

DOI: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66

УДК: 616.831-006.494:575.224.22

Для цитирования: Прокудин М.Ю., Мартынов Б.В., Свистов Д.В., Литвиненко И.В., Имянитов Е.Н., Чирский В.С., Бушуров С.Е., Яковенко А.И., Чемодакова К.А., Клиценко О.А., Горустович О.А., Медведева Г.Ф., Булатов А.Р. Генетические биологические маркеры глиальных опухолей головного мозга: мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(4): 59–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66.

For citation: Prokudin M.Yu., Martynov B.V., Svistov D.V., Litvinenko I.V., Imyanitov E.N., Chirsky V.S., Bushurov S.E., Yakovenko A.I., Chemodakova K.A., Klitsenko O.A., Gorustovich O.A., Medvedeva G.F., Bulatov A.R. Genetic biomarkers of glial brain tumors: IDH1 and IDH2 mutations. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(4): 59–66. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-59-66.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА: МУТАЦИИ В ГЕНАХ ИЗОЦИТРАТДЕГИДРОГЕНАЗ 1 И 2

М.Ю. Прокудин¹, Б.В. Мартынов¹, Д.В. Свистов¹, И.В. Литвиненко¹,
Е.Н. Имянитов², В.С. Чирский¹, С.Е. Бушуров¹, А.И. Яковенко¹,
К.А. Чемодакова¹, О.А. Клиценко³, О.А. Горустович², Г.Ф. Медведева⁴,
А.Р. Булатов¹

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, Россия¹

Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, Ж¹

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 68. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³

Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41³

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт

(технический университет)», г. Санкт-Петербург, Россия⁴

Россия, 190013, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, 26⁴

Аннотация

Актуальность. Мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 (IDH1 и IDH2) относятся к «драйверным» генетическим событиям при глиомах. Их частота достигает 70–80 % в глиомах низкой степени злокачественности и во вторичных глиобластомах, а онкогенный эффект реализуется путем избыточного накопления метаболита 2-гидроксиглутарата, нарушающего нормальные процессы метилирования ДНК и белков в клетках. **Цель исследования** – проанализировать ассоциации между наличием мутаций IDH1/2 и важнейшими клинико-морфологическими параметрами глиальных опухолей. **Материал и методы.** В исследование вошло 147 пациентов с глиальными опухолями головного мозга. Была изучена связь мутаций IDH1/2 с гистологическим типом, возрастом начала заболевания, локализацией опухоли, клиническими проявлениями глиом. **Результаты.** Установлено, что для содержащих мутации IDH1/2 глиом характерен более молодой возраст установки диагноза (39,5 лет) по сравнению с IDH-негативными случаями (47,2 года) ($p < 0,01$). Обнаружено, что опухоли с повреждениями IDH1/2 значительно чаще локализуются в лобной (53,4 %) и теменной долях (61,3 %), чем в других областях головного мозга ($p < 0,05$). Продемонстрировано, что частота развития эпилепсии значительно выше среди пациентов с IDH1/2-мутациями (69,2 % vs 48,2 %, $p < 0,05$). У больных с мутациями IDH1/2 также зафиксировано более благоприятное течение заболевания. При сочетании перечисленных факторов (локализация опухоли в лобной или теменной доле, наличие эпилепсии, возраст моложе 39 лет) частота мутаций IDH1/2 достигла 21/27 (77,8 %) и оказалась намного выше, чем у остальных пациентов (44/119 (37,0 %), OR=5,97, 95 % CI: 2,24–15,91, $p < 0,001$). **Заключение.** Присутствие генетических дефектов IDH1/2 ассоциировано с локализацией глиальных опухолей в лобной и теменной долях головного мозга и с клиническими прогностическими факторами, такими как возраст начала заболевания и наличие эпилептического синдрома.

Ключевые слова: эпилепсия, приступ, мутации IDH1/2, глиомы, глиобластома, анапластическая астроцитома, диффузная астроцитома, опухоли головного мозга.

GENETIC BIOMARKERS OF GLIAL BRAIN TUMORS: IDH1 AND IDH2 MUTATIONS

M.Yu. Prokudin¹, B.V. Martynov¹, D.V. Svistov¹, I.V. Litvinenko¹, E.N. Imyanitov²,
V.S. Chirsky¹, S.E. Bushurov¹, A.I. Yakovenko¹, K.A. Chemodakova¹,
O.A. Klitsenko³, O.A. Gorustovich², G.F. Medvedeva⁴, A.R. Bulatov¹

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Ministry of Defence of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia¹

Zh, Academician Lebedev Street, 194044, St. Petersburg, Russia¹

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia²
68, Leningradskaya str., 197758, St. Petersburg, Russia.

E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru²

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia³

41, Kirochnaya Street, 191015, St. Petersburg, Russia³

Saint-Petersburg State Institute of Technology, St. Petersburg, Russia⁴
24, Moskovsky prospect, 190013, St. Petersburg, Russia⁴

Abstract

Introduction. Mutations in the isocitrate dehydrogenase 1 and 2 genes (IDH1 and IDH2) are considered driver genetic events in gliomas. Their frequency reaches 70.80 % in low-grade gliomas and in secondary glioblastomas, and their oncogenic effect is realized by accumulation of the metabolite 2-hydroxyglutarate, which disrupts DNA and protein methylation processes. **The aim of the study** was to analyze the associations between the presence of IDH1/2 mutations and clinical and morphological parameters of glial tumors.

Material and Methods. The study included 147 patients with glial brain tumors. Associations between IDH1/2 status and tumor histological type, age of disease onset, tumor localization, and clinical manifestations were investigated. **Results.** Gliomas containing IDH1/2 mutations were characterized by a younger age at diagnosis (mean: 39.5 years) compared to IDH-negative cases (47.2 years) ($p < 0.01$). IDH1/2-mutated tumors were more often localized in the frontal (53.4 %) and parietal lobes (61.3 %) than in the other areas of the brain ($p < 0.05$). It was demonstrated that the incidence of epilepsy was significantly higher among patients with IDH1/2 genetic defects (69.2 % vs. 48.2 %, $p < 0.05$). Patients with IDH1/2 mutations had more favorable course of the disease. Among individuals with a combination of these factors (localization of the tumor in the frontal or parietal lobe, presence of epilepsy, age younger than 39 years), the frequency of IDH1/2 mutations reached 21/27 (77.8 %), which was significantly higher than that in all other patients (44/119 (37.0 %), OR = 5.97, 95 % CI: 2.2415.91, $p < 0.001$). **Conclusion.** The presence of IDH1/2 genetic defects is associated with localization of glial tumors in the frontal and parietal lobes of the brain, earlier age at disease onset and the presence of epileptic syndrome.

Key words: epilepsy, seizure, IDH1 and IDH2 gene mutations, gliomas, glioblastoma, anaplastic astrocytoma, diffuse astrocytoma, brain tumors.

Введение

В настоящее время во всем мире отмечается рост заболеваемости опухолями ЦНС, которая, по данным СВTRUS за 2010–14 гг., в возрасте от 15 до 39 лет составляет 10,94 на 100 тыс. населения в год, в возрасте старше 40 лет – 40,82 на 100 тыс. населения. Смертность в возрастной группе 15–39 лет составляет 0,94 на 100 тыс., старше 40 лет – 8,94 на 100 тыс. населения [1]. Глиомы представляют собой наиболее распространенную первичную опухоль головного мозга, а различные гистологические подтипы отличаются по спектру агрессивности и ответу на терапевтическое воздействие. При этом влияние прогностических факторов на исход более значимо, чем какие-либо минимальные изменения в лечебном воздействии. К клиническим факторам, оказывающим наиболь-

шее влияние на исход лечения, относятся возраст пациента, гистологический тип опухоли и общее состояние больного перед операцией [2–5]. Также было показано, что наличие судорожного синдрома в предоперационном периоде у пациентов с глиомами различной степени злокачественности связано с лучшими показателями выживаемости [6–8].

Помимо клинических факторов, существенное влияние на исход заболевания оказывают молекулярно-генетические характеристики опухоли. К наиболее значимым для глиом генетическим нарушениям относятся мутации в генах изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 (IDH1 и IDH2), определение которых необходимо для уточнения диагноза в соответствии с обновленной классификацией опухолей мозга ВОЗ [9]. Установлено, что мутации

IDH1/2 встречаются с высокой частотой (70–80 %) при глиомах низкой степени злокачественности [10] и вторичных глиобластомах и ассоциированы с хорошим прогнозом.

Целью исследования явилась оценка связи между клиническими прогностическими факторами и мутациями IDH1/2 при глиомах.

Материал и методы

В исследование были включены 147 пациентов с глиальными опухолями головного мозга, находившихся на лечении в клинике нейрохирургии и нервных болезней Военно-медицинской академии в период с 2014 по 2017 г. Критериями включения являлись: возраст от 18 лет, опухоли головного мозга, гистологическая характеристика которых соответствует диффузным астроцитарным и олигодендроглиальным опухолям, другим астроцитарным опухолям. Средний возраст начала заболевания составил 43,77 ± 14,91 года. В исследование вошли 76 мужчин (51,70 %) и 71 (48,3 %) женщина. Всем больным было выполнено иссле-

дование частых мутаций в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани посредством высокоразрешающего анализа кривых плавления ПЦР-продуктов и секвенирования.

Статистический анализ выполнялся с использованием программы STATISTICA for Windows (версия 10). Сравнение количественных параметров (возраст) осуществлялось с помощью критериев Манна – Уитни, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей (локализация, гистология, степень злокачественность, факт наличия эпилептических приступов) проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Принципиально важное для оценки наличия мутации IDH1/2 пороговое значение возраста получено с помощью метода построения классификационных деревьев. Анализ выживаемости и длительности безрецидивного периода на основе цензурированных наблюдений проводили с использованием метода Каплана – Мейера.

Таблица 1/Table 1

Клинико-морфологические параметры опухолей головного мозга в зависимости от наличия мутаций в генах IDH1/2

Association of clinical/morphological parameters of brain tumors with IDH1/2 mutations

Характеристика/Characteristics	Опухоли без мутации/ Tumors having no mutations in IDH1/2 (n=82)	Опухоли с мутацией/ Tumors with mutations IDH1/2 (n=65)	Результат сравнения групп/ Statistical difference
Средний возраст/Mean age	47,2 ± 15,0	39,5 ± 13,8	p<0,01
Гистологический тип/Histological type			
Субэпендимарная астроцитоза (n=1)/ Subependymal astrocytoma (n=1)	1 (100 %)	0 (0 %)	
Диффузная астроцитоза (n=40)/ Diffuse astrocytoma (n=40)	28 (70,0 %)	12 (30,0 %)	
Олигодендроглиома(n=22)/ Oligodendroglioma (n=22)	0 (0 %)	22 (100 %)	p<0,001*
Анапластическая астроцитоза (n=36)/ Anaplastic astrocytoma (n=36)	18 (50,0 %)	18 (50,0 %)	
Глиобластома (n=48)/ Glioblastoma (n=48)	35 (72,9 %)	13 (27,1 %)	
Степень злокачественности/Differentiation grade			
Grade I (n=1)	1 (100 %)	0 (0 %)	
Grade II (n=51)	28 (54,9 %)	23 (45,1 %)	
Grade III (n=47)	18 (38,3 %)	29 (61,7 %)	p<0,01**
Grade IV (n=48)	35 (72,9 %)	13 (27,1 %)	
Пол/Sex			
Мужской/Male (n=76)	43 (56,6 %)	33 (43,4 %)	
Женский /Female (n=71)	39 (54,9 %)	32 (45,1 %)	p>0,05
Наличие эпилептических приступов/Presence of epileptic seizures			
Да/Yes (n=84)	39 (46,4 %)	45 (53,6 %)	
Нет/No (n=62)	42 (67,7 %)	20 (32,3 %)	p<0,05
Продолжительность жизни, grade III/ Life span, grade III (n=46)			
Медиана, сут/Medium, days	476	678,6	p>0,05
Длительность безрецидивного периода, grade III/Disesae-free time, grade III (n=46)			
Медиана, сут/Medium, days	243,2	678,2	p>0,05

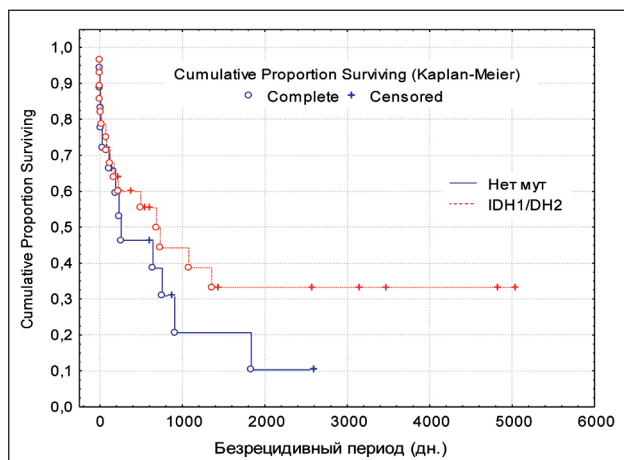


Рис. 1. Длительность безрецидивного периода у больных с глиальными опухолями головного мозга (grade III) с наличием и отсутствием мутации IDH1/2

Fig. 1. Disease-free time in patients with grade III brain tumors with or without IDH1/2 mutations

Результаты

Основные характеристики включённых в исследование пациентов и выявленные ассоциации представлены в табл. 1. В анализируемую группу вошли 1 (0,7 %) случай субэпендимарной астроцитомы, 40 (27,2 %) – диффузной астроцитомы, 22 (15 %) – олигодендроглиомы, 36 (24,5 %) – анапластических астроцитом, 48 (32,7 %) – глиобластом. Частота мутаций IDH1/2 во всей выборке составила 65/147 (44,2 %), при этом их встречаемость существенно отличалась при разных гистологических типах опухолей. Чаще всего мутации наблюдались при олигодендроглиомах (100 %) и анапластических астроцитомах (50 %), значительно реже при диффузных астроцитомах (30 %) и глиобластомах (27,1 %) ($p < 0,001$). Низкая частота мутаций IDH1/2 в группе больных с глиобластомами свидетельствует о преобладании в нашей выборке первичных глиобластом.

По степени злокачественности глиом изучаемые случаи распределялись следующим образом: grade I – 1 (0,7 %) пациент, grade II – 51 (34,7 %), grade III – 47 (32,0 %), grade IV – 48 (32,7 %). Мутации IDH1/2 наиболее часто встречались при grade III (61,7 %) и grade II (45,1 %), и реже при grade IV (27,1 %) ($p < 0,01$).

Присутствие мутаций IDH1/2 ассоциировалось с более молодым возрастом установки диагноза: у пациентов с мутациями средний возраст составил $39,5 \pm 13,8$ года, тогда как в остальных случаях – $47,2 \pm 15,0$ лет ($p < 0,01$). Для определения порогового значения возраста, с наибольшей достоверностью разграничивающего случаи с наличием и отсутствием мутаций IDH1/2, был применен логико-структурный анализ методом построения классификационных деревьев. При его использовании было получено пороговое значение, соот-

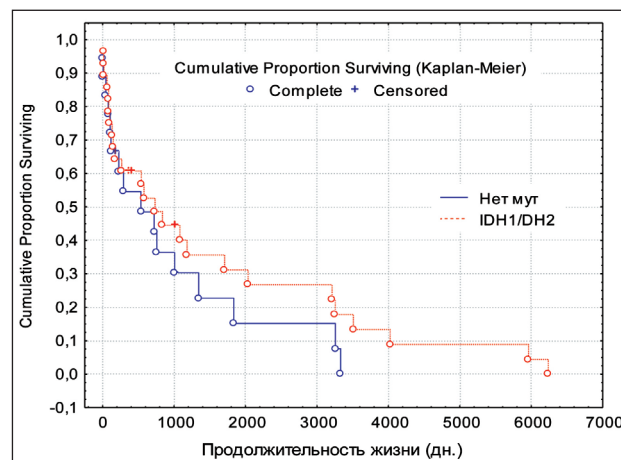


Рис. 2. Продолжительность жизни у больных с глиальными опухолями головного мозга (grade III) с наличием и отсутствием мутации IDH1/2

Fig. 2. Survival of patients with brain tumors (grade III) with or without IDH1/2 mutations

ветствующее 39 годам. В группе больных моложе 39 лет мутации IDH1/2 выявлялись достоверно чаще (63,2 %, $n=36$) в сравнении с группой больных 39 лет и старше (32,2 %, $n=29$) ($p < 0,001$, отношение шансов (Odds Ratio, OR) составило 3,6 (95 % ДИ 1.87.2).

Генетические повреждения IDH1/2 ассоциировались с локализацией опухоли в лобной и теменной долях головного мозга (табл. 2). Их частота в глиомах лобной и теменной доли составила 39/73 (53,4 %) и 19/31 (61,3 %) соответственно, что оказалось значительно выше, чем в глиомах без вовлечения этих областей, – 26/74 (35,1%) и 46/116 (39,7%) соответственно, $p < 0,05$ для обоих сравнений. Схожие результаты были представлены в работе F. Stockhammer et al. [10], в которой выявлена связь между мутацией в генах, кодирующих изоцитратдегидрогеназы 1/2, и локализацией опухоли в островковой и лобной долях головного мозга.

Анализ клинических проявлений глиом выявил, что встречаемость эпилептических приступов значительно выше у больных с IDH1/2-позитивными опухолями (45/65, 69,2 %), чем при отсутствии мутации (39/81, 48,2 %) ($p < 0,05$). Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований [11–14]. При сочетании указанных факторов (локализация опухоли в лобной или теменной доле, наличие эпилепсии, возраст моложе 39 лет) частота мутаций IDH1/2 достигла 21/27 (77,8 %) и оказалась намного выше, чем у остальных пациентов (44/119 (37,0 %), OR=5,97, 95 % ДИ: 2,24–15,91, $p=0,0003$).

Таким образом, исходя из полученных нами данных, при локализации опухоли в лобной или теменной долях головного мозга, возрасте начала заболевания до 39 лет и при наличии в клинической картине эпилептических приступов можно предполагать наличие мутации в генах IDH1/2.

Таблица 2/Table 2

Частота встречаемости мутаций IDH1/2 в зависимости от локализации опухоли в центральной нервной системе

Frequency of IDH1/2 mutations in different lobes of brain tumors

Доля головного мозга/ Lobe of the brain	Наличие мутации IDH1/2/ IDH1/2 mutation		Достоверность различий/ Statistical significance
	Вовлечена/ Presence of mutation	Не вовлечена/ Absence of mutation	
Лобная доля/Frontal lobe	53,42 % (39/73)	35,14 % (26/74)	p<0,05
Височная доля/Temporal lobe	36,21 % (21/58)	49,44 % (44/89)	p>0,05
Теменная доля/Parietal lobe	61,29 % (19/31)	39,66 % (46/116)	p<0,05
Затылочная доля/Occipital lobe	14,29 % (1/7)	45,71 % (64/140)	p>0,05
Парацентральная доля/Paracentral lobule	55,00 % (11/20)	42,52 % (54/127)	p>0,05
Проводящие пути/Pathways	16,67 % (1/6)	45,39 % (64/141)	p>0,05

В группе из 46 пациентов с глиомами grade III была выполнена также оценка длительности безрецидивного периода и общей продолжительности жизни в зависимости от статуса генов IDH1/2. Оба показателя оказались выше у больных с мутациями IDH1/2, хотя различия не были статистически значимыми (рис. 1, 2). Медиана длительности безрецидивного периода в группе пациентов с наличием мутаций составила 678,2 сут, в группе с отсутствием – 243,2 сут. Медиана общей продолжительности жизни у больных с наличием мутаций составила 678,6 сут, с отсутствием таковых – 476,0 сут. Таким образом, качественный анализ показал более благоприятное течение заболевания у больных с глиальными опухолями головного мозга (grade III) с наличием мутации IDH1/2.

Обсуждение

При изучении любого заболевания необходимо поиск доступных для анализа клинических и молекулярных маркеров. В случае первичных опухолей головного мозга важным является поиск биологических маркеров, которые отражают не только прогноз, но и характер течения заболевания, в частности эпилептогенез [10, 15, 16].

В ряде исследований показано, что мутации в генах, кодирующих изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 типов, играют существенную роль в патогенезе глиом головного мозга. Связанные с ними метаболические нарушения ассоциируются со скоростью прогрессирования опухолей, вторичной трансформацией глиом низкой степени в глиомы высокой степени злокачественности [16], а также с развитием эпилепсии [10]. Изоцитратдегидрогеназа 1 типа является цитоплазматическим ферментом, а также содержится в пероксисомах, в то время как изоцитратдегидрогеназа 2 типа представлена в митохондриях. Функция изоцитратдегидрогеназы заключается в окислительном декарбоксилировании изоцитрата, который превращается

в α -кетоглутарат. Наиболее распространённые (>90 % случаев) мутации вызывают замену аргинина (R132) на гистидин в IDH1 и аргинина (R172) на лизин в IDH2 [17]. Эти мутации приводят к снижению уровня нормального метаболита α -кетоглутарата и избыточному накоплению 2-гидроксиглутарата, который рассматривается как онкометаболит [11]. Более того, 2-гидроксиглутарат схож по своей структуре с глутаматом, что приводит к активации NMDA рецепторов и развитию эпилепсии [10]. По результатам нашего исследования, эпилепсия наблюдалась в 69,2 % (45/65) в группе больных с мутациями IDH1/2. Эти данные хорошо согласуются с рядом работ, в которых также показана связь между мутациями изоцитратдегидрогеназы 1 и 2 и развитием эпилепсии [13, 14].

Результаты клинических исследований показали, что глиомы с IDH-мутацией составляют отдельную группу, характеризующуюся относительно благоприятным течением заболевания по сравнению с опухолями без мутации [18, 19]. В нашем исследовании было продемонстрировано увеличение как длительности безрецидивного периода, так и общей продолжительности жизни в группе пациентов с глиальными опухолями головного мозга (grade III) при наличии мутаций IDH1/2.

Заключение

Присутствие мутаций в генах IDH1/2 ассоциировано с локализацией глиальных опухолей в лобной и теменной долях головного мозга и с клиническими прогностическими факторами: с более молодым возрастом начала заболевания, присутствием в клинической картине эпилептических приступов. Для пациентов с наличием мутаций IDH1/2 характерно более благоприятное течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Vecchione-Koval T., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014. *Neuro Oncol.* 2017 Nov 6; 19(suppl_5): v1v88. doi: 10.1093/neuonc/nox158.
- Carson K.A., Grossman S.A., Fisher J.D., Shaw E.G. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2007 Jun 20; 25(18): 2601–6. doi: 10.1200/JCO.2006.08.1661.
- Curran W.J.Jr., Scott C.B., Horton J., Nelson J.S., Weinstein A.S., Fischbach A.J., Chang C.H., Rotman M., Asbell S.O., Krisch R.E. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst.* 1993 May 5; 85(9): 704–10. doi: 10.1093/jnci/85.9.704.
- Iwabuchi S., Bishara S., Herbison P., Erasmus A., Samejima H. Prognostic factors for supratentorial low grade astrocytomas in adults. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1999 Apr; 39(4): 273–9. doi: 10.2176/nmc.39.273.
- Lamborn K.R., Chang S.M., Prados M.D. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol.* 2004 Jul; 6(3): 227–35. doi: 10.1215/S1152851703000620.
- Мартынов Б.В., Парфенов В.Е., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Алексеева Н.П., Дибиров А.А., Холявин А.И., Грачева П.В., Смирнов И.Б., Свистов Д.В. Прогностические факторы у больных с глиомами: симптомно-синдромальный анализ. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2010; 1(29): 7–14. [Martynov B.V., Parfenov V.E., Trufanov G.E., Fokin V.A., Alexeyeva N.P., Tsiyurov A.A., Holiyavin A.I., Gracheva P.V., Smirnov I.B., Svistov D.V. Prognostic factors of patients with gliomas: symptomatic-syndrome analysis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2010; 1(29): 7–14. (in Russian)].
- Lynam L.M., Lyons M.K., Drzakowski J.F., Sirven J.L., Noe K.H., Zimmerman R.S., Wilkens J.A. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007; 109(7): 634–8. doi: 10.1016/j.clineuro.2007.05.017.
- Ozbek N., Cakir S., Gursel S., Meydan D. Prognostic significance of seizure in patients with glioblastoma multiforme. *Neurol India.* 2004 Mar; 52(1): 76–8.
- Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология. *Практическая онкология.* 2017; 18(1): 103–14. [Matsko D.E., Matsko M.V., Imyanitov E.N. Neurooncology. *Practical Oncology.* 2017; 18(1): 103–14. (in Russian)].
- Stockhammer F., Misch M., Helms H.J., Lengler U., Prall F., von Deimling A., Hartmann C. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure.* 2012; 21(3): 194–7. doi: 10.1016/j.seizure.2011.12.007.
- Duan W.C., Wang L., Li K. IDH mutations but not TERT mutations are associated with seizures in lower-grade gliomas. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(50): e13675. doi: 10.1097/MD.00000000000013675.
- Chen H., Judkins J., Thomas C., Wu M., Khoury L., Benjamin C.G., Pacione D., Golfinos J.G., Kumthekar P., Gamsari F., Chen L., Lein P., Chetkovich D.M., Snuderl M., Horbinski K. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology.* 2017; 88(19): 1805–13. doi: 10.1212/WNL.0000000000003911.
- Phan K., Ng W., Lu V.M., McDonald K.L., Fairhall J., Reddy R., Wilson P. Association Between IDH1 and IDH2 Mutations and Preoperative Seizures in Patients with Low-Grade Versus High-Grade Glioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018 Mar; 111: e539–e545. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.112.
- Yang Y., Mao Q., Wang X., Liu Y., Mao Y., Zhou Q., Luo J. An analysis of 170 glioma patients and systematic review to investigate the association between IDH-1 mutations and preoperative glioma-related epilepsy. *J Clin Neurosci.* 2016 Sep; 31: 56–62. doi: 10.1016/j.jocn.2015.11.030.
- Прокудин М.Ю., Одинак М.М., Литвиненко И.В., Мартынов Б.В., Железняк И.С., Лыткин М.В., Вороцова Д.А. Магнитно-резонансная спектроскопия при глиомах головного мозга: биологические маркеры. *Неврология. Психиатрия.* 2018; 1(145): 10–15. [Prokudin M.Yu., Odinak M.M., Litvinenko I.V., Martynov B.V., Zheleznyak I.S., Lytkin M.V., Vorontsova D.A. Magnetic Resonance Spectroscopy in Cerebral Gliomas: Biologic Markers. *Neurology. Psychiatry.* 2018; 1(145): 10–15. (in Russian)].
- Chen R., Ravindra V.M., Cohen A.L., Jensen R.L., Salzman K.L., Prescot A.P., Colman H. Molecular features assisting in diagnosis, surgery, and treatment decision making in low-grade gliomas. *Neurosurg Focus.* 2015 Mar; 38(3): E2. doi: 10.3171/2015.1.FOCUSI14745.
- Табakov Д.В., Катаргин А.Н., Стрoганова А.М., Сендерович А.И., Насхлеташвили Д.Р., Киселева Н.П. Мутации изоцитратдегидрогеназ 1 и 2 и метилирование гена MGMT в глиомах. *Успехи молекулярной онкологии.* 2017; 4: 53–59. [Tabakov D.V., Katargin A.N., Stroganova A.M., Senderovich A.I., Naskhletashvili D.R., Kiseljova N.P. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 genes mutations and MGMT methylation in gliomas. *Advances in Molecular Oncology.* 2017; 4: 53–59. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-1-53-59.
- Лобанова Н.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., Кобыakov Г.Л., Сычева Р.В., Буров С.А., Лукьянов А.В., Омарова Ж.Р. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой. *Архив патологии.* 2016; 78(4): 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 prognostic factors in adult patients with glioblastoma. *Archive of Pathology.* 2016; 78(4): 10–19. (in Russian)]. doi: 10.17116/ptol201678410-19.
- Schittenhelm J., Mittelbronn M., Meyermann R., Melms A., Tatagiba M., Capper D. Confirmation of R132H mutation of isocitrate dehydrogenase 1 as an independent prognostic factor in anaplastic astrocytoma. *Acta Neuropathol.* 2011 Nov; 122(5): 651–2. doi: 10.1007/s00401-011-0885-0.

Поступила/Received 27.12.2019
Принята в печать/Accepted 24.01.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Прокудин Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1545-8877.

Мартынов Борис Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Свистов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент, начальник кафедры нейрохирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-3922-9887.

Литвиненко Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Имянитов Евгений Наумович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Чирский Вадим Семенович, доктор медицинских наук, профессор, начальник Центральной патологоанатомической лаборатории (МО РФ) – главный патологоанатом МО РФ, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Бушуров Станислав Евгеньевич, кандидат медицинских наук, заместитель начальника центральной патологоанатомической лаборатории, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Яковенко Андрей Игоревич, заведующий патологоанатомическим отделением патоморфологического отдела Центральной патологоанатомической лаборатории, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Чемадакова Ксения Андреевна, врач-нейрохирург клиники нейрохирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Клиценко Ольга Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры педагогики, философии и права, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-2686-8786.

Горустович Ольга Андреевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия).

Медведева Галина Федоровна, студентка факультета биотехнологии СПбГТИ(ТУ), лаборант-исследователь научной лаборатории молекулярной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

Булатов Альберт Ренатович, преподаватель кафедры нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия).

ВКЛАД АВТОРОВ

Прокудин Михаил Юрьевич: сбор и интерпретация данных.

Мартынов Борис Владимирович: сбор и интерпретация данных.

Свистов Дмитрий Владимирович: анализ публикаций по теме, анализ данных.

Литвиненко Игорь Вячеславович: статистический анализ результатов.

Имянитов Евгений Наумович: критический анализ текста статьи с внесением ценных замечаний.

Чирский Вадим Семенович: сбор клинических данных.

Бушуров Станислав Евгеньевич: сбор клинических данных.

Яковенко Андрей Игоревич: описание клинических данных.

Чемодакова Ксения Андреевна: сбор и интерпретация данных.

Клиценко Ольга Анатольевна: анализ публикаций по теме, анализ данных.

Горустович Ольга Андреевна: сбор и анализ данных.

Медведева Галина Федоровна: анализ данных.

Булатов Альберт Ренатович: критический анализ данных, коррекция текста публикации, разработка задач исследования.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект №075-15-2019-1721, RFMEFI60419X0216).

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Mikhail Yu. Prokudin, MD, PhD, Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1545-8877.

Boris V. Martynov, MD, Professor, Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia).

Dmitry V. Svistov, MD, PhD, Head of Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-3922-9887.

Igor V. Litvinenko, MD, Professor, Head of Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia).

Evgeny N. Imyanitov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Tumor Progression Biology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4529-7891.

Vadim S. Chirsky, MD, Professor, Head of Central Pathological Laboratory, Chief Pathologist, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia).

Stanislav E. Bushurov, PhD, Central Pathological Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia).

Andrey I. Yakovenko, MD, Head of Pathology Department, Central Pathological Laboratory, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia).

Ksenia A. Chemodakova, MD, Neurosurgeon, Neurosurgery Clinic, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia).

Olga A. Klitsenko, PhD, Associate Professor of the Department of Pedagogy, Philosophy and Law, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-2686-8786.

Olga A. Gorustovich, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Galina F. Medvedeva, Laboratory Assistant, Research Laboratory of Molecular Oncology, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Albert R. Bulatov, MD, Lecturer, Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St. Petersburg, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Mikhail Yu. Prokudin: collection of samples, description of clinical data.
Boris V. Martynov: collection of samples, data analysis.
Dmitry V. Svistov: data analysis, description of the results.
Igor V. Litvinenko: data analysis.
Evgeny N. Imyanitov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.
Vadim S. Chirsky: data collection.
Stanislav E. Bushurov: data collection.
Andrey I. Yakovenko: description of clinical data.
Ksenia A. Chemodakova: collection of samples, description of clinical data.
Olga A. Klitsenko: data analysis and interpretation.
Olga A. Gorustovich: collection of samples, description of clinical data.
Galina F. Medvedeva: data analysis.
Albert R. Bulatov: critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (grant № 075-15-2019-1721, RFMEFI60419X0216).

Conflict of interest

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.