результат оперативного вмешательства. Работа специалистов, проводимые исследования в данной об-

ласти в настоящее время нуждаются в юридическом сопровождении, которое стоит на страже не только пациентов, но и врачей-нейрохирургов, а также врачей смежных специальностей, оказывающих помощь в решении проблем, возникающих на пути достижения наилучших результатов. Чем сложнее проблема, тем более значимо правовое поле, в котором решаются подобного рода задачи.

Цель исследования – изучить возможности комплексного подхода к решению проблемы разработки критериев для особенностей клинического течения и раннего прогрессирования у пациентов с глиобластомами с учетом механизмов роста.

Материалы и методы

Архивные биопсии 425 глиобластом у пациентов от 18 до 80 лет, оперированных в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии (Минск).

Для выявления факторов, отвечающих за скорость роста опухоли, использовались иммуногистохимические маркеры. Определялось количество сосудов, которое подсчитывалось под контролем моноклональных антител к CD34, для идентификации воспалительной инфильтрации использовались моноклональные антитела CD45 (общий лейкоцитарный фактор), CD8 (Т-лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), P53. Также были использованы комплексные исследования 6 умерших с глиобластомой в возрасте от 18 до 63 лет с использованием посмертной магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Российского научно-исследовательского института им. проф. А. Л. Поленова). Иссле-

дованные опухоли, по классификации Всемирной организации здравоохранения, относятся к глиобластома NOS, когда не выполнялись исследования мутаций генов *IDH1* и *IDH*.

Результаты

Проанализировано время безрецидивного периода у пациентов с глиобластомами, изучены проблемы, возникающие при диагностике и лечении пациентов данной категории; проблемы, возникающие при реабилитации, а также правовые вопросы, с которыми приходится сталкиваться при проведении исследований в нейрохирургии. Также изучены моменты, связанные с рисками оперативных вмешательств.

Несмотря на очевидные успехи нейроонкологии последних лет в области молекулярно-генетических исследований, применение всех возможных методов элиминации злокачественных глиом, значительный прогресс в лечении данной тяжелой патологии не достигнут [2, 3]. Основными критериями, ограничивающими эффективность применения метода лечения глиобластомы, являются биологическая природа опухоли и особенности головного мозга, а также тот факт, что до настоящего времени нет четкого представления об особенностях их клинического течения, позволяющих судить о сроках появления рецидива (продолженного роста). Среди пациентов с глиобластомами встречаются «долгожители», продолжительность жизни которых составляет 3 года и более. Среди факторов – предикторов благоприятного прогноза можно выделить молодой возраст, высокий балл по шкале Карновского до операции, супратенториальное расположение опухоли, а также определенную морфологическую гетерогенность, которая может стать определяющей в прогнозе времени наступления рецидива (продолженного роста). Особенность классификации опухолей ЦНС заключается в том, что она, по сути, является клинико-морфологической. Опухоли ЦНС являют собой уникальный пример патологии, при которой морфологические и молекулярно-генетические характеристики имеют большее значение, чем распространенность заболевания. Глиобластома классифицируется в трех основных вариантах:

1) глиобластома IDH-wt – составляет примерно 90 % от всех впервые выявленных глиобластом, иначе называемая «первичной глиобластомой» (*de novo glioblastoma*), встречается чаще всего в возрасте от 55 лет и старше;

2) глиобластома IDH-mut – встречается примерно в 10 % всех случаев впервые выявленных глиобластом, ее называют также «вторичной глиобластомой»; чаще выявляется в более молодом возрасте;

3) глиобластома NOS, когда не выполнялись исследования мутаций генов *IDH1* и *IDH*.

MGMT-метилирование является предиктором более высокой чувствительности опухоли к темозоломиду в случаях впервые выявленных глиобластом и, возможно, рецидивов. Опухоли, которые были нами исследованы, отнесены к глиобластома NOS.

В то же время гистологическая классификация глиобластом определяет наличие трех основных гистологических видов. В нашем исследовании они распределились следующим образом: гигантоклеточная глиобластома – 25 %, эпителиоидная глиобластома – 62 %, глиосаркома – 13 %.

Известно, что современные исследования определяют значимость метилирования MGMT, мутаций *IDH1* для сроков наступления рецидива. Генетические изменения и перепрограммирование генома лежат в основе врожденной адаптивной резистентности. С целью прогнозирования рецидива (продолженного роста) глиобластомы необходимо детальное изучение ее гетерогенности с учетом различий гистологического строения [4–6].

Характерная особенность глиобластомы – инвазивный рост с отсутствием макроскопически четкой границы между опухолью и нормальной тканью мозга. Такой тип роста типичен для быстрорастущих высокозлокачественных глиом (анapластические астроцитомы, глиобластомы), он характеризуется неблагоприятным прогнозом, а также изменением качества жизни после проведенного оперативного вмешательства, что часто становится темой для возникновения споров между пациентами и нейрохирургами, так как пациенты и их родственники в ряде случаев не имеют представления о рисках, связанных с подобного рода

оперативными вмешательствами. Глиальные опухоли не метастазируют, однако прорастают в различные участки головного мозга, отвечающие за множество функций, что может стать причиной утраты этих функций либо их значительного ухудшения. Подобные риски должны быть подробно оговорены в доверительном согласии, оформленном при участии юристов и унифицированном для стандартных операций данного профиля. При формировании доверительного согласия должны учитываться риски, сопряженные с работой в определенной зоне головного мозга.

Понятие «персональные данные» впервые зафиксировал Закон об информации, информатизации и защите информации (абз. 24 ст. 1 Закона об информации, информатизации и защите информации в Республике Беларусь и Федеральный закон «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» от 27.07.2006 № 149-ФЗ, Россия). Согласие субъекта на обработку специальных персональных данных не требуется, если действие производится в целях организации оказания медицинской помощи. Учитывая наличие множества особенностей в конкретной отрасли медицины, должны учитываться множество факторов. Одно из главных требований состоит в том, что обработка персональных данных должна ограничиваться достижением заранее заявленных конкретных целей. Одной из особенностей обследования пациентов с нейрохирургической патологией является применение методов, сопряженных с проведением биопсионных исследований, имеющих варианты идентификации уже при внесении их в базу данных.

Методы оперативных вмешательств на головном мозге постоянно совершенствуются, предлагаются новые методики для конкретных локализаций с учетом множества факторов, которые до настоящего времени не получили четкой классификации.

Унифицирование различных подходов с учетом клинических, морфологических и генетических характеристик позволит значительно улучшить результаты лечения пациентов данной категории. Кроме того, существующие методики лечения высокосложных

глиом часто требуют проведения множественных оперативных вмешательств, что должно быть детально отработано с возможной их индивидуализацией. Вариантом решения данной проблемы может быть внедрение в данную область технологий 3D-проектирования и прототипирования. Это позволит найти индивидуальные подходы к оперативному вмешательству, наряду с учетом общих практик для конкретных локализаций.

При анализе результатов лечения 425 пациентов с глиобластомами возникла необходимость в создании новых охраноспособных подходов, имеющих своей целью не только улучшение результатов оперативных вмешательств для пациентов данной категории, но и прогнозирование ближайших и отдаленных результатов лечения. Системный подход к реабилитации пациентов данной категории с учетом локализации опухолевого процесса и утерянных функций, связанных с оперативным вмешательством, позволит снизить процент инвалидизации. Очевидно, что разработка новых экспериментов позволит наметить пути внедрения новых технологий в лечение пациентов с глиобластомой, улучшить результаты, являющиеся далеко не удовлетворительными.

Мы пришли к выводу, что совместное изучение отдельных проблем формирования базы данных для проведения медицинских исследований в сфере нейрохирургии с учетом особенностей сохранения личной информации станет отправной точкой к объединению общих прикладных понятий для проведения совместных научных исследований в России и Республике Беларусь.

Очевидно, что внедрение новых подходов к вопросам, возникающим при проведении оперативных вмешательств для пациентов с глиобластомами, позволит решать проблему наступления ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения в правовом поле, что значительно снизит конфликтность ситуаций между пациентами и врачами, а также позволит значительно улучшить результативность лечения, так как полная ясность и объективный подход улучшат коммуникационные возможности, направленные на получение максимально возможного результата, в достижении

которого участвуют не только медицинские работники, но и сам пациент.

Проблема, на которую направлена подобная разработка, относится к числу приоритетных направлений технологий, науки и техники Российской Федерации (Указ Президента Российской Федерации от 07.07.2011 № 899 «Об утверждении приоритетных направлений развития технологий, науки и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации»), а также соответствует приоритетным направлениям развития медицинской науки, определенных в рамках реализации «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года», утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 28.12.2012 № 25870-р. Указанная стратегия развития медицинской науки на период до 2025 г. направлена на реализацию мер государственной политики в сфере здравоохранения и включает в себя мероприятия по разработке инновационной продукции и критически важных технологий.

Заключение

Для достижения результата в повышении выживаемости пациентов с глиобластомой необходим комплексный подход для изучения гетерогенности опухоли, разработки индивидуальных технологий оперативных вмешательств с учетом механизмов роста опухоли и ее индивидуальных особенностей, связанных с гистологической формой, в тесной взаимосвязи с ее молекулярно-генетической характеристикой. Для снижения процента инвалидизации необходима реабилитация, в такой же мере индивидуальная, как и подход к оперативному вмешательству. При изучении возможностей клеточных технологий на клеточных культурах могут быть определены новые подходы к лечению глиобластомы.

Разработка юридического сопровождения оперативных вмешательств для пациентов с высокозлокачественными глиомами является серьезной проблемой для реализации ее в рамках сближения законодательства Республики Беларусь и Российской Федерации по вопросам обеспечения равных прав граждан Союзного государства.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.). **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study. The study was carried out in accordance with the requirements of the World Medical Association Declaration of Helsinki (updated in 2013).

ORCID авторов / ORCID of authors

Жукова Татьяна Владимировна /
Zhukova Tatsiana Vladimirovna
<https://orcid.org/0000-0003-0263-3453>

Шанько Юрий Георгиевич /
Shanko Yriy Georgievich
<https://orcid.org/0000-0001-9604-2675>

Юрочкин Михаил Алексеевич /
Yurochkin Mikhail Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0003-0242-4451>

Белецкий Александр Валентинович /
Belecky Aleksandr Valentinovich
<https://orcid.org/0000-0001-9604-2675>

Морозик Павел Михайлович /
Morozik Pavel Mihaylovich
<https://orcid.org/0000-0002-5973-7870>

Полякова Светлана Михайловна /
Poliakova Svetlana Mihaylovna
<https://orcid.org/0000-0002-7127-1882>

Рогов Юрий Иванович /
Rogov Yriy Ivanovich
<https://orcid.org/0000-0003-8197-1682>

Боровский Александр Андреевич /
Borovskiy Aleksandr Andreevich
<https://orcid.org/0000-0002-5527-1890>

Игумнов Сергей Александрович /
Igumnov Sergey Aleksandrovich
<https://orcid.org/0000-0003-35582-9751>

Самочерных Константин Александрович /
Samochernykh Konstantiin Alekseevich
<https://orcid.org/0000-0003-0350-0249>

Иванова Наталья Евгеньевна /
Ivanova Natalya Evgenievna
<https://orcid.org/0000-0003-0150-0224>

Забродская Юлия Михайловна /
Zabrodskaia Yulia
<https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

Литература / References

1. Tomaszewski W., Sanchez-Perez L., Gajewski T. F., Sampson J. H. Brain Tumor Microenvironment and Host State: Implications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(14):4202–4210. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1627.
2. Горяинов С. А., Гольдберг М. Ф., Голанов А. В. и др. Феномен длительной выживаемости пациентов с глиобластомами. Ч. I: Роль клинико-демографических факторов и мутации IDH1 (R 132 H) // Вопросы нейрохирургии. 2017;(3):5–14. [Goryainov S. A., Goldberg M. F., Golanov A. V., Zolotova S. V., Shishkina L. V., Ryzhova M. V., Pitskheulari D. I., Zhukov V. Yu., Uachev D. Yu., Belyaev A. Yu., Kondrashov A. V., Shukhray V. A., Potapov A. A. The phenomenon of long-term survival of patients with glioblastomas. Part I: The role of clinical and demographic factors and IDH1 mutation (R 132 H). *Questions of Neurosurgery.* 2017;(3):5–14. Doi: 10.17116/neiro20178135-16e. (In Russ.)].
3. Barthel L., Hadamitzky M., Dammann Ph., Schedlowski M., Sure U., Thakur B. K., Hetze S. Glioma: molecular signature and crossroads with tumor microenvironment. *Cancer Metastasis Rev.* 2022;41(1):53–75. Doi: 10.1007/s10555-021-09997-9.
4. Федулов А. С., Боровский А. А., Давидян А. В., Шамкалович А. В., Веевник Д. П. Молекулярно-генетические аспекты развития и прогрессии глиом. Обзор литературы // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2022. № 3. С. 276–293. [Fedulov A. S., Borovsky A. A., Davidyan A. V., Shamkalovich A. V., Veevnik D. P. Molecular genetic aspects of the development and progression of gliomas. Literature review. *Neurology and neurosurgery. Europe.* 2022;11(3):279293. (In Russ.)]. Doi: https://doi.org/10.56618/20712693_2022_14_3_57.
5. Лобанова Н. В., Шишкина Л. В., Рыжова М. В. и др. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой. Архив патологии. 2017. № 4. С. 10–19. [Lobanova N. V., Shishkina L. V., Ryzhova M. V., Kobayakov G. L., Sycheva R. V., Burov S. A., Lukyanov A. V., Omarova Zh. R. Clinical, immunohistochemical and molecular genetic prognosis factors in patients with glioblastoma. *Pathology archive.* 2017;(4):10–19. (In Russ.)]. Doi: doi.org/10.17116/patol201778410-19.
6. Harter P. N., Braun Y., Plate K. H. Classification of meningiomas-advances and controversies. *Chin Clin Oncol.* 2017. Doi: <https://doi.org/10.21037/cco.2017.05.02>.
7. Сближение законодательства Республики Беларусь и Российской Федерации по вопросам обеспечения равных прав граждан Союзного государства. 16 дек. 2017 г., г. Брянск. [Convergence of the legislation of the Republic of Belarus and the Russian Federation on issues of ensuring equal rights of citizens of the Union State. December 16, 2017, Bryansk. (In Russ.)]. Doi: <https://doi.org/info/slushaniya161217>.