

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЭПИЛЕПТИЗАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF GLIAL TUMORS IN BRAIN EPILEPSY

A. Shchavinskaya

Summary. Epileptic seizures are common symptom of a brain tumor. Due to their morphological characteristics, low grade gliomas (LGG) remain one of the most epileptogenic tumors. At the same time, the number of studies on LGG-associated epilepsy is insufficient. The average overall survival in LGG, according to various authors, ranges from 6 to 8 years. Seizures with structural epilepsy can have very pronounced clinical manifestations, which, along with the oncological component, significantly reduces the quality of patient's life. This determines the need for a detailed study of all the links of tumor-associated epilepsy.

Keywords: molecular genetic profile, gliomas, LGG, HGG, IDH-mutation, tumor-associated epilepsy (TAE).

Щавинская Ася Валерьевна

врач-нейрохирург, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Бурденко»
asyashavinskaya@gmail.com

Аннотация. Эпилептические приступы — частый симптом проявления опухоли головного мозга. Благодаря своим морфологическим характеристикам одними из самых epileptогенных опухолей остаются глиомы низкой степени злокачественности (LGG). В то же время количество исследований по LGG-ассоциированной эпилепсии недостаточно. Средняя общая выживаемость при LGG, по данным разных авторов, колеблется от 6 до 8 лет. Приступы при структурной эпилепсии могут иметь очень выраженные клинические проявления, что, наряду с онкологической составляющей, значительно снижает качество жизни пациентов. Это определяет необходимость детального изучения всех звеньев опухоль-ассоциированной эпилепсии.

Ключевые слова: молекулярно-генетический профиль, глиомы, LGG, HGG, мутация IDH, опухоль-ассоциированная эпилепсия (ОАЭ).

Введение

Новая классификация Эпилепсии ILAE 2017 г. предполагает несколько шагов в формулировке диагноза — последовательный анализ типа приступов, формы эпилепсии и, наконец, выведение специфического синдромального диагноза. На каждом из этих уровней подчеркивается необходимость выяснения этиологии заболевания, поскольку это является одним из факторов, влияющих на лечение.

По данным Prakash et al., примерно у 90 % пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (LGG) и у 50 % пациентов с глиомами высокой степени злокачественности (HGG) наблюдается опухоль-ассоциированная эпилепсия (ОАЭ), которая определяется возникновением спонтанных припадков с четкой корреляцией с опухолью [1].

Существует ряд предрасполагающих факторов к развитию у пациента с опухолями головного мозга приступов, одним из которых, вероятно, является непосредственная характеристика опухоли. Наступление молекулярно-генетической эры в нейроонкологии, исследования в области генетики эпилепсии определяют необходимость пересмотра и расширения ранее изученных факторов, которые могут влиять на форми-

рование структурной эпилепсии, сохраняющейся, в том числе после удаления опухоли.

Цель статьи — попытка систематизировать актуальное состояние проблемы ассоциированных с характеристиками глиом причин развития эпилептических приступов у пациентов с опухолями ЦНС по данным литературы.

Методы

В представленной статье проведен обзор литературных источников, в которых затрагивалась тема роли молекулярно-генетических характеристик глиальных опухолей в развитии структурной эпилепсии у взрослого населения (>18 лет), найденных в системах PubMed и eLIBRARY за последние 10 лет с акцентом на статьи, вышедшие после обновления классификации опухолей ЦНС (2021–2024 гг).

При этом не учитывалась литература, касающаяся глионейрональных и нейрональных опухолей, доброкачественных образований оболочек головного мозга и черепных нервов, церебральных метастазов, рецидивов первичных опухолей. Собранный материал описывает проблему в отношении диффузных глиом 2–4 grade, одним из проявлений, которых стали эпилептические приступы у пациентов, не имеющих приступов ранее и не страдающих эпилепсией иной этиологии.

Результаты

Согласно определению Международной противозлептической лиги, опухоль-ассоциированная эпилепсия (ОАЭ) — это этиологически-обусловленный эпилептический синдром, имеющий специфические алгоритмы лечения и прогнозы. ОАЭ — группа фокальных эпилепсий, включающих фокальные приступы (моторные и/или немоторные), фокальные приступы с нарушением осознанности и билатеральные тонико-клонические приступы с фокальным началом [2].

Механизмы, участвующие в эпилептогенезе головного мозга, можно условно разделить на два раздела — механизмы, связанные с характеристиками самой опухоли и с микроокружением опухоли — перитуморозной зоной.

Вариабельность частоты возникновения эпилепсии в зависимости от опухолевой патологии, лежащей в основе ОАЭ, привело к обнаружению множества механизмов эпилептогенеза, которые, вероятно, могут сочетаться в патогенезе развития ОАЭ у одного и того же пациента. Кроме того, последние достижения в области технологии микроэлектродной регистрации, оптогенетических моделей *in vivo* и секвенирования опухолей указывают на сложную двунаправленную взаимосвязь между клетками глиомы и повышенной возбудимостью соседних нейронов [2].

Молекулярно-генетический профиль опухоли является одной из важнейших характеристик ее, как с точки зрения тактики и прогноза в онкологии, так и связи с эпилептизацией головного мозга.

Мутации в генах IDH1/2, TP53, метилирование гена MGMT часто обсуждаются как прогностические маркеры глиом. Наиболее описанной среди указанных мутаций с точки зрения участия ее в эпилептогенезе на настоящий момент является мутация в генах IDH1/2.

По данным Chen et al., у пациентов с IDH+ глиомами частота приступов до операции составляла 59–74 %, по сравнению с 18–34 % у пациентов с IDH- глиомами. IDH+ опухоли составляют 80 % LGG и имеют лучший прогноз, чем глиомы без этой мутации [3]. Это, в том числе, связано с преобладающими механизмами эпилептогенеза в IDH+ и IDH- глиомах. Замечено, что для глиом дикого типа (IDH-) характерны опухоль-специфические механизмы в то время, как для IDH+ глиом, превалирующим механизмом является метаболическая адаптация [1].

Первичной метаболической реакцией в клетках IDH- глиом является стабилизация индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) — белка, изучаемого в агрессивных опухолях различной локализации — опухолях головы и шеи, шейки матки, яичников, желудка и др., как про-

гностический маркер устойчивости к лучевой и химиотерапии и ассоциирующийся с повышенной смертностью [1,3].

При нормальном метаболизме глюкоза поступает в нейроны главным образом через транспортеры глюкозы с облегченной диффузией (GLUTs) и преобразуется в пируват посредством ряда гликолитических стадий. Затем пируват преимущественно преобразуется в ацетил-КоА пируватдегидрогеназой, которая вступает в цикл трикарбоновых кислот для генерации переносчиков электронов NADH и FADH₂ для производства АТФ с помощью цепи переноса электронов посредством окислительного фосфорилирования [5]. Обычно в анаэробных условиях пируват также может быть преобразован в лактат с помощью фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) с образованием NAD⁺, необходимого для поддержания гликолитической выработки АТФ. Однако в клетках глиомы стабилизация HIF-1 α приводит к преимущественному превращению пирувата в лактат даже в аэробных условиях [1,5].

Несмотря на противоречивость современной литературы, существенные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня внеклеточного лактата может вызывать гипервозбуждение перитуморальных нейронов [1], за счет, с одной стороны, — повышенной активации вольтаж-зависимых натриевых каналов [1,6], с другой — за счет закрытия АТФ-чувствительных калиевых каналов, которые обычно действуют как энергетический датчик для защиты нейронов от чрезмерной деполяризации [1,7]. Хотя гликолиз становится основной частью метаболизма глюкозы в клетках глиомы, определенную роль в жизнедеятельности опухоли имеет глутаминолиз, поддерживающий некоторую активность цикла трикарбоновых кислот. При дезаминировании глутамин глутаминазой образуется глутамат, который затем подвергается ряду реакций для восполнения истощенных субстратов цикла трикарбоновых кислот путем образования α -кетоглутарата (α KG) — фермента, который необходим для функционирования пролилгидроксилазы, и NADPH, — важного кофактора поддержания нормального уровня антиоксиданта глутатиона GSH, и продолжения окислительного фосфорилирования [1].

По сравнению с нормальными астроцитами, клетки глиомы экспрессируют повышенный уровень глутаминазы и продуцируют большое количество глутамата. Глутамат также может быть синтезирован из разветвленных аминокислот (валина, лейцина и изолейцина). Общим результатом является избыток внеклеточного глутамата, который может привести к усилению пролиферации опухоли, повышенной возбудимости нейронов и судорогам [10,1].

В ряде последних работ было замечено, что в IDH+ глиомах ключевые моменты эпилептизации иные. В ней-

роонкологии мутация IDH1/2 на настоящий момент связывается с лучшей выживаемостью пациентов, ее наличие чаще характерно для глиом с более низким индексом пролиферативной активности.

Комплекс IDH обычно состоит либо из гомодимеризованного комплекса субъединиц IDH1 в цитоплазме, либо из субъединиц IDH2 в митохондриях. Как IDH1, так и IDH2 обратимо окисляют изоцитрат до α KG и в процессе восстанавливают NADP⁺ до NADPH. Гены IDH1 и IDH2 кодируют соответственно цитозольную и митохондриальную формы одноименных ферментов. Ферменты IDH1 и IDH2 катализируют превращение изоцитрата в α KG. В норме изоцитратдегидрогеназа вовлечена в различные процессы, такие как модификация ДНК, деметилирование гистонов, адаптация к гипоксии. Наиболее часто встречающаяся мутация в гене IDH1 — точечная мутация R132, приводящая к замене аргинина на гистидин (R132H), реже происходят замены на цистеин (R132C), лейцин (R132L), серин (R132S) и глицин (R132G). В гене IDH2 выделяют две точечных мутации: R140 — замена аргинина на глутамин (R140Q) или, реже, на лейцин (R140L), триптофан (R140W) и глицин (R140G) и встречающуюся в 4 раза реже R172, для которой характерна замена аргинина на лизин (R172K) [8].

Мутировавшие формы ферментов IDH1 и IDH2 снижают сродство к связыванию изоцитрата, повышают сродство к NADPH и способствуют необратимой опухолевой реакции, которая окисляет NADPH, катализирует превращение α KG в онкометаболит 2-гидрокси-глутарат (D2HG), который ингибирует большую группу α -кетоглутаратзависимых ферментов (α -кетоглутаратзависимые деметилазы лизина, гидроксилазы семейства TET), что приводит к гиперметилированию ДНК и метилированию гистонов. Нарушение эпигенетической регуляции, в свою очередь, вызывает подавление процесса дифференцировки клеток [1,9].

В своих работах китайская группа ученых, продемонстрировала выявленную закономерность снижения потребления глюкозы клетками IDH+ глиом, которое обусловлено подавлением экспрессии генов, связанных с гликолизом, таких как LDHA, CA9 и VEGFA. Этот эффект может быть обусловлен эпигенетическими изменениями, связанными с накоплением D2HG, или снижением стабилизации HIF1 α в условиях IDH1+, в отличие от повышенной стабилизации HIF1 α , наблюдаемой в клетках IDH- [8].

Считается, что ингибирование дифференцировки клеток с участием D2HG приводит к нарушению гидроксиглирования и деградации фактора HIF-1 α , что, в свою очередь, приводит к индукции HIF-1 α -таргетных генов, которые влияют на процессы ангиогенеза посредством взаимодействия с проангиогенными факторами, такими

как VEGF, а также процессы роста и дифференциации, апоптоза и аутофагии, посредством p53-зависимого или независимого путей (путь Bcl-2) [1].

Гипоксия может приводить к гибели нейрональных клеток и неоангиогенезу, те же механизмы были обнаружены и при эпилепсии [24].

Поскольку IDH1+ приводит к снижению α KG для функции цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) за счет выработки D2HG, эти клетки восстанавливают α KG, либо непосредственно превращая глутамат в α KG, либо косвенно используя глутамин для выработки α KG, сначала расщепляя глутамин до глутамата. Конечным результатом этого процесса является то, что по сравнению с опухолями IDH- уровни глутамата в опухолях IDH+ существенно снижены [1,8]. Это говорит о том, что, в отличие от клеток IDH-, которые могут способствовать эпилептогенезу за счет избыточного высвобождения глутамата в перитуморальную среду, клетки IDH+, вероятно, практически не выделяют глутамат. Их эпилептогенез связан с выделением α KG, который структурно напоминает глутамат и может непрочно связываться с глутаматными рецепторами (NMDA-рецепторы), создавая условия для поддержания эпилептогенного очага [1] посредством активации mTOR пути, которому отводят одну из ведущих позиций в эпилептогенезе, и который связывает роль опухоли и роль ее микроокружения — перитуморозной зоны (PTZ) — в развитии и сохранении приступов [10].

В норме протеинкиназа mTOR создает ядро основной эукариотической сигнальной сети, которая координирует рост клеток с условиями окружающей среды и играет фундаментальную роль в физиологии клеток и органелл, участвуя в синтезе белков, обмене глюкозы, инсулина и липидов, в метаболизме глутамин [10]. mTOR имеет множество механизмов регуляции: гуморальный, энергетическим статусом, цитокинами, сигнальными путями MAPK [11]. Было показано, что активация этого пути модулирует рост клеток, пролиферацию, синтез белка, морфологию нейронов, развитие коры головного мозга и иммунные реакции. Помимо этих классических функций mTOR, активация этого пути в ЦНС может влиять на передачу сигналов и возбудимость нейронов, такие как морфология аксонов и дендритов, экспрессия нейромедиаторов, синаптическая пластичность, а также на когнитивные способности и поведение [11].

В эпилептологии сигнальный путь mTOR играет ключевую роль в различных формах эпилепсии, включая комплекс туберозного склероза (TSC), синдром инфантильных спазмов, эпилептический статус, фокальную кортикальную дисплазию и даже эпилепсию, связанную с травмами. Предполагается, что гиперактивация mTOR сама по себе может способствовать предрасположенности к судорожным припадкам. Су-

ществует несколько различных вероятных путей, посредством которых D2HG может привести к изменениям в активации mTOR — за счет прямого ингибирования D2HG-зависимого ядерного белка-гистона KDM из-за потери липазной фосфатазы (PTEN), косвенно — за счет модуляции экспрессии вольтаж-зависимых ионных каналов и экспрессии нейромедиаторов или по другим причинам. Точный механизм, с помощью которого D2HG или аналогичные метаболиты усиливают передачу сигналов mTOR, требует дальнейшего изучения [10,11].

В онкологии глиальных опухолей на настоящий момент, важное значение, наряду с IDH1/2, отводят таким мутациям, как MGMT, BRAFv600E, EGFR, TERT, ARTX и др. Вместе с тем, невозможно полностью исключить их роль в развитии и поддержании ОАЭ.

Например, на экспериментальных моделях было показано, что мутация BRAFv600E способствует эпилептогенности, и ее ингибирование эффективно для контроля как судорог, так и роста опухоли [23]. По данным Prabowo A.S., имеется корреляция между изменениями BRAF и возрастом начала припадка или другими клиническими переменными, такими как продолжительность эпилепсии, возраст на момент операции, локализация опухоли и наличие сопутствующей ФКД [23]. Однако, в работе китайских ученых, например, были получены данные, согласно которым исход эпилептических припадков после операции не был связан с мутацией BRAF V600E [23,1]. Эти противоречивые данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Обсуждение

Эпилепсия, связанная с супратенториальными опухолями головного мозга, встречается часто (40–60 %), особенно при глиомах низкой степени злокачественности, глионейрональных опухолях, лобно-височных и височных локализациях первичных и, реже, вторичных опухолей [14].

При ОАЭ судороги могут возникать либо как начальный симптом, который приводит к диагностике опухоли (наблюдается примерно у 30–50 % пациентов), либо во время течения заболевания, в том числе de novo после хирургического и/или любого из этапов другого онкологического лечения (наблюдается у 10–30 % пациентов) [14, 15].

В статье 2021г Лебедевой А.В. и соавт. [12], проанализированы факторы риска развития эпилепсии, а также сохранения приступов с течением времени. Факторами риска развития эпилепсии у больных с опухолями головного мозга являются тип и гистологическая структура новообразований, их локализация, размер, общее количество. В качестве прогностических факторов называются

локализация и гистологическая структура опухоли, размер, проведенное хирургическое лечение и др [12].

В клинко-морфологической работе Карлова В.А. и соавт., проанализировали зависимость размеров опухоли от имеющейся картины заболевания, выделив 3 стадии эпилептогенеза: 1) доклиническая (размер опухоли 1–2 см) — частота появления приступов составляет 50 % (при этом основная группа, которая проявляет себя приступами на данной стадии — медленно растущие опухоли — LGG, менингиомы); 2) стадия клинической манифестации (размер опухоли 3–4 см) — частота появления приступов 33,3 % (при этом основная группа, которая проявляет себя приступами на данной стадии — быстрорастущие опухоли — HGG), превалируют общемозговые симптомы; 3) стадия декомпенсации — частота появления приступов 16,7 %, единичные, превалируют симптомы, связанные с ВЧГ, дислокационный синдром [12].

Изучение роли молекулярно-генетического профиля глиом нарастает по своей актуальности не только с онкологической, но и с эпилептологической точки зрения, как было показано на различии в вовлеченности в эпилептическую сеть IDH+ и IDH– глиом. Наряду с установленной ранее ассоциацией мутации IDH1 с лучшей выживаемостью пациентов [21], было выявлено, что у пациентов с супратенториальными диффузными глиомами мутации IDH1-R132H связаны с более тяжелым фенотипом послеоперационной эпилепсии. Эти данные поддерживают дальнейшие исследования мутаций IDH и потенциального противоэпилептического терапевтического эффекта их ингибиторов у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с глиомами [17].

Согласно результатам одного из GWAS-анализов (genome-wide association study), полиморфный локус rs498872 гена PHLDB1, находящегося на хромосоме 11q23, ассоциирован с повышенным риском развития глиом низкой степени злокачественности с мутацией в гене IDH независимо от стадии, но не глиом IDH-дикого типа [21,1,22].

Генотипы IDH– и IDH+ по-разному влияют на метаболизм опухоли и, следовательно, имеют разные патологические механизмы, которые вызывают возбудимость популяций перитуморальных нейронов [1,22]. Одним из основных механизмов, с помощью которого опухоли повышают эпилептогенность, является метаболическое перепрограммирование в опухолевых клетках и в перитуморальной среде [1].

Изучение характеристик PTZ глиом различного потенциала злокачественности является крайне актуальным в связи с изучением эпилептизации головного мозга, преодоления развития калечащих частых приступов и, как следствие, улучшение качества жизни.

Кроме того, установлено, что наблюдаемое увеличение количества глутамата на границе раздела вещества головного мозга и опухоли, а также по краям инфильтрации, участвует как в стимулировании роста глиомы, так и в эпилептогенезе [2].

Глиомы разной степени злокачественности имеют различные прогностические характеристики с онкологической точки зрения.

Средняя общая выживаемость при диффузных глиомах (LGG), по данным разных авторов, колеблется от 6 до 8 лет. 5-летняя выживаемость без прогрессирования от 37 до 55 %. При этом, в 71,2 % случаев первыми симптомами заболевания являются судорожные приступы [18], которые могут сохраняться у пациента с течением времени, в том числе после онкологического лечения. В случае прогрессии опухоли при повторной хирургической резекции у 50 % пациентов выявляется повышение степени злокачественности опухоли. Среднее время злокачественной трансформации диффузных астроцитом низкой степени злокачественности до глиобластомы составляет 5,3 года [18].

При глиобластомах, несмотря на агрессивные стандарты лечения, прогноз остается неблагоприятным, и средняя продолжительность жизни после постановки диагноза составляет 8 месяцев [21]. При мультиформной глиобластоме эпилептические приступы встречаются в среднем в 25–50 % случаев (по данным крупных популяционных исследованиях — в 25 % случаев) до постановки диагноза и примерно у 20–30 % больных после диагностирования опухоли [21].

Таким образом, прогноз при HGG хуже, чем при LGG, но частота развития эпилепсии ниже, чем при глиомах низкой степени злокачественности, примерно на 40–64 % [19]. Более того, в статье Phan K. и соавт, опираясь на систематический обзор и мета-анализ данных, продемонстрировали, что статистически значимая связь мутаций IDH1 и IDH2 с частотой возникновения судорог до операции имела у пациентов с глиомой низкой степени (II степень), но не у пациентов с глиомами более высокой степени (III и IV степени) [21]. Фармакорезистентная эпилепсия встречается примерно у 15 % пациентов с глиобластомой и примерно у 40 % пациентов с глиомой 2 степени тяжести. IDH-мутация не была в значительной степени связана с лекарственно-устойчивой эпилепсией [21,16].

Эпилепсия как основной симптом связана с более длительной выживаемостью при глиомах низкой и высокой степени злокачественности, особенно при мутации IDH1. Противоопухолевое лечение с помощью хирургического вмешательства, лучевой терапии или химиотерапии значительно улучшает контроль над приступами [16].

Исходя из вышеприведенных данных, крайне важным является изучение механизмов формирования и поддержания эпилептогенной сети при опухолях головного мозга, одним из звеньев которой является непосредственно опухоль с ее молекулярно-генетическими характеристиками. Это открывает пути для поиска оптимальных методик лечения опухоли-ассоциированной эпилепсии и, как следствие, улучшение качества жизни пациентов с данными патологиями.

Выводы

Понимание общих механизмов, лежащих в основе двух сложных коморбидных заболеваний — опухоли и эпилепсии, позволяет использовать единые и более целенаправленные вмешательства с учетом всех аспектов заболеваний [12], адаптировать диагностические и терапевтические стратегии для лечения судорог у онкологических пациентов.

В ближайшие годы исследование образцов опухолей должно продолжать развиваться, чтобы расширить наше понимание в отношении влияния молекулярно-генетических характеристик опухоли не только в нейроонкологии, но и в эпилептологии, поскольку адекватный контроль над приступами значительно улучшает качество жизни пациентов.

Остается множество нетронутых вопросов в отношении ОАЭ, в частности, — не разработано рекомендаций по наблюдению и ведению пациентов с эпилептогенными опухолями, которые склонны к рецидиву и малигнизации, имеются ограниченные данные, характеризующие механизмы эпилептогенеза при менингиомах, метастатических поражениях и других неглиальных опухолях головного мозга. Существует ряд направлений изучения ОАЭ, которые на настоящий момент только формируются. Например, с достижениями в геномике опухолей головного мозга возрастает интерес к роли генетики в опухоли-ассоциированных судорогах. Многие изменения в связанных с опухолью генах и экспрессии микро-РНК связаны с судорогами, вызванными опухолью [24,16].

Пациенты с опухолями головного мозга и эпилепсией представляют собой очень сложную подгруппу пациентов, которая требует не только глубокого понимания современных принципов, касающихся эпилепсии, связанной с опухолями, но и развития совместных исследований для дальнейшего углубления наших знаний, а также согласованных усилий по разработке стандартизированного междисциплинарного клинического подхода для улучшения лечения за этими пациентами [16,20].

ЛИТЕРАТУРА

1. McAfee D., Moyer M., Queen J., et al. Differential metabolic alterations in IDH1 mutant vs. wildtype glioma cells promote epileptogenesis through distinctive mechanisms. *Front Cell Neurosci.* 2023; 17: 1288918. Published online 2023 Nov 9. doi: 10.3389/fncel.2023.1288918
2. Avila Edward K., Tobochnik S., Inati Sara K., et al. Brain tumor-related epilepsy management: A Society for Neuro-oncology (SNO) consensus review on current management. *Neuro-Oncology* 2024; 26(1): 7–24. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noad154>
3. Chen H., Judkins J., Thomas C., et al. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology* 2017; 88: 1805–1813. doi:10.1212/WNL.0000000000003911
4. Strickland M., and Stoll E.A. Metabolic reprogramming in glioma. *Front. Cell Dev. Biol.* 2017; 5:43. doi: 10.3389/fcell.2017.00043
5. Yu L., Chen X., Wang L., and Chen S. The sweet trap in tumors: aerobic glycolysis and potential targets for therapy. *Oncotarget* 2016; 7: 38908–38926. doi: 10.18632/oncotarget.7676
6. Monteiro A.R., Hill R., Pilkington G.J., and Madureira P.A. The role of hypoxia in glioblastoma invasion. *Cells* 2017; 6:45. doi: 10.3390/cells6040045
7. Karagiannis A., Gallopin T., Lacroix A., et al. (2021). Lactate is an energy substrate for rodent cortical neurons and enhances their firing activity. *Elife* 10:10. doi: 10.7554/eLife.71424
8. Han S., Liu Y., Cai S.J., Qian M., Ding J., Larion M., et al. (2020). IDH mutation in glioma: molecular mechanisms and potential therapeutic targets. *Br. J. Cancer* 122, 1580–1589. doi: 10.1038/s41416-020-0814-x
9. Waitkus M.S., Diplas B.H., Yan H. Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell.* 2018;34(2):186–95. doi: 10.1016/j.ccell.2018.04.011.
10. Mortazavi A., Fayed I., Bachani M., Dowdy T., Jahanipour J., Khan A., et al. (2022). IDH-mutated gliomas promote epileptogenesis through d-2-hydroxyglutarate-dependent mTOR hyperactivation. *Neuro-Oncology* 24, 1423–1435. doi: 10.1093/neuonc/noac003
11. Crino P.B. The mTOR signalling cascade: paving new roads to cure neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(7):379–392
12. Лебедева А.В., Бурд С.Г., Власов П.Н., и др. Лечение эпилепсии, ассоциированной с первичными и метастатическими опухолями головного мозга. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13(3): 286–304. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.099>
13. Rudà R., Bruno F., Pellerino A. Epilepsy in gliomas: recent insights into risk factors and molecular pathways. *Current Opinion in Neurology* 2023; 36(6): 557–563. DOI: 10.1097/WCO.0000000000001214
14. Chassoux F., Landre E. Prevention, and management of postoperative seizures in neuro-oncology *Neurochirurgie.* 2017 Jun;63(3):197-203. doi: 10.1016/j.neuchi.2016.10.013. Epub 2017 Jun 7.
15. Zhang X., Zheng L., Duan J., et al. Clinical characteristics of brain tumor-related epilepsy and factors influencing the identification of epilepsy-associated tumors. *Acta Epileptologica* (2020) 2:25 <https://doi.org/10.1186/s42494-020-00034-w>
16. Politsky J.M. Brain Tumor-Related Epilepsy: A Current Review of the Etiologic Basis and Diagnostic and Treatment Approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017 Sep;17(9): 70. doi: 10.1007/s11910-017-0777-3.
17. Neal A., Kwan P., O'Brien T.J., et al. IDH1 and IDH2 mutations in postoperative diffuse glioma-associated epilepsy. *Epilepsy and Behavior.* November 21, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.027>
18. Тушев А.А. Клинико-морфологические факторы прогноза диффузных глиом с низким индексом пролиферативной активности: дисс. канд. мед. наук: 3.1.6, 3.1.10. — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва — 164 с.
19. Gao-Qiang M., Shu C., Han-Bin Y., et al. Efficacy of Personalized Postoperative Epilepsy Management in Patients with Glioblastoma Utilizing IDH1 Gene Assessment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2024;20 855–862
20. Duffau H. Oncological and functional neurosurgery: Perspectives for the decade regarding diffuse gliomas. *Revue Neurologique* Volume 179, Issue 5, June 2023, Pages 437–448 <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2023.01.724>
21. 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: 539–545. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.112.
22. Chen H, Judkins J, Thomas C. et al. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology* 2017; 88:1805–1813.
23. Xing H., Song Y., Zhang Z., Koch P.D. Clinical characteristics of BRAF V600E gene mutation in patients of epilepsy-associated brain tumor: a meta-analysis. *J Mol Neurosci* 2021; 71:1815–1824.
24. Easwaran T.P., Lancki N., Henriquez M. et al. Molecular classification of gliomas is associated with seizure control: a retrospective analysis. *Neuromol Med* 2021; 23:315–326.

© Щавинская Ася Валерьевна (asyashavinskaya@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»