

# Особенности эпилептиформной активности у пациентов с диагностированной глиобластомой: от генетических и биохимических механизмов к клиническим аспектам

Е.Е. Тягунова<sup>1</sup>, А.С. Захаров<sup>2</sup>, А.И. Глухов<sup>1,3</sup>, В.З. Доброхотова<sup>1,4</sup>, Т.И. Шлапакова<sup>1</sup>, В.В. Козлов<sup>1</sup>, Н.В. Короткова<sup>2</sup>, Т.Е. Тягунова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>5</sup>ООО «Классный доктор»; Россия, 391000 Касимов, ул. Карла Маркса, 15

**Контакты:** Екатерина Евгеньевна Тягунова [katerina.tyagunova@yandex.ru](mailto:katerina.tyagunova@yandex.ru)

**Введение.** Мультиформные глиобластомы (глиомы IV степени) – часто встречающиеся наиболее агрессивные первичные опухоли головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом. Во всех опубликованных ранее статьях об эпилептиформной активности при глиобластомах содержится недостаточно информации о результатах электроэнцефалограмм.

**Цель** – разностороннее изучение особенностей эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомами и разработка плана дальнейшего исследования таких больных.

**Материалы и методы.** Представлен анализ статей из баз данных Elsevier, Embase, Scopus, The Cochrane Library, Global Health, Российской базы научного цитирования (Russian Science Citation Index, RSCI), поисковых систем Scholar, Google, Web of Science, Pubmed и научной электронной библиотеки CyberLeninka. При отборе материала учитывались системы индексирования журналов и цитируемость, научная новизна исследований, статистическая значимость полученных результатов. Публикации, в которых дублировались данные предыдущих работ или использовались эксперименты на животных, исключались из анализа.

**Результаты.** В ходе исследования были систематизированы сведения о механизмах патогенеза эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомами, предрасполагающих факторах (локализация опухоли в височной, лобной и теменной долях, наличие мутаций в генах *IDH-1* и/или *IDH-2*), особенностях лечения таких больных. Кроме того, предложен оригинальный план сбора данных для проведения клинических исследований, учитывающий недостатки предыдущих работ, что способствует повышению качества интерпретации полученных результатов.

**Заключение.** Эпилептиформная симптоматика при глиобластомах негативно влияет на качество и продолжительность жизни пациентов. В настоящее время ведутся активные поиски эффективного метода лечения эпилептических припадков у больных глиобластомой. Наиболее действенным оказалось комбинирование темозоломида с вальпроатом и левитирацетамом в связи с хорошими показателями контроля над частотой приступов, низкой токсичностью и фармакодинамическим синергизмом данных лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** глиобластома, эпилепсия, реактивные астроциты, изоцитратдегидрогеназа, *IDH-1*, *IDH-2*, анкетирование

**Для цитирования:** Тягунова Е.Е., Захаров А.С., Глухов А.И. и др. Особенности эпилептиформной активности у пациентов с диагностированной глиобластомой: от генетических и биохимических механизмов к клиническим аспектам. Опухоли головы и шеи 2022;12(3):102–113. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113

## Features of epileptiform activity in patients with diagnosed glioblastoma: from genetic and biochemical mechanisms to clinical aspects

E.E. Tyagunova<sup>1</sup>, A.S. Zakharov<sup>2</sup>, A.I. Glukhov<sup>1,3</sup>, V.Z. Dobrokhotova<sup>1,4</sup>, T.I. Shlapakova<sup>1</sup>, V.V. Kozlov<sup>1</sup>, N.V. Korotkova<sup>2</sup>, T.E. Tyagunova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9 Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia;

<sup>3</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia;

<sup>4</sup>N.N. Blokhin National Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>5</sup>LLC "Klassny Doctor"; 15 Karl Marks St., Kasimov 391000, Russia

**Contacts:** Ekaterina Evgenievna Tyagunova [katerina.tyagunova@yandex.ru](mailto:katerina.tyagunova@yandex.ru)

**Introduction.** Glioblastomas multiforme (grade IV gliomas) are common and the most aggressive primary tumors of the brain with very unfavorable prognosis. In all previously published papers on epileptiform activity in glioblastomas, not enough information on encephalogram results is presented.

**Aim.** To study the features of epileptiform activity in patients with glioblastomas and development of a plan for further study of these patients.

**Materials and methods.** An analysis of articles from Elsevier, Embase, Scopus, The Cochrane Library, Global Health, Russian Science Citation Index (RSCI) databases, Scholar, Google, Web of Science, Pubmed search engines and scientific electronic library CyberLeninka was performed. Materials were selected considering journal indexing system and citations, scientific novelty of the studies, statistical significance of the results. Publications repeating data from previous articles or describing animal experiments were excluded from analysis.

**Results.** During the study, data on mechanisms of epileptiform activity pathogenesis, predisposing factors (tumor location in the temporal, frontal or parietal lobes, *IDH-1* and/or *IDH-2* gene mutations), treatment options in patients with glioblastomas were systemized. Additionally, and original plan of data accumulation for clinical studied taking into account limitations of the previous studies was developed to increase quality of results interpretation.

**Conclusion.** Epileptiform symptoms in glioblastomas negatively affect patients' quality of life and lifespan. Currently, researchers actively search for an effective method of treatment of epileptic seizures in patients with glioblastomas. The most effective is combination of temozolomide with valproate and levetiracetam due to good control of seizure frequency, low toxicity, and pharmacological synergy between the drugs.

**Keywords:** glioblastoma, epilepsy, reactive astrocytes, isocitrate dehydrogenase, *IDH-1*, *IDH-2*, questionnaire

**For citation:** Tyagunova E.E., Zakharov A.S., Glukhov A.I. et al. Features of epileptiform activity in patients with diagnosed glioblastoma: from genetic and biochemical mechanisms to clinical aspects. *Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors* 2022;12(3):102–113. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-3-102-113

### Введение

Мультиформные глиобластомы (глиомы IV степени) — часто встречающиеся наиболее агрессивные первичные опухоли головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом [1, 2]. В зависимости от методов лечения медиана выживаемости пациентов с данной патологией составляет до 18 мес [3]. Обычно у больных с глиобластомами еще до постановки диагноза отмечаются такие симптомы, как судорожные припадки, головные боли, различные когнитивные нарушения, характер которых зависит от размера и локализации опухоли [4, 5].

При этом во всех опубликованных ранее статьях об epileptiformной активности при глиобластомах содержится недостаточно информации о результатах электроэнцефалограмм. Наличие epileptiformной активности оценивалось на основе только субъективных симптомов, к тому же анализировались данные больных старше 50 лет, сведений о пациентах более молодого возраста практически нет. Исследований

с большим объемом выборки, позволяющих достичь статистической значимости полученных данных об epileptических симптомах у пациентов с глиобластомами, также крайне мало [4], что свидетельствует о недостаточной изученности и высокой актуальности данной проблемы.

В связи с вышесказанным **цель работы** — разностороннее изучение особенностей epileptiformной активности у пациентов с глиобластомами и разработка плана дальнейшего исследования таких больных.

### Материалы и методы

В целях изучения особенностей epileptiformной активности у пациентов с диагностированными глиобластомами мы проанализировали статьи из баз данных Elsevier, Embase, Scopus, The Cochrane Library, Global Health, Российской базы научного цитирования (Russian Science Citation Index, RSCI), поисковых систем Scholar, Google, Web of Science, Pubmed и научной электронной библиотеки CyberLeninka. Преимущественно

в исследование были включены англоязычные статьи, поэтому использовались следующие ключевые слова и их комбинации: “glioblastoma”, “glioblastoma and epilepsy”, “glioblastoma and meta-analysis”, glioblastoma and epilepsy and meta-analysis”, “glioblastoma and epilepsy and clinical case”, “glioblastoma and electroencephalogram”, “glioblastoma and electroencephalogram and epilepsy”, “glioblastoma and electroencephalogram and clinical case”, “temozolomide and epilepsy”, “temozolomide and seizure”, “temozolomide and anticonvulsants”, “temozolomide and valproate”, “temozolomide and levetiracetam”, “IDH and glioblastoma”, “IDH and glioma”, “hydroxyglutarate and glioblastoma”, “hydroxyglutarate and glioma”, “hydroxyglutarate and programmed death-ligand 1 (PD-L1)”, “IDH and Jumonji C demethylase” и “IDH and O<sub>6</sub>-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)”.

Оценка приемлемости используемых источников осуществлялась в несколько этапов, включавших:

- 1) отбор статей на основе заголовков, абстрактов и полнотекстовых статей и их научной новизны;
- 2) анализ системы индексирования журнала, в котором была опубликована статья, и ее цитируемости;
- 3) анализ статистической значимости результатов;
- 4) отбор статей со статистически значимыми данными, а при их недостаточности, отсутствии значений *p* или в случаях ограниченного количества статистических расчетов — статей с объемом выборки, на котором теоретически могла быть достигнута статистическая значимость (в связи с этим исключались исследования с небольшим количеством пациентов в группах);
- 5) исключение исследований, в которых дублировались результаты предыдущих работ, а также исследований, в ходе которых использовались опыты на животных.

## Результаты

В настоящее время активно исследуются эпилептиформная активность при различных опухолях головного мозга и взаимосвязь проявлений и локализации опухоли. Изучение глиом I–III степени и мультиформных глиобластом представляет особый интерес, при этом эпилептиформная активность при глиомах этой степени лучше изучена, чем при глиомах IV степени [4, 5]. Согласно результатам исследований, у 20–40 % взрослых пациентов с первичными опухолями головного мозга до обнаружения новообразования наблюдался хотя бы 1 эпилептический приступ, при этом у 20–45 % пациентов с установленной глиобластомой приступы регистрировались и после диагностирования опухоли [4, 5]. При мультиформной глиобластоме эпилептические припадки 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 диагности-

рования опухоли. Следует отметить, что в ходе ретроспективных исследований было выявлено недостаточное наблюдение за приступами у значительной части пациентов (от 9 до 46 %) [6]. При этом нужно учитывать, что эти больные хуже поддаются лечению противосудорожными препаратами в связи с резистентностью к ним, а приступы у них наблюдаются довольно часто: обычно более 1 приступа в месяц [4].

Кроме оценки клинической картины исследовалась также взаимосвязь локализации опухоли и частоты эпилептической симптоматики. Было установлено, что наиболее часто эпилептические проявления наблюдались при поражении:

- височной доли (в 37 % случаев);
- лобной доли (в 31 % случаев);
- теменной доли головного мозга (в 20 % случаев).

Реже эпилептическая симптоматика встречалась при локализации опухоли в затылочной (в 10 % случаев) и островковой (в 2 % случаев) долях головного мозга. Однако следует отметить, что в анализируемых исследованиях базальные ганглии и мозолистое тело в данном контексте не рассматривались [4, 7]. На настоящий момент получены следующие статистически значимые результаты:

- отношение шансов (ОШ) при глиобластоме затылочной области составило 0,43, что свидетельствует о низком риске развития судорог. Хотя статистическая значимость достигнута не была, опухоли височной и затылочной долей были также связаны со снижением риска возникновения судорог. Глиобластомы островковой, теменной и лобной долей, напротив, ассоциированы с повышением такого риска. При этом известно, что опухоли коры головного мозга более эпилептогенны, чем глубже лежащие злокачественные новообразования [8];
- в моделях логистической регрессии более низкий риск эпилептической симптоматики связан с женским полом (ОШ 0,63) и терапией глюкокортикостероидами (ОШ 0,66), что обусловлено уменьшением отека мозга [4, 9]. Однако в исследовании Р. Регисса и соавт. [10] влияния пола на эпилептическую симптоматику выявлено не было;
- терапия темозоломидом увеличивала медиану выживаемости, при этом риск развития эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой снижался на 30 % по сравнению с больными с данной патологией, которые не принимали темозоломид [8];
- анализ с использованием множественной регрессионной модели Кокса показал, что наличие у пациентов с глиобластомой эпилептической симптоматики снижало их выживаемость в 1,2 раза (95 % доверительный интервал 1,0–1,5;  $p = 0,02$ ) [8].

**Особенности эпилептиформной активности у пациентов с мультиформными глиобластомами.** В настоящее время известно несколько механизмов возникновения

эпилептиформной активности при глиобластомах, в том числе отличающихся от механизмов эпилепсии у пациентов без данной патологии. Условно их можно разделить на 3 типа:

- 1) изменения водно-электролитного баланса;
- 2) изменения, способствующие увеличению концентрации глутамата;
- 3) иммунологические реакции.

К патогенетическим механизмам, связанным с изменением водно-электролитного баланса, относят:

- макро- или микрогеморрагии и отек, увеличивающие содержание железа и снижающие концентрации магния и кальция, что может изменить мембранный потенциал нейронов и вызвать спонтанный эпилептиформный разряд, а также приводящие к повышению экспрессии потенциалзависимых кальциевых и натриевых каналов и рецепторов в опухолевой и перитуморальной тканях головного мозга, что вызывает рецептор-опосредованную  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -зависимую деполяризацию, которая затем — аномальное повышение уровней внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и активации внутриклеточных биохимических каскадов, способствующих гибели клеток [9];
- увеличение экспрессии аквапорина 4, обнаруженное в опухолевых клетках глиобластомы, также способствующее появлению отеков, а впоследствии и судорог [11, 12];
- защелачивание внутри- и внеклеточной перитуморальной ткани, увеличивающее риск возникновения судорог из-за нарушения поступления  $\text{K}^+$  в эти клетки;
- оппортунистические инфекции, возникающие из-за повышения проницаемости капилляров и развития отека [13].

В числе патогенетических изменений, приводящих к увеличению концентрации глутамата:

- дисбаланс между тормозными и возбуждающими нейронными сетями головного мозга;
- повышение экспрессии специфических рецепторов глутамата в неопластических глиальных клетках;
- нарушение транспорта глутамата в неопластических глиальных клетках из-за увеличения экспрессии цистин-глутаматного антипортера (SLC7A11 или xCT) [14, 15], которое приводит к увеличению концентрации внеклеточного глутамата и повышению возбудимости;
- нарушение обратного захвата глутамата из внеклеточного пространства клетками глиомы из-за снижения экспрессии транспортера глутамата 1 (GLT-1; также известен как возбуждающий транспортер аминокислот 2 (EAAT2)) и/или aberrантной локализации GLT-1, в результате чего натрийзависимый обратный захват глутамата опухолевыми клетками снижается [16, 17];

- увеличение экспрессии в перитуморальной ткани потенциалзависимых NKCC1 (Na-K-Cl cotransporter 1) и KCC2 (potassium-chloride transporter 2), приводящее к нарушению гомеостаза Cl и уменьшению ГАМКергической тормозящей активности (ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота) [17, 18];
- сверхэкспрессия гена *BCAT1* в клетках глиобластомы, кодирующего трансаминазу 1 аминокислот с разветвленной цепью [17, 19], которая усиливается при гипоксии опухолевых клеток, начинающейся на расстоянии 150 нм от кровеносного капилляра и сопровождающейся повышением концентрации фактора, индуцируемого гипоксией 1- $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) [17, 20]. Трансаминаза 1 аминокислот с разветвленной цепью переаминирует  $\alpha$ -аминогруппу аминокислот с разветвленной цепью с  $\alpha$ -кетоглутаратом, тем самым увеличивая концентрацию глутамата в цитоплазме опухолевых клеток и приводя к последующему увеличению высвобождения глутамата [17, 19], например через цистин-глутаматный антипортер (SLC7A11 или xCT) [14, 15];
- ферментативные изменения, обнаруженные при исследованиях клеточных линий глиобластомы и нарушающие синтез и хранение нейромедиаторов, что приводит к изменениям в передаче сигналов и возбуждении нейронов.

В подтверждение приведенных выше патогенетических изменений, приводящих к увеличению концентрации глутамата, было обнаружено, что в окружающих глиобластома тканях уровни внеклеточного глутамата в 100 раз выше, чем в интактной ткани мозга [21]. Глутамат в синаптической щели может активировать глутаматные рецепторы на самих опухолевых клетках аутокринным способом или на ближайших нейронах и астроцитах паракринным способом [17]. Кроме того, относительно недавно были обнаружены синапсы между нейронами и клетками глиомы, называемые нейроглиомаляльными синапсами [22, 23]. При этом высокая концентрация глутамата стимулирует пролиферацию и инвазию клеток глиомы [24, 25], способствуя увеличению объема опухоли. Концентрация глутамата, превышающая норму, может привести к возникновению эпилептиформных электрических разрядов и эксайтотоксичности (повреждению и гибели нейронов из-за гиперактивации N-метил-D-аспартатных рецепторов и рецепторов  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (NMDA- и AMPA-рецепторов)) [25, 26].

Как оказалось, это еще не все «сюрпризы» глиобластом: мутации генов изоцитратдегидрогеназы (*IDH*) также вносят большой вклад в развитие и прогрессирование эпилептиформной активности.

Изоцитратдегидрогеназа — фермент, катализирующий окисление изоцитрата до 2-оксоглутарата ( $\alpha$ -кетоглутарата) и имеющий 3 изоформы. Изоформа 3 является одним из компонентов цикла Кребса,



расположена в митохондриях и является NAD-зависимой (NAD — никотинамидадениндинуклеотид). Изоформы 1 и 2 являются NADP-зависимыми (NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат), не задействованы в цикле трикарбоновых кислот и располагаются как в митохондриях, так и в цитоплазме. Изоформы 1 и 2 кодируют гены *IDH-1* (расположен на участке q34 длинного плеча 2-й хромосомы и включает 18 843 нуклеотидные пары) и *IDH-2* (расположен на участке q26.1 длинного плеча 15-й хромосомы и включает 19 424 нуклеотидные пары).

В условиях мутации данных генов, в том числе при глиобlastомах, возникает ситуация, когда 2-оксоглутарат при посредничестве NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфата) восстанавливается под действием изоцитратдегидрогеназы в 2-гидроксиглутарат и накапливается в клетках [27, 28]. Примечательно, что для его утилизации в митохондриях имеется фермент 2-гидроксиглутаратдегидрогеназа [29], однако, видимо, он не способен справиться с резко возрастающей продукцией 2-гидроксиглутарата при мутации *IDH-1* и/или *IDH-2*. 2-гидроксиглутарат выступает как структурный аналог одновременно 2-оксоглутарата и глутамата для зависимых от них белков и одни из них конкурентно ингибирует, а другие, наоборот, активирует.

В связи с этим механизмом мутации *IDH-1* и/или *IDH-2* имеют для организма двойное значение:

1) негативное:

- 2-гидроксиглутарат является онкогенным метаболитом, что связывают с двумя возможными механизмами. Во-первых, он является конкурентным ингибитором 2-оксоглутаратзависимых диоксигеназ, в частности, диоксигеназ семейства TET (ten-eleven-translocation methylcytosine dioxygenase) [30, 31]. Ферменты TET, в свою очередь, превращают метилцитозин в 5-гидроксиметилцитозин [32]. Снижение активности TET ведет к гиперметилированию ДНК и, с одной стороны, к подавлению работы генов-супрессоров опухолей, а с другой — к снижению активности систем репарации ДНК, зависимых от метилированных нуклеотидов (в частности, из-за гиперметилирования система репарации ошибочно спаренных после репликации/рекомбинации нуклеотидов не может различить дочернюю и материнскую цепи ДНК и исправить дочернюю цепь, что ведет к накоплению мутаций). Во-вторых, 2-гидроксиглутарат способен ингибировать гистоновые деметилазы JmJc (Jumonji C demethylase), что приводит к их гиперметилизации и повышению транскрипционной активности рядом расположенных генов (для гистонов H3K4, H3K36, H3K79) или ее снижению (для гистонов H3K9, H3K27, H4K20) [28, 31, 33];

- 2-гидроксиглутарат, накапливающийся в *IDH-1*- и/или *IDH-2*-мутантных клетках в огромных количествах, являясь структурным аналогом глутамата как нейромедиатора, способен активировать глутаматные рецепторы нейронов и клеток глии и даже (в больших концентрациях) NMDA- и AMPA-рецепторы [34]. Их активация вызывает открытие Na- и Ca-каналов, с одной стороны, приводя к деполяризации мембран и возникновению, например, судорог, а с другой — к потенцированию сигнала от EGFR-рецепторов (epidermal growth factor receptors, рецептор эпидермального фактора роста) посредством активации протеинкиназы Akt (протеинкиназы B) и других Ca-зависимых митоген-активируемых протеинкиназ, что обуславливает избыточную пролиферацию *IDH-1* и/или *IDH-2*-мутантных клеток;

- 2-гидроксиглутарат является конкурентным ингибитором трансаминазы аминокислот с разветвленной цепью [35], что делает невозможным образование глутамата из 2-оксоглутарата и нарушает синтез ГАМК. Рецепторы  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, сопряженные с хлорными каналами, более не могут вызывать гиперполяризацию клеточных мембран, что в совокупности с описанной выше активацией глутаматных рецепторов приводит к растормаживанию и избыточному возбуждению центральной нервной системы (ЦНС);

2) «позитивное» (взято в кавычки, поскольку 2-гидроксиглутарат является онкогенным метаболитом, но в уже возникших опухолях он ассоциируется с лучшими прогнозом и чувствительностью к терапии по сравнению с опухолями с *IDH* дикого типа):

- способность 2-гидроксиглутарата блокировать трансаминазу аминокислот с разветвленной цепью с дальнейшим снижением уровня глутаминовой кислоты в клетках приводит к снижению синтеза глутатиона — трипептида, задействованного в антиоксидантной системе организма [35]. В связи с этим терапевтические методы, основанные на воздействии на опухоль активных радикалов и реактивных форм кислорода (например, большое их количество образуется в опухоли вследствие радиотерапии), имеют лучший эффект по сравнению с опухолями с *IDH* дикого типа;
- гиперметилирование ДНК из-за воздействия 2-гидроксиглутарата усиливает цитотоксическое действие алкилирующих химиотерапевтических препаратов (например, темозоломида). Кроме того, *IDH-1*- и/или *IDH-2*-мутантные глиобlastомы намного вероятнее будут метилированы по гену *MGMT* (O<sub>6</sub>-methylguanine DNA methyltransferase) [36, 37], продукт которого (метилгуанинметилтрансфераза) ограничивает эффективность терапии темозоломидом;

- мутации генов *IDH-1* и *IDH-2* статистически значимо связаны с пониженной экспрессией гена лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) в опухолевых клетках из-за гиперметилизации ДНК [38, 39]. В физиологических условиях PD-L1, связываясь с белком PD-1 на поверхности мембран CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов или дендритных антигенпрезентирующих клеток, снижает активность данных клеток и препятствует развитию чрезмерного иммунного ответа. Гиперметилизация гена снижает экспрессию PD-L1, тем самым препятствуя иммуносупрессии и сохраняя цитотоксическую активность лимфоцитов по отношению к опухолевым клеткам. В условиях сниженной продукции PD-L1 не наблюдается статистически значимой разницы между инфильтрацией опухоли CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами, но количество иммуносупрессирующих CD68<sup>+</sup>- и CD163<sup>+</sup>-клеток моноцитарно-макрофагального ряда было достоверно ниже в *IDH*-мутантных опухолях [39];
- для генотипа *IDH*-мутантных глиобластом, в отличие от *IDH*-нативных, не характерна амплификация гена *EGFR*, из-за чего данные опухолевые клетки пролиферируют менее активно, чем опухолевые клетки «классической» глиобластомы. Однако не стоит забывать о том, что действие рецепторов *EGFR* может потенцироваться под действием 2-гидроксиглутарата, как описано выше [40].

Таким образом, мутации генов *IDH-1* и *IDH-2* в глиобластомах являются факторами, предрасполагающими к развитию эпилепсии. Однако мутантные опухоли лучше поддаются лечению и имеют более благоприятный прогноз по сравнению с глиобластомами с *IDH* дикого типа. Они характерны для пациентов молодого возраста с вторичной глиобластомой, развившейся из опухоли более низкой степени злокачественности (II–III степени по классификации Всемирной организации здравоохранения), уже имевшей мутации генов *IDH* [34, 37, 40].

В последнее десятилетие был сделан ряд открытий, касающихся развития, метаболизма и изменения глиом. Однако взаимодействия опухолевых клеток и микроокружения опухоли плохо изучены и требуют дальнейших исследований [41, 42]. При злокачественных новообразованиях головного мозга клеточные компоненты микроокружения опухоли выполняют несколько функций: либо поддерживают рост опухоли, либо подавляют ее злокачественные свойства [42]. Поэтому фокус нейроонкологических и нейроиммунологических исследований сместился на микроокружение глиом.

Оказалось, что в микроокружении были преимущественно клетки иммунной системы: макрофаги/микроглия (резидентные макрофаги ЦНС) (>95 %) и дендритные клетки (4,5 %) [43–45], которые мигри-

ровали либо из других областей головного мозга, либо из периферической крови.

Однако значительный вклад в суммарное влияние микросреды вносят и реактивные астроциты, хотя их численное представительство гораздо меньше, чем иммунцитов (менее 0,5 %) [46]. Среди них особый интерес представляют субпопуляции реактивных астроцитов A1 и A2. Субпопуляция A1 была впервые описана после воспалительного стимула в ответ на липополисахарид и характеризовалась увеличением экспрессии рецепторов, связанных с презентацией антигена (иррегуляция), активацией комплемента и повышенной нейротоксичностью [42, 47, 48]. Однако недавние исследования показали, что этот подтип астроцитов был опосредован через передачу сигналов микроглией [47, 49], а сами астроциты не реагировали на такие воспалительные раздражители, как липополисахариды [47].

Таким образом, астроцитарная активация в первую очередь вызвана перекрестными взаимодействиями микроглии астроцитов, но воспроизводятся ли эти взаимодействия в микроокружении глиобластомы, в настоящее время не изучено [42]. Также имеются данные о развитии эпилептиформной активности микроокружения глиобластомы при дисфункции микроглии [50]. Еще более необычна популяция альтернативно активированных астроцитов (A2-специфических реактивных астроцитов), возникающая в ишемических условиях и участвующая в образовании рубцов. Также эти астроциты защищают нейроны и синапсы путем высвобождения нейротрофических факторов и тромбоспондинов [47, 48]. A2-реактивные астроциты в опухолевой среде плохо изучены. В. Zhang и соавт. проанализировали опухолевые астроциты у 3 пациентов с глиобластомой и обнаружили сходство с астроцитами из мозга плода, заключающееся в повышенной пролиферации клеток [45]. Считается, что A2-специфические реактивные астроциты, входящие в микроокружение глиобластом, могут активно пролиферировать и образовывать рубцы, обладающие эпилептиформной активностью [42, 45].

Иммунный ответ, связанный с опухолевой тканью, плохо изучен, но известно, что он может приводить к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, которые усиливают возникшую эпилептиформную активность [13].

**Лекарственная коррекция эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомой.** При лечении эпилепсии в целом используют различные препараты:

- блокирующие потенциалзависимые натриевые каналы (фенитоин, карбамазепин, ламотриджин);
- усиливающие тормозные эффекты в ЦНС (повышают эффективность ГАМКергической системы) (барбитураты — фенобарбитал, бензобарбитал, примидон; бензодиазепины — диазепам, клоназепам, лоразепам; средства, влияющие на метаболизм

ГАМК в ЦНС, — вигабатрин, тиагабин, габапентин);

- угнетающие действие возбуждающих аминокислот (фелбамат);
- блокирующие нейрональные низкопороговые кальциевые каналы Т-типа (этосуксимид);
- имеющие смешанный механизм действия (вальпроевая кислота, топирамат);
- механизм действия которых до конца не изучен (леветирацетам, лакосамид).

Однако препаратами выбора у пациентов с глиобластомами и сопутствующей эпилептиформной активностью являются лишь леветирацетам, лакосамид и вальпроевая кислота. При неэффективности монотерапии используется комбинированная терапия леветирацетамом и вальпроевой кислотой или леветирацетамом и лакосамидом [8, 51, 52]. Ламотриджин, перампанел, зонисамид, клобазам препаратами выбора не являются, но тоже могут использоваться [8, 52]. Данный выбор лекарственных средств обусловлен довольно необычными механизмами эпилептиформной активности при диагностированных глиобластомах, что также частично объясняет неудачное лечение эпилептических симптомов у пациентов с глиобластомами большинством используемых в настоящее время противоэпилептических препаратов. Было выявлено еще несколько причин, объясняющих неэффективность и последующее прекращение противоэпилептического лечения больных с глиобластомами, которые не являются общими для других пациентов с эпилепсией. К ним относят:

- последствия фармакокинетических лекарственных взаимодействий;
- сверхэкспрессию белков-переносчиков лекарственных средств в опухолевых клетках головного мозга;
- более высокие частоту и тяжесть побочных эффектов комбинированной терапии по сравнению с монотерапией глиобластом (например, когнитивной дисфункции, нарушения кроветворения, гиперчувствительности кожи) [8, 52].

Вопрос о влиянии темозоломида на эпилептиформную активность был поставлен достаточно давно и в настоящее время весьма хорошо изучен. С большой долей уверенности можно сказать, что этот препарат уменьшает частоту припадков у больных с глиомами I–III степени злокачественности. Исследования в данной области не включают большие выборки пациентов, однако в каждой последующей работе подтверждаются результаты предыдущей и отмечаются статистически значимые различия в контрольной группе и группе больных, получавших темозоломид [53–56]. Можно предположить наличие особого антиконвульсантного действия темозоломида, поскольку у пациентов наблюдалось уменьшение числа эпилептических припадков даже без на-

личия положительной динамики под контролем лучевой диагностики [54].

Иная ситуация наблюдается при применении темозоломида в случае глиобластомы (глиомы IV степени злокачественности). Согласно результатам крупного рандомизированного исследования, проведенного в 2013 г. [57], темозоломид статистически значимо не влияет на частоту возникновения эпилептических приступов у пациентов, по крайней мере, у пожилых. Также недостаточно данных о противоэпилептическом эффекте этого препарата при глиобластомах у пациентов моложе 50 лет. В связи с отсутствием сведений о противоэпилептической эффективности темозоломида у больных с глиобластомами логичным является его комбинированное применение с антиконвульсантами.

Наиболее перспективной в настоящее время является комбинация темозоломида с вальпроевой кислотой и/или леветирацетамом. Такая схема позволяет не только достичь существенных успехов в контроле над частотой эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой (до 70 % случаев), но и увеличить среднюю продолжительность их жизни (до 3 мес и более) [58, 59]. Повышение показателей выживаемости при комбинировании темозоломида с леветирацетамом связывают с увеличением транскрипции генов гистондеацетилазы 1 (HDAC1) и ее лиганда mSin<sup>3</sup>A, которые собираются в единый комплекс и усиливают активность белка p53 (включая мутантный p53), способны напрямую связываться с промотором гена *MGMT* и подавлять его активность [60, 61]. Аналогичный эффект вальпроевой кислоты при комбинировании с темозоломидом предположительно объясняется ацетилированием гистоновых белков и подавлением экспрессии опухолевых генов, включая *MGMT* [62].

Однако стоит отметить, что комбинации темозоломида с антиконвульсантами необходимо назначать с осторожностью, учитывая возможные межлекарственные взаимодействия и риск развития побочных эффектов со стороны различных органов и систем (особенно печени и почек). Наиболее безопасным считается совместное применение леветирацетама и вальпроевой кислоты. Также отмечается отсутствие влияния темозоломида на концентрацию в крови окскарбазепина и топирамата [63–68].

### Обсуждение

В ходе анализа данных различных исследований выявлены маленький объем выборок, использование разных программ сбора материала, имеющих как достоинства, так и недостатки, поэтому Е.Е. Тягуновой была предложена новая анкета (программа сбора данных). На наш взгляд, она более удобна для дальнейшей статистической обработки материала в программах Statistica и IBM SPSS Statistics и учитывает недостатки предыдущих программ.

При проспективном исследовании анкета заполняется пациентом с диагностированной глиобластомой, его родственниками и лечащим врачом для исключения излишней субъективности и потери данных. При ретроспективном исследовании она заполняется в соответствии с данными истории болезни. Если у пациента был рецидив, то анкетирование проводится заново с пометкой о рецидиве и указанием того, был ли больной уже опрошен. Это необходимо для получения наиболее достоверных данных без их дублирования и множественного упоминания в исследовании одного пациента. Описываемая анкета представлена ниже.

#### Анкета

1. ФИО, код истории болезни.
2. Пол: мужской (1); женский (2).
3. Возраст, лет: 0–25 (1); 26–31 (2); 32–37 (3); 38–43 (4); 44–49 (5); 50–55 (6); 56–61 (7); 62–67 (8); 68–73 (9); 74–79 (10); 80–85 (11); 86–91 (12); 92 и старше (13).

4. Раса (для возможного продолжения исследований по всему миру и изучения влияния расы на прогрессирование эпилептиформной активности у пациентов с глиобластомой): монголоидная (1); европеоидная (2); австралоидная (3); американоидная (4); негроидная (5); латиноамериканцы (4а); не латиноамериканцы (4б).

5. Наличие профессиональных вредностей: нет (0); да (1).

Если Вы ответили «да» на предыдущий вопрос, укажите имеющиеся профессиональные вредности.

6. Данный случай является рецидивом: нет (0); да (1).
7. Если данный случай является рецидивом, был ли данный пациент уже анкетирован в рамках данного исследования: нет (0); да (1).

8. Локализация диагностированной глиобластомы: височная доля (1); лобная (2); теменная (3); затылочная (4); островковая (5); иная локализация (6).

Если глиобластома локализована справа, обозначьте это буквой «а», если слева — буквой «б» (например, «3а»).

В пункте «иная локализация» укажите, где локализуется опухоль.

9. Размер глиобластомы по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) (последней МРТ до операции): см<sup>3</sup>.

10. Симптомы эпилепсии в семейном анамнезе: нет (0); да (1).

11. Лечение противоэпилептическими препаратами до диагностирования глиобластомы: нет (0); да (1).

Если ответ «да», укажите, какие препараты использовались.

12. Лечение противоэпилептическими препаратами после диагностирования глиобластомы: нет (0); да (1).

Если ответ «да», укажите, какие препараты использовались.

13. Частота эпилептических симптомов до оперативного вмешательства по поводу глиобластомы: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

14. Частота эпилептических симптомов после оперативного вмешательства по поводу глиобластомы без последующей терапии темозоломидом, но с противоэпилептическими препаратами: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

15. Частота эпилептических симптомов после оперативного вмешательства по поводу глиобластомы без последующей терапии темозоломидом и противоэпилептическими препаратами: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

16. Частота эпилептических симптомов после оперативного вмешательства по поводу глиобластомы с последующей терапией темозоломидом и противоэпилептическими препаратами: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

17. Частота эпилептических симптомов после оперативного вмешательства по поводу глиобластомы с последующей терапией темозоломидом и без противоэпилептических препаратов: 1 раз в неделю (1); 2 раза в неделю (2); 3 раза в неделю (3); 4 раза в неделю (4); 5 раз в неделю (5); 6 раз в неделю (6); 7 раз в неделю (7); 1 раз в месяц (8); 2 раза в месяц (9); 3 раза в месяц (10); реже 1 раза в месяц (11); не было (12).

Если ответ «реже 1 раза в месяц», то напишите свой вариант.

18. Наиболее часто эпилептическая симптоматика, имеющаяся у пациента, классифицировалась врачом как: большие судорожные припадки (1); малые судорожные припадки (2); миоклонус-эпилепсия (3); парциальные (фокальные) судорожные припадки (4); эпилептический статус (5); иная форма (6).



Если ответ «иная форма», то укажите, какая.

19. Согласно какой классификации была дифференцирована эпилептическая симптоматика (при использовании классификаций, упоминавшихся только в статьях и других источниках и не входящих в клинические рекомендации Вашей страны, по возможности, дайте, пожалуйста, ссылку на источник): \_\_\_\_\_.

20. Длительность выживаемости после оперативного вмешательства в месяцах (округлять в большую сторону, т.е. 15 дней и больше = 1 мес).

21. Было ли отменено лечение противоэпилептическими препаратами, если оно применялось (при комбинированной терапии глиобластомы): нет (0); да (1).

Если ответ «да», то почему препарат(ы) был(и) отменен (отменены).

Укажите, пожалуйста, названия используемых препаратов.

22. Отмечалось ли улучшение состояния пациента при использовании противоэпилептических препаратов: нет (0); да (1).

Укажите, пожалуйста, название используемого препарата или названия используемых препаратов.

23. После операции частота эпилептических симптомов по сравнению с периодом до операции: уменьшилась (1); увеличилась (2); не изменилась (3).

24. Результаты Опросника качества жизни EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer; модуль мозга — QLQ-BN20) (для сравнения нашей авторской модели частоты эпилептических симптомов у пациентов с глиобластомой с опросником качества жизни EORTC (модуль QLQ-BN20) и получения более достоверных данных об эпилептической симптоматике у пациентов с глиобластомами).

По сравнению с прошлыми вариантами опросников в нашей анкете:

- ведется комплексный учет и анализ основных данных историй болезней (пол, возраст, расовая принадлежность);
- анализируется взаимосвязь наличия профессиональных вредностей с особенностями локализации глиобластом и их клинической картины;
- вопрос относительно эпилептических припадков сформулирован максимально объективно и конкретно (этот пункт особенно важен, поскольку в аналогичных опросниках результаты анкетирования теряли свою объективность в связи с использованием различных слов («часто», «редко», «не очень часто», «довольно часто» и т.д. [5]), что снижало точность и достоверность полученных данных. Так, если у пациента до диагностирования глиобластомы 1 раз в месяц наблюдались эпилептические припадки (например, генетически обусловленная, наследственная форма эпилепсии), а после ее диагностирования они стали встречаться 1 раз в неделю, то такой пациент,

вероятно, напишет «часто», а больной, у которого эпилептическая симптоматика появилась только после постановки диагноза «глиобластома», может посчитать, что они случаются часто);

- анализируется взаимосвязь размера и локализации глиобластомы с особенностями эпилептической симптоматики;
- исследуются особенности эпилептической симптоматики и применения противоэпилептических препаратов;
- изучается влияние темозоломида на эпилептиформную активность.

При этом важно отметить, что для проанализированных исследований характерна несогласованность классификации эпилептической симптоматики, что сильно искажает полученные ранее результаты и не позволяет их правильно сравнивать и интерпретировать. Этой проблемой заинтересовались не только мы. Е.К. Avila и соавт. [5], А.Т. Berg и соавт. [68] и Н.Г. Wieser и соавт. [69] предложили весьма интересные и полезные, на наш взгляд, классификации эпилептической симптоматики. Вероятно, в дальнейшем комбинированная модель опросника может оказаться весьма эффективной, информативной и достоверной и использоваться в клинических исследованиях эпилептиформной активности у пациентов с глиомами разных стадий.

## Заключение

Эпилептиформная симптоматика при глиобластомах негативно влияет на качество и продолжительность жизни пациентов. Патогенез эпилептических припадков при данной патологии сложен и нуждается в подробном изучении, но выявлены предрасполагающие к эпилепсии факторы, например локализация опухоли в височной, лобной или теменной долях мозга и наличие мутации в генах *IDH-1* и/или *IDH-2*. В связи с существенной клинической значимостью эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой мы разработали анкету для больных, которая позволит выработать рациональную терапию и собрать достаточное количество информации для изучения данной патологии.

В настоящее время ведутся активные поиски эффективного метода лечения эпилептических припадков у пациентов с глиобластомой. Наиболее действенным показало себя комбинирование темозоломида с вальпроатом и левитирацетамом в связи с хорошими показателями контроля над частотой приступов, низкой токсичностью и фармакодинамическим синергизмом данных лекарственных препаратов. Однако даже такие химиотерапевтические опции вызывают определенные вопросы и критику, в связи с чем возможна разработка нового лекарственного средства, например с векторной доставкой наночастицами.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K., Danilova D.A. Targeted antitumor drug delivery to glioblastoma multiforme cells. *Russ J Bioorg Chem* 2021;47(2):376–79. DOI: 10.1134/S1068162021020254
- Bogoyavlenskaya T.A., Tyagunova E.E., Kostin R.K. et al. Glioblastoma break-in; try something new. *Int J Cancer Manag* 2021;14(1):e109054. DOI: 10.5812/ijcm.109054
- Шлапакова Т.И., Тягунова Е.Е., Костин Р.К., Данилова Д.А. Адресная доставка противоопухолевых препаратов к клеткам мультиформной глиобластомы. *Биоорганическая химия* 2021;47(3):299–303. DOI: 10.31857/S0132342321020251
- Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K., Danilova D.A. Targeted delivery of antitumor drugs to glioblastoma multiforme cells. *Bioorganicheskaya himiya = Bioorganic Chemistry* 2021;47(3):299–303. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0132342321020251
- Climans S.A., Brandes A.A., Cairncross J.G. et al. Temozolomide and seizure outcomes in a randomized clinical trial of elderly glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2020;149(1):65–71. DOI: 10.1007/s11060-020-03573-x
- Avila E.K., Chamberlain M., Schiff D. et al. Seizure control as a new metric in assessing efficacy of tumor treatment in low-grade glioma trials. *Neuro Oncol* 2017;19(1):12–21. DOI: 10.1093/neuonc/now190
- Perry J.R., Laperriere N., O'Callaghan C.J. et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027–37. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977
- Vecht C.J., Kerkhof M., Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist* 2014;19(7):751–9. DOI: 10.1634/theoncologist.2014-0060
- Bruna J., Miró J., Velasco R. Epilepsy in glioblastoma patients: basic mechanisms and current problems in treatment. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(3):333–44. DOI: 10.1586/ecp.13.12
- Forsgren L., Bucht G., Eriksson S., Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37(3):224–9. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00017.x
- Perucca P., Camfield P., Camfield C. Does gender influence susceptibility and consequences of acquired epilepsies. *Neurobiol Dis* 2014;72(Pt. B):125–30. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.05.016
- Maugeri R., Schiera G., Di Liegro C.M. et al. Aquaporins and brain tumors. *Int J Mol Sci* 2016; 17(7):1029. DOI: 10.3390/ijms17071029
- Wolburg H., Noell S., Fallier-Becker P. et al. The disturbed blood–brain barrier in human glioblastoma. *Mol Asp Med* 2012;33(5–6): 579–89. DOI: 10.1016/j.mam.2012.02.003
- Vecht C., Royer-Perron L., Houillier C., Huberfeld G. Seizures and anticonvulsants in brain tumours: frequency, mechanisms and anti-epileptic management. *Curr Pharm Des* 2017;23(42):6464–87. DOI: 10.2174/1381612823666171027130003
- Yuen T.I., Morokoff A.P., Bjorksten A. et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology* 2012;79(9):883–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3186fa89
- Lo M., Wang Y.-Z., Gout P.W. The x(c)-cystine/glutamate antiporter: a potential target for therapy of cancer and other diseases. *J Cell Physiol* 2008;215(3):593–602. DOI: 10.1002/jcp.21366
- Buccoliero A.M., Caporalini C., Scagnet M. et al. Angiocentric glioma-associated seizures: the possible role of EAT2, pyruvate carboxylase and glutamine synthetase. *Seizure* 2021;86:152–4. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.02.014
- Lange F., Hörnschemeyer J., Kirschstein T. Glutamatergic mechanisms in glioblastoma and tumor-associated epilepsy. *Cells* 2021;10(5):1226. DOI: 10.3390/cells10051226
- Pallud J., Le Van Quyen M., Bielle F. et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med* 2014;6(244):244ra89. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008065
- Tönjes M., Barbus S., Park Y.J. et al. BCAT1 promotes cell proliferation through amino acid catabolism in gliomas carrying wild-type IDH1. *Nat Med* 2013;19(7):901–8. DOI: 10.1038/nm.3217
- Zhang B., Chen Y., Shi X. et al. Regulation of branched-chain amino acid metabolism by hypoxia-inducible factor in glioblastoma. *Cell Mol Life Sci* 2021;78(1):195–206. DOI: 10.1007/s00018-020-03483-1
- Marcus H.J., Carpenter K.L.H., Price S.J., Hutchinson P.J. *In vivo* assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines. *J Neurooncol* 2010;97(1):11–23. DOI: 10.1007/s11060-009-9990-5
- Venkataramani V., Taney D.I., Strahle C. et al. Glutamatergic synaptic input to glioma cells drives brain tumour progression. *Nature* 2019;573(7775):532–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1564-x
- Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C. et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits. *Nature* 2019;573(7775):539–45. DOI: 10.1038/s41586-019-1563-y
- Ishiuchi S., Yoshida Y., Sugawara K. et al. Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. *J Neurosci* 2007;27(30):7987–8001. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2180-07.2007
- Buckingham S.C., Campbell S.L., Haas B.R. et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med* 2011;17(10):1269–74. DOI: 10.1038/nm.2453
- Intlekofer A.M., Dematteo R.G., Venneti S. et al. Hypoxia induces production of L-2-Hydroxyglutarate. *Cell Metab* 2015;22(2): 304–11. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.06.023
- Madala H.R., Punganuru S.R., Arutla V. et al. Beyond brooding on oncometabolic havoc in IDH-mutant gliomas and AML: current and future therapeutic strategies. *Cancers (Basel)* 2018;10(2):49. DOI: 10.3390/cancers10020049
- Toplak M., Brunner J., Schmidt J., Macheroux P. Biochemical characterization of human D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase and two disease related variants reveals the molecular cause of D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2019;1867(11):140255. DOI: 10.1016/j.bbapap.2019.07.008
- Flavahan W.A., Drier Y., Liao B.B. et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in *IDH* mutant gliomas. *Nature* 2016;529(7584):110–4. DOI: 10.1038/nature16490
- Losman J.A., Kaelin W.G. What a difference a hydroxyl makes: mutant IDH, (R)-2-hydroxyglutarate, and cancer. *Genes Dev* 2013;27(8):836–52. DOI: 10.1101/gad.217406.113
- Rasmussen K.D., Helin K. Role of TET enzymes in DNA methylation, development, and cancer. *Genes Dev* 2016;30(7): 733–50. DOI: 10.1101/gad.276568.115
- Xu W., Yang H., Liu Y. et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of  $\alpha$ -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* 2011;19(1):17–30. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.12.014
- Huberfeld G., Vecht C.J. Seizures and gliomas--towards a single therapeutic approach. *Nat Rev Neurol* 2016;12(4):204–16. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.26
- McBrayer S.K., Mayers J.R., DiNatale G.J. et al. Transaminase inhibition by 2-Hydroxyglutarate impairs glutamate biosynthesis and redox homeostasis in glioma. *Cell* 2018;175(1):101–16.e25. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.038
- Bady P., Sciuscio D., Diserens A.C. et al. MGMT methylation analysis of glioblastoma on the Infinium methylation BeadChip identifies two distinct CpG regions associated with gene silencing and outcome, yielding a prediction model for comparisons across

- datasets, tumor grades, and CIMP-status. *Acta Neuropathol* 2012;124(4):547–60. DOI: 10.1007/s00401-012-1016-2
36. Aldape K., Zadeh G., Mansouri S. et al. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):829–48. DOI: 10.1007/s00401-015-1432-1
37. Berghoff A.S., Kiesel B., Widhalm G. et al. Correlation of immune phenotype with IDH mutation in diffuse glioma. *Neuro Oncol* 2017;19(11):1460–8. DOI: 10.1093/neuonc/nox054
38. Mu L., Long Y., Yang C. et al. The IDH1 Mutation-induced oncometabolite, 2-Hydroxyglutarate, may affect DNA methylation and expression of PD-L1 in gliomas. *Front Mol Neurosci* 2018;11:82. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00082
39. Reuss D.E., Sahm F., Schrimpf D. et al. ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an “integrated” diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 2015;129(1):133–46. DOI: 10.1007/s00401-014-1370-3
40. Kerkhof M., Benit C., Duran-Pena A., Vecht C.J. Seizures in oligodendroglial tumors. *CNS Oncol* 2015;4(5):347–56. DOI: 10.2217/cns.15.29
41. Van Meir E. G., Hadjipanayis C.G., Norden A.D. et al. Exciting new advances in neuro-oncology. *CA Cancer J Clin* 2010;60(3):166–93. DOI: 10.3322/caac.20069
42. Heiland H.D., Ravi V.M., Behringer S.P. et al. Tumor-associated reactive astrocytes aid the evolution of immunosuppressive environment in glioblastoma. *Nat Commun* 2019;10(1):2541. DOI: 10.1038/s41467-019-10493-6
43. Darmanis S., Sloan S.A., Croote D. et al. Single-cell RNA-Seq analysis of infiltrating neoplastic cells at the migrating front of human glioblastoma. *Cell Rep* 2017;21(5):1399–410. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.030
44. Zhang Y., Chen K., Sloan S.A. et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J Neurosci* 2014;34(36):11929–47. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1860-14.2014
45. Zhang Y., Sloan S.A., Clarke L.E. et al. Purification and characterization of progenitor and mature human astrocytes reveals transcriptional and functional differences with mouse. *Neuron* 2016;89(1):37–53. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.11.013
46. Liddelow S.A., Barres B.A. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. *Immunity* 2017;46(6):957–67. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.006
47. Liddelow S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E. et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 2017;541(7638):481–7. DOI: 10.1038/nature21029
48. Zamanian J.L., Xu L., Foo L.C. et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J Neurosci* 2012;32(18):6391–410. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012
49. Yun S.P., Kam T.-I., Panicker N. et al. Block of A1 astrocyte conversion by microglia is neuroprotective in models of Parkinson's disease. *Nat Med* 2018;24(7):931–8. DOI: 10.1038/s41591-018-0051-5
50. Hatcher A., Yu K., Meyer J. et al. Pathogenesis of peritumoral hyperexcitability in an immunocompetent CRISPR-based glioblastoma model. *J Clin Invest* 2020;130(5):2286–300. DOI: 10.1172/JCI133316
51. Lu V.M., Jue T.R., Phan K., McDonald K.L. Quantifying the prognostic significance in glioblastoma of seizure history at initial presentation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018;164:75–80. DOI: 10.1016/j.clineuro.2017.11.015
52. Sherman J.H., Moldovan K., Yeoh H. K. et al. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg* 2011;114(6):1617–21. DOI: 10.3171/2010.12.JNS101602
53. Koekkoek J., Dirven L., Reijneveld J.C. et al. Epilepsy in the end of life phase of brain tumor patients: a systematic review. *Neurooncol Pract* 2014;1(3):134–40. DOI: 10.1093/nop/npu018
54. Rudà R., Soffietti R. What is new in the management of epilepsy in gliomas? *Curr Treat Options Neurol* 2015;17(6):351. DOI: 10.1007/s11940-015-0351-8
55. Haggiagi A., Avila E.K. Seizure response to temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II oligodendroglioma: a single-institution descriptive study. *Neurooncol Pract* 2019;6(3):203–8. DOI: 10.1093/nop/npy029
56. Climans S.A., Brandes A.A., Cairncross J.G. et al. Temozolomide and seizure outcomes in a randomized clinical trial of elderly glioblastoma patients. *J Neurooncol* 2020;149(1):65–71. DOI: 10.1007/s11060-020-03573-x
57. Kerkhof M., Dielemans J.C., van Breemen M.S. et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2013;15(7):961–7. DOI: 10.1093/neuonc/not057
58. Redjal N., Reinshagen C., Le A. et al. Valproic acid, compared to other antiepileptic drugs, is associated with improved overall and progression-free survival in glioblastoma but worse outcome in grade II/III gliomas treated with temozolomide. *J Neurooncol* 2016;127(3):505–14. DOI: 10.1007/s11060-016-2054-8
59. Bobustuc G.C., Baker C.H., Limaye A. et al. Levetiracetam enhances p53-mediated MGMT inhibition and sensitizes glioblastoma cells to temozolomide. *Neuro Oncol* 2010;12(9):917–27. DOI: 10.1093/neuonc/noq044
60. Ni X.R., Guo C.C., Yu Y.J. et al. Combination of levetiracetam and IFN- $\alpha$  increased temozolomide efficacy in MGMT-positive glioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2020;86(6):773–82. DOI: 10.1007/s00280-020-04169-y
61. Ryu C.H., Yoon W.S., Park K.Y. et al. Valproic acid downregulates the expression of MGMT and sensitizes temozolomide-resistant glioma cells. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:987495. DOI: 10.1155/2012/987495
62. Maschio M., Albani F., Jandolo B. et al. Temozolomide treatment does not affect topiramate and oxcarbazepine plasma concentrations in chronically treated patients with brain tumor-related epilepsy. *J Neurooncol* 2008;90(2):217–21. DOI: 10.1007/s11060-008-9651-0
63. Cardona A.F., Rojas L., Wills B. et al. Efficacy and safety of Levetiracetam vs. other antiepileptic drugs in Hispanic patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2018;136(2):363–71. DOI: 10.1007/s11060-017-2660-0
64. Krauze A.V., Mackey M., Rowe L. et al. Late toxicity in long-term survivors from a phase 2 study of concurrent radiation therapy, temozolomide and valproic acid for newly diagnosed glioblastoma. *Neurooncol Pract* 2018;5(4):246–50. DOI: 10.1093/nop/npy009
65. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova, E.E. Reactive Oxygen Species: Participation in Cellular Processes and Progression of Pathology. *Russ J Bioorg Chem* 2020;46(5):657–74. DOI: 10.1134/S1068162020050222
66. Nikolenko V.N., Gridin L.A., Oganessian M.V. et al. The posterior perforated substance: a brain mystery wrapped in an enigma. *Curr Top Med Chem* 2019;19(32):2991–8. DOI: 10.2174/1568026619666191127122452
67. Шлапакова Т.И., Костин Р.К., Тягунова Е.Е. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии. *Биоорганическая химия* 2020;46(5):466–85. DOI: 10.31857/S013234232005022X
68. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and the development of pathology. *Bioorganicheskaya himiya = Bioorganic Chemistry* 2020;46(5):466–85. (In Russ.). DOI: 10.31857/S013234232005022X
69. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010;51(4):676–85. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
70. Wieser H.G., Blume W.T., Fish D. et al. ILAE Commission report. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2001;42(2):282–6.

**Вклад авторов**

Е.Е. Тягунова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование, разработка программы сбора материала для дальнейших клинических исследований (в том числе и мультицентровых);

А.С. Захаров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование;

А.И. Глухов, В.З. Доброхотова, Т.И. Шлапакова, В.В. Козлов, Н.В. Короткова, Т.Е. Тягунова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

**Authors' contribution**

E.E. Tyagunova: review of publications on the topic of the article, article writing, editing, developing a program for collecting material for further clinical trials (including multicenter);

A.S. Zakharov: review of publications on the topic of the article, article writing, editing;

A.I. Glukhov, V.Z. Dobrokhotova, T.I. Shlapakova, V.V. Kozlov, N.V. Korotkova, T.E. Tyagunova: review of publications on the topic of the article, article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.Е. Тягунова / E.E. Tyagunova: <https://orcid.org/0000-0002-5074-6391>

А.С. Захаров / A.S. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0002-4004-7474>

А.И. Глухов / A.I. Glukhov: <https://orcid.org/0000-0002-2835-5992>

В.З. Доброхотова / V.Z. Dobrokhotova: <https://orcid.org/0000-0001-5889-392X>;

Т.И. Шлапакова / T.I. Shlapakova: <https://orcid.org/0000-0002-4446-1357>

В.В. Козлов / V.V. Kozlov: <https://orcid.org/0000-0002-2389-3820>

Н.В. Короткова / N.V. Korotkova: <https://orcid.org/0000-0001-7974-2450>

Т.Е. Тягунова / T.E. Tyagunova: <https://orcid.org/0000-0002-3532-430X>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 23.02.2022. **Принята к публикации:** 09.04.2022.

**Article submitted:** 23.02.2022. **Accepted for publication:** 09.04.2022.