

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ РАБОТЫ



H. Y. Tang et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — № 7. — P. 3265 — 3272.

10. Thyroid hormone receptor-dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins / C. Shih et al. // *Endocrinology*. — 2004. — Vol. 145. — P. 2804 — 2814.

11. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts / L. C. Moeller et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 936 — 943.

12. Vonderhaar B. K., Greco A. E. Lobulo-alveolar development of mouse mammary glands is regulated by thyroid hormones // *Endocrinology*. — 1979. — Vol. 104. — № 2. — P. 409 — 418.

13. Vonderhaar B. K., Greco A. E. Effect of thyroid status on development of spontaneous mammary tumors in primiparous C3H mice // *Cancer Res.* — 1982. — Vol. 42. — № 11. — P. 4553 — 4561.

## РЕЗЮМЕ

*Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин, А. В. Дробленков, Н. И. Тапильская*

**Морфологические изменения молочной железы и яичников у мышей с экспериментально измененным тиреоидным статусом**

Исследовали частоту возникновения рака молочной железы у инбредных мышей линии СЗН-А с измененным тиреоидным статусом. Выявлено, что частота возникновения рака молочной железы была достоверно выше у животных с длительно протекающим гипертиреозом по сравнению с гипотиреоидной группой ( $p < 0,01$ ). Первые опухоли были зарегистрированы на 21-й, 29-й, 36-й неделях эксперимента для гипертиреоидных, эутиреоидных и гипотиреоидных групп соответственно. Частота возникновения опухолей молочной железы по завершению эксперимента составила 86,6, 62,5 и 30,0 % для тех же групп соответственно. На протяжении всего эксперимента частота возникновения опухоли молочной железы в гипотиреоидной группе экспериментальных животных оказалась достоверно ниже по сравнению с эутиреоидной и гипертиреоидной группами. Морфологические изменения яичников у мышей с индуцированным гипертиреозом выражались глубокими атрофическими изменениями его железистых компонентов, отсутствием генеративной функции, процессом хронического продуктивного воспаления, возникновением доброка-

чественных опухолевых комплексов типа тубулярной аденомы. В молочной железе некоторых животных определялся злокачественный опухолевый рост железистых эпителиальных комплексов в виде трубок с отчетливым, местами расширенным просветом. По совокупным признакам разновидность опухоли представляет собой протоковую аденокарциному. Полученные результаты свидетельствуют о том, что увеличению частоты возникновения спонтанных опухолей молочной железы у мышей линии СЗН-А способствует длительно протекающее гипертиреоидное состояние.

**Ключевые слова:** гипертиреоз, рак молочной железы, мыши линии СЗН-А.

## SUMMARY

*R. I. Glushakov, S. N. Proshin, A. V. Droblenkov, N. I. Tapil'skaya*

**Morphological changes in the breast gland and ovary of mice with experimentally induced hyperthyroid condition**

The frequency of breast tumors has been studied in inbred C3H-A mice with affected thyroid status. It has been shown that frequency of breast tumors was significantly higher in the animals with hyperthyroid condition versus the hypothyroid group ( $p < 0.01$ ). The development of tumors was found on the 21, 29, and 36 weeks of the experiment for hyperthyroid, euthyroid, and hypothyroid, groups correspondingly. The frequency of breast tumors was 86.6, 62.5 and 30.0 % for hyperthyroid, euthyroid, and hypothyroid, correspondingly, at the end the experiment. Throughout the experiment the frequency of breast tumors in hypothyroid group was significantly lower as compared to the frequency of breast tumors in euthyroid and hyperthyroid as well. Morphological study elucidated the changes in ovary of mice with hyperthyroid status. The profound atrophic changes of the gland structures, absence of generative function, chronic inflammation, and development tubular adenoma were detected in the ovary of the hyperthyroid mice. In some animals the mammary glands were affected by malignant transformation characterized by development of glandular epithelial complexes as clear outlined tubes. It could be suggested that those tumors represent ductal adenocarcinoma. The data clear prove the idea that hyperthyroid condition triggers development of breast tumors.

**Key words:** hyperthyroid status, breast tumors, mice C3H-A.

© В. Н. Очколяс, Г. В. Катаева, 2014 г.  
УДК 616.831-006.484-02:577.152.3

**В. Н. Очколяс, Г. В. Катаева**

## МЕТАБОЛИЗМ ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ И АЛЬТЕРАЦИЯ NMDA- И AMPA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛИОМ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова; Институт мозга человека имени Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург

## ВВЕДЕНИЕ

Современные морфологические оценки перитуморозной зоны при опухолях головного мозга констатируют наличие в ней сложных патологических изменений со стороны клеточного состава, сосудов, межклеточного пространства [5]. Подобный истоморфоз позволяет предположить наличие значительных изменений биохимических реакций и энергетического метаболизма в окружающих опухоль мозговых структурах. В конечном итоге, эти реакции могут определять особенности клинической картины глиом полушарий большого мозга, в том числе и наличие эпилептического синдрома в клинической картине заболевания.

Таблица 1

**Распределение больных с глиомами полушарий большого мозга в контрольной и исследуемой группах по гистологическому типу и степени злокачественности опухоли**

Гистологический тип	Степень анаплазии	Контрольная группа (n = 5)		Исследуемая группа (n = 7)		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анапластическая астроцитомы	III	2	40	7	100	9	75
Глиобластома	IV	2	40			2	16,7
Анапластическая олигодендроглиома	III	1	20			1	8,3
Итого		5	100	7	100	12	100

Ранее считалось, что просудорожный эффект растущей опухоли головного мозга связан с компрессией мозговых структур и нарушением кровообращения в перифокальной зоне [2]. Однако ряд исследований показали, что в перифокальной зоне в процессе бластоматозного роста регистрируется повышенная возбудимость глутаматэргических структур. Дальнейшие исследования выявили, что клетки глиомы по мере роста и увеличения степени анаплазии активно выделяют глутамат в концентрациях, которые могут вызывать повышенную возбудимость нейронов, отек и, в конечном итоге, широко распространенное разрушение тканей в перифокальной зоне [17, 20].

**Цель работы:** улучшение результатов лечения больных с симптоматической эпилепсией опухолевой этиологии на основании изучения особенностей перифокального метаболизма глиом и альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в патогенезе заболевания.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 12 больных с глиомами полушарий большого мозга, проходивших обследование и лечение в клинике ИМЧ РАН. Мужчин было 7 (58,3%), женщин — 5 (41,7%). Возраст больных варьировал от 19 до 61 года. Исследуемую группу составили 7 (58,3%) больных, в клинической картине заболевания которых регистрировались эпилептические припадки, контрольную — 5 (41,7%) больных, у которых эпилептических припадков не наблюдалось. В общей серии наблюдений у 9 (75%) больных была выявлена анапластическая астроцитомы, у 2 (16,7%) — глиобластома, у 1 (8,3%) — анапластическая олигодендроглиома. Распределение больных по степени злокачественности опухоли в контрольной и исследуемой группах приведено в табл. 1.

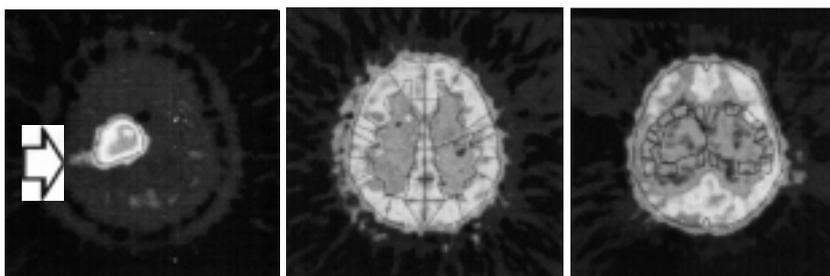
В фазе клинической субкомпенсации находились 8 (66,7%) больных, в фазе умеренной клинической декомпенсации — 4 (33,3%) больных. Достоверных различий по полу, возрасту, уровню компенсации заболевания в сравниваемых группах не выявлено. У всех больных диагноз был подтвержден морфологическим исследованием удаленной опухоли.

Больные обследованы в рамках диагностического комплекса, включавшего оценку соматического и неврологического статуса, нейроофтальмологическое исследование, МРТ с МР-ангиографией, ЭЭГ. Всем больным была выполнена позитронно-эмиссионная томография головного мозга (ПЭТ) с 2 радиофармпрепаратами (РФП): 2-[<sup>18</sup>F]Фтор-2-дезоксид-D-глюкозой (<sup>18</sup>F-ФДГ) и L-[метил-<sup>11</sup>C]-метио-

нином (<sup>11</sup>C-метионин). Исследования выполнены на позитронно-эмиссионном томографе «РС2048-15В» фирмы *Scanditronix* (Швеция). Для оптимизации межобъектного сравнения томограмм и локализации определенных анатомических структур головного мозга индивидуальные изображения приводились к стандартной форме — координатному пространству стереотаксического атласа [19] — при помощи программы, разработанной в ИМЧ РАН [14]. Последующая обработка томограмм производилась автоматизированно с использованием программы, разработанной в приложении «MatLab» [1]. В процессе обработки в структуре сканов, полученных при ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, конгруэнтных сканам, полученным при ПЭТ с <sup>11</sup>C-метионином и анатомическим областям стереотаксического атласа [19], вычленялась область опухоли, которая выбиралась по границе накопления <sup>11</sup>C-метионина в 50% от максимума. Зона ПЭТ скана в пределах 1,5 см от края опухолевого узла считалась принадлежащей к перитуморозной. В этой зоне в рамках очерченных в стереотаксическом атласе структур, принадлежащих к белому и серому веществу мозга, определялась накопленная активность РФП в мКи/см<sup>3</sup>. Относительная оценка метаболизма перифокальной зоны глиом проводилась методом сравнения накопления <sup>18</sup>FDG в области интереса (ОИ) с референтной зоной в противоположном полушарии путем вычисления процентного отношения накопленной активности РФП по всем срезам, захватывающим опухоль (рисунок).

В качестве оценки степени альтерации рецепторов глутамата использован иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител (ААТ) к NR2A-субъединице NMDA (NR2A) и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов (GluR1) глутамата. Нормальный уровень ААТ определен в 75–110% [3, 4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладной лицензионной программы «Statistica 10.0». Для установления достоверности различий использовали критерий Колмогорова — Смирнова, для установления зависимости — ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считали статистически



ПЭТ головного мозга с <sup>11</sup>C-метионином: выделена ОИ, соответствующая узлу опухоли

Приведение ПЭТ-изображения к координатному пространству стереотаксического атласа [19]

ПЭТ головного мозга с <sup>18</sup>F-ФДГ: выделены ОИ, соответствующие перифокальной зоне на расстоянии 1,5 см от границ опухолевого узла и референтные участки в левом полушарии

Этапы оценки метаболизма перифокальной зоны по данным ПЭТ

значимыми при  $p < 0,05$ . В тексте работы показатели приведены в их среднем значении со стандартной ошибкой среднего ( $M \pm m$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При анализе уровня метаболизма <sup>18</sup>FDG в перифокальной коре в сравниваемых группах выявлено снижение этого показателя, при этом снижение в контрольной группе было большим ( $p < 0,05$ ). При анализе уровня метаболизма <sup>18</sup>FDG в перифокальном белом веществе в сравниваемых группах выявлена аналогичная динамика ( $p < 0,05$ ). Сравнительная оценка метаболизма в перифокальных корковых структурах и перифокальном белом веществе у больных контрольной и исследуемой групп приведена в табл. 2; 3.

При сравнительном анализе средних уровней ААТ к NR2A и GluR1 в исследуемой группе больных ( $n = 7$ ) выявлено повышение обеих показате-

лей выше верхней границы нормы на 33,5 и 52,9 % соответственно. При этом повышение уровня ААТ к GluR1 было большим ( $p < 0,05$ ). У больных с супратенториальными глиомами контрольной группы ( $n = 5$ ) средний уровень ААТ к NR2A превышал верхнюю границу нормы на 53,1%, а также превышал аналогичный уровень в исследуемой группе больных ( $p < 0,05$ ). Средний уровень ААТ к GluR1 в этой группе превышал верхнюю границу нормы на 44,2% и достоверно не отличался от аналогичного уровня ААТ к GluR1 в контрольной группе.

Сравнительная оценка уровней

ААТ к NR2A-субъединице NMDA- и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных с супратенториальными глиомами контрольной и исследуемой групп приведена в табл. 4.

Проведен анализ зависимости динамики метаболизма в перифокальной зоне глиом и особенностей альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата. В общей серии наблюдений ( $n = 12$ ) снижение метаболизма в перифокальной коре и перифокальном белом веществе коррелировало с увеличением уровня ААТ к NR2A (соответственно  $r = -0,608$ ;  $p = 0,0358$  и  $r = -0,577$ ;  $p = 0,049$ ). Статистически значимой корреляционной зависимости уровня ААТ к GluR1 и динамики метаболизма в перифокальной зоне не выявлено.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Высокотехнологичные патоморфологические исследования опухолей головного мозга, проведенные в последние годы, показали, что глиальные опухоли по мере увеличения их степе-

ни анаплазии начинают самостоятельно вырабатывать глутамат [17, 18]. Глутамат высвобождается из клеток глиомы посредством SXC-системы транспорта и снижения экспрессии и реверсии EAAT 1, 2 транспортеров глутамата [8, 15, 18, 20]. Инактивация глутамата происходит за счет высокоспецифичного захвата его астроцитамиперифокальной зоны. При превышении потенциальных возможностей астроцитов или их гибели уровень глутамата значительно увеличивается [7, 9, 16]. В этих условиях происходит активация и последующая альтерация NMDA- и AMPA-ионотропных глутаматных рецепторов, которая создает электрофизиоло-

Таблица 2

Сравнительная оценка метаболизма в перифокальных корковых структурах у больных с глиомами полушарий большого мозга ( $n=12$ ) по данным ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ (в мКи/см<sup>2</sup>)

Номер в группе	Больной	Количество горизонтальных сканов	Перифокальные корковые структуры		Референтная сторона		Динамика метаболизма ( $\pm$ %)
			M	m	M	m	
<i>Исследуемая группа</i>							
1	К.	4	78,38	4,21	81,09	5,49	-3,34
2	Л.	3	130,05	5,09	142,8	4,92	-8,93
3	Д.	3	239,35	8,27	251,73	7,67	-4,91
4	Л.	3	246,77	12,47	259,17	11,81	-4,78
5	И.	4	130,05	5,09	138,83	4,92	-6,32
6	В.	5	237,89	12,33	259,41	12,17	-8,3
7	А.	4	174,3	6,45	182,72	10,07	-4,61
<i>Контрольная группа</i>							
1	В.	5	128,93	12,47	193,84	11,81	-33,49
2	З.	4	144,07	11,24	157,34	4,96	-8,43
3	В.	4	332,48	34,07	493,85	14,65	-32,68
4	К.	4	244,27	34,07	292,72	14,65	-16,55
5	Л.	4	195,66	11,24	220,05	4,96	-11,08

Таблица 3

Сравнительная оценка метаболизма в перифокальном белом веществе у больных с глиомами полушарий большого мозга (n=12) по данным ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ (в мКи/см<sup>3</sup>)

Номер в группе	Больные	Количество горизонтальных сканов	Перифокальное белое вещество		Референтная сторона		Динамика метаболизма (± %)
			М	m	М	m	
Исследуемая группа							
1	К.	4	59,06	4,92	56,96	7,87	3,69
2	Л.	3	103,1	7,32	95,33	3,03	8,15
3	Д.	3	212,42	12,89	243,25	17,16	-12,67
4	Л.	3	123,98	12,62	148,68	10,59	-16,62
5	И.	4	103,1	7,32	95,33	3,03	8,15
6	В.	5	177,89	35,17	171,41	24,28	3,78
7	А.	4	96,28	11,75	108,82	5,45	-11,52
Контрольная группа							
1	В.	5	100,24	12,62	123,08	10,59	-18,56
2	З.	4	83,93	3,37	99,74	7,1	-15,85
3	В.	4	191,85	18,75	266,47	15,19	-28
4	К.	4	193,87	18,75	268,49	15,19	-27,79
5	Л.	4	172,62	3,37	210,33	7,1	-17,93

гическую базу для возникновения пароксизмального деполяризационного сдвига мембранного потенциала (ПДС), являющегося нейрофизиологической основой эпилепсии, а также приводит к запуску механизмов некроза и апоптоза нейрона [11, 12]. При том что ПДС мембранного потенциала является суммационным патологическим феноменом, важнейшее значение в его формировании отводится AMPA-рецепторам глутамата [9, 10]. Подобные особенности бластоматозного роста на клеточном и субклеточном уровне формируют специфику клинической картины заболевания, в том числе и наличие эпилептического синдрома у данной категории больных.

Реализация эффекта эксайтотоксичности через активацию и последующую альтерацию NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в условиях бластоматозного роста носит стадийный характер. В условиях субэксайтотоксичности происходит преимущественная альтерация AMPA-рецепторов глутамата. Средний уровень ААТ к GluR1 в исследуемой группе (n = 7) превышал средний уровень ААТ к NR2A (p < 0,05). При сравнительном анализе уровней метаболизма перифокальной зоны в этой группе регистрировалось меньшее его снижение по сравнению с группой контроля (p < 0,05), а у 4 (57,1%) больных исследуемой группы регистрировалось незначительное увеличение метаболизма в перифокальном белом веществе.

При усилении эксайтотоксического эффекта глутамата вследствие увеличения его выброса клетками опухоли и снижении поглощения его астроцитами перифокальной зоны нарастает альтерация NMDA-рецепторов глутамата. У больных супратенториальными глиомами контрольной группы (n = 5) средний уровень ААТ к NR2A превышал верхнюю границу нормы на 53,1%, а также аналогичный уровень в исследуемой группе больных (p < 0,05). Уровень ААТ к GluR1 в этой группе также превышал верхнюю границу нормы на 44,2% и не отличал от аналогичного уровня ААТ к GluR1 в исследуемой группе (p > 0,05). При анализе уровня метаболизма перифокальной зоны в контрольной группе регистрировалось значимое его снижение как в перифокальных корковых структурах, так и белом веществе (p < 0,05). В общей серии наблюдений (n = 12) снижение метаболизма в перифо-

кальной коре и перифокальном белом веществе коррелировало с увеличением уровня ААТ к NR2A (p < 0,05).

При высоком уровне ААТ к GluR1 в группе контроля эпилептических припадков у больных этой группы зарегистрировано не было. Значительное повышение уровня ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата отражает запуск механизмов некроза клеточных структур перифокальной зоны, реализуемых через глутамат-кальциевый каскад, включающий альтерацию NMDA-рецепторов [6, 12]. Высокий уровень ААТ к GluR1 и значимое снижение перифокального метаболизма по данным ПЭТ подтверждает этот факт, отражая течение деструктивного процесса в перифокальной зоне, который по темпу развития опережает потенциальную ирритацию мозговых структур с клиническими проявлениями в виде эпилептических припадков.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Громова К. Е., Пыко С. А., Ульяницкий Ю. Д. Статистический анализ данных позитронно-эмиссионной томографии // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». – 2011. – № 7. – С. 10 – 15.
2. Дубикайтис Ю. В., Тиглиев Г. С., Полякова В. Б. и др. Патологические механизмы формирования эпилеп-

Таблица 4

Сравнительная оценка уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA- и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных с супратенториальными глиомами контрольной и исследуемой групп

Группа	Уровень ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата (%)		Уровень ААТ к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата (%)	
	М	m	М	М
Исследуемая (n = 7) <sup>1</sup>	146,86	3,4602	168,29	5,6641
Контрольная (n = 5) <sup>2</sup>	186,40*	6,8746	158,60	3,1717

<sup>1, 2</sup> – условные обозначения групп сравнения; \* – разница достоверна по сравнению с <sup>1</sup> (p < 0,05).

тического синдрома у нейрохирургических больных // Хирург. лечение эпилепсии. — Тбилиси, 1985. — С. 71 — 73.

3. Пат. 2146826 Российская Федерация, МПК <sup>7</sup>G01N33/68C07K2/00, C07K14/705, C07K16/28, C07K17/00, G01N33/535, G01N33/53, A61K39/00. Диагностический набор реагентов «CIS-тест» для выявления ишемической болезни головного мозга млекопитающих / Дамбинова С.А.; заявитель и патентообладатель Дамбинова С.А. — № 98107477/13; заявл. 24.04.1998; опубл. 20.03.2000, Бюл. № 16.

4. Пат. 2112243 Российская Федерация, МПК<sup>6</sup>G01N33/53, C12Q1/04, A61K39/00. Набор «ПА-тест» для диагностики неврологических заболеваний / Дамбинова С.А.; заявитель и патентообладатель Дамбинова С.А. — № 95120299/13; заявл. 29.11.1995; опубл. 27.05.1998, Бюл. № 6.

5. Розуменко В. Д., Усатов С. А. Характеристика перифокальных реакций в патогенезе клинических проявлений опухолей головного мозга // Украин.нейрохірург. журн. — 2001. — Т. 4. — С. 92 — 98.

6. Farooqui A. A., Haun S. E., Horrocks L. A. Ischemia and hypoxia // Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects / eds. by G. J. Siegel [et al.]. — 5<sup>th</sup> ed. — N. Y.: Raven press, 1994. — Chapt. 42. — P. 867 — 884.

7. Haydon P. G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // Physiol. Rev. — 2006. — Vol. 86. — P.1009 — 1031.

8. Hertz L., Zielke H. R. Astrocytic control of glutamatergic activity: astrocytes as stars of the show // Trends Neurosci. — 2004. — Vol.27. — № 12. — P. 735 — 743.

9. Holmes G. L., Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 3. — № 49. — P. 320 — 325.

10. Jefferys J. Basic mechanisms of focal epilepsies // Experimental physiology. — 1990. — № 75. — P.127 — 162.

11. Matsumoto H., Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations // C. Exp. Neurol. — 1964. — № 9. — P. 286 — 304.

12. Olney J. W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity // J. Neural. Transm. — Suppl. — 1994. — Vol. 43. — P. 47 — 51.

13. Pang J. J., Gao F., Barrow A. et al. How do tonic glutamatergic synapses evade receptor desensitization? // J. Physiol. — 2008. — Vol.586. — № 12. — P. 2889 — 2902.

14. Rokhlin A. S., Kostenikov A. N., Korotkov A. D. et al. Linear spatial normalization of the human brain using Scanditronix PC2048-15B // Human Brain Mapping. — 1995. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 75.

15. Savaskan N. E., Heckel A., Hahnen E. Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema // Nat. Med. — 2008. — Vol. 14. — № 6. — P. 629 — 632.

16. Seifert G., Carmignoto G., Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy // Brain Res. Rev. — 2010. — Vol. 63. — P. 212 — 221.

17. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy // Oncotarget. — 2011. — № 2. — P. 823 — 824.

18. Takano T., Lin J. H., Arcuino G. et al. Glutamate release

promotes growth of malignant gliomas // Nat. Med. — 2001. — Vol. 7. — № 9. — P. 1010 — 1015.

19. Talairach J., Tournoux P. Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging. — N.-Y.: Thieme, 1988. — 122 p.

20. Ye Z. C., Sontheimer H. Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate // Cancer Res. — 1999. — Vol. 59. — № 17. — P. 4383 — 4391.

## РЕЗЮМЕ

*В. Н. Очколяс, Г. В. Катаева*

**Метаболизм перитуморозной зоны и альтерация NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в патогенезе глиом полушарий большого мозга**

Обследованы 12 больных глиомами полушарий большого мозга. Использован иммуноферментный метод количественного определения уровня аутоантител к NR2A субъединице NMDA- и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата. Всем больным была выполнена позитронно-эмиссионная томография головного мозга с 2 радиофармпрепаратами: 2-[<sup>18</sup>F]Фтор-2-дезоксид-глюкозой и L-[метил-<sup>11</sup>C]-метионином. Изучены особенности альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата и последовательность изменений метаболизма в перифокальной зоне глиом полушарий большого мозга. Показано преимущественное повышение уровня аутоантител к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных с глиомами, текущими с эпилептическим синдромом.

**Ключевые слова:** глиома, эпилептический синдром, NMDA-рецепторы глутамата, AMPA-рецепторы глутамата, позитронно-эмиссионная томография, перифокальная зона.

## SUMMARY

*V. N. Ochkoilyas, G. V. Kataeva*

**Metabolism peritumorous zone and alteration AMPA- and NMDA-glutamate receptors in the pathogenesis of gliomas of the cerebral hemispheres**

Examined 12 patients with gliomas of the big hemispheres of a brain. Used immunoenzyme method for semiquantitative determination of the level of autoantibodies to NR2A-subunit of NMDA- and GluR1-subunit of AMPA-receptors of glutamate. All patients were performed positron emission tomography of the brain with 2 radiopharmaceuticals: 2-[<sup>18</sup>F] fluoro-2-deoxy-D-glucose and L-[methyl-<sup>11</sup>C]-methionine. Features of alteration of NMDA- and AMPA-receptors of a glutamate and sequence of changes of a metabolism in a perifocal zone in gliomas of the cerebral hemispheres are studied. It is shown pre-emptive increase the level of autoantibodies to GluR1-subunit of AMPA-receptors of glutamate in patients with gliomas, current with epileptic syndrome.

**Key words:** glioma, epileptic syndrome, NMDA-glutamate receptors, AMPA-glutamate receptors, positron emission tomography, perifocal zone.