



© В. Н. Очколяс, М. Б. Волов, 2014 г.
УДК [616.8-006.484:616.85]-089:612.822.3

В. Н. Очколяс, М. Б. Волов

СТЕПЕНЬ АЛЬТЕРАЦИИ NMDA- И AMPA-РЕЦЕПТОРОВ ГЛУТАМАТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЛИОМ ПОЛУШАРИЙ БОЛЬШОГО МОЗГА, ТЕКУЩИХ С ЭПИЛЕПТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

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

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день разработка более эффективных оперативных и консервативных подходов к лечению больных с симптоматической опухолевой эпилепсией взамен имеющихся определяется уровнем наших фундаментальных знаний основных механизмов эпилептогенеза на клеточно-молекулярном уровне. Появившаяся в последние годы новая патогенетическая гипотеза состоит в выделении ведущей роли глутаматного гомеостаза в механизмах развития опухоль-индуцированного эпилептогенеза [1 – 3]. Предпосылками этой гипотезы явились полученные данные изучения патогенеза других этиологических форм эпилепсии, где были зарегистрированы высокие уровни глутамата, что может увеличивать возбудимость нейронов и способствовать ускорению эпилептогенеза, напрямую вызывать эпилептические припадки, а также вызывать гибель нейронов [4 – 6].

Проведенные интраоперационные исследования с использованием микродиализа *in vivo* показали, что при глиомах III – IV степени анаплазии регистрируется значимое увеличение концентрации глутамата в перифокальной зоне по отношению к интактным структурам головного мозга. Это подтверждает важную роль глутамата в патогенезе бластоматозного роста и формировании клинической картины заболевания [7, 8]. В отличие от других нейромедиаторов, ферментативное устранение глутамата из синаптической щели, захват его постсинаптической или пресинаптической терминалью не имеют существенного значения. Инактивация глутамата происходит за счет высокоспецифичного захвата его астроцитами перифокальной зоны [9 – 11].

Реализация эффекта глутаматной эксайтотоксичности происходит в основном через реакцию NMDA- и AMPA-ионотропных глутаматных рецепторов. Активация и последующая альтерация NMDA- и AMPA-глутаматных рецепторов создают электрофизиологическую базу для возникновения пароксизмального деполяризационного сдвига мембранного потенциала (ПДС), являющегося нейро физиологической основой эпилепсии, а также приводят к запуску механизмов некроза и апоптоза нейрона [12, 13].

Имеющийся в настоящее время фармакологический потенциал в лечении эпилепсии позволяет в той или иной степени воздействовать на потенциалзависимые ионные каналы, улучшать тормозные воздействия ГАМК-эргических нейронов. Увеличение уровня глутамата с последующим повреждением NMDA- и AMPA-рецепторов и связанные с этим патогенетические механизмы эпилепсии остаются практически фармакологически не прикрытыми [14 – 16]. В этой связи технологические особенности и уровень радикальности оперативного лечения глиом играют существенную роль в лечебной эффективности остальных этапов комплексного лечения этих опухолей в рамках принятых стандартов лечения [17].

Цель работы – совершенствование результатов лечения больных с симптоматической эпилепсией опухолевой этиологии на основании изучения степени альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в процессе бластоматозного роста и хирургического лечения полушарных глиом, текущих с эпилептическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общую серию наблюдений составили 92 больных глиомами полушарий большого мозга, проходивших обследование и лечение в клинике ИМЧ РАН. Мужчин было 53 (57,6%), женщин – 39 (42,4%). Возраст больных варьировал от 19 до 84 лет. Исследуемую группу составили 58 (63%) больных, в клинической картине заболевания которых регистрировались эпилептические припадки, контрольную – 34 (37%) больных, у которых эпилептических припадков не наблюдалось. Распределение больных по локализации опухоли в контрольной и исследуемой группах приведено в табл. 1.

В общей серии наблюдений у 4 (4,3%) больных была выявлена пилоцитарная астроцитомы, у 22 (23,9%) – фибриллярно-протоплазматическая, у 24 (26,1%) – анапластическая, у 30 (32,6%) – глиобластома, у 3 (3,3%) – олигодендроглиома, у 1 (1,1%) – анапластическая олигодендроглиома, у 8 (8,7%) – олигоастроцитомы. В контрольной группе преобладали больные с глиомами III и IV степеней анаплазии – 28 (82,3%) ($p < 0,05$). В исследуемой группе

Таблица 1

Распределение больных с глиомами полушарий большого мозга в контрольной и исследуемой группах по локализации опухоли

Локализация опухоли	Контрольная группа (n = 34)		Исследуемая группа (n = 58)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лобная доля	12	35,3	28	48,3	40	43,5
Височная доля	7	20,9	12	20,7	19	20,6
Теменная доля	2	5,8	6	10,3	8	8,6
Затылочная доля	1	2,9			1	1,1
Лобная и височная доли	2	5,8	4	6,9	6	6,5
Лобная и теменная доли	2	5,8			2	2,2
Височная и теменная доли	4	11,9	3	5,2	7	7,6
Височная и затылочная доли			2	3,4	2	2,2
Теменная и затылочная доли	2	5,8			2	2,2
Лобная, височная и теменная доли	2	5,8			2	2,2
Мозолистое тело с бифронтальным ростом			3	5,2	3	3,3
Итого	34	100	58	100	92	100

соотношение больных с глиомами I – II и III – IV степеней анаплазии достоверно не различалось: соответственно 31 (53,4 %) и 27 (46,6 %) больных.

В фазе клинической компенсации находились 30 (32,6 %) больных, в фазе клинической субкомпенсации – 38 (41,3 %), в фазе умеренной клинической декомпенсации – 22 (23,9 %), в фазе грубой клинической декомпенсации – 2 (2,2 %) [18]. Достоверных различий по полу, возрасту, уровню компенсации заболевания у пациентов в сравниваемых группах не выявлено.

Больные обследованы в рамках диагностического комплекса, включающего оценку соматического и неврологического статуса (n = 92), КТ (n = 50), МРТ с МР-ангиографией (n = 42), ЭЭГ (n = 92), ПЭТ с 18-FDG и 11C-метионином (n = 32). 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). Нормальный уровень ААТ определен в 75 – 110 % [19, 20]. Определение уровня ААТ производилось до операции и через 14 суток после нее.

В зависимости от степени радикальности оперативного вмешательства больные общей серии наблюдений были разделены на 4 группы (табл. 2): 1-я группа – больные, которым было выполнено

тотальное удаление опухоли (n = 5); 2-я группа – субтотальное удаление (n = 70); 3-я группа – частичное удаление (n = 12); 4-я группа – биопсия опухоли в сочетании с операцией вентрикуло-перитонеального шунтирования (ВПШ) (n = 5).

Для проведения сравнительного анализа динамики уровней ААТ к NR2A и GluR1 в исследуемой группе больных с тотальным и субтотальным удалением опухоли (n = 49) в зависимости от техники и тактики оперативного вмешательства группа была разделена на 2: I – больные (n = 22), у которых, наряду со стандартными методиками, в ходе оперативного вмешательства

была использована криохирургическая технология в виде криофиксации, криорезекции, а также криодеструкции для обработки ложа опухоли и перитуморозной зоны в виде множественных деструкций зон глиоза и подозрительных на остатки опухоли участков мозга (рис. 1 – 4) [21, 22]; II – больные (n = 27), у которых в ходе оперативного вмешательства были использованы стандартные тактико-технические приемы.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладной программы «Statistica 10.0». Перед проведением статистического анализа выборки проведена проверка полученных данных на нормальность распределения по критерию Колмогорова – Смирнова. Исследуемые показатели имели нормальное распределение. Вычисляли выборочное среднее (M), среднеквадратичное отклонение (σ), стандартную ошибку среднего (m). Для установления достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05. В тексте работы показатели приведены в их среднем значении со стандартной ошибкой среднего (M ± m).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен сравнительный анализ уровней ААТ к NR2A и GluR1 у больных контрольной и исследуемой групп (табл. 3). В исследуемой группе больных (n = 58) выявлено повышение обоих показателей выше верхней границы нормы на 31,9 и 51,4 % соответственно. При этом повышение уровня ААТ к GluR1 было большим. У больных с супратенториальными глиомами II степени анаплазии контрольной группы

Таблица 2

Характер и степень радикальности оперативного лечения у больных с супратенториальными глиомами (n=92)

Вариант хирургического вмешательства	Контрольная группа (n = 34)		Исследуемая группа (n = 58)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тотальное удаление			5	8,7	5	5,4
Субтотальное удаление	26	76,5	44	75,9	70	76,1
Частичное удаление	6	17,7	6	10,3	12	13,0
Биопсия + ВПШ	2	5,8	3	5,1	5	5,5
Всего	34	100	58	100	92	100

($n = 5$) средний уровень ААТ к NR2A превышал верхнюю границу нормы на 30,9 %. Средний уровень ААТ к GluR1 в этой группе не выходил за пределы диапазона нормальных значений. У больных с супратенториальными глиомами III – IV степени анаплазии контрольной группы ($n = 29$) средний уровень ААТ к NR2A превышал верхнюю границу нормы на 80,31 %, а также превышал аналогичный уровень в исследуемой группе больных и группе больных с глиомами II степени анаплазии контрольной группы ($p < 0,05$). Средний уровень ААТ к GluR1 в этой группе превышал верхнюю границу нормы на 48,5 % и достоверно не отличался от уровня ААТ к NR2A в контрольной группе.

Проведен анализ динамики уровней ААТ к NR2A у больных в зависимости от степени радикальности оперативного вмешательства (табл. 4). Во всех группах сравнения уровень ААТ к NR2A до операции превышал нормальные значения ($p < 0,05$), но

при этом не различался ($p > 0,05$). Через 14 суток после оперативного лечения максимальное снижение уровня ААТ к NR2A регистрировалось в 1-й группе ($p < 0,05$). При межгрупповом сравнительном анализе выявлена разница уровней ААТ к NR2A, при этом уровень ААТ к NR2A был ниже в группе больных с тотальным ($n = 5$) удалением по отношению к группам с субтотальным ($n = 70$) и частичным ($n = 12$) удалением опухоли ($p < 0,05$). В 4-й группе больных ($n = 5$) уровень ААТ к NR2A также был выше, чем в 1-й группе, при этом разница была статистически незначима ($p > 0,05$).

Проведен анализ динамики уровней ААТ к GluR1 у больных в зависимости от степени радикальности оперативного вмешательства (табл. 5). Во всех группах сравнения уровень ААТ к GluR1 до операции превышал нормальные значения ($p < 0,05$), но при этом не различался ($p > 0,05$). Через 14 суток после оперативного лечения в 1-й, 2-й и 3-й груп-

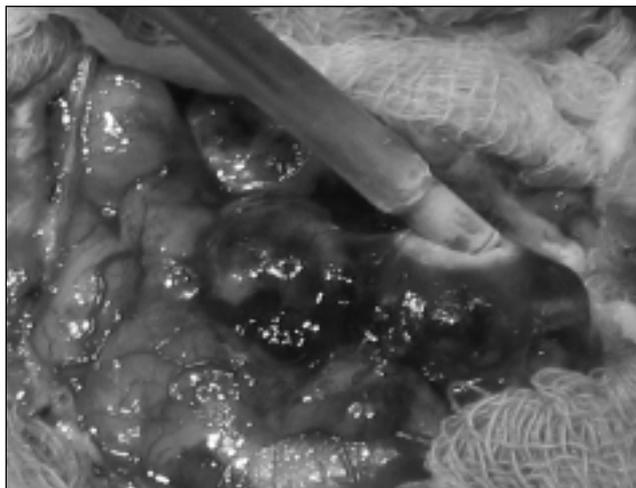


Рис. 1. Криофиксация глиомы



Рис. 2. Криорезекция

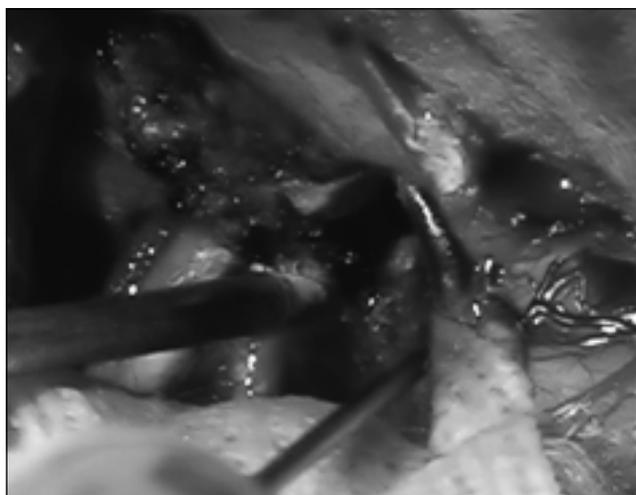


Рис. 3. Криодеструкция неудаленного фрагмента глиомы

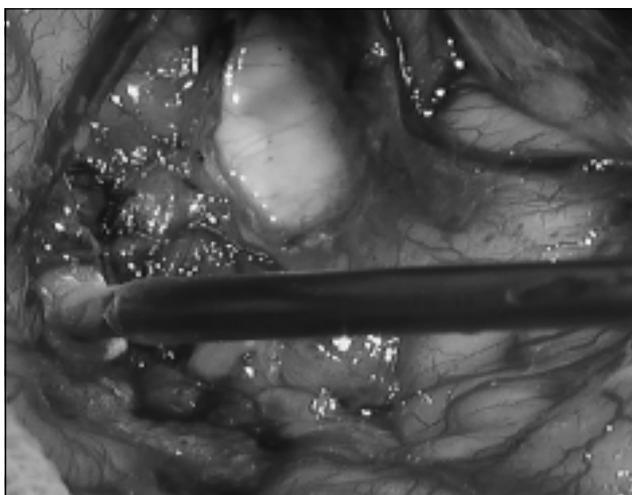


Рис. 4. Криодеструкция матрикса удаленной опухоли и перитуморозной зоны

Таблица 3

Сравнительная оценка уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA-и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных с супратенториальными глиомами II и III-IV степеней анаплазии в контрольной и исследуемой группах (n=92)

Группа сравнения	Уровень ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата (%)			Уровень ААТ к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата (%)		
	М	s	m	М	S	m
Больные с супратенториальными глиомами исследуемой группы (n = 58) ¹	145,07	12,64	1,66	166,52	14,21	1,87
Больные с супратенториальными глиомами II степени анаплазии контрольной группы (n = 5) ²	144,00	4,47	2,00	100,60**	6,65	2,98
Больные с супратенториальными глиомами III и IV степени анаплазии контрольной группы (n = 29) ³	198,34*	19,84	3,68	163,38	10,84	2,01

Примечание: ¹⁻³ – условные обозначения групп сравнения (здесь и далее); * – достоверно по сравнению с 1, 2 (p<0,05); ** – достоверно по сравнению с 1,3 (p<0,05).

пах регистрировалось статистически значимое снижение уровня ААТ к GluR1, при этом он оставался выше нормальных значений (p<0,05). При межгрупповом сравнительном анализе достоверной разницы уровней ААТ к GluR-субъединице AMPA-рецепторов глутамата не выявлено (p>0,05). В 4-й группе больных также регистрировалась динамика снижения уровня ААТ к GluR1, однако она была статистически незначима (p>0,05).

Раздельный статистический сравнительный анализ уровней ААТ к NR2A и GluR1 в зависимости от степени радикальности оперативного вмешательства в контрольной и исследуемой группах больных показал динамику, аналогичную таковой в общей серии наблюдений.

Проведен анализ динамики уровня ААТ к NR2A в сравниваемых группах в зависимости от использования в процессе проведения операций криохирургических технологий (табл. 6). Уровень ААТ к NR2A до операции I и II группе превышал нормальные значения (p<0,05), при этом достоверных различий между этими показателями в группах зарегистрировано не было (p>0,05). Через 2 недели после операции регистрировалось снижение уровня ААТ к NR2A по отношению к исходному в обеих группах на 14 % (p<0,05) без значимых межгрупповых различий.

Проведен анализ динамики уровня ААТ к GluR1 в сравниваемых группах в зависимости от использования в процессе проведения операций криохирургических технологий (табл. 7). Уровень ААТ к GluR1 до операции в группах превышал нормальные значения (p<0,05), при этом уровень ААТ в 1-й группе был выше (p<0,05). Через 2 недели после операции регистрировалось снижение уровня ААТ к GluR1 по отношению к исходному в обеих группах (p<0,05). При этом снижение уровня ААТ к GluR1 в группе больных, оперативные вмешательства которым проводилось с использованием криохирургических технологий, было большим – соответственно 11,5 и 4,1 % (p<0,05).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные в последние годы высокотехнологичные патоморфологические исследования опухолей головного мозга показали, что глиальные опухоли, по мере увеличения их степени анаплазии, начинают самостоятельно вырабатывать глутамат, обуславливая эффект эксайтотоксичности в анатомических пределах перитуморозной зоны [1, 23].

У больных глиомами полушарий большого мозга, текущими с эпилептическими припадками, преобладала альтерация AMPA-рецепторов глутамата. Уровень ААТ к GluR1 в исследуемой группе составил 166,52±1,87 % и был максимальным в группах сравнения (p<0,05). У больных с супратенториальными глиомами III – IV степени анаплазии контрольной группы (n = 29) преобладала альтерация NMDA-рецепторов глутамата (p<0,05). Уровень ААТ к GluR1 в этой группе составил 163,38±2,01 % и достоверно не различался с аналогичным уровнем в исследуемой группе (p>0,05). При высоком уровне ААТ к GluR1 эпилептических припадков у больных этой группы зарегистрировано не было. Значительное повышение уровня ААТ к NR2A и GluR1 отражает запуск механизмов некроза клеточных структур перифокальной зоны вследствие усиления эффекта эксайтотоксичности, который по темпу развития опережает потенциальную ирритацию мозговых структур с клиническими проявлениями в виде эпилептических припадков.

Таблица 4

Сравнительная динамика уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата у больных общей серии наблюдений в зависимости от степени радикальности оперативного лечения (n=92)

Вариант хирургического вмешательства	Уровень ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата перед операцией			Уровень ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата через 14 суток после операции			P
	М	σ	m	М	σ	m	
Тотальное удаление (n = 5) ¹	151,40	15,17	6,786	115,60	12,28	5,492	< 0,05
Субтотальное удаление (n = 70) ²	160,25	29,01	3,468	134,40*	20,29	2,424	< 0,05
Частичное удаление (n = 12) ³	175,08	29,03	8,379	141,25*	16,73	4,829	< 0,05
Биопсия + ВПШ (n = 5)4	162,00	37,56	16,798	136,20	24,55	10,979	< 0,05

* – достоверно по сравнению с 1 (p<0,05).

При сравнительном анализе средних уровней ААТ к NR2A через 2 недели после операции в группах больных с тотальным,

субтотальным и частичным удалением опухоли статистически значимая разница уровней ААТ регистрировалась только между 1-й группой и последующими. Эксайтотоксические уровни опухолевого глутамата при сохранении части неудаленной опухоли при выполнении оперативного вмешательства с уровнем радикальности ниже тотального удаления значительно не снижаются, и мощность патогенетического механизма альтерации ионотропных глутаматных рецепторов остается практически неизменной. Это дает основание полагать, что грань эффективности хирургического лечения лежит между тотальным удалением опухоли и последующими уровнями радикальности хирургического вмешательства.

При межгрупповом сравнительном анализе средних уровней ААТ к GluR1 значимой разницы этих показателей выявлено не было, при этом в каждой группе регистрировалось достоверное снижение уровня ААТ к GluR1 к концу 2-й недели после операции. В условиях снижения уровня глутаматной экссайтотоксичности за счет уменьшения объема опухоли вследствие проведенной операции восстановление структуры и функции АМРА-рецепторов глутамата развивается медленно. Это требует последующего продолжения антиэпилептической терапии для блокады тех патогенетических механизмов, которые являются фармакологически чувствительными к существующим антиэпилептическим препаратам. Уменьшение вклада этих механизмов в формирование ПДС мембранного потенциала создает условия для уменьшения вероятности его возникновения и облегчения клинического течения заболевания в виде уменьшения выраженности эпилептического синдрома.

В группе больных, оперативные вмешательства которым проводилось с использованием криохирургии, включающей криодеструкцию перитуморозной зоны, регистрировался больший темп снижения уровня ААТ к GluR1 ($p < 0,05$). Использование криохирургической техники в процессе операции повышает степень радикальности [21] и способствует удалению функционально несостоятельных астроцитов перифокальной зоны, создавая структурно-функциональную возможность неизменным астроцитам утилизировать опухолевый глутамат.

Таблица 5

Сравнительная динамика уровней ААТ к GluR1-субъединице АМРА-рецепторов глутамата у больных общей серии наблюдений в зависимости от степени радикальности оперативного лечения (n=92)

Вариант хирургического вмешательства	Уровень ААТ к GluR1-субъединице АМРА-рецепторов глутамата перед операцией			Уровень ААТ к GluR1-субъединице АМРА-рецепторов глутамата через 14 суток после операции			P
	М	σ	m	М	σ	М	
Тотальное удаление (n=5) ¹	166,20	11,14	4,984	145,60	8,44	3,776	<0,05
Субтотальное удаление (n=70) ²	161,10	21,81	2,607	148,51	21,09	2,521	<0,05
Частичное удаление (n=12) ³	162,75	10,67	3,080	146,33	13,73	3,962	<0,05
Биопсия + ВПШ (n=5) ⁴	167,60	6,88	3,076	147,60	14,36	6,423	>0,05

Таблица 6

Динамика уровней ААТ к NR2A-субъединице NMDA-рецепторов глутамата у больных в зависимости от тактики и техники оперативного вмешательства

Период контроля	Оперативные вмешательства с использованием стандартных тактико-технических приемов (n=27)			Оперативные вмешательства с использованием криохирургических технологий (n=22)			P
	М	σ	m	М	σ	М	
До операции	143,96	10,66	2,05	145,77	14,90	3,18	> 0,05
Через 2 недели после операции	123,59	11,09	2,13	125,18	8,80	1,88	> 0,05

В процессе бластоматозного роста биологической мощности астроцитов перифокальной зоны не хватает для поглощения все возрастающих концентраций опухолевого глутамата, они теряют реактивность и способность утилизировать глутамат в рамках физиологического глутамат-глутаминового цикла [24]. Компенсаторно возникающий перифокальный глиоз является несовершенной защитно-приспособительной реакцией [25, 26]. Увеличение объема астроцитарной глии в перитуморозной зоне в короткий промежуток времени не формирует адекватных функциональных механизмов астроцитов, которые могли бы в полной мере уменьшить избыточное выделение опухолевого глутамата.

Условием эффективного хирургического лечения глиом полушарий большого мозга должно быть стремление к тотальному их удалению. При этом использование криохирургической техники в процессе операции позволяет не только повысить уровень радикальности, но и создать условия для эффективной утилизации глутамата функционально состоятельными астроцитами перифокальной зоны. Именно эта позиция позволяет рассчитывать на нивелирование сегментов патогенеза, ведущих к альтерации NMDA- и АМРА-глутаматных рецепторов, с одной стороны, и полноценное структурно-

Таблица 7

Динамика уровней ААТ к GluR1-субъединице АМРА-рецепторов глутамата у больных в зависимости от тактики и техники оперативного вмешательства

Период контроля	Оперативные вмешательства с использованием стандартных тактико-технических приемов (n=27)			Оперативные вмешательства с использованием криохирургических технологий (n=22)			P
	М	σ	m	М	σ	m	
До операции	171,26	13,21	2,54	159,86	14,64	3,12	< 0,05
Через 2 недели после операции	164,22	12,08	2,32	141,50	8,81	1,88	< 0,05

функциональное восстановление NMDA- и AMPA-рецепторных полей по механизму экзоцитоза и латерального смещения, с другой [27, 28]. При реализации этих механизмов на клеточно-молекулярном уровне создаются условия для регресса клинических проявлений эпилептического синдрома, а также большей эффективности антиэпилептической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волов М. Б. Применение криохирургического метода при открытых оперативных вмешательствах у больных опухолями головного мозга: дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2001. — 201 с.
2. Дамбинова С. А. Нейрорецепторы глутамата. — Л.: Наука, 1989. — 279 с.
3. Коновалов А. Н., Потапов А. А., Лошаков В. А. и др. Стандарты, опции и рекомендации в лечении опухолей ЦНС (2009 г.) // Ассоциация нейрохирургов России. — 34 с. URL: <http://nsicu.ru/uploads/attachment/file/97/Recommendations-Brain-Tumors.pdf>. (дата обращения: 11.03.2014).
4. Лихтерман Л. Б. Клиническая диагностика опухолей больших полушарий головного мозга. — М.: Медицина, 1976. — С. 187.
5. Очколяс В. Н., Можаяев С. В., Волов М. Б. Криохирургия как метод улучшения результатов хирургического лечения опухолей головного мозга // Поленовские чтения: Материалы IX Всерос. науч.-практ. конф. / под ред. проф. В. П. Берснева, д-ра мед. наук И. В. Яковенко; РНХИ им. Поленова. — СПб.: Человек и его здоровье, 2010. — С. 274.
6. Пат. 2146826 Российская Федерация, МПК⁷G01N33/68C07K2/00, C07K14/705, C07K16/28, C07K17/00, G01N33/535, G01N33/53, A61K39/00. Диагностический набор реагентов «СIS-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.
7. Пат. 2112243 Российская Федерация, МПК⁶G01N33/53, 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.
8. Семьянов А. В. Особенности гамкергической передачи и ее модуляция гетерорецепторами в поле СА1 гиппокампа: дис. ... д-ра биол. наук. — Лондон-Пушино, 2002. — 250 с.
9. Brodie M. J., Sills G. L. Combining antiepileptic drugs — rational polytherapy? // *Seizure*. — 2011. — Vol. 20. — № 5. — P. 369 — 375.
10. Brodie M. J., Covanis A., Gil-Nagel A. et al. Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? // *Epilepsy Behav.* — 2011. — Vol. 21. — № 4. — P. 331 — 341.
11. Buckingham S. C., Robel S. Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment // *Neurochem. Int.* — 2013. — Vol. 63. — № 7. — P. 696 — 701.
12. Chung W. J., Lyons S. A., Nelson G. M. et al. Inhibition of cystine uptake disrupts the growth of primary brain tumors // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25. — № 31. — P. 7101 — 7110.
13. During M. J., Spencer D. D. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain // *Lancet*. — 1993. — Vol. 341. — № 8861. — P. 1607 — 1610.
14. Haydon P. G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // *Physiol. Rev.* — 2006. — Vol. 86. — P. 1009 — 1031.
15. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342. — P. 314 — 319.
16. Lo M., Wang Y. Z., Gout P. W. The x(c)-cystine/glutamate antiporter: a potential target for therapy of cancer and other diseases // *J. Cell Physiol.* — 2008. — Vol. 215. — № 3. — P. 593 — 602.
17. Marcus H. J., Carpenter K. L., Price S. J. et al. In vivo assessment of high-grade glioma biochemistry using microdialysis: a study of energy-related molecules, growth factors and cytokines // *J. Neurooncol.* — 2010. — Vol. 97. — № 1. — P. 11 — 23.
18. Matsumoto H., Ajmone-Marsan C. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations // *C. Exp Neurol.* — 1964. — № 9. — P. 286 — 304.
19. Olney J. W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity // *J. Neural. Transm.* — 1994. — Vol. 43. — Suppl. — P. 47 — 51.
20. Pang J. J., Gao F., Barrow A. How do tonic glutamatergic synapses evade receptor desensitization? // *J. Physiol.* — 2008. — Vol. 586. — № 12. — P. 2889 — 2902.
21. Savaskan N. E., Heckel A., Hahnen E. et al. Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema // *Nat. Med.* — 2008. — Vol. 14. — № 6. — P. 629 — 632.
22. Seifert G., Carmignoto G., Steinhauser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy // *Brain Res. Rev.* — 2010. — Vol. 63. — P. 212 — 221.
23. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy // *Oncotarget*. — 2011. — № 2. — P. 823 — 824.
24. 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.
25. Tian G. F., Azmi H., Takano T. et al. An astrocytic basis of epilepsy // *Nat. Med.* — 2005. — Vol. 11. — № 9. — P. 973 — 981.
26. Ye Z. C., Sontheimer H. Glioma cells release excitotoxic concentrations of glutamate // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — № 17. — P. 4383 — 4391.
27. Yuen T. I., Morokoff A. P., Bjorksten A. et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas // *Neurology*. — 2012. — Vol. 79. — № 9. — P. 883 — 889.
28. Yuen T. I., Morokoff A. P., Bjorksten A. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas // *Neurology*. — 2012. — Vol. 79. — № 9. — P. 883 — 889.

РЕЗЮМЕ

В. Н. Очколяс, М. Б. Волов

Степень альтерации NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в патогенезе заболевания и технологические особенности хирургического лечения глиом полушарий большого мозга, текущих с эпилептическим синдромом

Разработка эффективных подходов к лечению больных с симптоматической опухолевой эпилепсией определяется уровнем наших фундаментальных знаний основных механизмов эпилептогенеза на клеточно-молекулярном уровне. Обследованы 92 больных с глиомами полушарий большого мозга. Использован ретроспективный иммуноферментный метод полуколичественного определения уровня аутоантител к NR2A-субъединице NMDA- и GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата. Изучена реакция NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в зависимости от наличия эпилептического синдрома в клинической картине заболевания и степени радикальности хирургического вмешательства. Показано преимущественное повышение уровня аутоантител к GluR1-субъединице AMPA-рецепторов глутамата у больных глиомами, текущими

с эпилептическим синдромом. Установлено, что уровень аутоантител к ионотропным глутаматным рецепторам значительно снижается только при тотальном удалении опухоли.

Ключевые слова: глиома, эпилептический синдром, NMDA-рецепторы глутамата, AMPA-рецепторы глутамата, хирургическое лечение.

SUMMARY

V. N. Ochkolyas, M. B. Volov

Alteration degree of NMDA and AMPA receptors of glutamate in the pathogenesis of the disease and technological peculiarities of surgical treatment of the hemispheric glioma with the epileptic syndrome

The development of effective approaches to the treatment of patients with symptomatic tumor epilepsy was determined by the

level of our fundamental knowledge of the basic mechanisms of epileptogenesis on cellular and molecular level. 92 patients with gliomas of the cerebral hemispheres were examined. Immunoenzyme method of semiquantitative determination of the level of autoantibodies to NR2A subunit of NMDA and GluR1 subunit of AMPA receptors of glutamate was used. The reaction of NMDA and AMPA glutamate receptors depending on the availability of an epileptic syndrome in the clinical picture of the disease and the extent of radical surgery has been studied. Pre-emptive increase of the level of autoantibodies to GluR1 subunit of AMPA receptors of glutamate in patients with hemispheric gliomas with epileptic syndrome was demonstrated. It was found only the total removal of the tumor reduced significantly the level of autoantibodies to ionotropic glutamate receptors.

Key words: glioma, epileptic syndrome, NMDA glutamate receptors, AMPA glutamate receptors, surgical treatment.

© А. А. Краснов, 2014 г.
УДК [616.89:612.6]-036

А. А. Краснов

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Кафедра психиатрии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

ВВЕДЕНИЕ

Выявление ранних предвестников психических расстройств, расширение диагностических границ психических нарушений за счет учета более тонких доманифестных изменений в психике относятся к числу наиболее сложных и перспективных задач современной психиатрии. Поиск новых фактов в данном направлении способствовал бы не только раннему выделению групп риска, но и развитию принципов коррекции психических расстройств в доманифестном периоде, решению «принципиального вопроса о том, когда началось заболевание, можно ли считать его проявления заострением, декомпенсацией преморбидных личностных черт или качественно новыми болезненными расстройствами» [1]. В современной литературе приведены данные немногочисленных исследований, проводимых в этом направлении. Часть из них относится к изучению способов выявления групп риска психических расстройств [3], часть рассматривает возможности раннего прогноза психических нарушений [2, 6]. Однако результаты исследований, которые позволяют построить индивидуальный прогноз риска развития психических расстройств, единичны.

Целью исследования явилось выявление объективных предвестников психических расстройств в когнитивной и личностной сферах, а также построение математической модели прогноза развития психических расстройств в доболезненный период.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты многолетнего (1986 – 2012 гг.) динамического наблюдения состояния психического здоровья учащихся военных учебных заведений. Объектом исследования явились 897 учащихся военных учебных заведений различной категории, в том числе: 1-я группа – госпитализированные в психиатрический стационар с психическими расстройствами в различные периоды службы ($n = 278$): с невротическими расстройствами (рубрика F4 по МКБ-10; $n = 161$), с эндогенными психическими расстройствами (рубрика F4 по МКБ-10; $n = 117$); 2-я группа (контрольная) – здоровые на протяжении службы военнослужащие ($n = 306$). Результаты обследования и лечения сопоставили с архивными данными профессионального психологического отбора этих же военнослужащих при поступлении в военные вузы. Данные психологического отбора включали результаты оценки общего уровня развития психических познавательных процессов батареей тестов КР – 3 – 85 [4], а также оценки структуры личности квантифицированным методом СМИЛ, представляющим собой модифицированный вариант Миннесотского многофакторного личностного опросника ММРП [4]. Для 1-й группы архивные данные результатов психологического отбора концептуально рассматривались как углубленное медико-психологическое обследование в доболезненный период. Временной интервал от момента проведения обследования до манифестации НР составил от 6 месяцев до 6 лет, в среднем – $2,3 \pm 0,4$ года.