

УДК 616.831-006:616.853  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19213-25>

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Н.В. Толстых, А.Ф. Гурчин, Н.Ю. Королева, И.Д. Столяров

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург

Для цитирования: Толстых Н.В., Гурчин А.Ф., Королева Н.Ю., Столяров И.Д. Современные представления о патогенезе опухоль-ассоциированной эпилепсии // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 13–25. <https://doi.org/10.17816/MAJ19213-25>

Поступила: 12.04.2019

Одобрена: 30.04.2019

Принята: 30.05.2019

Среди симптоматических эпилепсий представляет интерес опухоль-ассоциированная эпилепсия, которая развивается у 75 % пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (астроцитомы, олигодендроглиомы — Gr II) и более чем у 95 % пациентов с глионеврональными опухолями (ганглиоглиомы — Gr I). В настоящее время природа эпилептогенной активности при опухолях головного мозга все еще остается спорной, а поиск эпилептогенных очагов, входящих в состав зоны опухоли, вызывает определенные сложности. В статье описаны структурные изменения и метаболизм в опухоли и перитуморозной зоне, иммунологический статус и молекулярно-генетические особенности опухоли, которые могут объяснять патогенез опухоль-ассоциированной эпилепсии. В свою очередь уточнение механизмов эпилептогенеза служит как предпосылкой для разработки терапевтически эффективных антиконвульсантов, так и базисом для совершенствования стратегий комплексного лечения опухолей, ассоциированных с эпилепсией.

**Ключевые слова:** опухоль-ассоциированная эпилепсия; патогенез; глиома; эпилептогенная зона.

## MODERN CONCEPTIONS ABOUT THE PATHOGENESIS OF TUMOR-RELATED EPILEPSY

N.V. Tolstykh, A.F. Gurchin, N.Y. Koroleva, I.D. Stolyarov

N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tolstykh NV, Gurchin AF, Koroleva NYu, Stolyarov ID. Modern conceptions about the pathogenesis of tumor-related epilepsy. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):13-25. <https://doi.org/10.17816/MAJ19213-25>

Received: April 12, 2019

Revised: April 30, 2019

Accepted: May 30, 2019

Tumor-related epilepsy is of interest among the symptomatic epilepsy, that develops in 75% of patients with gliomas low-grade (astrocytomas, oligodendrogliomas — Gr II) and more than 95% of patients with glioneuronal tumors (ganglioglioma — Gr I). Currently, the nature of epileptogenic activity in brain tumors is still controversial, and the search for epileptogenic foci that are part of the tumor zone presents certain difficulties. The authors described the structural changes and metabolism in the tumor and peritumoral zone, immunological status, and molecular genetic features of the tumor, which may explain the pathogenesis of tumor-related epilepsy. In turn, the clarification of the mechanisms of epileptogenesis is a prerequisite for the development of therapeutically effective anticonvulsants, and to improve the strategies of complex treatment of tumors associated with epilepsy.

**Keywords:** tumor-related epilepsy; pathogenesis; glioma; epileptogenic zone.

### Введение

Настоящую работу хотелось бы предварить афоризмом Гиппократа: «Те случаи эпилепсии, которые начинаются раньше периода половой зрелости, могут подвергнуться изменению, но те, которые начинаются позже 25-летнего возраста, большей частью кончаются смертью». Эти слова, вероятно, указывают на превалирующее значение опухолей мозга при поздней эпилепсии [1]. И в наши дни это положение остается в силе, поскольку нераспознанные опухоли мозга приводят к фатальному исходу.

В настоящее время природа эпилептогенной активности при опухолях головного мозга все еще остается спорной, а поиск эпилептогенных очагов, входящих в состав зоны опухоли, представляет определенные сложности [2]. Разработка методов диагностики симптоматической эпилепсии, эффективного лечения [3–5] и подходов к подбору антиконвульсантов определяются уровнем наших представлений о механизмах эпилептогенеза, который при опухолях центральной нервной системы (ЦНС)

### Список сокращений

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ОАЭ — опухоль-ассоциированная эпилепсия; ЦНС — центральная нервная система; NMDA-рецептор — ионотропный рецептор глутамата.

в значительной мере зависит от таких факторов, как локализация опухоли, ее гистоструктура и молекулярно-генетические характеристики, особенности васкуляризации, биохимические и структурные изменения перитуморозной паренхимы головного мозга.

Публикации для обзора отбирали в поисковых системах PubMed, eLibrary по ключевым словам tumor-associated epilepsy, pathogenesis.

### Основные теории патогенеза опухоли-ассоциированной эпилепсии

Опухоль головного мозга, в клинической картине заболевания которой отмечаются эпилептические приступы, несомненно, служит морфологическим субстратом, ведущим этиотропным фактором или, другими словами, генератором судорожной активности мозга [6]. W. Penfield и T. Ericson одними из первых указали на то, что состояние разряда начинается «...не в опухоли, кисте или кости, а в промежуточной зоне измененной мозговой ткани, лежащей между пораженным и нормально функционирующим мозгом» [7]. Это положение и накопленный столетиями опыт позволяют рассматривать опухоль-ассоциированную эпилепсию (ОАЭ) как коморбидное заболевание, протекающее в целом согласно общим закономерностям эпилептогенеза на фоне основного онкологического процесса. В силу многообразия гистологических вариантов опухолей ЦНС механизмы эпилептогенеза различаются для различных опухолей и даже для опухолей в пределах одного подтипа [8]. Это говорит о том, что патогенез ОАЭ является многофакторным и включает в себя как онтофилогенетические характеристики организма, так и опухользависимые факторы, в том числе и реакции окружающей мозговой ткани в ответ на нарушение водно-электролитного баланса, гемо- и ликвородинамики, оксигенации, изменения рН среды со сдвигом к алкалозу и пр. [9, 10].

Так, еще в середине XIX в. господствовало несколько сосудистых теорий. В частности, Solly (1847) видел причину эпилепсии в переполнении сосудов мозга кровью на фоне усиленной деятельности сердца [7]. W. Penfield предположил, что ОАЭ возникает в результате нарушения васкуляризации и ишемических изменений в окружающей коре головного мозга [11]. По мнению D. Gonzalez et al., локальная перитуморозная ишемия, вызванная масс-эффектом опухоли, может нарушить местную микроциркуляцию за счет снижения церебрального перфузионного давления. Такая ишемия, достигнув критических значений, мо-

жет приводить к возникновению приступов. Далее он уточняет, что плохая васкуляризация и ишемия тканей могут обуславливать повреждение в первую очередь ингибирующих нейронов, освобождая из-под их влияния возбуждающие системы мозга [12].

Не отрицая значения сосудистого фактора в генезе ОАЭ, J. Gastaut et al. замечают, что если бы это было так, то появление приступов коррелировало бы с выраженностью масс-эффекта, некрозами в опухоли и отеком головного мозга, но этого, очевидно, не происходит, поскольку приведенные признаки присущи злокачественной глиальной опухоли, для которой приступы не столь характерны [13, 14]. Тем не менее Ю.А. Гармашов, представляя свою концепцию эпилептического очага, рассматривает ишемию как пусковой механизм припадка у пациентов с органическим поражением головного мозга, а эпилепсию — как дозированную ишемию головного мозга [15].

F.A. Echlin предложил теорию денервационной гиперчувствительности вследствие частичной изоляции и деафферентации областей коры головного мозга при инфильтративно растущих глиомах, когда клетки опухоли, врастая в виде «языков» в прилежащие структуры мозга, разрушают нейроны и прерывают связи между различными участками коры и подкорковыми ядрами. В результате таких изменений в теле иннервирующих нейронов происходит чрезмерная стимуляция неповрежденных возбуждающих структур [16]. Однако эта теория не объясняет, почему приступы встречаются реже при глиомах высокой степени злокачественности либо появляются впервые после удаления опухоли [17]. Если теория денервационной гиперчувствительности верна, то предрасположенность к приступам будет зависеть от расположения областей изолированной коры, их сохранившихся связей, степени функциональной целостности и соотношения активности тормозных/возбуждающих систем [18].

Со времени первого описания нейронов в 1824 г. и глии в 1846 г. интерес к изучению их взаимовлияний в норме и при патологических состояниях ЦНС не ослабевает. В частности, было выделено три типа глии, определена корреляция в соотношении между плотностью расположения нейронов и плотностью расположения глии [19]. Изучение роли нейроглии в патогенезе эпилепсии позволило установить, что ее первичное повреждение сопровождается нарушением синтеза, высвобождения и активного транспорта основных нейромедиаторов, которые синтезируются из астроглиального глутамата. Это приводит к активации глутаматергических нейронов и гипофункции

ГАМК-эргических нейронов. В результате развивается дефицит глиального контроля над внеклеточным калием, активируются натриевые и кальциевые каналы, существенно усиливается активность ряда ферментов. Вышеописанные патохимические процессы ведут у экспериментальных животных к формированию эпилептических очагов.

Е.А. Newman et al. (2003) считали, что астроциты могут вовлекаться в нейрональный процессинг через высвобождение нейротрансмиттеров, включая аденозинтрифосфат и глутамат. Процесс регулируется клетками глиомы и способствует инвазии [20]. Астроциты, вовлекаемые в обратный захват нейротрансмиттеров, и синаптические модуляции могут увеличивать секрецию факторов роста [21]. Кроме того, астроциты играют важную роль в регуляции жизнедеятельности нейронов. Если их буферная функция и функция поддержки нарушаются из-за отека, то изменение возбудимости нейронов может привести к судорогам [22]. Таким образом, возникает стойкое изменение возбудимости отдельных зон головного мозга, обусловленное их постоянной подпороговой стимуляцией — эффектом киндлинга, с помощью которого активный очаг интериктальной эпилептиформной активности способствует развитию аномальных нейронных сетей, которые в конечном счете способны самостоятельно генерировать припадки и служат вторичными эпилептогенными очагами. Этот вторичный фокус может возникать вблизи первичного фокуса или на отдалении [23].

Экспериментальные и морфологические исследования последних десятилетий указывают, что нейрональная, аксональная и синаптическая пластичность в областях мозга, непосредственно прилегающих к участку повреждения, также может способствовать эпилептогенезу [24]. Эта структурная пластичность подтверждается повышенной экспрессией белка GAP-43, ассоциированного с ростом нервных окончаний [25]. Кроме того, предложены две гипотезы, объясняющие формирование эпилептического очага первичной гибелью М-клеток глии: гипотеза растущих волокон и гипотеза дремлющих корзинчатых В-клеток. В итоге согласно обеим гипотезам G-клетки нейроглии активируются, что приводит к состоянию гипервозбуждения и гиперчувствительности связанных с ними групп нейронов [26]. Эти гипотезы особенно актуальны в случае эпилепсии, обусловленной поражением височной доли, поскольку наибольшее количество М-клеток обнаружено в гиппокампальной области, а нейроэпителиальные опухоли преимущественно локализируются в височной доле [27, 28].

Следует отметить, что нейроэпителиальные опухоли височной доли представлены различными гистологическими типами, некоторые из которых состоят из нейрональных и глиальных элементов. Нейроны внутри такой опухоли могут быть сгруппированы аномально и иметь ламинарную дезорганизацию, которая является ключевой особенностью фокальной корковой (или кортикальной) дисплазии [29]. Подобные изменения наблюдаются в неокортексе, окружающем эти высокодифференцированные опухоли, более чем в 80 % случаев и, по всей видимости, могут являться результатом нарушений эмбриогенеза [30]. Нейрохимические профили нейроглиальных опухолей, удаленных у пациентов с фармакорезистентной ОАЭ, характеризуются определенным сходством в экспрессии различных рецепторов и ферментов с неокортикальными нейронами [31]. Это подтверждает предположение, что определенные типы опухолей, такие как дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль и ганглиоглиома, могут обладать собственным эпилептогенным потенциалом [32]. Правомочность этого предположения, в свою очередь, поддерживают результаты морфологических исследований, в которых большинство авторов отмечает низкую частоту нарушений citoархитектоники в коре гиппокампа у больных ОАЭ по сравнению с больными эпилепсией неопухолевого генеза [33–35]. Эти исследования показали, что, хотя сложные парциальные приступы у пациентов с височной эпилепсией различной этиологии имеют одинаковые клинические проявления, патофизиологические механизмы их различны. Однако следует помнить, что эпилептические приступы при поражении височных долей мозга могут быть обусловлены «двойной патологией», к которой относятся все случаи сочетания экстрагиппокампальных и гиппокампальных поражений [36]. Встречаемость «двойной патологии» при опухолях височной доли достигает 52 % [37]. Столь частое сочетание опухолей, к примеру, с кортикальной дисплазией может быть как следствием стимуляции пролиферативных процессов в глии и вторичных нарушений нейрональной миграции [38], так и проявлением разных стадий единого процесса клеточной дифференцировки [34]. При этом дисплазия может выступать в роли генератора эпилепсии [39]. Наиболее показательным примером взаимосвязи неоплазии и дисплазии может быть дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль, представляющая собой сочетание астроцитарного компонента с признаками пролиферативной активности и распространенной кортикальной дисплазии [40]. При ОАЭ изменяется уровень экспрессии ре-

цепторов и количество нейротрансмиттеров. По данным литературы, высокоэпилептогенные нейроглиальные опухоли характеризуются повышенным уровнем экспрессии метаболитных глутаматных рецепторов в их нейрональном компоненте, так же как и в перитуморозных астроцитах [41].

Кроме того, опухоли, имеющие в своей структуре клетки нейронального или ганглиозного типа, с большей вероятностью могут генерировать потенциалы действия и, соответственно, быть более эпилептогенными, чем астроцитарные опухоли, поскольку имеют на поверхности клеточной мембраны достоверно большее количество  $\text{Na}^+$ -каналов. Наличие клеток, генерирующих потенциалы действия, в образцах как олигодендроглиомы, так и глиобластомы, с более высокой плотностью  $\text{Na}^+$ -каналов на клетках олигодендроглиомы служит еще одним доказательством важной роли потенциал-зависимых каналов в патогенезе ОАЭ. Тем не менее молекулярно-биологическая основа потенциал-зависимых каналов на клетках опухоли остается неясной [18].

Несмотря на определенные успехи в изучении эпилептогенеза за последние десятилетия, теоретический и практический интерес к изучению клеточно-молекулярных механизмов эпилепсии не ослабевает. Появившаяся в последние десятилетия и эволюционирующая новая патогенетическая гипотеза отводит ведущую роль в механизмах развития ОАЭ глутаматному гомеостазу [42, 43]. Предпосылками этой гипотезы явились результаты изучения патогенеза других форм эпилепсии: были зарегистрированы высокие уровни глутамата, повышающие возбудимость нейронов, вызывающие эпилептические приступы и ведущие к гибели нейронов. Кроме того, в эксперименте была установлена роль глутамата в формировании повреждений мозга в условиях бластоматозного роста и определена роль астроцитов в развитии глутаматной эксайтотоксичности [42, 44, 45]. Проведенные интраоперационно исследования с использованием микродиализа *in vivo* показали, что при глиомах высокой степени злокачественности существенно увеличивается концентрация глутамата в перитуморозной зоне по отношению к интактным структурам мозга [46]. Было показано, что реализация эффекта глутаматной эксайтотоксичности происходит в основном через реакцию NMDA и AMPA ионотропных глутаматных рецепторов, активация и последующая альтерация которых создают электрофизиологическую базу для возникновения пароксизмального деполяризационного сдвига мембранного потенциала, составляю-

щего нейрофизиологическую основу эпилепсии, а также приводят к запуску механизмов некроза и апоптоза нейронов [47].

В фундаментальной работе В.Н. Очкаляса показано, что эффект эксайтотоксичности в процессе бластоматозного роста носит стадийный характер и зависит от степени анаплазии опухоли и ее локализации. Так, при воздействии опухоли на лобную и височную доли зарегистрирован максимальный уровень аутоантител в сыворотке крови к GluR1 — субъединице AMPA-рецепторов глутамата. Это, по всей видимости, отражает неравномерное распределение глутаматных рецепторов этого типа в коре с увеличением плотности их распределения в указанных областях головного мозга. При глиомах низкой степени злокачественности альтерация AMPA-рецепторов глутамата развивается с латентным периодом. При этом нарастание уровня аутоантител к GluR1, как критерия повреждения AMPA-рецепторов, коррелирует с наличием в картине заболевания эпилептических приступов. Напротив, при глиомах высокой степени злокачественности по мере нарастания степени анаплазии отмечается повышение уровня аутоантител к GluR1, но эпилептических приступов у больных этой группы не наблюдалось. Автор полагает, что значительное повышение уровня аутоантител к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных злокачественными глиомами отражает их агрессивное биологическое поведение и запуск механизма некроза клеточных структур перитуморозной зоны, реализуемый через глутамат-кальциевый каскад, который по темпу развития опережает потенциальную ирритацию мозговых структур [48].

Тем не менее роль нарушений глутаматергической медиации как ведущего фактора в патогенезе ОАЭ, особенно при нейроэктодермальных опухолях I–II степеней анаплазии, лишь на основании уровня альтерации только двух типов ионотропных рецепторов глутамата без учета других возможных патогенетических механизмов представляется не вполне обоснованной и требует дальнейших исследований.

К настоящему времени накоплены многочисленные экспериментальные и клинические доказательства, что расстройства нейромедиации, прежде всего глутамат-[6] и ГАМК-эргической, могут выступать первичным патогенетическим механизмом эпилепсии. Получила широкое распространение ГАМК-теория эпилептогенеза, в рамках которой рассматривается гипотеза существования в мозге человека тормозных нейронов, количество которых, вероятно, генетически детерминировано. Изучается феномен дезингибирования нейронов, который характе-

ризуется склонностью этих нейронов к генерации и распространению постсинаптического потенциала [27].

### Структурные изменения в головном мозге и перитуморозной зоне

Определенный интерес представляют данные морфологических исследований: ученые брали кору из областей мозга, в которых зарегистрирована стойкая эпилептическая активность, и из областей с явными признаками инфильтративного роста опухоли, перитуморозной зоны [33–35, 49]. Оценивали макро- и микро-структурные изменения, в частности, наличие геморрагий в интерстиции опухоли и прилежащих участках мозга, которые могут служить источниками повышенного уровня внеклеточных ионов  $Fe^{3+}$ . В эксперименте было показано, что прооксидантное повреждение плазматических мембран нервных клеток, вызванное  $Fe^{3+}$ , сопровождается развитием пароксизмальной эпилептиформной активности [50].

При помощи электронно-микроскопических исследований ультраструктуры перитуморозной коры были обнаружены нарушения архитектоники на фоне разрежения нейронов с участками их тотального выпадения. Нормальная структура многих синаптических контактов была нарушена. По мнению А.И. Чубинидзе, морфологическим субстратом эпилептического очага следует считать особое морфофункциональное состояние синапсов, проявляющееся активацией в нем абсолютного большинства возбуждающих синапсов [18]. В ходе дальнейших исследований были обнаружены существенные нарушения в строении сосудистой стенки, в частности в структуре эндотелиоцитов, изменения гомогенной консистенции базальной мембраны. Отмечены изменения щелевых контактов глиальных клеток [18], что, скорее всего, отражает состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) перитуморозной зоны.

Клеточные компоненты ГЭБ включают эндотелиальные клетки, астроциты, перициты, нейроны и соединительные комплексы, образованные трансмембранными соединительными белками, включая соединительные молекулы адгезии [51]. Молекулярные изменения в опухолях головного мозга влияют на структуру и функцию ГЭБ через снижение экспрессии трансмембранных соединительных протеинов и повышенное высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста. Диффузия сосудистого эндотелиального фактора роста в ткани, окружающие опухоль, усугубляет перифокальный отек мозга. Так, P. Stewart et al.

сообщили о структурных дефектах в эндотелиальных межклеточных контактах, окружающих глиомы [52], а клинические и экспериментальные исследования показали, что нарушения нейроваскулярной целостности и распад ГЭБ обуславливают гиперсинхронизацию нейронов и эпилептиформную активность.

Трудно определить степень, в которой нарушения ГЭБ могут приводить к индукции судорог. Однако, по мнению Gan You et al., высокодифференцированные инфильтративные глиомы, которые вызывают нарушения ГЭБ, но не врастают в подкорковую сеть, могут генерировать судороги [10].

Некоторые авторы наблюдали эктопию нейронов в белом веществе, что может свидетельствовать о неэффективности миграции нейронов и служить фактором, предрасполагающим к эпилептиформным приступам [38].

Совершенствование компьютерно-томографической техники и появление высокопольной магнитно-резонансной томографии позволили детально изучить прижизненную анатомию пораженных структур мозга. Так, доказано, что ишемическая полутень (пенумбра) у больных глиальными опухолями, сопровождающимися полиморфными приступами, служит патоморфологическим субстратом для ОАЭ [53]. В результате анализа магнитно-резонансных томограмм и диффузионно-тензорных МР-сканов у больных глиомами низкой степени злокачественности с эпилепсией были обнаружены изменения объема и альтерация в хвостатом ядре, бледном шаре, зрительном бугре, кортико-спинальных и кортико-таламических трактах, а также в коре противоположного полушария мозжечка [54]. Определенный интерес представляют ультраструктурные морфологические исследования эпилептогенных поражений с определением корреляции между выявленными изменениями и электрофизиологическими паттернами [55, 57].

### Метаболизм в опухоли и перитуморозной зоне головного мозга

Важным звеном в эпилептогенезе ОАЭ являются множественные эффекты воздействия нейроэпителиальных опухолей на прилежащие структуры головного мозга в целом. Среди них рассматривают возбуждающий фактор аномалии синапса и синаптической щели в результате изменяющейся экспрессии протеинов, представленных в опухоли [56]. К механизмам патогенеза также относят нарушение баланса оксигенации, электролитов, кислотно-основного равновесия (рН), лактата, энзимов и аминокислот в перитуморозном окружении [57].

По мнению A. Beaumont et al., сдвиг pH в щелочную сторону в перитуморозном белом веществе отражает либо явления астроцитоза на фоне потери нейронов, либо нарастающую инфильтрацию астроцитарными опухолевыми клетками [18]. Кроме того, могут отмечаться нарушения уровня углекислоты и его регуляции карбоангидразой, которая, как известно, в глиальной ткани играет важную роль в поддержании необходимого уровня внеклеточного pH, способного модулировать возбудимость нейронов [58]. По данным L.E. Gerweck et al., внутриклеточный pH в опухолевой ткани считается слабощелочным [59], в то время как в перитуморозной коре он значительно более щелочной по сравнению с нормальной корой больших полушарий головного мозга [60]. Это изменение pH может повлиять на увеличение вероятности возникновения приступов, поскольку относительное смещение баланса ионов  $H^+$  на клеточной мембране, иными словами, увеличение внеклеточного pH, изменяет проводимость  $K^+$ -,  $Ca^{2+}$ - и  $Na^+$ -ионных каналов. Все эти события, вместе или независимо, повышают возбудимость клеток [61]. В эксперименте на мышах установлено, что в гипоксических условиях (то есть при увеличении pH) увеличиваются популяции сверхчувствительных нейронов [62].

Ранее было охарактеризовано ингибирующее действие ионов  $H^+$  на NMDA-рецептор. Продемонстрировано, что в нормальных условиях популяция NMDA-рецепторов не может быть полностью активной. Однако увеличение pH может способствовать высвобождению части блока в каналах NMDA и приводить к значительному увеличению возбудимости [63]. Другое исследование показало, что увеличение внеклеточного pH оказывает ингибирующее влияние на ГАМК-индуцированные реакции. Аналогичной точки зрения придерживаются Sánchez Fernández et al., которые отмечают, что алкалоз приводит к увеличению проводимости  $Ca^{2+}$ -каналов NMDA-рецепторов и снижению проводимости  $Cl^-$ -каналов ГАМК-рецепторов [30]. Таким образом, увеличение pH может не только усиливать возбуждающие стимулы, но и уменьшать тормозные. Кроме того, восприимчивость людей к изменениям pH и их способность компенсировать эти изменения будут различаться в зависимости от их фенотипа. Отчасти этим можно объяснить изменчивость клинических проявлений заболевания при одном и том же гистологическом типе опухоли.

Вместе с тем некоторые авторы ключевую роль в эпилептогенезе при глиомах отводят ацидозу, развивающемуся вследствие

недостаточности кровоснабжения для удовлетворения повышенного опухолевого обмена и механического сдавления мозговой ткани опухолью, приводящих к локальной гипоксии. Кислая и гипоксическая метаболическая среда в перитуморозной ткани может нарушать нейрональную и глиальную функции, хотя точные биохимические механизмы, определяющие эпилептогенез, по-прежнему остаются неясными [10].

В некоторых исследованиях авторы пытались связать нарушения баланса аминокислот с ОАЭ. Поверхностные диализаты из коры головного мозга пациентов с эпилепсией опухолевого или иного происхождения сравнивали с нормальной корой. Были обнаружены значительные изменения в уровнях изучаемых аминокислот (аланин, валин, лейцин, глутамин и др.). Однако интерпретация данных, полученных с использованием этой методики, окончательно не определена [64]. Так, уровни возбуждающих аминокислот глутамата и аспартата были снижены в ткани глиомы и сопоставимые их уровни наблюдались в опухолях, которые сопровождалась и не сопровождалась эпилепсией [65]. В исследованиях, направленных на количественное определение ГАМК в ликворе или внеклеточной жидкости у больных ОАЭ, были получены неоднозначные результаты и связь между уровнями ГАМК в головном мозге и ликворе также не была выяснена [66].

Другие аминокислоты могут участвовать в механизмах эпилептогенеза. Так, эндогенный метаболит триптофана — кинуреновая кислота — присутствует в нормальной ткани мозга и является ингибитором возбуждающего NMDA-рецептора глутамата. Глиомы же продуцируют существенно меньше кинуреновой кислоты, что может способствовать повышению активности NMDA [67]. При этом существует и противоположный взгляд, согласно которому повышение уровня кинуреновой кислоты непосредственно увеличивает возбудимость нейронов [27].

Полиамины (спермидин, путресцин и др.) представляют собой аминокислоты с несколькими аминными группами, играющие важную роль в клеточной репликации. Существуют косвенные доказательства их участия в механизмах ОАЭ [68]. Повышение уровня полиаминов, обнаруженное в опухолях мозга, может вызывать гипервозбудимость окружающей коры.

Получены данные об изменении энергетических процессов в нейронах перитуморозной коры, что проявляется оксидантным стрессом на фоне локальной тканевой гипоксии и сопровождается избыточным выбросом глутамата

в синаптическую щель. Это приводит к усилению эксайтотоксических эффектов, перевозбуждению глутаматных рецепторов и их повреждению. Кроме того, активация фермента ксантиноксидазы вызывает избыточное образование продуктов перекисного окисления липидов, которые усиливают процессы деполяризации мембраны нейронов [69].

В то время как вышеперечисленные теории аминокислотного дисбаланса достаточно убедительно объясняют механизмы ОАЭ, установить, являются ли такие изменения причиной или следствием эпилепсии, непросто, поскольку нейрохимические исследования могут иметь определенные ограничения. В частности, много выводов базируется на материалах постоперационных или аутопсийных образцов мозговой ткани. Связь этих повреждений с уровнями нейротрансмиттеров в живом организме не вполне ясна. Исследователи также часто анализируют в качестве контрольного материала смежные ткани мозга. Однако предположение, что «нормальная» кора является ни эпилептической, ни патологической (опухолевоизмененной), не было подтверждено предварительными гистологическими исследованиями [28]. Еще одним фактом, вызывающим сомнения, являются долгосрочные нейрохимические эффекты противосудорожной терапии, которые могут изменять уровни аминокислот, распределение рецепторов и микросреду. Эти ятрогенные и патофизиологические изменения могут наблюдаться одновременно с изменениями, вызванными судорогами, долгосрочными адаптационными изменениями в головном мозге и первичными этиологическими факторами. Таким образом, нейрохимическая картина в любое время будет представлять собой баланс нескольких патологических и ятрогенных процессов [18].

### Иммунологический статус и локальные иммунные реакции

Развитие иммунных нарушений у больных ОАЭ связывают как с ослаблением иммунного надзора над растущей опухолью, локальным повреждением прилежащих структур мозга и изменением проницаемости ГЭБ, так и с метаболическими сдвигами, ферментативными и гемодинамическими перестройками в ответ на повторяющиеся эпилептические приступы. Иммунологические реакции и иммуноопосредованные повреждения ЦНС при внутримозговых опухолях отмечены рядом авторов [70]. В ответ на нарастающий патоморфоз мозгового вещества экспрессируются противомозговые аутоантитела, изменяется баланс

между стимулирующими и ингибирующими цитокинами. В эксперименте было показано, что цитокины, в частности фактор некроза опухоли, оказывают нейромодулирующее действие на возбудимость мембран *in vitro*, в том числе снижают возбудимость за счет повышенной активности ГАМК [71]. Установлено, что как возбуждающие, так и ингибирующие стимулы могут быть опосредованы иммунными реакциями [72]. По данным М.В. Мухачевой, у пациентов с ОАЭ отмечены дифференцированные сдвиги в иммунограмме, представленные повышением циркулирующих иммунных комплексов и активированных лимфоцитов CD25<sup>+</sup> на фоне снижения содержания CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, а также повышением уровня IgA, IgM и понижением IgG. В регуляторном звене иммунитета было увеличено содержание ИФН- $\gamma$ , интерлейкина-2, -6 при одновременном понижении ИФН- $\alpha$  и интерлейкина-4. Автор подчеркивает, что наличие церебральных опухолей, отягощенных эпилепсией, качественно изменяет структуру иммунограммы и может отражать динамику патологического процесса в ЦНС [73]. В частности, С.А. Дамбинова установила, что при эпилепсии в результате нейродеструктивных процессов в сыворотке крови больных накапливаются противомозговые аутоантитела (АТ к NMDA- и АМРА-рецепторам глутамата). На основании этого был создан специальный диагностический тест (paroxysmal activity test) [74]. Как показали дальнейшие исследования, данный тест представляет простой и достоверный метод патогенетической диагностики эпилепсии различного генеза [48]. В более поздней работе М. Giulioni et al. была показана связь между экспрессией CD34<sup>+</sup> и продолжительностью приступов при ОАЭ. Таким образом, нейрохимические процессы, выступая неотъемлемой составляющей эпилептогенеза, в условиях бластоматозного роста супратенториальных глиом характеризуются структурно-функциональной устойчивостью перитуморозной зоны, которая в значительной степени регулируется иммунными механизмами [75].

### Молекулярно-генетические аспекты опухоль-ассоциированной эпилепсии

В настоящее время участие генетических факторов в индукции опухолевого роста и в злокачественном перерождении тканей не подвергается сомнению. Молекулярная онкология вошла в XXI век с достаточно четкими представлениями о патогенезе новообразований, суть которых сводится к трем компонентам: активирующие мутации в онкогенах,

инактивирующие мутации в антионкогенах, геномная нестабильность [76]. Закономерным результатом этих представлений стал выход новой классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2016 г. Впервые в основу классификации положено не только гистологическое строение новообразования, но и его наиболее значимая молекулярно-генетическая характеристика или хромосомная aberrация [77–79]. За последние годы в опухолях головного мозга было выявлено несколько молекулярных маркеров: мутации в гене изоцитратдегидрогеназы 1/2 (IDH1/2), делеции 1p/19q, метилирование промотора MGMT, мутация K27M в гене *H3F3A*, мутация BRAF V600E и др., которые имеют существенное значение для прогноза и терапии заболевания [80–83]. В частности, F. Stockhammer et al. обнаружили связь между эпилептическими приступами, как первым симптомом опухоли, и наличием мутации IDH1/2 в диффузных глиомах низкой степени злокачественности [84]. В дополнение рядом исследователей было показано, что мутация IDH является предиктором эпилептогенности, а различия в приступах у больных глиомами могут быть связаны с различиями в распространенности мутаций IDH [85–87]. Кроме того, наличие мутаций BRAF V600E в нейроглиальных опухолях может определять более плохой исход в отношении продолжения эпилепсии после операции [88]. X. Fan et al. обнаружили, что высокая экспрессия *RINT1* может представлять фактор риска развития приступов при глиомах низкой степени злокачественности и влияет на возможность контроля над приступами в послеоперационном периоде [89]. Гиперэкспрессия ядерного белка Ki-67, по мнению некоторых авторов, также является неблагоприятным прогностическим фактором в контроле над приступами у этой категории больных [90, 91]. В.К. Robens определил роль транскрипционной регуляции рецептора LRP12 в патогенезе ганглиоглиом [92].

Однако в исследовании, выполненном J. Pallud et al., не было установлено связи между отдельными молекулярными маркерами, такими как делеция 1p19q, экспрессия p53 и IDH1, и различиями в проявлениях эпилепсии у больных глиомами низкой степени злокачественности [93]. Таким образом, для решения всех вопросов, связанных с ОАЭ, необходимы дальнейшее накопление материала и его всесторонний анализ.

## Заключение

Симптоматическую эпилепсию, развивающуюся на фоне бластоматозного роста в полшариях большого мозга, лечат эмпирически

противосудорожными препаратами. Однако реакция на медикаментозное лечение непредсказуема и во многом определяется как особенностями неоплазии, так и возможностями компенсаторного потенциала конкретного пациента. В подобных обстоятельствах даже тотальное удаление опухоли не всегда гарантирует избавление от приступов, а в некоторых случаях они впервые возникают после операции.

Поскольку существует много патогенетических механизмов, которые приводят к возникновению приступов, в настоящее время можно только с определенной долей вероятности предполагать их причину, что необходимо для эффективного лечения [94]. Большинство экспериментальных и клинических исследований сосредоточено либо на «эпилептическом», либо на «опухолевом» мозге. Необходимо отметить, что не существует подходящей и воспроизводимой модели опухолевой эпилепсии на животных, поскольку у животных с экспериментально индуцированными опухолями мозга эпилептические приступы не зарегистрированы [18]. С клинической точки зрения представляют интерес те модели экспериментальной эпилепсии, которые способны наиболее точно воспроизвести свободно развивающийся процесс эпилептогенеза. Так, модель киндлинга позволяет взглянуть на эпилептогенез с точки зрения нейрофизиологических и нейрохимических изменений [95]. К настоящему времени существует достаточно доказательств того, что эпилепсия у людей носит такой же поступательный характер, как и эффект киндлинга. В частности, наличие вторичных эпилептических очагов в противоположном полушарии на электроэнцефалограмме у части пациентов с опухолями мозга подтверждает это. F. Morrelet et al., обследуя больных опухолью височной доли, подтвердили наличие зеркального очага в 1/3 наблюдений и обнаружили корреляцию с большей продолжительностью заболевания до операции [96]. Однако прямых доказательств существования феномена киндлинга у людей чрезвычайно мало. Представляет интерес сообщение M. Sramka et al., которые наблюдали появление джексоновских, а затем вторично-генерализованных судорожных приступов при стимуляции таламуса с помощью вживленных электродов у женщины с фантомными болями в руке [97].

Поведенные в последние годы высокотехнологические патоморфологические и нейрохимические исследования опухолей головного мозга показали, что глиомы по мере увеличения их степени анаплазии начинают самостоятельно вырабатывать глутамат, обуславливая эффект эксайтотоксичности в перитуморозной

зоне, реализация которого осуществляется через активацию и последующую альтерацию NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата [98]. В последующем было установлено, что повреждение ионотропных рецепторов глутамата может при определенных условиях бластоматозного роста формировать электрофизиологическую базу для возникновения деполяризационного сдвига мембранного потенциала, служащего нейрофизиологической основой эпилепсии [43, 48].

Таким образом, в развитии ОАЭ могут быть задействованы различные механизмы. Для опухолей нейроэктодермального ряда приоритетными, на наш взгляд, являются эффект киндинга, обусловленный прежде всего нарушением нейрональной миграции, и аминокислотный дисбаланс в перитуморозной зоне как результат бластоматозного роста. Суждения о ведущем патогенетическом механизме должны основываться на тщательно собранном анамнезе, изучении семиологии приступа, предполагаемой по данным различных методов интроскопии, гистологии и степени анаплазии опухоли, ее локализации и в первую очередь на анализе расширенного электрофизиологического исследования, которое не только позволяет локализовать эпилептогенную зону, но и дает представление об эпилептическом очаге в целом [99]. Однако связь структурного поражения, его локализации и особенностей прогрессирования с нейрофизиологическими характеристиками эволюционирования эпилептогенной зоны изучена недостаточно и практически не исследована в случаях «двойной» патологии с учетом возрастных характеристик.

Между тем уточнение механизмов эпилептогенеза является предпосылкой как для разработки терапевтически эффективных антиконвульсантов, так и для совершенствования стратегий комплексного лечения опухолей, ассоциированных с эпилепсией.

## Литература

- Holthausen H, Blümcke I. Epilepsy-associated tumours: what epileptologists should know about neuropathology, terminology, and classification systems. *Epileptic Disord.* 2016;18(3):240-251. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0851>.
- Mittal S, Barkmeier D, Hua J. Intracranial EEG analysis in tumor-related epilepsy: evidence of distant epileptic abnormalities. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(1):238-244. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.06.028>.
- Hirsch M, Coenen VA, Heiland DH, et al. Epilepsy-associated tumors of the central nervous system: epilepsy surgery and oncological aspects. *Nervenarzt.* 2016;87(4):402-410. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-0031-7>.
- Radhakrishnan A, Abraham M, Vilanilam G, et al. Surgery for “long-term epilepsy associated tumors (LEATs)”: seizure outcome and its predictors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;141:98-105. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.12.020>.
- Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg.* 2017;127(5):1147-1152. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS161176>.
- Stone TJ, Rowell R, Jayasekera BA, et al. Review: molecular characteristics of long-term epilepsy-associated tumours (LEATs) and mechanisms for tumour-related epilepsy (TRE). *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(1):56-69. <https://doi.org/10.1111/nan.12459>.
- Пенфилд В.Г., Эриксон Т.К. Эпилепсия и мозговая локализация: патофизиология, лечение и профилактика эпилептических припадков / Пер. с англ. проф. С.С. Брюсовой; под ред. проф. Н.И. Гращенко. — М.: Медгиз, 1949. — 452 с. [Penfield WG, Erickson TC. Epilepsy and cerebral localization. Translation from English S.S. Bryusova; ed. by N.I. Grashchenkov. Moscow: Medgiz; 1949. 452 p. (In Russ.)]
- Blümcke I, Aronica E, Becker A, et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours – the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(12):732-740. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.173>.
- Ruda R, Trevisan E, Soffiati R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(6):611-620. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833de99d>.
- You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure.* 2012;21(3):153-159. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.016>.
- Penfield W, Erickson TC, Tarlov I. Relation of intracranial tumours and symptomatic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry.* 1940;44(2):300-315. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1940.02280080060002>.
- Gonzalez D, Elvidge AR. On the occurrence of epilepsy caused by astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg.* 1962;19:470-482. <https://doi.org/10.3171/jns.1962.19.6.0470>.
- Gastaut JL, Sabet Hassan MS, Bianchi CL, et al. Electroencephalography in brain edema (127 cases of brain tumour investigated by cranial computerised tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1979;46(3):239-255. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(79\)90200-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(79)90200-1).
- Whittle IR, Clarke M, Gregori A, et al. Interstitial white matter brain oedema does not alter the electroencephalogram. *Br J Neurosurg.* 1992;6(5):433-437. <https://doi.org/10.3109/02688699208995032>.
- Гармашов Ю.А. Эпилепсия как нейрохирургическая проблема // Материалы III съезда нейрохирургов России. — СПб., 2002. — С. 460–461. [Garmashov YuA. Epilepsiya kak neirokhirurgicheskaya problema. In: Materialy III sezda neirokhirurgov Rossii. Saint Petersburg; 2002. P. 460-461. (In Russ.)]
- Echlin FA. The supersensitivity of chronically “isolated” cerebral cortex as a mechanism in focal epilepsy. *Electroen-*

- cephalogr Clin Neurophysiol.* 1959;11:697-722. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(59\)90110-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(59)90110-5).
17. Neal A, Morokoff A, O'Brien TJ, Kwan P. Postoperative seizure control in patients with tumor-associated epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(11):1779-1788. <https://doi.org/10.1111/epi.13562>.
  18. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142(1):1-15. <https://doi.org/10.1007/s007010050001>.
  19. Никандров М.Г. Закономерность во взаимосвязи количества нейронов и количества глии в нейронных формированиях мозга человека в норме // Вопросы нейрохирургии. — 2008. — № 2. — С. 28–31. [Nikandrov MG. Correlation between the number of neurons and glial cells in neuronal formations of the brain in healthy humans. *Zh Vopr Neurokhir Im NN Burdenko.* 2008;(2):28-31. (In Russ.)]
  20. Newman EA. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci.* 2003;26(10):536-542. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00237-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00237-6).
  21. Semyanov A, Walker MC, Kullman DM. GABA uptake regulates cortical excitability via cell type-specific tonic inhibition. *Nat Neurosci.* 2003;6:484-490. <https://doi.org/10.1038/nn1043>.
  22. Seifert G, Carmignoto G, Steinhauser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy. *Brain Res Rev.* 2010;63:212-221. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.10.004>.
  23. McIntyre DC, Poulter MO. Kindling and the mirror focus. *Int Rev Neurobiol.* 2001;45:387-407. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(01\)45020-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(01)45020-3).
  24. Gray WP, Sundstrom LE. Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the rat. *Brain Res.* 1998;790(1-2):52-59. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00030-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00030-4).
  25. Захаров В.В. Сигнальные белки нервных окончаний GAP-43 и BASP1: структурные и функциональные аспекты: Автореф. канд. биол. наук. — СПб., 2001. — 24 с. [Zaharov VV. Signal'nye belki nervnykh okonchaniy GAP-43 i BASP1: strukturnye i funktsional'nye aspekty. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2001. 24 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002645407>. Ссылка активна на 21.04.2019.
  26. McNamara J. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci.* 1994;14(6):3413-3425. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-06-03413.1994>.
  27. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. — СПб.: Политехника, 1997. — 233 с. [Odinak MM, Dyskin DE. Epilepsiya: etiopatogenez, klinika, differentsial'naya diagnostika, medikamentoznoe lechenie. Saint Petersburg: Politechnik; 1997. 233 p. (In Russ.)]
  28. Степаненко А.Ю. Актуальные проблемы патогенеза и хирургического лечения симптоматической височной эпилепсии // Вопросы нейрохирургии. — 2009. — № 3. — С. 42–49. [Stepanenko AYu. Aktual'nye problem patogeneza i khirurgicheskogo lecheniya simptomaticheskoy visochnoy epilepsii. *Zh Vopr Neurokhir Im NN Burdenko.* 2009;(3):42-49. (In Russ.)]
  29. Blumcke I, Aronica E, Urbach H, et al. Aneuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2014;128(1):39-54. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1288-9>.
  30. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Seizures caused by braintumors in children. *Seizure.* 2017;44:98-107. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.028>.
  31. Vezzani A, Gramsbergen JB, Speciale C, Schwarcz R. Production of quinolinic acid and kynurenic acid by human glioma. *Adv Exper Med Biol.* 1991;294:691-695. [https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5952-4\\_95](https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5952-4_95).
  32. Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V, et al. Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": A retrospective nationwide Italian study. *Epilepsia.* 2017;58(11):1832-1841. <https://doi.org/10.1111/epi.13866>.
  33. Aronica E, Gorter JA, Redeker S, et al. Distribution, characterization and clinical significance of microglia in glioneuronal tumours from patients with chronic intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2005;31(3):280-291. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2004.00636.x>.
  34. Oda M, Arai N, Maehara T, et al. Brain tumor in surgical neuropathology of intractable epilepsies, with special reference to cerebral dysplasias. *Brain Tumor Pathol.* 1998;15(1):41-51. <https://doi.org/10.1007/bf02482100>.
  35. Takahashi A, Hong SC, Seo DW, et al. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery. *Surg Neurol.* 2005;64(5):419-427. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.02.005>.
  36. Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiply pathology. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(3):151-156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00467.x>.
  37. Dumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol.* 1991;3(3):283-295. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1993.tb00755.x>.
  38. Goldring S, Rich K, Picker S. Experience with gliomas in patients presenting with chronic seizure disorder. *Clin Neurosurg.* 1986;33:15-42.
  39. Gordon N. Epilepsy and disorders of neuronal migration. I: Introduction. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(11):1053-1057. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1996.tb15066.x>.
  40. Kameyama S, Fukuda M, Tomikawa M, et al. Surgical strategy and outcome for epileptic patients with focal cortical dysplasia or dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Epilepsia.* 2001;42(Suppl 6):37-41. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.0420s6037.x>.
  41. Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, et al. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2001;27(3):223-237. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2001.00314.x>.
  42. Takano T, Lin H, Arcuino G, et al. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. *Nat Med.* 2001;7(9):1010-1015. <https://doi.org/10.1038/nm0901-1010>.
  43. Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas.

- Neurology*. 2012;79(9):883-889. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fa89>.
44. Гранстрем О.К., Дамбинова С.А. Роль глутаматных рецепторов в механизмах формирования эпилепсии // Нейрохимия. – 2001. – Т. 18. – № 1. – С. 19–29. [Granstrem OK, Dambinova SA. Rol' glutamatnykh retseptorov v mekhanizmax formirovaniya epilepsii. *Nyehrokimi*. 2001;18(1):19-29. (In Russ.)]
  45. Politsky JM. Brain tumor-related epilepsy: a current review of the etiologic basis and diagnostic and treatment approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):70. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0777-3>.
  46. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy. *Oncotarget*. 2011;2:823-824. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.350>.
  47. Campbell SL, Buckingham SC, Haas BR, et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med*. 2011;17:1269-1274. <https://doi.org/10.1038/nm.2453>.
  48. Очколяс В.Н. Альтерация NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в патогенезе симптоматической эпилепсии при опухолях и сосудистых заболеваниях головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2015. – 26 с. [Ochkolyas VN. Al'teratsiya NMDA i AMPA retseptorov glutamate v patogeneze simptomaticheskoy epilepsii pri opukholyakh i sosudistykh zabolevaniyakh golovnogo mozga. [dissertation] Saint Petersburg; 2015. 26 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005567054>. Ссылка активна на 26.03.2019.
  49. Thom M. New perspectives in epilepsy neuropathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(1):3-5. <https://doi.org/10.1111/nan.12464>.
  50. Singh R, Pathak DN. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl<sub>3</sub> induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia*. 1990;31(1):15-26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05354.x>.
  51. Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1(3):223-236. <https://doi.org/10.1007/s11481-006-9025-3>.
  52. Stewart PA, Hayakawa K, Farrell CL, del Maestro RF. Quantitative study of microvessel ultrastructure in human peritumoral brain tissue. Evidence for a blood-brain barrier defect. *J Neurosurg*. 1987;67(5):697-705. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.67.5.0697>.
  53. Савченко А.Ю. Эпилепсия и патоморфологический субстрат пароксизмов при глиомах головного мозга // Актуальные вопросы стереонейрохирургии эпилепсии: сб. науч. трудов / Под ред. В.П. Берснева. – СПб.: РНХИ, 1993. – С. 122–125. [Savchenko AYu. Epilepsiya i patomorfologicheskij substrat paroksizmov pri gliomakh golovnogo mozga. In: Current problems of stereoneurosurgery for epilepsy. Ed. by V.P. Bersnev. Saint Petersburg: RNKhI; 1993. P. 122-125. (In Russ.)]
  54. Bouwen BL, Pieterman KJ, Smits M, et al. The impacts of tumor and tumor associated epilepsy on subcortical brain structures and long distance connectivity in patients with low grade glioma. *Front Neurol*. 2018;9:1004. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01004>.
  55. Boonyapisit K, Najm I, Klem G, et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia*. 2003;44(1):69-76. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.08102.x>.
  56. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, et al. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain-tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol*. 2001;101(5):449-459.
  57. Schaller B. Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia in epileptogenesis. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(2):75-83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00355.x>.
  58. Ransom BR. Glial modulation of neural excitability mediated by extracellular pH: a hypothesis. Chapter 3. *Prog Brain Res*. 1992;94:37-47. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)61737-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)61737-9).
  59. Gerweck LE, Seetharaman K. Cellular pH gradient in tumour versus normal tissue-potential exploitation for the treatment of cancer. *Cancer Res*. 1996;56(6):1194-1198.
  60. Okada Y, Kloiber O, Hossman KA. Regional metabolism in experimental brain tumours in cats: relationship with acid/base, water, and electrolyte homeostasis. *J Neurosurg*. 1992;77:917-926. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.6.0917>.
  61. Moody W. Effects of intracellular H<sup>+</sup> on the electrical properties of excitable cells. *Ann Rev Neurosci*. 1984;7(1):257-278. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.07.030184.001353>.
  62. Balestrino M, Somjeo GG. Concentration of carbon dioxide, interstitial pH and synaptic transmission in hippocampal formation of the rat. *J Physiol*. 1988;396(1):247-266. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp016961>.
  63. Tang CM, Dichter M, Morad M. Modulation of the N-methyl-D-aspartate channel by extracellular H. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1990;87(16):6445-6649. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6445>.
  64. Hamberger A, Nystrom B, Larsson S, et al. Amino acids in the neuronal microenvironment of focal human epileptic lesions. *Epilepsy Res*. 1991;9(1):32-43. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(91\)90044-g](https://doi.org/10.1016/0920-1211(91)90044-g).
  65. Bateman DE, Hardy JA, McDermott JR, et al. Amino acid transmitter levels in gliomas and their relationship to the incidence of epilepsy. *Neurol Res*. 1988;10(2):112-114. <https://doi.org/10.1080/01616412.1988.11739825>.
  66. Sherwin A, Robitaille Y, Quesney F, et al. Excitatory amino acids are elevated in human epileptic cerebral cortex. *Neurology*. 1988;38(6):920-923. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.6.920>.
  67. Vezzani A, Gramsbergen JB, Versari P, et al. Kynurenic acid synthesis by human glioma. *J Neurol Sci*. 1990;99(1):51-57. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90198-v](https://doi.org/10.1016/0022-510x(90)90198-v).
  68. Subramaniam S, O'Connor MJ, Masukana LM, McGonigle P. Polyamine effects on the NMDA receptor in human brain. *Exper Neurol*. 1994;130(2):323-330. <https://doi.org/10.1006/exnr.1994.1210>.
  69. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной

- системы // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т. 96. – № 2. – С. 111–114. [Zavalishin IA, Zaharova MN. Oksidantnyj stress – obshchij mekhanizm povrezhdeniya pri zabolevaniyakh nervnoj sistemy. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1996;96(2):111–114. (In Russ.)]
70. Tada M, de Tribolet N. Recent advances in immunobiology of brain tumours. *J Neurocol*. 1993;17(3):261–271. <https://doi.org/10.1007/bf01049981>.
  71. Miller LG, Galpern WR, Dunlap K, et al. Interleukin-1 augments GABA-A receptor function in brain. *Mol Pharmacol*. 1991;39(2):105–108.
  72. Huettner C, Paulus W, Roggendorf W. Messenger RNA expression of the immunosuppressive cytokine IL-10 in human gliomas. *Am J Pathol*. 1995 Feb; 146(2):317–22
  73. Мухачева М.В. Иммунный статус при онкогенной эпилепсии // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2010. – Т. 42. – № 3. – С. 60–65. [Muhacheva MV. Immune status in oncogenic epilepsy. *Nevrologicheskii vestnik*. 2010;42(3):60–65. (In Russ.)]
  74. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата. – Л.: Наука, 1989. – 143 с. [Dambinova SA. Neiroretseptory glutamata. Leningrad: Nauka; 1989. 143 p. (In Russ.)]
  75. Giullioni M, Marucci G, Cossu M, et al. CD34 Expression in low-grade epilepsy-associated tumors: relationships with clinicopathologic features. *World Neurosurg*. 2019;121:e761–e768. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.212>.
  76. Горбунова В.Н., Именитов Е.Н., Ледащева Т.А., и др. Опухоли головного мозга, онкогены и антионкогены. Ч. 3 // Молекулярная неврология / Под ред. А.А. Скоромца. – СПб.: Интермедика, 2004. – 430 с. [Gorbunova VN, Imenitov EN, Ledashcheva TA, et al. Oukholi golovnogo mozga, onkogeny i antionkogeny. Part 3. In: Molecular neuroscience. Ed. by A.A. Skoromets. Saint Petersburg: Intermedica; 2004. 430 p. (In Russ.)]
  77. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 103–114. [Matsko DE, Matsko MV, Imenitov EN. Neurooncology. *Prakticheskaya onkologiya*. 2017;18(1):103–114. (In Russ.)]
  78. Phi JH, Kim SK. Clinical pearls and advances in molecular researches of epilepsy-associated tumors. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019;62(3):313–320. <https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0033>.
  79. Kasper BS, Kasper EM. New classification of epilepsy-related neoplasms: the clinical perspective. *Epilepsy Behav*. 2017;67:91–97. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.020>.
  80. Ruda R, Pellerino A, Magistrello M, et al. Molecularly based management of gliomas in clinical practice. *Neurol Sci*. 2015;36(9):1551–1557. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2332-9>.
  81. Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM, et al. IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas. *Epilepsia*. 2014;55(9):1438–1443. <https://doi.org/10.1111/epi.12662>.
  82. Pekmezci M, Villanueva-Meyer JE, Goode B, et al. The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta Neuropathol Commun*. 2018;6(1):47. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0551-z>.
  83. Adamek D, Siwek GP, Chrobak AA, et al. Angiocentric glioma from a perspective of A-B-C classification of epilepsy associated tumors. *Folia Neuropathol*. 2016;54(1):40–49. <https://doi.org/10.5114/fn.2016.58914>.
  84. Stockhammer F, Misch M, Helms H, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*. 2012;21(3):194–197. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.007>.
  85. 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. <https://doi.org/10.1002/ana.24522>.
  86. Japp A, Gielen GH, Becker AJ. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:5–11. <https://doi.org/10.1111/epi.12436>.
  87. Vornetti G, Marucci G, Zenesini C, de Biase D, et al. Relationship among clinical, pathological and bio-molecular features in low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors. *J Clin Neurosci*. 2017;44:158–163. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.022>.
  88. Prabowo AS, Iyer AM, Veersema TJ, et al. BRAF V600E mutation is associated with mTOR signaling activation in glioneuronal tumors. *Brain Pathol*. 2014;24(1):52–66. <https://doi.org/10.1111/bpa.12081>.
  89. Fan X, Wang YY, Zhang CB, et al. Expression of RINT1 predicts seizure occurrence and outcomes in patients with low-grade gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(4):729–734. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1827-8>.
  90. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*. 2013;54:12–17. <https://doi.org/10.1111/epi.12437>.
  91. You G, Sha Z, Yan W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study. *Neuro Oncol*. 2012;14(2):230–241. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor205>.
  92. Robens BK, Gembй E, Fassunke J, et al. Abundance of LRP12 C-rs9694676 allelic promoter variant in epilepsy-associated gangliogliomas. *Life Sci*. 2016;155:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.049>.
  93. Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014;137(2):449–462. <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>.
  94. Armstrong TS, Grant R, Gilbert MR, et al. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol*. 2016;18(6):779–789. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov269>.
  95. Майковский Е.Н. Патогенез эпилептического очага у человека // Актуальные вопросы стереонейрохирургии эпилепсии: сб. науч. трудов / Под ред. В.П. Берснева. – СПб.: РНХИ, 1993. – С. 78–82. [Majkovskij EN. Patogenez epilepticheskogo ochaga u cheloveka. In: Current problems of stereoneurosurgery for epilepsy. Ed. by V.P. Bersnev. Saint Petersburg: RNKhI; 1993. P. 78–82. (In Russ.)]

96. Morrell F, Wada JA, Engel J, Jr. Potential relevance of kindling and secondary epileptogenesis to the consideration of surgical treatment for epilepsy. In: Surgical treatment of the epilepsies. Ed. J.Jr. Engel. NY: Raven Press; 1987. P. 701-707.
97. Sranka M, Sedlack P, Nadvornik P. Observation of the kindling phenomenon in treatment of pain by stimulation in the thalamus. In: Neurosurgical treatment in psychiatry, pain & epilepsy. Ed. by W.H. Sweet, S. Obrador, J.G. Martin-Rodriguez. Baltimore: University Park Press; 1977. P. 651-654.
98. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy. *Oncotarget*. 2011;2(11):823-824. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.350>.
99. Chang EF, Potts MB, Koles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008;108(2):227-235. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/2/0227>.

#### Сведения об авторах / Information about the authors

*Надежда Викторовна Толстых* — врач невролог кабинета неврологии амбулаторно-консультативного отделения Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Zaratustra-e@yandex.ru.

*Александр Феликсович Гурчин* — канд. мед. наук, нейрохирург, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: agurchin@gmail.com.

*Надежда Юрьевна Королева* — зав. кабинетом неврологии амбулаторно-консультативного отделения, младший научный сотрудник лаборатории стереотаксических методов Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: koroleva.ny@gmail.com.

*Игорь Дмитриевич Столяров* — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией нейроиммунологии Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sid@ihb.spb.ru.

*Nadezhda V. Tolstykh* — Neurologist, Office Neurology of Outpatient Advisory Department N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Zaratustra-e@yandex.ru.

*Alexander F. Gurchin* — Candidate of Medical Sciences, neurosurgeon, senior researcher of the Laboratory of Neuroimaging N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia.

*Nadezhda Yu. Koroleva* — the Head of the Office of Neurology of Outpatient Advisory Department, Junior Researcher of the Laboratory of Stereotactic Methods, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia.

*Igor D. Stolyarov* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Laboratory of Neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia.

#### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

*Надежда Викторовна Толстых / Nadezhda V. Tolstykh*  
E-mail: Zaratustra-e@yandex.ru