

# ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ СТРУКТУРНОЙ ЭПИЛЕПСИИ. ВКЛАД ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ (PTZ) В СОЗДАНИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ СЕТИ

## PREDICTORS OF THE DEVELOPMENT OF TUMOR-ASSOCIATED STRUCTURAL EPILEPSY. CONTRIBUTION OF THE PERITUMORAL ZONE (PTZ) TO THE CREATION OF THE EPILEPTIC NETWORK

A. Shchavinskaya

*Summary.* On average, about 25–60% of patients with intracranial tumors may have structural epilepsy [12], while the frequency of its manifestation varies due to different histological types of tumors. Peritumoral zone, previously studied mainly in the context of searching for new therapeutic options for high-grade gliomas (HGG), plays an important role not only in a number of oncological aspects of the disease, but also in the creation and maintenance of an epileptic network. Recent observations obtained during intracranial electrocorticography (ECoG) in patients with gliomas have shown that the areas of onset of seizures are often located 1.5 cm outside the tumor (Mittal et al., 2016), convulsive activity comes from induced changes in these areas, not from the tumor itself, except of glioneuronal tumors, containing neuronal elements [10]. Understanding the effect of gliomas on the peritumoral environment will allow us to better understand the pathophysiology of the TAE and develop targeted therapeutic tactics.

*Keywords:* peritumoral zone (PTZ), epileptic network, tumor-associated epilepsy (TAE), gliomas, predictors of seizures.

**Щавинская Ася Валерьевна**

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

*Аннотация.* В среднем, около 25–60 % пациентов с интракраниальными опухолями могут иметь структурную эпилепсию [12], при этом частота ее проявления различна при различных гистологических типах опухолей. Перитуморозная зона, изучаемая ранее преимущественно в контексте поиска новых терапевтических опций при глиомах высокой степени злокачественности (HGG), играет роль не только в ряде онкологических аспектах заболевания, но и в создании и поддержании эпилептической сети. Недавние наблюдения, полученные в ходе внутричерепной электрокортикографии (ECoG) у пациентов с глиомами, показали, что зоны начала судорог часто располагаются на 1,5 см за пределами опухоли (Mittal et al., 2016), судорожная активность исходит за счет индуцированных изменений в этих областях, а не из самого новообразования, за исключением глионейрональных опухолей, содержащих нейрональные элементы [10]. Понимание влияния глиом на перитуморальную среду позволит нам лучше понять патофизиологию ОАЭ и разработать целенаправленную терапевтическую тактику.

*Ключевые слова:* перитуморальная зона (PTZ), эпилептическая сеть, опухоль-ассоциированная эпилепсия (ОАЭ), глиомы, предикторы приступов.

### Введение

Наряду с характеристикой самой опухоли, еще одним не менее значимым звеном эпилептогенеза при ОАЭ, является перитуморозная зона (PTZ) [12]. На настоящий момент, в попытке улучшить общую и безрецидивную выживаемость пациентов, определяя оптимальные лечебные опции, большинство исследований, посвященных PTZ, были проведены на глиомах высокой степени злокачественности (HGG). Появились новые важные идеи: об отличительном распределении иммунных клеток, включая иммуносупрессивные клетки, в пределах PTZ; о метаболических характеристиках опухолевой ткани и PTZ, о характере экспрессии генов и мутационном ландшафте PTZ, отличающемся от ядра глиомы и окружающей ткани головного мозга, а также о нижележащих состоянии синапсов глиом и их роль в прогрессировании опухоли головного мозга [12]. Со-

временные исследования, наблюдения за пациентами с опухоль-ассоциированной эпилепсией позволяет сделать вывод о том, что, в то время как структурные и молекулярные воздействия опухолей головного мозга важны, эпилептический феномен у людей остается сетевым заболеванием [13].

### Методы

В представленной статье проведен обзор литературных источников, найденных в системах PubMed и eLIBRARY, на тему частоты и факторов риска развития пре- и постоперационных приступов при различных опухолях головного мозга (глиомы, менингиомы, церебральные метастазы), описаны механизмы перитуморозной зоны в создании эпилептической сети.

Цель настоящей статьи — обобщить имеющиеся по данным литературы данные о факторах риска раз-

вития эпилептических приступов в пре- и постоперационных периодах, показать значимость вовлеченности перитуморозной зоны опухолей, преимущественно глиального происхождения, в создании и поддержании эпилептической сети, привести наиболее изученные в этом вопросе механизмы.

### Результаты

Наблюдая вариабельность течения эпилепсии как сопутствующего заболевания при опухолях головного мозга, видоизменения, происходящие с приступами на фоне лечения опухоли головного мозга, исследователи проблемы сходятся во мнениях, что развитие данных заболеваний во многом тесно переплетается между собой и с общими механизмами патогенеза. Учитывая тот факт, что тотальное удаление опухоли, хороший контроль над онкологической составляющей после комплексного или комбинированного лечения не гарантирует избавление от приступов, а зачастую провоцирует их аггравацию, становится очевиднее, что лечение этих патологий одновременно крайне не просто.

За последние годы было разработано несколько новых этиологических механизмов, объясняющих, как опухоли вызывают судороги, включая роль глутаматиндуцированной эксайтотоксичности, матриксных металлопротеиназ, изоцитратдегидрогеназы, метилгуанин-метилтрансферазы и функциональной сетевой взаимосвязанности. Кроме того, в некоторых работах было показано, что подходы к диагностике и лечению значительно различаются [14].

Среди всех типов опухолей эпилептические приступы наиболее часто наблюдаются при глионейрональных опухолях (70–80 %), особенно у пациентов с лобно-височными или островковыми поражениями. Структурная эпилепсия как сопутствующий диагноз при опухолях головного мозга также часто встречаются у лиц с глиомами, причем самые высокие показатели эпилепсии (60–75 %) наблюдаются у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, расположенными в поверхностных кортикальных или островковых областях. Примерно 20–50 % пациентов с менингиомой и 20–35 % пациентов с метастазами в головной мозг также страдают от ОАЭ. После удаления опухоли примерно у 60–90 % пациентов судороги проходят без последствий, при этом исходы наиболее благоприятны наблюдаются у лиц с глионейронными опухолями [3].

Рассмотрим предикторы развития пред- и послеоперационных приступов у пациентов с различными опухолями головного мозга по данным литературы.

Диагноз «менингиома» встречается примерно в 30 % всех выявленных первичных опухолей ЦНС. При этом

приступы являются характерным симптомом проявления опухоли примерно в 30 % случаев, а в некоторых исследованиях этот процент колеблется в пределах 13–60 % [7]. Несмотря на то, что в 60–90 % случаев после хирургии менингиом наблюдается свобода от приступов, судороги могут сохраняться после хирургической резекции примерно у 12–19 % пациентов [7].

Выделяют такие факторы предоперационных приступов, как: локализация в примыкающем к неокортексу височной, теменной и лобной долей, конвексимальная или парасаггитальная локализация опухоли, перитуморозный отек более 1 см, размер опухоли более 3 см (3,5 см по данным другого исследования), инвазия в вещество головного мозга [7]. Имеются данные о большей встречаемости предоперационных приступов у мужчин, в то время как менингиомы статистически чаще встречаются у женщин. В работах Hess и соавт. (2018), Kawaguchi и соавт. (1996) как фактор риска выделена гистологическая характеристика опухоли — при менингиомах grade 2 и 3 приступы до операции встречались статистически чаще. В ретроспективном анализе 1033 пациентов Chen и соавт. (2017) как фактор риска выделен также более старший возраст. Отдельно выделен более низкий индекс по шкале Карновского [7].

В качестве изученных предикторов развития постоперационных приступов при менингиомах выделяют конвексимальную локализацию опухоли, размер более 3,5 см, большая степень злокачественности, степень поражения моторных зон и проводящих путей, более низкий индекс Карновского (<80). Кроме того, в большинстве исследований указываются такие факторы риска постоперационных приступов, как наличие приступов в анамнезе до операции, наличие осложнений хирургического лечения (гематома, ишемия, инфекция, гидроцефалия) [7]. В мета-анализе Lu и соавт. (2019) единственным фактором постоперационных приступов *de novo* были названы рецидив/прогрессия опухоли [8]. Поздний рецидив приступов при менингиомах часто связывают с рецидивом опухоли (Chow et al., 1995; Lieu and Howning, 2000; Chaichana et al., 2013).

По данным имеющихся работ, риск развития ОАЭ у пациентов с церебральными метастазами оценивается от 20–35 % до 67 % в течение всей истории заболевания [4, 5, 6].

В работе Wolpert F. и соавт. были проанализированы 799 случаев (557 из них прооперированы, 242 — без операции) ОАЭ у пациентов с церебральными метастазами. Выделены такие факторы риска развития предоперационных приступов, как одиночные метастазы (при этом, при множественном характере поражения, не выявлено зависимости повышения риска предоперационных приступов от увеличения количества метастазов), крово-

излияние в опухоль, супратенториальная локализация опухоли, расположение очага в лобной и теменной областях. Кроме того, в оцениваемой когорте пациентов, предоперационные судороги развивались статистически чаще у пациентов с впоследствии подтвержденным раком легких ( $P = 0,022$ ; ОР 2,0, 95 % ДИ: 1,1–3,6), что согласуется с данными других исследований. В ретроспективном анализе 470 пациентов с церебральными метастазами (Oberndorfer et al., 2002), у 24 % пациентов наблюдались приступы: в 16 % случаев первичная опухоль находилась в молочной железе, в 21 % — в ЖКТ, 29 % случаев — в легком, в 67 % случаев гистология соответствовала метастазу меланомы. Авторами было сделано предположение о том, что большая частота приступов при метастазах меланомы и рака легкого связана с их склонностью к внутричерепным кровоизлияниям [3].

Факторами риска развития послеоперационных приступов при церебральных метастазах названы также супратенториальная локализация очага, неполная резекция, множественные операции на головном мозге, венозные тромбозы, обнаружена связь возникновения послеоперационных приступов с облучением и химиотерапией [4].

В когортном исследовании Wu A. с соавторами в качестве факторов предоперационных судорог при метастатическом генезе ОАЭ были названы: расположение в височной или затылочной долях, при этом факторами, способствующими фармакорезистентности предоперационных приступов, стали локализация метастаза вне лобной доли, диаметр опухоли более 5 см [5]. Некоторая противоречивость в оценке локализации метастаза как фактора риска ОАЭ по данным литературы, остается, по-видимому, предметом будущих исследований.

При глиомах риск развития ОАЭ в значительной степени определяется степенью пролиферативной активности опухоли. Самые высокие показатели эпилепсии наблюдаются у пациентов с глиомами низкой степени (grade 1–2), в то время как у пациентов с глиомами высокой степени тяжести приступы чаще наблюдаются при анапластических астроцитомах (grade 3), чем при мультиформной глиобластоме (grade 4). При глиобластоме примерно у 40–45 % пациентов наблюдается эпилепсия, в то время как у 15–20 % из них приступы развиваются позже [3].

В некоторых исследованиях (Moots et al., 1995; Rosati et al., 2009), сообщалось о более низкой частоте судорог при глиобластомах *de novo*, чем при известных глиомах более низкой степени злокачественности. В работе Rossi et al. (2010), описали, что судороги могут предшествовать рентгенологическим признакам злокачественной трансформации опухоли.

Moots et al. (1995), установили, что эпилепсия чаще встречается у пациентов с мультифокальным заболеванием, чем у пациентов с одиночной опухолью [3].

Однако, с учетом гетерогенности глиальных опухолей в отношении развития приступов, до сих пор существует ограниченное количество всеобъемлющих исследований по выявлению предикторов развития приступов до и после оперативного вмешательства. В то же время, достоверно установлены факторы благоприятного исхода предоперационных приступов, как-то: большая степень резекции (Diggs, Still и соавторы установили, что контроль над приступами при диффузных супратенториальных глиомах достигается при объеме опухолевой резекции  $\geq 91$  % и/или при остаточном объеме опухоли  $\leq 19$  см<sup>3</sup> [3]), меньшая продолжительность эпилепсии и лучший контроль приступов с помощью противоэпилептических препаратов [3].

### Обсуждение

Опираясь на данные литературы, можно проследить некоторые схожие факторы риска развития ОАЭ при абсолютно различных опухолях головного мозга. Так, в большинстве своем, как при первичных опухолях (глиомах и менингиомах), так и при церебральных метастазах значение имеют такие макроскопические характеристики, как локализация опухоли, ее размер, распространенность, количество очагов. Заслуживает отдельного внимания роль повторных оперативных вмешательств, вклад химио- и лучевого лечения в развитие и/или течение структурной эпилепсии. Вместе с тем за последние годы появились работы, посвященные роли микроокружения опухолей — перитуморозной зоны (PTZ) — в развитии ОАЭ. Поскольку большинство работ затрагивают роль PTZ глиом в эпилептогенезе, описанные механизмы роли перитуморозного отека (PTE) при менингиомах по ряду ключевых механизмов схожи [7], роль PTZ в эпилептогенезе вторичных опухолей не изучена, рассмотрим вопрос в отношении глиальных опухолей.

Перитуморозная зона — область промежуточной, макроскопически не измененной ткани, прилегающей к видимым границам опухоли. При глиомах, с учетом их морфологических характеристик PTZ может содержать изолированные опухолевые клетки [10].

В работе Daumas-Duport и соавт. (1987), выделены 3 типа пространственной структуры глиомы, определяемой характером ее роста: солидная опухоль без изолированных периферических опухолевых клеток (ИТК), опухолевая ткань с периферическими опухолевыми клетками и опухолевые клетки в пределах интактной паренхимы головного мозга (то есть отсутствие солидной опухоли) [10]. При анализе динамики роста опухолевых клеток по данным гистологии было обнаружено, что оли-

годендроглиальные опухоли с потерей 1p19q, как правило, представляют собой более ограниченные очаги с преимущественной пролиферацией *in situ*, в отличие от более диффузных, инфильтративных и менее объемных астроцитарных опухолей [10]. Недавние наблюдения, полученные в ходе внутрочерепной электрокортикографии (ЕСоГ) у пациентов с глиомами, показали, что зоны начала судорог часто располагаются на 1,5 см за пределами опухоли (Mittal et al., 2016) [10]. Повышенную возбудимость перитуморальных нейронов при глиомах объясняется на настоящий момент большим количеством факторов, таких как масс-эффект, нарушение ионного гомеостаза, разрушение гематоэнцефалического барьера, нейровоспаление, генетические мутации и метаболические изменения [9].

Одну из основных ролей в ОАЭ отводят глутамату. Было показано, что снижение поглощения глутамата и увеличение его высвобождения клетками глиомы и соседними неопухолевыми астроцитами и активированной микроглией приводят к чрезмерной глутаматергической возбуждающей нейротрансмиссии и к более высокому риску судорог [10].

Кроме того, было высказано предположение, что сами опухолевые клетки нейротоксичны (за счет высвобождения цитокинов и нейромедиаторов) и может вызывать судороги из-за нарушения нейрональных проводящих путей или из-за локальных изменений концентрации глутамата/метаболизма [10].

Помимо того, что сам глутамат является непосредственным участником процесса эпилептогенеза при опухолях головного мозга, выявлено, что важную роль также играет повышенная экспрессия цистин-глутаматного переносчика (система хСТ, SLC7A11), приводящая к повышению внеклеточного уровня глутамата [15]. В нервной системе SLC7A11 стимулирует внесинаптические рецепторы и осуществляя невезикулярное высвобождение глутамата. Этот ген высоко экспрессируется астроцитами и связывает поглощение одной молекулы цистина с высвобождением одной молекулы глутамата. Экспрессия хСТ была обнаружена во всем мозге, причем более высокая экспрессия была обнаружена в миндалине, префронтальной коре и сетчатке [15]. В 2008 г. Savaskan N.E. и соавт. было показано, что система белков хСТ, сверх экспрессируемая в глиомах и, помимо вовлечения в эпилептогенез, участвует в нарушении гематоэнцефалического барьера; у животных, которым имплантировали систему типа хСТ с подавленной активной субъединицей, перитуморальный отек был значительно меньше по сравнению с животными с нормальной системой хСТ [16]. Экспрессия хСТ является независимым биомаркером эпилептических приступов при постановке диагноза: риск судорожных приступов почти в 5 раз выше у пациентов с высокой экспрессией хСТ [17].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что IDH- и IDH+ опухоли по-разному влияют на метаболизм опухоли и, следовательно, имеют разные патологические механизмы, которые вызывают возбудимость популяций перитуморальных нейронов [18]. Опухоли IDH- усиливают регуляцию гликолиза и впоследствии выделяют избыточное количество глутамата и лактата в PTZ, которые могут вызывать повышенную возбудимость окружающих нейронов. В дополнение к механизмам IDH-, опухоли IDH+, с другой стороны, также зависят от окислительного фосфорилирования, обусловленного метаболизмом глутамина/глутамата, что способствует замедлению роста опухолей IDH+ и высвобождению опухолевого D2HG. Высвобождение D2HG способствует перитуморальному перевозбуждению за счет стимуляции глутаматных рецепторов и индукции гликолиза в перитуморальных нейронах, что вызывает гиперактивацию за счет выработки лактата, аналогичную той, которая наблюдается в опухолях IDH-. Избыток глутамата способствует клеточной инвазии глиомы и эксайтотоксичности через активацию NMDA-рецептора и Ca(2+)-проницаемого AMPA-рецептора. Патологическая глутаматергическая передача сигналов способствует развитию гипервозбудимости в микроокружении глиомы. Это, в свою очередь, ведет к нарушению гомеостаза хлоридов — снижается активность K-Cl-синтранспортера 2-го типа (KCC2), который элиминирует Cl из нейронов и повышает активность Na-K-Cl-котранспортера (NKCC1), возвращающего Cl в нейроны. Это увеличение нейрональных Cl-транспортеров, приводит к нарушению гомеостаза хлоридов, что, в свою очередь, переключает в норме тормозную ГАМК-нейротрансмиссию пирамидных нейронов с гиперполяризующей на деполаризующую и, следовательно, снижает порог возникновения судорог [18,19].

В исследовании Labrakakis C.И др. авторы продемонстрировали, что применение ГАМК вызывало активацию Ca<sup>++</sup>-каналов, зависящих от напряжения, и, следовательно, предположили, что наблюдаемая деполаризация была связана с поступлением Ca<sup>++</sup> в клетки. Они также показали, что эти функциональные ГАМК-рецепторы не были обнаружены в клетках HGG, что согласуется с известной повышенной эпилептогенностью LGG по сравнению с HGG [20]. Контроль внеклеточного ионного гомеостаза также имеет решающее значение в возникновении судорог. Центральное место в этом играет способность регулировать концентрацию внеклеточного калия K<sup>+</sup>. Внеклеточный гомеостаз K<sup>+</sup> поддерживается астроцитами путем перемещения по каналу Kir4.1, кодируемого геном KCNJ10. Установлено, что способность глиом к калиевому обмену нарушается из-за снижения экспрессии Kir4.1 в плазматической мембране клеток глиомы. Однако в настоящее время нет прямых доказательств, подтверждающих изменения Kir4.1 в PTZ, и того, могут ли какие-либо измене-



ния непосредственно способствовать эпилептогенезу в этих зонах. [20].

Еще один механизм повышения эпилептогенности связывают с изменениями рН в PTZ. С помощью МР-спектроскопии было показано, что глиомы имеют очень кислый внеклеточный рН, в то время как, наоборот, их внутриклеточный рН является щелочным [21]. Одной из гипотез, объясняющих механизм, лежащий в основе высококислотного внеклеточного матрикса, обнаруживаемого в глиомах, может быть локализованная гипоксия. Другая гипотеза, связывающая рН с эпилептогенезом, предполагает повышенную экспрессию карбоангидразы (CA) IX – фермента, катализирующего реакцию  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  с образованием  $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$  в глиомах. Эта реакция также усиливается при гипоксии [20,21].

На настоящий момент ведутся исследования, в том числе по изучению связи опухолевых клеток с клетками иммунной системы. Недавнее исследование показало, что высокие показатели гликолиза, присущие опухолевой ткани, ограничивают доступность глюкозы для лимфоцитов, которым требуется достаточное количество глюкозы для осуществления своей функции — уничтожения опухолевых клеток. В совокупности этот факт свидетельствует о том, что опухолевые клетки могут связываться с клетками иммунной системы для поддержки противоопухолевого иммунитета [22].

Важнейшей характеристикой, создающей и поддерживающей эпилептогенную сеть в глиомах, является характеристика синапсов нейронов PTZ. Щелевые соединения являются средством межклеточной коммуникации и состоят из мембранных белков (коннексинов), которые образуют канал от мембраны одной клетки к мембране соседней клетки. Было продемонстрировано, что в неокортексе человека, страдающего эпилепсией, сеть аксонов пирамидных клеток, связанных со щелевыми соединениями, лежит в основе генерации высокочастотных колебаний. Высокочастотные колебания вовлечены в эпилептогенный процесс и становятся полезным клиническим инструментом с точки зрения определения очага приступа. Cunningham et al. показали повышение уровня мРНК, кодирующей белок щелевого соединения Sx43, как у пациентов с трудноизлечимой эпилепсией, так и у пациентов с опухолью, сопровождающейся судорогами, и снижение уровня этого же белка у пациентов с опухолью, не сопровождающейся судорогами [23]. Кроме того, было установлено, что перитумо-

ральные нейроны могут образовывать синапсы непосредственно с клетками глиомы, при этом синаптогенез глиальных клеток обусловлен высвобождением нейронального белка нейролигина-3 (NLGN-3) [24].

Особое значение в развитии и поддержании ОАЭ отводят экскретируемым во внеклеточное пространство ферментам — матриксным металлопротеиназам (ММП). ММП являются основными исполнителями процессов ремоделирования внеклеточного матрикса во всем организме и выполняют сложные функции в норме и при патологии. Они участвуют в эпилептогенезе, прогрессировании эпилепсии и ремоделировании мозга после судорог, обуславливают вызванную судорогами гибель клеток, разрушение ГЭБ, нейровоспаление и aberrantную синаптическую пластичность [25]. В контексте нейроонкологии, стоит учитывать, что доказана роль ММП в генерализации процессов инвазии и метастазирования опухолей [26].

## Выводы

Хотя на настоящий момент опухолевая циторедукцией является одним из важнейших общепризнанных аспектов контроля над приступами на любом этапе лечения, до конца остается неясным, что именно вносит ключевой вклад в течение ОАЭ — непосредственно опухоль или изменения прилежащей мозговой ткани.

Продолжающиеся судороги после полной резекции опухоли указывают либо на остаточные патологические изменения в перитуморальной коре, которые требуют лечения после резекции, либо на необходимость усовершенствования методов локализации опухоли. Несмотря на понимание роли метаболического перепрограммирования в предрасположенности к судорогам при ОАЭ, биомаркеры и методы лечения, специфичные для метаболизма, остаются не разработанными.

Недостаточная изученность механизмов возникновения приступов на разных этапах течения заболевания у пациентов с разной гистологической природой опухолей головного мозга, установление роли перитуморозной зоны опухолей в появлении, сохранении, аггравации приступов, требует дальнейшего изучения и предполагает проведение мультицентровых исследований для значимых продвижений в вопросах диагностики и лечения ОАЭ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pim B. van der Meera, Martin J.B. Taphoorna, et al. Management of epilepsy in brain tumor patients. *Curr Opin Oncol* 2022, 34:685–690 DOI:10.1097/CCO.0000000000000876
2. Becha K.T., Seyedia J.F., Schulza M. et al. The risk of developing seizures before and after primary brain surgery of low- and high-grade gliomas. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2018; 169: 185–191 <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.04.024>
3. Englot D.J., Chang E.F., Vecht C.J. Epilepsy and brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016; 134: 267–285. doi: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00016-5
4. Wolpert F., Lareida A., Terziev R. et al. Risk factors for the development of epilepsy in patients with brain metastases. *Neuro-oncology* 2020; 22:718–728
5. Wu A., Weingart J.D., Gallia G.L. et al. Risk factors for preoperative seizures and loss of seizure control in patients undergoing surgery for metastatic brain tumors. *World Neurosurg.* 2017; 104:120–128. [PubMed] [Google Scholar]
6. Skardelly M., Brendle E., Noell S. et al. Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: A retrospective observational single center study. *Ann Neurol*. 2015;78(6):917–928. [PubMed] [Google Scholar]
7. Elbadry Ahmed R., Tang H., Asemota A. et al. Meningioma Related Epilepsy Pathophysiology, Pre/postoperative Seizures Predicators and Treatment. *Front. Oncol.* 2022; 12:905976. doi: 10.3389/fonc.2022.905976
8. Lu V.M, Wahood W., Akinduro O.O. et al. Four Independent Predictors of Postoperative Seizures After Meningioma Surgery: A Meta-Analysis. *World Neurosurg* (2019) 130:537–45 e3. doi: 10.1016/j.wneu.2019.06.063
9. 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
10. Silva M., Vivancos C., Duffau H. The Concept of «Peritumoral Zone» in Diffuse Low-Grade Gliomas: Oncological and Functional Implications for a Connectome-Guided Therapeutic Attitude. *Brain Sci.* 2022, 12, 504. <https://doi.org/10.3390/brainsci12040504>
11. 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>
12. 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>
13. Василенко А.В., Улитин А.Ю., Аблаев Н.Р. и др. Эпилепсия у больных с глиомами: механизмы, лечение и влияние противосудорожной терапии. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(3):38–47. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-38-47
14. 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.
15. Bridges R., Lutgen V., Lobner D., Baker D.A. Thinking outside the cleft to understand synaptic activity: contribution of the cystine–glutamate antiporter (System xc<sup>-</sup>) to normal and pathological glutamatergic signaling. *Pharmacological Reviews.* 2012; 64 (3): 780–802. doi:10.1124/pr.110.003889.
16. Savaskan N.E., Heckel A., Hahnen E., Engelhorn T., Doerfler A., Ganslandt O. Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema. *Nat Med.* 2008;14(6):629–632.
17. 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>
18. 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
19. Cowie C.J.A., Cunningham M.O. Peritumoral epilepsy: Relating form and function for surgical success *Epilepsy Behav.* 2014 Sep; 38: 53–61. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.05.009; 10.1016/j.yebeh.2014.05.009
20. Labrakakis C., Patt S., Hartmann J., Kettenmann H. Functional GABA(A) receptors on human glioma cells. *Eur J NeuroSci.* 1998;10(1):231–238.
21. Martinez G.V., Zhang X., Garcia-Martin M.L. et al. Imaging the extracellular pH of tumors by MRI after injection of a single cocktail of T1 and T2 contrast agents. *NMR Biomed.* 2011;24(10):1380–1391.
22. Liberti M.V., Locasale J.W. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? *OPINION | SPECIAL ISSUE: MITOCHONDRIA & METABOLISM* 2016 41 (3): 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>
23. Cunningham M.O., Roopun A., Schofield I.S., Whittaker R.G., Duncan R., Russell A. Glissandi: transient fast electrocorticographic oscillations of steadily increasing frequency, explained by temporally increasing gap junction conductance. *Epilepsia.* 2012;53(7):1205–1214.
24. Venkatesh H.S., Tam L.T., Woo P.J. et al. Targeting neuronal activity-regulated neuroligin-3 dependency in high-grade glioma. *Nature.* 2017; 549(7673):533–537.
25. Salih K.S., Hamdan F.B., Al-Mayah Q.S. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-2 and high mobility group box 1 in patients with refractory epilepsy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 2020; 102 (56).
26. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // *Вестн. новых мед. технол.* — 2011. — Т. XVIII. — № 2. — С. 86–89.

© Щавинская Ася Валерьевна (asyashavinskaya@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»