



ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ СНА ПРИ ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Т. А. Шустова, И. К. Терновых, М. П. Топузова, Т. М. Алексеева, Н. Е. Иванова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, ул. Аккуратова, д. 2, 197341

РЕЗЮМЕ. Злокачественные опухоли головного мозга отличаются особой агрессивностью. Различного рода нарушения сна у пациентов с опухолевыми поражениями головного мозга являются широко распространенной проблемой. Известен факт о существенном системном проопухолевом воздействии нарушенного сна у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций. В связи с этим проведен обзор и систематизация современных знаний о нарушении сна при злокачественных поражениях, с особым акцентом на злокачественные новообразования головного мозга. В частности, рассмотрены известные механизмы, с помощью которых расстройства сна способствуют прогрессированию злокачественных опухолей.

Во второй же части статьи представлена теоретическая база обратного процесса. А именно, описано несколько патофизиологических механизмов, благодаря которым пациенты со злокачественными опухолями головного мозга чаще других сталкиваются с нарушениями сна.

Есть основания полагать, что нормализация архитектуры сна и циркадных ритмов у пациентов со злокачественными опухолями мозга, во-первых, обладает потенциалом улучшить качество их жизни, а во-вторых, вселяет надежду, открывая возможность активно тормозить прогрессирование данного заболевания, особенно когда другие методы лечения уже исчерпаны. Именно поэтому столь необходимыми представляются будущие исследования данного вопроса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сон, опухоль, рак, головной мозг, диссомния, злокачественная опухоль, циркадные ритмы, мелатонин, глутамат.

Для цитирования: Шустова Т. А., Терновых И. К., Топузова М. П., Алексеева Т. М., Иванова Н. Е. Значение нарушений сна при опухолях головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2023;15(2):166–175. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_166.

THE SIGNIFICANCE OF SLEEP DISORDERS IN BRAIN TUMORS (REVIEW OF THE LITERATURE)

T. A. Shustova, I. K. Ternovyykh, M. P. Topuzova, T. M. Alekseeva, N. E. Ivanova

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, 2, Akkuratova st., 197341, Russia

ABSTRACT. Malignant brain tumors are particularly aggressive. Various kinds of sleep disturbances in patients with brain tumor lesions are a widespread problem. It is a known fact that there is a significant systemic pro-tumor impact of disturbed sleep in patients with malignant neoplasms of various localizations. In this connection, a review and systematization of current knowledge about sleep disturbances in malignant lesions was carried out, with a special emphasis on malignant brain neoplasms. In particular, the known mechanisms by which sleep disorders contribute to the progression of malignant tumors are reviewed.

The second part of the paper, however, presents the theoretical basis for the reverse process. Namely, several pathophysiological mechanisms are described that make patients with malignant brain tumors more likely to experience sleep disturbances.

There is reason to believe that normalization of sleep architectonics and circadian rhythms in patients with malignant brain tumors, firstly, has the potential to improve their quality of life and, secondly, gives hope by opening the possibility to actively inhibit the progression of this disease, especially when other treatment methods have been exhausted. That is why future research on this issue seems to be so necessary.

KEYWORDS: sleep, tumor, cancer, brain, dysomnia, malignant tumor, circadian rhythms, melatonin, glutamate.

For citation: Shustova T. A., Ternovyykh I. K., Topuzova M. P., Alekseeva T. M., Ivanova N. E. The significance of sleep disorders in brain tumors (review of the literature). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A. L. Polenova. 2023;15(2):166–175. DOI 10.56618/2071-2693_2023_15_2_166.

Введение

Ежегодная заболеваемость опухолями центральной нервной системы (ЦНС) составляет немногим более 23 (в России — от 3,7 до 20,6) на 100 000 в общей популяции [1]. Около трети этих поражений являются злокачественными. Среди злокачественных опухолей глиомы, безусловно, являются наиболее распространенным типом, на долю которых приходится более 80 % от общего числа. Среди глиом чаще других встречается глиобластома (самый агрессивный тип), составляющая более половины всех вновь диагностированных глиом [2]. Пятилетняя выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) ЦНС составляет около 30 %, при этом у пациентов с диагнозом “глиобластома” пятилетняя выживаемость составляет менее 5 %. Приведенные данные демонстрируют, что злокачественные опухоли ЦНС являются одними из самых агрессивных злокачественных опухолей человека на сегодняшний день. Это также показывает, что накопленный объем знаний о возникновении и развитии заболевания до сих пор не привел к значительному улучшению общей выживаемости этих пациентов. А, потому, крайне актуальным сохраняется поиск как новых целей приложения, так и новых методов терапии.

Пациенты с ЗНО головного мозга зачастую испытывают множество неспецифических сопутствующих симптомов, в большей степени аффективного спектра, которые значительно снижают качество их жизни [3]. В последнее время растет понимание важности поддерживающего и паллиативного лечения пациентов, страдающих злокачественными опухолями головного мозга, особенно тех, у которых терапевтический потенциал уже исчерпал себя [4–6]. Одним из наиболее часто отмечаемых этими пациентами симптомов является нарушение сна [3,7–11].

Сон — это повторяющееся физиологическое явление, которое состоит из множества измеримых факторов [11] и повсеместно распространено в природе [12–15]. Это высокоактивный, легко обратимый процесс, который имеет решающее значение для физического и психического благополучия всех живых организмов [16]. Существует множество теорий относительно возможных функций сна, начиная от физиологических объяснений, таких как покой отдельных клеток [17], и заканчивая поведенческими объяснениями того, почему биологическая система нуждается в периодическом бездействии [18]. Растет понимание того, как современный образ жизни нарушает естественный циркадный ритм человека, последствия чего все еще недостаточно изучены [19].

Хорошо известны факты о губительной роли нарушений сна для организма. Действительно, у пациентов с нарушенным сном чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания [20], когнитивные расстройства [21], различные нарушения обмена веществ и ожирение [22,23], а также системные и локальные воспаления [24,25]. Кроме того, нарушения сна могут быть весьма разнообразными. Современная класси-

фикация нарушений сна включает несколько клинических единиц, таких как инсомния, парасомния, гиперсомния, двигательные расстройства, связанные со сном, и т.д. [26]. Однако в данной статье все эти разнообразные варианты патологии будут называться «расстройствами сна», прежде всего для ясности и простоты. Кроме того, исследования, посвященные нарушениям сна у пациентов со злокачественными поражениями, обычно также аккумулируют все эти явления в единый более обширный термин [27,28].

Нарушения сна у пациентов с ЗНО

Развивающаяся с недавних пор сфера интереса к нарушениям сна у онкологических пациентов привлекает к себе особое внимание исследователей [10, 28]. Действительно, было показано, что нарушения сна являются одной из наиболее распространенных жалоб у пациентов, находящихся на онкологическом лечении, причем особенно подвержены этому пациенты с опухолями головного мозга [3,9]. Более того, риск развития нескольких различных новообразований может быть напрямую связан с различными нарушениями сна [29–32]. С другой стороны, пациенты, страдающие от других неврологических расстройств, также часто страдают от тех или иных нарушений сна [33,34], что указывает на прямую связь органической патологии ЦНС с изменениями архитектуры сна.

Исследований, посвященных сложной взаимосвязи ЗНО головного мозга с расстройствами сна, довольно мало. Обычно в них рассматриваются тяжесть и частота нарушения сна, как патологический симптом у этих пациентов [7, 8, 35], а также изучается влияние различных видов терапии онкологического процесса на режим сна [7]. Однако возможные патофизиологические механизмы, с помощью которых нарушенный сон может негативно влиять на способность пациентов бороться с болезнью обычно подробно не исследуются, равно как и патологические свойства опухолей, способные приводить к нарушениям сна.

Поэтому целью данной статьи является обзор имеющихся на сегодняшний день исследований, касающихся нарушений сна у пациентов с ЗНО головного мозга. В данном обзоре приведены данные известных последствий нарушения сна в отношении прогрессирования злокачественного процесса. Целью второй части статьи было обеспечение теоретической основы для определения возможных патофизиологических эффектов, с помощью которых опухоль головного мозга может влиять на способность мозга “правильно” спать.

Системные эффекты нарушений сна

Наряду с другими проявлениями, возникающими по причине расстройств сна, исследователями было предложено несколько механизмов возможного про-опухолевого эффекта нарушений сна [2,29]. Однако, эти сообщения посвящены многим другим видам злокачественных процессов, но обычно не затраги-

вают пациентов с поражением головного мозга, что уже отмечалось в других работах [7,27]. Поэтому, в данной статье рассмотрено несколько возможных механизмов проопухолевого эффекта расстройств сна, которые были связаны с другими злокачественными заболеваниями, и определяется возможная их взаимосвязь с ЗНО головного мозга. Эти механизмы включают инверсию циркадных ритмов, снижение уровня антиоксидантов, иммуносупрессию, метаболические изменения, мелатониновый дефицит, когнитивные нарушения и эпигенетические изменения. Все эти системные изменения, в свою очередь, связаны с ухудшением прогноза у пациентов с ЗНО головного мозга. Это может указывать на то, что нарушенный сон является возможным фактором, усугубляющим прогрессирование опухоли. Неблагоприятная прогностическая значимость была доказана для различных факторов, и в данном обзоре они отмечены в порядке убывания, начиная с тех, которые имеют наибольшее клиническое подтверждение.

Нарушения сна и сдвиг циркадных ритмов

Было установлено, что сон с нарушенной структурой оказывает значительное влияние на транскрипцию так называемых часовых генов [36]. Эти гены, наряду с циркадными «главными часами» в супрахиазмальных ядрах мозга, управляют ритмичной циркадной синхронизацией почти всех физиологических процессов в организме [2].

Физиологические циркадные часы функционируют как опухолевый супрессор на системном, молекулярном и клеточном уровнях. Действительно, было установлено, что эти циркадные ритмы настолько важны, что так называемые «сдвиги циркадных ритмов», были связаны как с развитием, так и с прогрессированием опухолевого роста [2,37]. Фактически, в настоящее время формируется понимание того, как хроноterapia может повысить эффективность лечения рака и качество жизни пациентов [37,38].

Было установлено, что злокачественные опухоли мозга в значительной степени зависимы от экспрессии часовых генов, а именно — их рост [39], клеточная пролиферация [40] и миграция [41]. Следовательно, вполне вероятно, что нарушение циркадных ритмов сна-бодрствования еще больше нарушает физиологические циркадные ритмы, оказывая тем самым проопухолевое воздействие.

Нарушения сна и снижение уровня антиоксидантов

Гиперпродукция свободных радикалов (или оксидативный стресс) играет важную роль в метаболизме всех живых аэробных организмов, включая человека. Эти свободные радикалы, также называемые активными формами кислорода, вызывают окислительное повреждение определенных клеточных макромолекул, которое может быть ассоциировано со многими распространенными заболеваниями человека, включая рак [42]. Для борьбы с такого рода повреждением

эволюционно сформировалось несколько защитных клеточных механизмов в виде различных антиоксидантных молекул и ферментов [43]. Было установлено, что глутатион является наиболее важной клеточной антиоксидантной молекулой млекопитающих, играющей решающую роль в защите клеток от оксидативного стресса [43].

Глутатион — хорошо известная антиоксидантная молекула, играющая важную защитную роль против свободных радикалов и канцерогенов [44]. Однако уровень глутатиона не является постоянным. Он сильно зависит от циркадного ритма. А именно, его уровень значительно повышается во время сна [45]. Таким образом, из-за нарушения циклов сна физиологически повышенный уровень глутатиона снижается, что делает клетки более восприимчивыми к оксидативному стрессу.

Терапевтический потенциал глутатиона очень сложен и противоречив. Действительно, помимо защитной роли, глутатион за счет своего выраженного антиоксидантного эффекта при длительном химиотерапевтическом лечении становится одним из главных индукторов фармакорезистентности опухолевых клеток, что в своем исследовании доказали Zhu Z. с соавт. (2018) [46,47]. Bansal и Simon [44] предлагают более глубокий анализ сложнейшей двоякой роли, которую играет глутатион у онкологических больных. Знания об этих сложных системах и механизмах все еще недостаточны, поэтому дальнейшие исследования представляются очень важными.

Помимо снижения уровня глутатиона у пациентов со злокачественными опухолями мозга из-за недостатка качественного сна существует еще один механизм, снижающий уровень глутатиона. Он связан с метаболизмом глутамата и более подробно рассматривается в разделе, посвященном химическим нарушениям сна.

Нарушения сна и иммуносупрессия

Хорошо известно, что пациенты с ЗНО головного мозга испытывают значительную местную и системную иммуносупрессию [48,49]. В последнее время вопрос генеза сниженного иммунного ответа у таких пациентов вызывает повышенный интерес с точки зрения потенциальных терапевтических возможностей [50]. С учетом того, что точные механизмы этой супрессии неясны, одним из возможных объяснений может быть влияние измененного опухолью режима сна.

Снижение системного иммунного ответа, вызванное нарушенным сном, было продемонстрировано в экспериментальных моделях животных [51], а также наблюдалось у людей, как соматически здоровых [52,53], так и у людей с ЗНО [54]. У пациентов с ЗНО нарушенный сон, по-видимому, также негативно влияет на иммунную систему, в первую очередь, нарушая функционирование естественных клеток-киллеров и выработку цитокинов [54].

Поэтому представляется возможным, что в будущем, иммуномодулирующая терапия для таких паци-

ентов должна будет учитывать и имеющиеся у пациента нарушения сна.

Диссомния и метаболические изменения

Доказано, что даже кратковременное лишение сна не только нарушает физиологическое функционирование различных метаболических процессов, таких как регуляция уровня глюкозы, секреция кортизола и инсулина, но и приводит к повышению аппетита и повышенной потребности в калориях [19]. Хроническое нарушение сна также связано с такими серьезными осложнениями, как дисрегуляция выработки кортизола и инсулина, ожирение и сахарный диабет [19,55].

С другой стороны, эти изменения различных компонентов метаболического синдрома были связаны с ухудшением прогноза у пациентов с раком [56], в том числе — со злокачественными опухолями мозга [57,58]. Предварительные результаты исследований пациентов с менигиомами [59] и глиобластомами [60] показали, что по крайней мере, у некоторых пациентов с первичными внутричерепными ЗНО уровень глюкозы в крови может значительно отклоняться от нормальных значений. Даже на клеточном уровне было продемонстрировано, что гены, кодирующие различные транспортеры глюкозы (например, GLUT1), в спящем мозге экспрессируются иначе, чем в бодрствующем [45].

В связи с этим представляется вероятным, что метаболические изменения, ассоциированные с нарушением сна, еще больше ухудшают состояние обмена веществ у пациентов с новообразованиями головного мозга, тем самым снижая шанс благоприятного прогноза.

Нарушения сна и истощение запасов мелатонина

Мелатонин — это гормон гипофиза, который участвует в циркадной регуляции и помогает человеку заснуть [61]. Помимо шишковидной железы, мелатонин синтезируется в различных других органах, тканях и клетках, также в циркадном режиме, с высокой амплитудой ритма и выраженным ночным максимумом секреции. В экстрапинеальных участках колебания секреции имеют значительно меньшую амплитуду. Некоторые из экстрапинеальных источников мелатонина, согласно современным данным, имеют особое значение, либо в отношении функциональных аспектов (определенные области ЦНС, количество лейкоцитов и т.д.), либо в количественном отношении, например, желудочно-кишечный тракт, содержащий в несколько сотен раз больше мелатонина, чем гипофиз.

Мелатонин также часто называют гормоном темноты, поскольку весь мелатонин в организме выделяется в ночное время [62]. Было показано, что мелатонин обладает различными противоопухолевыми эффектами, как при злокачественных опухолях головного мозга [63,64], так и при других видах рака [62,65]. Помимо этой протективной роли у пациентов

с ЗНО головного мозга, мелатонин обладает и многими другими возможными противоопухолевыми свойствами, которые связывают его с упомянутыми выше разнообразными эффектами, такими, как влияние на системный иммунный ответ, антиоксидантную систему, регуляцию уровня глюкозы и т.д. [66,67].

Современный индустриальный образ жизни с его зависимостью от света значительно нарушает синтез и секрецию мелатонина [62,68]. Было установлено, что различные диеты также влияют на уровень мелатонина в организме [69]. Помимо этого, было показано, что нарушенный режим сна значительно снижает секрецию мелатонина [62,70].

Есть основания полагать, что у пациентов с ЗНО головного мозга уровень мелатонина, вероятнее всего, снижен из-за нарушения качества и/или количества сна, что уменьшает возможные противоопухолевые эффекты гормона. И хотя в настоящее время мелатонин успешно применяется для восстановления суточного ритма [71], его сложный метаболизм неоднократно предлагался в качестве возможной терапевтической мишени в онкологическом лечении [72,73]. К сожалению, количество исследований на эту тему ничтожно мало, что указывает на необходимость проведения дальнейшего изучения.

Диссомния и когнитивные нарушения

Доказано, что нарушение сна серьезно снижает качество жизни пациентов за счет различных аффективных расстройств, ухудшения памяти, повышения риска деменции и т.д. [19]. Известно также, что когнитивные нарушения ассоциированы с более низкой выживаемостью пациентов с ЗНО головного мозга [74]. Поэтому возможно, что нарушенный сон по меньшей мере частично усугубляет когнитивные нарушения у этих пациентов, что также приводит к ухудшению прогноза.

Нарушения сна и эпигенетические изменения

На сегодняшний день растет понимание того, что расстройства сна оказывают значительное воздействие на эпигеном. В частности, доказано влияние депривации сна в отношении метилирования ДНК, модификаций гистонов и некодирующих РНК, а также многочисленных сигнальных путей, регулирующих эпигенетические механизмы [75]. С другой стороны, изменения эпигенома играют решающую роль в современном представлении о ЗНО головного мозга, их классификации и принятии решений для стратифицированной терапии [76]. Поэтому возможно, что нарушенный сон определенным образом изменяет эпигеном у пациентов с ЗНО головного мозга, что в настоящее время является малоизученной областью с большим потенциалом.

Влияние опухоли на сон

Рассмотрев возможные пути влияния нарушения сна, как сопутствующего симптома, на прогрессирование опухоли, теперь будет подробнее рассмотрен

вопрос возможности самой опухоли влиять на способность мозга к полноценному сну.

Физические эффекты

Прямые физические эффекты

Нарушения сна являются очень частым явлением среди пациентов с опухолями головного мозга [3,9]. Точные причины этих нарушений до сих пор практически неизвестны, исследователями предлагаются различные возможные объяснения [7]. К предрасполагающим факторам авторы относят коморбидные состояния пациентов, сопутствующие симптомы, стрессовые факторы окружающей среды, применение назначенных лекарств, а также неврологические и психические расстройства. Исследователи также упоминают так называемые “прямые эффекты” опухоли, а именно поражения гипофиза и гипоталамуса. Предполагается, что этот список может быть дополнен и другими, ранее не описанными механизмами. Есть основания полагать, что эти прямые эффекты опухоли делают пациентов еще более восприимчивыми к тем внешним воздействиям, которые способствуют возникновению нарушений сна. Хотя исследования в этой области, к сожалению, ограничены, единичные сообщения показывают, что сон может быть нарушен еще до химио- и радиотерапии или воздействия других внешних факторов [77].

Прямое нарушение анатомических структур, ответственных за реализацию цикла “сон-бодрствование”

Этот механизм достаточно прост и упоминался в предыдущих исследованиях. Кажется достаточно очевидным, что злокачественное поражение, при котором разрушаются нейронные связи или структуры, участвующие в реализации ритма “сон-бодрствование” (например, гипоталамус), нарушает режим сна. Действительно, сообщалось, что у пациентов с ЗНО в этих областях могут быть сильно нарушены циркадные ритмы [78].

Поражения участков мозга, не участвующих непосредственно в регуляции сна и бодрствования

Функционирование мозга неизбежно связано с его структурой. И, как упоминалось ранее, одной из важнейших функций мозга является сон. Есть основания полагать, что сложные изменения, происходящие во время сна, не ограничиваются определенными областями мозга, а охватывают весь мозг [79]. Из этого следует, что любое нарушение в структуре головного мозга в той или иной степени может нарушить сон. В частности, даже злокачественные поражения участков мозга, которые не принято считать ключевыми для сна, могут механически нарушить сложную структуру мозга и его функционирование в целом. Неоднократно получены данные о том, что, инсомния может появиться в результате многих других неврологических патологических состояний

нейродегенеративного, травматического, воспалительного генеза, нарушающих структурную целостность мозга [34,80]. Также не следует забывать, что множество других сопутствующих неспецифических симптомов (головные боли, тревога, депрессия и др.) еще больше снижают качество сна пациента [81,82].

Непрямые физические эффекты

Рост внутричерепного объема может вызывать массу неспецифических симптомов. Это особенно актуально для быстро пролиферирующих злокачественных опухолей, когда компенсаторные механизмы организма стремительно истощаются на фоне высокоскоростного инфильтративного роста опухоли. Наиболее часто регистрируемым непрямым физическим эффектом является нарушение дыхания пациента.

Дыхание — очень сложный сенсомоторный акт, регуляция которого осуществляется благодаря интегративной деятельности почти всех уровней головного и верхних отделов спинного мозга. Респираторный контроль метаболизма заключается в основном в поддержании нормальных условий оксигенации и кислотно-щелочного равновесия. Он регулируется респираторными «центрами», расположенными в ретикулярной формации каудальной части ствола мозга. Повреждение этих областей может привести к тяжелым нарушениям дыхания и даже к смерти (проклятие Ундины). Помимо злокачественных поражений, такие повреждения могут возникать и при других видах неврологической патологии, например, при рассеянном склерозе [85]. Поведенческий контроль дыхания особое значение имеет во время речи. В регуляции этого контроля принимают участие препонтичные структуры, расположенные главным образом на уровне переднего мозга [83,84]. Разрушение этих путей также может привести к нарушениям дыхания различной степени выраженности [86]. Еще один возможный механизм, с помощью которого злокачественные опухоли мозга могут нарушать дыхание, это повышенное внутричерепное давление, возникающее из-за растущего объемного образования. Это, в свою очередь, может вызвать опосредованное сдавление дыхательных центров, аналогично тому, что происходит у пациентов с мальформацией Киари [87].

Все описанные выше механизмы могут изменять дыхательные паттерны пациента, вызывая различные виды диспноэ и апноэ, особенно во время сна. Действительно, уже признано, что нарушение дыхания во сне гораздо чаще встречается у пациентов с неврологическими расстройствами, такими как инсульт и эпилепсия [88]. Несмотря на то, что эти расстройства сна были названы весьма распространенными и явно недостаточно оцененными в контексте ухудшения состояния у таких пациентов [89], они также не были достаточно изучены у пациентов с ЗНО головного мозга. Это кажется удивительным, поскольку уже было показано, что апноэ и инсомнии приводят к функциональной реорганизации мозга [90,91].

Более того, этот тип нарушения сна был связан с худшим исходом и прогнозом при ряде заболеваний, включая злокачественные процессы [92]. Более того, когда различные эффекты острой, хронической и циклической гипоксии были исследованы в отношении агрессивности опухолей, было показано, что периодическая гипоксия (аналогичная таковой у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна) действительно значительно повышает агрессивность опухолевых клеток, изменяя различные признаки злокачественного процесса, такие как ангиогенез, метастазирование, пролиферация клеток и/или воспаление [93]. Хотя эти результаты еще не были проверены на клетках опухоли мозга, представляется возможным, что подобные эффекты могут иметь место и в них.

Зная, насколько распространены и зачастую остаются не выявленными различные нарушения дыхания в общей популяции [88,94], и принимая во внимание описанные выше патофизиологические механизмы, вполне вероятно, что пациенты с ЗНО головного мозга также подвержены подобной патологии. К сожалению, исследования все еще довольно ограничены и требуют дальнейших усилий для установления сложной взаимосвязи между опухолями мозга, сном и дыханием.

Нейрометаболическая перестройка при нарушениях сна (химическое нарушение сна)

Наряду со всеми вышеупомянутыми механизмами, посредством которых злокачественные опухоли мозга могут нарушить режим и качество сна пациента через физическое взаимодействие с нормальной тканью мозга, существует еще один важный способ нарушения сна. Речь идет о химическом нарушении — посредством глутамата.

Глутамат является не только основным возбуждающим нейротрансмиттером в ЦНС, но и играет важнейшую роль в регуляции цикла “сон-бодрствование” [95]. Если говорить конкретнее, он является ключевым игроком в поддержании бодрствования. Это действительно так, независимо от того, находится ли его молекула во внутрисинаптическом [96] или внесинаптическом пространстве [97]. Помимо этой физиологической роли, клеточный метаболизм глутамата в последнее время вызывает большой интерес в связи с его очевидной критической ролью в выживании злокачественных клеток, особенно в их клеточном росте и пролиферации [98].

Глутамат в основном секретируется в синаптическую щель цистеин-глутаматным транспортером (ЦГТ), который обменивает его с внеклеточным цистеином. Глутамат не может пассивно диффундировать обратно во внутриклеточное пространство и не может быть метаболизирован внеклеточными ферментами. Поэтому он транспортируется во внутриклеточное пространство в основном молекулами, известными как транспортеры возбуждающих аминокислот [99]. Выброс и захват глутамата в синаптическую щель и из нее регулируется с помощью

этих молекул. Сбой в работе этой системы приведет к накоплению глутамата и запуску процессов эксайтотоксичности [100,101]. Этот тип повреждения может также происходить при некрозе, что приводит к выведению внутриклеточного глутамата во внеклеточное пространство, что влечет за собой повреждение клеток и запуск каскада нейротоксичности [99] с дальнейшим клеточным распадом [102]. Избыток внеклеточного глутамата отрицательно сказывается не только на окружающих клетках, но и на их способности справляться с активными формами кислорода. Это происходит потому, что избыток внеклеточного глутамата нарушает работу ЦГТ, обменивающего его, обычно, на внеклеточный цистеин. Недостаток ЦГТ приводит к внутриклеточному недостатку цистеина, что, в свою очередь, провоцирует сложный комплекс процессов, в ходе которого нарушается выработка клеточного цистеина и впоследствии глутатиона [101], в результате чего теряются антиоксидантные свойства глутатиона.

Известен факт о повышенном содержании глутамата в злокачественных опухолях мозга [103–105]. И хотя в прошлом предполагалось, что это обилие вызвано в первую очередь некрозом опухолевых клеток (таким образом, являясь просто побочным эффектом некроза), впоследствии было неоднократно доказано, что злокачественные клетки значительно увеличивают количество ЦГТ одновременно со значительным снижением уровня транспортеров возбуждающих аминокислот. Синергичное воздействие этих изменений генетической экспрессии способствует повышению концентрации внеклеточного глутамата [101]. Таким образом, это показывает важную роль внеклеточного глутамата в выживании опухолевых клеток. Зная о положительном влиянии нарушенного сна на опухолевые клетки, кажется вероятным, что по крайней мере один из механизмов этой активной секреции глутамата приводит к химическому нарушению сна.

Выводы

В настоящее время стандартное лечение пациентов со злокачественными опухолями головного мозга состоит из хирургического вмешательства, химиотерапии и радиотерапии. Диагностика и лечение нарушений сна у этих пациентов рассматриваются редко, хотя, по данным имеющихся исследований [3, 7, 9, 27, 29, 106], выявление и коррекция нарушений сна у данных пациентов могли бы внести вклад в снижение прогрессирования онкологического процесса и улучшение качества их жизни. Представленные в научной литературе исследования включают несколько методов диагностики нарушений сна и способов их лечения, с особым акцентом на оценку поддающихся лечению основных причин нарушений сна, а также на важность соблюдения гигиены сна автономно или в дополнение к фармакологическому лечению.

В этой статье освещены два основных вопроса. Первый заключается в том, что, учитывая современные знания о связи между нарушением сна и злока-

чественными заболеваниями, вполне возможно, что нарушение сна является не просто сопутствующим симптомом, но и возможным фактором прогрессирования заболевания. Таким образом, решение этой проблемы у пациентов со злокачественными опухолями мозга не только может быть паллиативной мерой, призванной улучшить качество жизни этих пациентов, но и может оказаться возможным терапевтическим подходом в ограничении прогрессирования заболевания, особенно когда другие методы лечения уже исчерпаны.

Второй рассмотренный вопрос заключался в том, что пациенты со злокачественными опухолями мозга особенно восприимчивы к нарушениям режима сна. Не только из-за получаемого ими противоопухолевого лечения, но и из-за присущих злокачественным поражениям головного мозга свойств, связанных со спецификой их локализации. На сегодняшний день эта область интересов еще недостаточно изучена и требует активного проведения дальнейших исследований.

Известно, что нарушение сна является распространенным симптомом и значительно снижает качество жизни пациентов, в том числе и со злокачественными опухолями головного мозга. Поэтому целесообразным представляется активное участие сомнологов в лечении пациентов со злокачественными опухолями головного мозга для раннего выявления нарушений сна и их коррекции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Financing

Исследование проведено в рамках Госзадания № 121031100289–2 «Разработка новых технологий нейрореабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей центральной нервной системы». / The study was conducted within the framework of Government Order No. 121031100289–2 “Development of new technologies for neurorehabilitation of patients after surgical treatment of tumors of the central nervous system”.

ORCID авторов / ORCID of authors

Шустова Татьяна Алексеевна/
Shustova Tat'yana Alekseevna
<https://orcid.org/0000-0003-3343-7586>

Терновых Иван Константинович/
Ternovyykh Ivan Konstantinovich
<https://orcid.org/0000-0002-0074-4021>

Топузова Мария Петровна/
Topuzova Mariya Petrovna
<https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>

Алексеева Татьяна Михайловна/
Alekseeva Tat'yana Mikhailovna
<http://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

Иванова Наталья Евгеньевна/
Ivanova Nataliya Evgen'evna
<https://orcid.org/0000-0003-2790-0191>

Литература / References

1. Алексеев А. Г., Данилов В. И., Шахбазова Э. С., Алжеев Э. Б. Оптимизация организации медицинской помощи больным с нейроонкологической патологией на основе знаний об эпидемиологии первичных опухолей головного мозга (по данным республики Татарстан). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова. 2022;14(1–1):6–10. [Alekseev A. G., Danilov V. I., Shakhbazova E. S., Alzheev E. B. Knowledge of the epidemiology of primary brain tumors is the scientific basis for the effective organization of medical care for patients with neuro-oncological pathology. The Russian Neurosurgical Journal named after prof. A. L. Polenov. 2022;14(1–1):6–10. (In Russ.).] EDN GFPRZW.
2. Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, Aronson K, Girschik J, Boyle T, et al. Hypotheses for mechanisms linking shiftwork and cancer. Med Hypotheses. 2011;77:430–6. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.06.002>
3. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Acquaye AA, Gilbert MR, Ladha H, Mendoza T. The symptom burden of primary brain tumors: evidence for a core set of tumor- and treatment-related symptoms. Neuro-oncol. 2016;18:252–60. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov166>
4. Batash R, Asna N, Schaffer P, Francis N, Schaffer M. Glioblastoma multiforme, diagnosis and treatment; recent literature review. Curr Med Chem. 2017;24:3002–9. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170516123206>
5. Braun K, Ahluwalia MS. Treatment of glioblastoma in older adults. Curr Oncol Rep. 2017;19:81. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0644-z>
6. Perrin SL, Samuel MS, Koszyca B, Brown MP, Ebert LM, Oksdath M, et al. Glioblastoma heterogeneity and the tumour microenvironment: implications for preclinical research and development of new treatments. Biochem Soc Trans. 2019;47:625–38. <https://doi.org/10.1042/BST20180444>
7. Armstrong TS, Shade MY, Breton G, Gilbert MR, Mahajan A, Scheurer ME, et al. Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. Neuro-oncol. 2017;19:323–3. <https://doi.org/10.1093/neuonc/now119>
8. Jeon MS, Dhillon HM, Agar MR. Sleep disturbance of adults with a brain tumor and their family caregivers: a systematic review. Neuro-oncol. 2017;19:1035–46. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox019>
9. Kim BR, Chun MH, Han EY, Kim DK. Fatigue assessment and rehabilitation outcomes in patients with brain tumors. Support Care Cancer. 2012;20:805–12. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1153-5>
10. Rha SY, Lee J. Symptom clusters during palliative chemotherapy and their influence on functioning and quality of life. Support Care Cancer. 2017;25:1519–27. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3545-z>
11. Redeker NS, Pigeon WR, Boudreau EA. Incorporating measures of sleep quality into cancer studies. Support Care Cancer. 2015;23:1145–55. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2537-0>
12. Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential? PLoS Biol. 2008;6: e216. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216>
13. Kim JA, Kim HS, Choi SH, Jang JY, Jeong MJ, Lee SI. The importance of the Circadian Clock in Regulating Plant Metabolism. Int J Mol Sci. 2017;18 <https://doi.org/10.3390/ijms18122680>

14. Miyazaki S, Liu CY, Hayashi Y. Sleep in vertebrate and invertebrate animals, and insights into the function and evolution of sleep. *Neurosci Res.* 2017;118:3–12. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.04.017>
15. Villafuerte G, Miguel-Puga A, Rodríguez EM, Machado S, Manjarrez E, Arias-Carrión O. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: a systematic review. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:234952. <https://doi.org/10.1155/2015/234952>
16. Hong CC, Fallon JH, Friston KJ, Harris JC. Rapid eye movements in sleep furnish a unique probe into consciousness. *Front Psychol.* 2018;9:2087. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02087>
17. Vyazovskiy VV, Harris KD. Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:443–51. <https://doi.org/10.1038/nrn3494>
18. Field JM, Bonsall MB. The evolution of sleep is inevitable in a periodic world. *PLoS One.* 2018;13: e0201615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201615>
19. McEwen BS, Karatsoreos IN. Sleep deprivation and circadian disruption: stress, allostasis, and allostatic load. *Sleep Med Clin.* 2015;10:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.007>
20. Tobaldini E, Constantino G, Solbiati M, Cogliati C, Kara T, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74(Pt B): 321–329
21. Lowe CJ, Safati A, Hall PA. The neurocognitive consequences of sleep restriction: A meta-analytic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;80:586–604. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.07.010>
22. Potter GD, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian rhythm and sleep disruption: causes, metabolic consequences, and countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37:584–608. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>
23. St-Onge MP. Sleep-obesity relation: underlying mechanisms and consequences for treatment. *Obes Rev.* 2017;18(Suppl 1):34–9. <https://doi.org/10.1111/obr.12499>
24. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143–72. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>
25. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. *Biol Psychiatry.* 2016;80:40–52. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.014>
26. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition. *Chest.* 2014;146:1387–94. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
27. Armstrong TS, Gilbert MR. Practical strategies for management of fatigue and sleep disorders in people with brain tumors. *Neuro-oncol.* 2012;14(Suppl 4): iv65–72. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos210>
28. Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S, Davidson JR, Garland S, Samuels C, et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review of evidence for best practices in assessment and management for clinical practice. *Ann Oncol.* 2014;25:791–800. <https://doi.org/10.1093/annonc/mtd506>
29. Chen Y, Tan F, Wei L, Li X, Lyu Z, Feng X, et al. Sleep duration and the risk of cancer: a systematic review and meta-analysis including dose–response relationship. *BMC Cancer.* 2018;18:1149. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5025-y>
30. Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer.* 2008;99:176–8. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604425>
31. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Matsuda-Ohmori K, Hozawa A, Nakaya N, et al. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer.* 2008;99:1502–5. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604684>
32. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer.* 2011;117:841–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.25507>
33. Castriotta RJ, Murthy JN. Sleep disorders in patients with traumatic brain injury: a review. *CNS Drugs.* 2011;25:175–85. <https://doi.org/10.2165/11584870-000000000-00000>
34. Provini F, Lombardi C, Lugaresi E. Insomnia in neurological diseases. *Semin Neurol.* 2005;25:81–9. <https://doi.org/10.1055/s-2005-867074>
35. Yavas C, Zorlu F, Ozyigit G, Gorkanyan M, Yavas G, Yuce D, et al. Health-related quality of life in high-grade glioma patients: a prospective single-center study. *Support Care Cancer.* 2012;20:2315–25. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1340-4>
36. Heyde I, Kiehn JT, Oster H. Mutual influence of sleep and circadian clocks on physiology and cognition. *Free Radic Biol Med.* 2018;119:8–16. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.003>
37. Fu L, Lee CC. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:350–61. <https://doi.org/10.1038/nrc1072>
38. Sulli G, Lam MTY, Panda S. Interplay between circadian clock and cancer: new frontiers for cancer treatment. *Trends Cancer.* 2019;5:475–94. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.07.002>
39. Dong Z, Zhang G, Qu M, Gimble RC, Wu Q, Qiu Z, et al. Targeting glioblastoma stem cells through disruption of the circadian clock. *Cancer Discov.* 2019;9:1556–73. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-19-0215>
40. Yu M, Li W, Wang Q, Wang Y, Lu F. Circadian regulator NR1D2 regulates glioblastoma cell proliferation and motility. *Oncogene.* 2018;37:4838–53. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0319-8>
41. Li A, Lin X, Tan X, Yin B, Han W, Zhao J, et al. Circadian gene clock contributes to cell proliferation and migration of glioma and is directly regulated by tumor-suppressive miR-124. *FEBS Lett.* 2013;587:2455–60. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.06.018>
42. Cacciapuoti F. Oxidative stress as “mother” of many human diseases at strong clinical impact. *J Cardiovasc Med Cardiol* 3(1): 1–6
43. Matschke V, Theiss C, Matschke J. Oxidative stress: the lowest common denominator of multiple diseases. *Neural Regen Res.* 2019;14:238–41. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.244780>
44. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol.* 2018;217:2291–8. <https://doi.org/10.1083/jcb.201804161>
45. Aaling NN, Nedergaard M, DiNuzzo M. Cerebral metabolic changes during sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:57. <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0868-9>
46. Kumar A, Dhull DK, Gupta V, Channana P, Singh A, Bhardwaj M, et al. Role of glutathione-S-transferases in neurological problems. *Expert Opin Ther Pat.* 2017;27(3):299–309
47. Zhu Z, Du S, Du Y, Ren J, Ying G, Yan Z. Glutathione reductase mediates drug resistance in glioblastoma cells by regulating redox homeostasis. *J Neurochem.* 2018;144:93–104. <https://doi.org/10.1111/jnc.14250>
48. Sowers JL, Johnson KM, Conrad C, Patterson JT, Sowers LC. The role of inflammation in brain cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;816:75–105. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0837-8_4
49. Waziri A. Glioblastoma-derived mechanisms of systemic immunosuppression. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21:31–42. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.08.005>

50. Wilcox JA, Ramakrishna R, Magge R. Immunotherapy in glioblastoma. *World Neurosurg.* 2018;116:518–28. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.04.020>
51. Everson CA, Toth LA. Systemic bacterial invasion induced by sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278:R905–16. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.4.R905>
52. Aguirre CC. Sleep deprivation: a mind-body approach. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22:583–8. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000323>
53. Hurtado-Alvarado G, Domínguez-Salazar E, Pavon L, Velázquez-Moctezuma J, Gómez-González B. Blood-brain barrier disruption induced by chronic sleep loss: low-grade inflammation may be the link. *J Immunol Res.* 2016;2016:4576012. <https://doi.org/10.1155/2016/4576012>
54. Bovbjerg DH. Circadian disruption and cancer: Sleep and immune regulation. *Brain Behav Immun.* 2003;17(Suppl 1): S48–50. [https://doi.org/10.1016/S0889-1591\(02\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S0889-1591(02)00066-1)
55. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, inflammation, and cancer. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:421–49. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>
56. Font-Burgada J, Sun B, Karin M. Obesity and cancer: the oil that feeds the flame. *Cell Metab.* 2016;23:48–62. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.015>
57. Barami K, Lyon L, Conell C. Type 2 diabetes mellitus and glioblastoma multiforme: assessing risk and survival: results of a large retrospective study and systematic review of the literature. *World Neurosurg.* 2017;106:300–7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.164>
58. Chambliss LB, Parker SL, Hassam-Malani L, McGirt MJ, Thompson RC. Type 2 diabetes mellitus and obesity are independent risk factors for poor outcome in patients with high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2012;106:383–9. <https://doi.org/10.1007/s11060-011-0676-4>
59. Orešković D, Almahariq F, Majić A, Sesar P, Živković M, Maraković J, et al. HbA1c in patients with intracranial meningiomas WHO grades I and II: A preliminary study. *IUBMB Life.* 2020 <https://doi.org/10.1002/iub.2268>
60. Orešković D, Raguz M, Predrijevac N, Rotim A, Romić D, Majić A, et al. HbA1c in Patients With Glioblastomas — A Preliminary Study. *World Neurosurg.* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.231>
61. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J.* 2014;13:106. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-106>
62. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev.* 2009;13:257–64. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.07.007>
63. Neamati F, Asemi Z. The effects of melatonin on signaling pathways and molecules involved in glioma. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34:192–9. <https://doi.org/10.1111/fcp.12526>
64. Zheng X, Pang B, Gu G, Gao T, Zhang R, Pang Q, et al. Melatonin inhibits glioblastoma stem-like cells through suppression of EZH2-NOTCH1 signaling axis. *Int J Biol Sci.* 2017;13:245–53. <https://doi.org/10.7150/ijbs.16818>
65. Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *J Pineal Res.* 2004;37:213–4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2004.00165.x>
66. Claustat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002>
67. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:640389. <https://doi.org/10.1100/2012/640389>
68. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017;173:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.02.008>
69. Chaput JP. Sleep patterns, diet quality and energy balance. *Physiol Behav.* 2014;134:86–91. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.09.006>
70. Huang CT, Chiang RP, Chen CL, Tsai YJ. Sleep deprivation aggravates median nerve injury-induced neuropathic pain and enhances microglial activation by suppressing melatonin secretion. *Sleep (Basel)* 2014;37:1513–23. <https://doi.org/10.5665/sleep.4002>
71. Pfeiffer M, Korf HW, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol.* 2018;258:215–21. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.05.013>
72. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61:253–78. <https://doi.org/10.1111/jpi.12360>
73. Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: exceeding expectations. *Physiology (Bethesda)* 2014;29:325–33
74. Johnson DR, Wefel JS. Relationship between cognitive function and prognosis in glioblastoma. *CNS Oncol.* 2013;2:195–201. <https://doi.org/10.2217/cns.13.5>
75. Gaine ME, Chatterjee S, Abel T. Sleep deprivation and the epigenome. *Front Neural Circuits.* 2018;12:14. <https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00014>
76. Gusyatiner O, Hegi ME. Glioma epigenetics: From subclassification to novel treatment options. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:50–8. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.010>
77. Mainio A, Hakko H, Niemelä A, Koivukangas J, Räsänen P. Insomnia among brain tumor patients: a population-based prospective study of tumor patients in northern Finland. *J Psychosoc Oncol.* 2013;31:507–16. <https://doi.org/10.1080/07347332.2013.822048>
78. Stahl SM, Layzer RB, Aminoff MJ, Townsend JJ, Feldon S. Continuous cataplexy in a patient with a midbrain tumor: the limp man syndrome. *Neurology.* 1980;30:1115–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.30.10.1115>
79. Murillo-Rodriguez E, Arias-Carrion O, Zavala-Garcia A, Sarro-Ramirez A, Huitron-Resendiz S, et al. Basic sleep mechanisms: an integrative review. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2012;12:38–54. <https://doi.org/10.2174/187152412800229107>
80. Tesoriero C, Del Gallo F, Bentivoglio M. Sleep and brain infections. *Brain Res Bull.* 2019;145:59–74. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.07.002>
81. Moise D, Madhusoodanan S. Psychiatric symptoms associated with brain tumors: a clinical enigma. *CNS Spectr.* 2006;11(1):28–31. <https://doi.org/10.1017/s1092852900024135>
82. Litofsky NS, Farace E, Anderson F Jr, et al. Depression in patients with high-grade glioma: results of the Glioma Outcomes Project. *Neurosurgery.* 2004;54(2):358–367. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000103450.94724.a2>
83. Corne S, Bshouty Z. Basic principles of control of breathing. *Respir Care Clin N Am.* 2005;11:147–72. <https://doi.org/10.1016/j.rcc.2005.02.011>
84. Newton K, Malik V, Lee-Chiong T. Sleep and breathing. *Clin Chest Med.* 2014;35:451–6. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.001>
85. Braley TJ, Boudreau EA. Sleep disorders in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:50. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0649-2>

86. Discolo CM, Akst LM, Schlossberg L, Greene D. Anterior cranial fossa gliolastoma with sleep apnea as initial manifestation. *Am J Otolaryngol*. 2005;26:327–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2005.01.014>
87. Leu RM. Sleep-related breathing disorders and the Chiari 1 malformation. *Chest*. 2015;148:1346–52. <https://doi.org/10.1378/chest.14-3090>
88. Foldvary-Schaefer NR, Waters TE. Sleep-disordered breathing. *Continuum (Minneapolis)*. 2017;23(4, Sleep Neurology):1093–116. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000522245.13784.f6>
89. Ramar K, Olson EJ. Management of common sleep disorders. *Am Fam Physician*. 2013;88:231–8
90. Khazaie H, Veronese M, Noori K, Emamian F, Zarei M, Ashkan K, et al. Functional reorganization in obstructive sleep apnea and insomnia: A systematic review of the resting-state fMRI. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;77:219–31. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.013>
91. Urrila AS, Artiges E, Massicotte J, Miranda R, Vulser H, Bézivin-Frere P. Sleep habits, academic performance, and the adolescent brain structure. *Sci Rep*. 2017;7:41678. <https://doi.org/10.1038/srep41678>
92. Bonsignore MR, Biaimonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>
93. Saxena K, Jolly MK. Acute vs. chronic vs. cyclic hypoxia: their differential dynamics, molecular mechanisms, and effects on tumor progression. *Biomolecules*. 2019;9 <https://doi.org/10.3390/biom9080339>
94. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217–39. <https://doi.org/10.1164/rccm.2109080>
95. Holst SC, Landolt HP. Sleep-wake neurochemistry. *Sleep Med Clin*. 2018;13:132–46. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.03.002>
96. Pedersen NP, Ferrari L, Venner A, Wang JL, Abbott SB, Vujovic N, et al. Supramamillary glutamate neurons are a key node of the arousal system. *Nat Commun*. 2017;8:1405. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01004-6>
97. Pal B. Involvement of extrasynaptic glutamate in physiological and pathophysiological changes of neuronal excitability. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75:2917–49. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2837-5>
98. Maus A, Peters GJ. Glutamate and α -ketoglutarate: key players in glioma metabolism. *Amino Acids*. 2017;49:21–32. <https://doi.org/10.1007/s00726-016-2342-9>
99. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol*. 2001;65:1–105. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00067-8)
100. Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:462–8. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(90\)90129-V](https://doi.org/10.1016/0165-6147(90)90129-V)
101. Noe E, Khalili K. Molecular mechanisms of necrosis in glioblastoma: The role of glutamate excitotoxicity. *Cancer Biol Ther*. 2009;8:1791–7. <https://doi.org/10.4161/cbt.8.19.9762>
102. Louis DN. Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol*. 2006;1:97–117. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100043>
103. Corsi L, Mescola A, Alessandrini A. Glutamate receptors and glioblastoma multiforme: an old „route“ for new perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019;20 <https://doi.org/10.3390/ijms20071796>
104. Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga M, Coll S, Acebes JJ, et al. Utility of proton MR spectroscopy in the diagnosis of radiologically atypical intracranial meningiomas. *Neuroradiology*. 2003;45:129–36. <https://doi.org/10.1007/s00234-002-0933-5>
105. Monleon D, Morales JM, Gonzalez-Darder J, Talamantes F, Cortes O, et al. Benign and atypical meningioma metabolic signatures by high-resolution magic-angle spinning molecular profiling. *J Proteome Res*. 2008;7:2882–8. <https://doi.org/10.1021/pr800110a>
106. Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer*. 2018;26:405–14. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3927-x>