

УДК: 616-714.1-006

**Интракраниалдык менингиомалар: клиникалык сүрөттөмө,
гистопатология жана генетикалык маркерлер ортосундагы корреляция****К. Б. Ырысов, Н. А. Арстанбеков***И. К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы, Бишкек, Кыргыз Республикасы*

Корутунду. Эмгектин максаты. Менингиомалардын клиникалык мүнөздөмөлөрү, алардын арасында рецидив, баш-сөөктүн эрозиясы, корреляция боло турган анык генетикалык маркерлер барбы же жок экендиги тууралуу суроону чечүү.

Материалдар жана ыкмалар. Бул изилдөөдө менингиомалары бар отуз сегиз бейтап тандалып алынган. Операция учурунда гистопатологиялык, цитогенетикалык жана молекулярдык анализдери үчүн кан менен шишиктин үлгүлөрү алынган. Хромосомдордогу 1p и 22q гетерозиготтуулукту жоготуу (LOH) изилденген, ал эми 22q12.2 хромосомунун NF2 гени оорулуу мутациялар бар экендигине текшерилген.

Алынган натыйжалар. Көп усчурда менингиомалардын жайнашуусу конвекситалдык (25%) жана парасагитталдык (21%) болгон. Гистология натыйжалары көрөткөндөй, 86,8% бейтапта I даражадагы шишиктер аныкталган, ал эми калгандарда - II даражадагы шишиктер. Патогендик R341X нонсенс-мутациясы NF2 генинде бир гана бейтапта аныкталды. Ар бир 1p и 22q хромосомундагы LOH 44,7% бейтапта байкалган. Шишик мүнөздөмөсү менен эркек жынысы ортосунда (значеніе $p = 0,0059$), жана 22q LOH (значеніе $p = 0,0425$) маанилүү ассоциациялар табылды. Биздин эсептөөлөр боюнча, LOH 22q шишиктин өсүү мүмкүнчүлүгүн төрт эсе жогорулатат, ал көп шишик, рецидив жана баш-сөөк эрозиясынан билинет (OR = 4,8; 95% CI: 1,2–23,4). Жыныска тууралоо бул эффекттини күчөттү (OR = 6,1; 95% ДИ: 1,1–48,7).

Жыйынтыгы. Алынган натыйжалар көрөткөндөй, эркек бейтаптарда жана 22q LOH менингиомалары бар бейтаптарда жогорку божомол боюнча көп шишик, рецидив жана баш-сөөк эрозиясы менен коштолгон шишиктер өсүүсү күтүлөт. Биз бул бейтаптардын тобуна өзгөчө көңүл бурууну сунуштайбыз. Адьюванттык нур терапиясынын бул сценарийдеги пайдасын тактоо үчүн изилдөөлөр улантылуу керек.

Негизги сөздөр: менингиома, шишик, акыбет, тобокел фактору, гендердик айырмалар.

Интракраниальные менингиомы: корреляции между клинической картиной, гистопатологией и генетическими маркерами**К. Б. Ырысов, Н. А. Арстанбеков***Кыргызская государственная медицинская академия имени И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика*

Резюме. Цель. Решение вопроса, существуют ли определенные генетические маркеры, которые коррелируют с конкретными клиническими характеристиками менингиом, включая множественность, рецидивы и эрозию свода черепа.

Методы. Для этого исследования были отобраны тридцать восемь пациентов с менингиомами. Во время опера

Адрес для переписки:

Ырысов Кенешбек Бакирбаевич, 720020,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева 92
КГМА им. И.К. Ахунбаева
Тел.: +(996) 772172471, 552172471
E-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com

Contacts:

Yrysov Keneshbek Bakirbaevich, 720020,
92 Akhunbaev str., Bishkek, Kyrgyz Republic
KSMA named after I.K.Akhunbaeva
Phone: +(996) 772172471, 552 172471
E-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com

Для цитирования:

Ырысов К.Б., Арстанбеков Н.А. Интракраниальные менингиомы: корреляции между клинической картиной, гистопатологией и генетическими маркерами. Здравоохранение Кыргызстана 2022, № 4, с. 41 - 46.
doi.10.51350/zdravkg2022.4.10.5.41

Citation:

Yrysov K. B., Arstanbekov N. A. Intracranial meningiomas: correlations between clinical picture, histopathology and genetic markers. Health care of Kyrgyzstan 2022, No.4, pp. 41-46.
doi.10.51350/zdravkg2022.4.10.5.41

ции были взяты образцы крови и опухоли для гистопатологического, цитогенетического и молекулярного анализа. Была исследована потеря гетерозиготности (LOH) на хромосомах 1p и 22q, а ген NF2 на 22q12.2 был проверен на наличие безразветвленных мутаций.

Полученные результаты. Наиболее частые локализации опухолей были конвекситальными (25%) и парасагитальными (21%). Результаты гистологии показали, что 86,8% пациентов имели опухоли I степени, а у остальных - II степени. Патогенная нонсенс-мутация R341X в гене NF2 была обнаружена только у одного пациента. LOH на каждой из хромосом 1p и 22q наблюдался у 44,7% пациентов. Были обнаружены значимые ассоциации между наличием определенных характеристик опухоли и мужским полом (значение $p = 0,0059$) и 22q LOH (значение $p = 0,0425$). Мы подсчитали, что наличие 22q LOH увеличивает вероятность развития опухоли, которая проявляет множественность, рецидив или эрозию свода черепа, у человека примерно в четыре раза (OR = 4,8; 95% CI: 1,2–23,4). Поправка на пол усилила этот эффект (OR = 6,1; 95% ДИ: 1,1–48,7).

Заключение. Полученные данные показывают, что пациенты мужского пола и пациенты с менингиомой с 22q LOH с большей вероятностью разовьются опухоли, демонстрирующие множественность, рецидив или эрозию свода черепа. Мы рекомендуем более внимательно наблюдать за этой группой пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить пользу адъювантной лучевой терапии в этом сценарии.

Ключевые слова: менингиома, опухоль, исход, фактор риска, гендерные различия.

Intracranial meningiomas: correlations between clinical picture, histopathology and genetic markers

K. B. Yrysov, N. A. Arstanbekov

Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. *Goal.* Solving the question of whether there are certain genetic markers that correlate with specific clinical characteristics of meningiomas, including multiplicity, relapses and erosion of the cranial vault.

Methods. Thirty-eight meningioma patients were selected for this study. During the operation, blood and tumor samples were taken for histopathological, cytogenetic and molecular analysis. The loss of heterozygosity (LOH) on chromosomes 1p and 22q was investigated, and the NF2 gene on 22q12.2 was tested for the presence of pathogenic mutations.

The results obtained. The most frequent localization of tumors were convexital (25%) and parasagittal (21%). Histology results showed that 86.8% of patients had grade I tumors, and the rest had grade II tumors. Pathogenic nonsense mutation R341X in the NF2 gene was detected in only one patient. LOH on each of chromosomes 1p and 22q was observed in 44.7% of patients. Significant associations were found between the presence of certain tumor characteristics and the male sex ($p = 0.0059$) and 22q LOH ($p = 0.0425$). We calculated that the presence of 22q LOH increases the probability of developing a tumor that exhibits multiplicity, recurrence or erosion of the cranial vault in humans by about four times (OR = 4.8; 95% CI: 1.2–23.4). The correction for gender increased this effect (OR = 6.1; 95% CI: 1.1–48.7).

Conclusions. The data obtained show that male patients and meningioma patients with 22q LOH are more likely to develop tumors showing multiplicity, recurrence or erosion of the cranial vault. We recommend that this group of patients be monitored more closely. Further studies are needed to determine the benefit of adjuvant radiation therapy in this scenario.

Key words: meningioma, tumor, outcome, risk factor, gender differences.

Актуальность

Менингиомы - это медленно растущие опухоли, которые происходят из арахноидальных грануляций и составляют примерно 20% всех первичных внутричерепных опухолей. Более 80% случаев относятся к степени I по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и имеют отличный прогноз, если может быть достигнута полная хирургическая резекция. Обычно это проявляется в возрастной группе от 40 до 60 лет с несколько более высокой заболеваемостью у женщин.

В 1967 году Занг и Сингер первыми сообщили, что наиболее частым генетическим признаком менингиом является отсутствие хромосомы G-группы [1]. В 1972 году флуоресцентные методы показали, что отсутствующая G-хромосома на самом деле является хромосомой 22 [2]. Позже Думански и др. [3, 4] идентифицировали локус менингиомы (дистальный по отношению к локусу миоглобина) на дистальном конце длинного плеча хромосомы 22. В 1991 году Сансон и др. [5] предположили, что потеря аллелей 22 хромосомы может способствовать к инактивации генов-супрессоров опухолей.

Из предыдущих генетических исследований следует, что существует очевидная связь между генетическими изменениями на 22-й хромосоме (конституциональной и опухолевой ткани) и частотой внутричерепных менингиом [3-7]. Обзор литературы показал, что от 43% до 83% пациентов с внутричерепными менингиомами имеют аномалии хромосомы 22 [3, 4, 6-8] в диапазоне от полной потери одной хромосомы 22 (моносомия 22) до небольших делеций в определенном локусе (потеря гетерозиготности) 3'4'6'8'9 '10 и даже кольцевая хромосома 22 [11]. Другие аномалии включают делеции на хромосомах 1p, 9p, 10q и 14q, гомозиготные делеции гена CDKN2A (ARF) (на хромосоме 9p21), а также инактивация гена нейрофибромина 2 (NF2), гена-супрессора опухоли на хромосоме 22q12 [3, 10, 12, 13]. Существует также связь между активностью теломеразы и развитие менингиом [10].

На сегодняшний день только ограниченное количество исследований с небольшим количеством случаев показали генетические изменения, которые коррелируют с опухолевой агрессивностью [5,8,10,14]. Эти изменения включают высокую степень гиподиплоидии (отсутствуют 2 или более хромосомы), атипичную потерю хромосом (за исключением хромосомы 22), потеря гетерозиготности по хромосомам 17p, 22q, 1p, 9p, 10q, моносомия 22 и активность теломеразы [5,8,10,14-16]. Менингиомы с агрессивными характеристиками включают рецидивирующие опухоли (короткие, без прогрессирования выживаемости), гистологически атипичные менингиомы (степень II по классификации ВОЗ), анапластическая менингиома (степень III по классификации ВОЗ), гемангиоперицитомы, множественные менингиомы и опухоли, разрушающие череп [5, 8, 14]. Инвазивные менингиомы, которые проникают в окружающие ткани, особенно в костные ткани, череп трудно удалить и поэтому они склонны к рецидиву [8, 14]. Гистопатологические характеристики, связанные с биологической агрессивностью, включают выраженные ядрышки, митозы, ядерный полиморфизм, пленку клеток, микрокрроз и отсутствие иммунной маркировки Ki67 более 10% [5].

Целью настоящего исследования было определить, существуют ли определенные генетические факторы (включая хромосомные аномалии и потерю гетерозиготности), которые коррелируют с конкретными клиническими характеристиками менингиом в южноафриканской группе пациентов. Это может помочь в планировании дальнейшего ведения пациентов с помощью адъювантной терапии, повторных операций по поводу рецидивов и определения долгосрочного прогноза. Молекулярное описание менингиом также было бы полезным дополнением к современной гистологической классификации.

Материал и методы

Пациенты и образцы.

Все участники были задействованы в исследовании с их информированного письменного согласия. Тридцать восемь пациентов с менингиомами (единственный критерий включения) были набраны в проспективное исследование с марта 2015 г. по март 2017 г. Критерии исключения отсутствовали, за исключением случая, когда пациент не давал согласия на участие в исследовании.

Были собраны следующие данные: возраст, пол и этническая принадлежность пациентов, расположение и размер опухоли, а также семейный анамнез менингиом. Записывали, эрозировала ли опухоль череп, присутствовали ли множественные менингиомы и рецидивировала ли менингиома после иссечения по Симпсону I-II степени или прогрессировала после субтотального удаления в течение одного года (то есть короткое время выживания без прогрессирования).

Во время операции у каждого пациента брали образцы для гистопатологического и цитогенетического анализа. Для молекулярно-генетического анализа собирали как опухолевую ткань, так и лимфоциты периферической крови. Все пациенты регулярно наблюдались (в течение как минимум одного года после операции) для определения выживаемости и рецидива опухоли.

Гистопатологический анализ.

Отдельные фиксированные формалином образцы подвергали обработке в течение ночи и окрашивали методами гематоксилин-эозина и метенамином серебром (ретикулином). Стандартный иммуноцитохимический анализ включал ЕМА (антиген эпителиальной мембраны), S100 и Ki67-MIB1 (индекс пролиферации). Дополнительные специальные окрашивания PAS (периодическая кислота Шиффа) и СЕА (карцино-эмбриональный антиген) были выполнены для секреторного варианта.

Цитогенетический анализ.

Образцы опухолей были взяты в стерильных условиях и доставлены в среде HBSS (сбалансированный солевой раствор Хэнкса) в цитогенетическую лабораторию. Ткань разрезали на очень мелкие кусочки и предварительно обрабатывали раствором коллагеназы / HBSS в течение 1 часа при 37° С.

После центрифугирования ресуспендированный клеточный осадок делили между двумя культуральными колбами, каждая из которых содержала раствор 3 мл Amnio Max C-100 / Amnio Max C-100 Supplement / 10% эмбриональной телячьей сыворотки (предварительно газированной CO₂). Культуры помещали в CO₂-инкубатор при 37° С.

Рост однослойных клеток оценивали через 7-10 дней с помощью инвертированного контраст

ного микроскопа. Культуры покровного стекла готовили с использованием трипсина для разрыхления клеток, прилипших к основанию колбы. Процесс сбора включал обработку клеток на покровных стеклах коллемеидом, калия хлорида и фиксатором (метанол: уксусная кислота). Исходные культуры поддерживали при 37° С до завершения анализа. Денатурация ДНК хромосом достигалась сочетанием тепловой (100° С) и ферментативной (раствор трипсина / PBS) обработок заранее определенной оптимальной продолжительности. Слайды окрашивали в буферном растворе Гимса / Соренсена, наносили на них монтажную среду DPX и закрывали покровными стеклами. Микроскопию проводили с использованием светового микроскопа Zeiss Axioskop (окуляры 100X, масляный объектив Plan Neofluar 100X / 1,30), соединенного с черно-белой камерой AVT-HORN BC-2.

Хромосомный анализ метафаз с полосой Гимзы и определение кариотипа хромосомных аномалий проводили в соответствии с ISCN 2005 (Международная стандартизация хромосомной номенклатуры). Для каждого случая было проанализировано 30 метафаз в диапазоне гаплоидного кариотипа 400-550 G-полос.

Скрининг на потерю гетерозиготности.

Геномную ДНК экстрагировали из замороженной опухолевой ткани с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) в соответствии с инструкциями производителя. Кроме того, геномная ДНК была извлечена из лимфоцитов периферической крови каждого пациента стандартными методами. Для исследования потери гетерозиготности (LOH) на хромосомах 1p и 22q были выбраны шесть полиморфных микросателлитных маркеров для каждой хромосомы. Для хромосомы 1p этими маркерами были D1S468, D1S2667, D1S199, D1S496, D1S197 и D1S224, а для хромосомы 22q были выбраны маркеры D22S1163, D22S929, D22S430, D22S423, D22S444 и D22S1169. ДНК крови и опухоли были генотипированы с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и флуоресцентно-меченных праймеров с использованием флуорохромов 6-fam, hex, pet или ned. Продукты ПЦР анализировали с использованием генетического анализатора 3130xl (Applied Biosystems) и программного обеспечения GeneMapper (версия 3.7).

Скрининг мутаций гена NF2 на наличие мутаций зародышевой линии.

Ген NF2 в 22q12.2, который, как ранее было показано, участвует в менингиомах, был проверен на наличие безвредных мутаций. Праймеры для ПЦР конструировали с использованием программного обеспечения Primer 317 для каждого из 17 экзонов и соединений экзон-интрон гена NF2 (последовательности праймеров доступны от авторов по за-

просу). Продукты ПЦР подвергали скринингу на предмет вариантов последовательности с использованием анализа расплава с высоким разрешением (HRM) с включением 2 мМ флуоресцентного красителя SYTO 9 (Invitrogen), после чего продукты подвергались плавлению с 75°С до 95°С с повышением 0,1°С на каждом этапе анализатора Rotor-Gene 6000 (Corbett Life Science). HRM-анализ основан на том принципе, что фрагменты ДНК характеризуются в соответствии с их профилями термической денатурации, которые, в свою очередь, зависят от их основного содержания. Образцы, демонстрирующие измененные профили термоденатурации на HRM, секвенировали с использованием набора Big Dye Terminator Sequence Ready Reaction версии 3.1 (Applied Biosystems) и анализировали на генетическом анализаторе 3130xl. Программное обеспечение BioEdit (версия 7.0.1) использовалось для анализа электрограммы секвенирования [18].

Статистический анализ.

Для статистического анализа использовалась программная среда R с открытым исходным кодом [19]. Логистическая регрессия использовалась для проверки и описания связи между признаком (опухоли, демонстрирующие множественность, рецидив или эрозию свода черепа, или гистологическую градацию или комбинацию этих двух) и фактор (пол, 22q LOH, 1p LOH, цитогенетический результат или расположение опухоли). Из-за значительной связи между полом и наличием определенных характеристик опухоли мы также представляем результаты с поправкой на пол.

Полученные результаты

Из 38 пациентов с менингиомами 9 мужчин и 29 женщин. У пяти пациентов были множественные менингиомы, и всего у 38 пациентов было выявлено 48 опухолей. Однако для настоящего исследования было проанализировано только 38 опухолей (по одной на пациента). Чаще всего опухоли располагались выпуклыми (12/48 = 25%), затем следовали парасагитальные (10/48 = 21%). Смертность в этой группе пациентов составила 13,2% (1 - хирургический, 1 - пролежня и сепсис, 1 - пневмония и 2 - неизвестно). Возраст постановки диагноза колебался от 17 до 67 лет, в среднем 43 года. Из двух пациентов, у которых нейрофиброматоз типа II был диагностирован клинически, скрининг мутаций гена NF2 выявил патогенную нонсенс-мутацию, R341X в экзоне 11, только у одного. Кроме того, вариант последовательности V435M в экзоне 12 NF2 был идентифицирован у одного пациента. Этот вариант не присутствовал в 112 контрольных хромосомах этнического происхождения, но патогенетические последствия этого изменения в настоящее время неизвестны.

Результаты гистологии показали, что у 33 (86,8%) пациентов были опухоли I степени, а у 5 (13,2%) - опухоли высокой степени (Grade II). Менин-

готелиальных опухолей III степени не было. Интересно, что в общей группе пациентов потеря гетерозиготности по каждой из хромосом 22 и 1 наблюдалась у $17/38 = 44,7\%$, но не у всех у одних и тех же людей.

Кроме того, у 5 пациентов был аномальный цитогенетический результат. Эти результаты могут быть недооценены из-за того, что у 17 пациентов не было получено роста культуры ткани. Цитогенетический анализ показал, что эти пациенты (4 женщины, 1 мужчина) имели аномальный набор хромосом с клональной экспансией. У 2 из этих пациенток большинство клеток были нормальными. Очень низкий процент показал потерю хромосомы 22 с клональной экспансией. У другого пациента была потеря хромосомы 22 в 76,7% проанализированных метафаз, в то время как четвертая пациентка имела транслокации и потерю частей различных хромосом. Пациент мужского пола дополнительно потерял хромосомы X и 3.

У 13 пациентов (7 женщин и 6 мужчин) были опухоли со специфическими опухолевыми характеристиками, включая множественность, рецидив или эрозию свода черепа. Три пациента умерли в течение года после операции, поэтому не могли быть клинически оценены на предмет рецидива опухоли и поэтому были исключены из этого анализа. Количество людей с опухолями или без опухолей, демонстрирующих множественность, рецидив или эрозию свода черепа, суммируется в соответствии с количеством (процентным соотношением) мужчин и женщин, индивидумов с LOH на хромосомах 22q и 1p, локализацией опухоли и цитогенетическим анализом. Результаты р-значения для теста связи между каждым фактором показывает, проявляла ли опухоль рецидив, инвазивность, множественность или нет. Поскольку гендер был очень важным фактором, также представлены р-значения с поправкой на гендер.

Была обнаружена значимая связь между этими конкретными типами опухолей, полом (значение $p = 0,0059$) и 22q LOH (значение $p = 0,0425$). Было обнаружено, что у мужчин больше шансов иметь рецидивирующие, инвазивные или множественные опухоли, чем у женщин. Кроме того, мы подсчитали, что наличие 22q LOH увеличивает ве-

роятность развития опухоли, демонстрирующей эти характеристики, у человека примерно в четыре раза ($OR = 4,8$; 95% CI: 1,2–23,4). Поправка на пол усилила этот эффект ($OR = 6,1$; 95% ДИ: 1,1–48,7). Не было обнаружено связи между рецидивирующими, инвазивными или множественными опухолями и наличием или отсутствием 1p LOH, локализацией опухоли или цитогенетическими результатами.

Результаты гистологии, обобщенные в соответствии с количеством (процентным соотношением) мужчин, лиц с LOH на хромосомах 22q и 1p, локализацией опухоли и цитогенетическим анализом, показаны в таблице IV. Было обнаружено, что такое же количество людей (15) с опухолями Grade I обнаруживало LOH в двух хромосомных локусах. Из 33 человек с опухолями Grade I LOH в обоих локусах наблюдалась в 10, LOH в одном локусе в 10 (5 из каждого) и не наблюдалась LOH у 13 человек. Мы не выявили каких-либо значимых факторов, связанных с гистологически низкой / высокой степенью опухоли. Однако для комбинированного критерия гистологических опухолей высокой степени злокачественности и / или опухолей, демонстрирующих рецидив, инвазивность или множественность, мужской пол был единственным фактором, который был значительно связан с наихудшим прогнозом (р-значение - 0,0010).

Заключение

Наши данные показывают, что генотип 22q LOH и мужской пол коррелируют с наличием рецидивной, инвазивной или множественной менингиомы. Фактически, мы подсчитали, что наличие 22q LOH повышает вероятность развития опухоли с этими характеристиками у пациента примерно в четыре раза. Мы рекомендуем более внимательно наблюдать за пациентами с этими профилями высокого риска. Польза профилактического облучения для этой группы пациентов требует дальнейшего изучения.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

Литература / References

1. Zang K.D., Singer H. Chromosomal constitution of meningiomas. *Nature* 2019;216:84-5.
2. Mark J., Levan G., Mielman F. Identification by fluorescence of the G chromosome loss in human meningiomas. *Heredias* 2019;71:163-8.
3. Dumanski J.P., Carlbom E., Collins V.P. Deletion mapping of a locus on human chromosome 22 involved in the oncogenesis of meningioma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;84:9275-9.
4. Dumanski J.P., Rouleau G.A., Nodenskjold M. Molecular genetic analysis of chromosome 22 in 81 cases of meningioma.

- Cancer Res 2019;50:5863-76.
5. Sanson M., Richard S., Delattre O. Allelic loss on chromosome 22 correlates with histopathological predictors of recurrence of meningiomas. *Int J Cancer* 2019;50:391-4.
 6. Berra B., Papi L., Bigozzi U. Correlation between cytogenetic data and ganglioside pattern in human meningiomas. *Int J Cancer* 2019;47:329-33.
 7. Seizinger B.R., De la Monte S., Atkins L. Molecular genetic approach to human meningioma: Loss of genes on chromosome 22. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;84:5419-23.
 8. Kim J., Lee S., Rhee C. Loss of heterozygosity on chromosome 22q and 17p correlates with aggressiveness of meningiomas. *J Neurooncol* 2019;40:101-6.
 9. Battersby R.D.E., Ironside J.W., Maltby E.L. Inherited multiple meningiomas: A clinical, pathological and cytogenetic study of an affected family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;49:362-8.
 10. Leuraud P., Dezamis E., Aguirre-Cruz L. Prognostic value of allelic losses and telomerase activity in meningiomas. *J Neurosurg* 2021;100:303309.
 11. Arinami T., Kondo I., Hamaguchi H. Multifocal meningiomas in a patient with a constitutional ring chromosome 22. *J Med Genet* 2016;23:178-80.
 12. Rutledge M., Sarrazin J., Rangaratnam S. Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet* 2019;6:180-4.
 13. Simon M., Bostrom J.P., Hartmann C. Molecular genetics of meningiomas: from basic research to potential clinical applications. *Neurosurgery* 2017;60:787-98.
 14. Zankl H., Zang K.D. Correlation between clinical and cytogenetical data in 180 human meningiomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2018;1:351-6.
 15. Greider C. Telomerase activation. One step on the road to cancer? *Trends Genet* 2019;15:109-12.
 16. Lee J.Y.K., Finkelstein S., Hamilton R.L. Loss of heterozygosity analysis of benign, atypical, and anaplastic meningiomas. *Neurosurgery* 2014;55(5): 1163-73.
 17. Rozen S., Skaletsky H.J. Primer on the WWW for general users and for biologist programmers. In: Krawetz S, Misener S. *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology*. Totowa NJ: Humana Press, 2020:365-86.
 18. Hall T.A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. *Nucl Acids Symp Ser* 2019;41:95-8.
 19. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, <http://www.R-project.org>, 2017.

Авторы:

Ырысов Кенешбек Бакирбаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. НАН КР, врач-нейрохирург, кафедры нейрохирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5876-4976>

Арстанбеков Нематилла Абдуллаевич, докторант, врач-нейрохирург, кафедры нейрохирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-9767>

Authors:

Yrysov Keneshbek Bakirbayevich, MD, Professor, Corresponding member National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Kyrgyz State Medical Academy I. K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5876-4976>

Arstanbekov Nematilla Abdullaevich, doctoral student, neurosurgeon, Department of Neurosurgery, Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaeva, Bishkek, Kyrgyz Republic
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5762-9767>

Поступила в редакцию 22.10.2022

Принята к печати 04.11.2022

Received 22.10.2022

Accepted 04.11.2022