Петр Поспелов атындағы Қарағанды Медицина университеті

философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін
диссертациялық жұмыс:

АННОТАЦИЯСЫ

Тақырыбы: ***Фармакорезистентті эпилепсиямен ауыратын науқастарда басқарылатын нейромодуляцияның биомаркерлер деңгейіне әсері***

Мамандық: 8D10100 - «Медицина»
Орындаушы: Абзалова Вероника Фаритовна

Отандық ғылыми кеңесші
Медицина ғылымдарының докторы
Тулеубаев Берик Еркебуланович
Петр Поспелов атындағы Қарағанды
Медицина университеті
травматология және нейрохирургия
кафедрасының меңгерушісі

Шетелдік ғылыми кеңесші
Александр Борисович Дмитриев,
медицина ғылымдарының кандидаты,
дәрігер-нейрохирург
Жаңа медициналық технологиялар орталығы,
Новосибирск. Ресей

Қазақстан Республикасы
Қарағанды 2026 жыл

Кіріспе.

Мәселенің өзектілігі. Эпилепсия – орталық жүйке жүйесінің ең кең таралған, гетерогенді және әлеуметтік дезадаптацияға ұшырататын созылмалы ауруларының бірі болып табылады; ДДҰ бағалауы бойынша әлемде шамамен 50 миллион адам осы дертке шалдыққан [1]. Бұл ауру елеулі экономикалық жүктememен, жоғары коморбидтілікпен және мезгілсіз өлімнің жоғары қаупімен сипатталады. Фармакотерапияның үздіксіз дамуына қарамастан, пациенттердің шамамен 30%-ы фармакорезистентті эпилепсиямен (ФРЭ) ауыратын адамдар когортасын құрайды. Емге бағынбайтын ауыр құрысуларды және эпилепсия кезіндегі кенеттен болатын өлімнің (SUDEP) тұрақты қаупін бастан кешіретін нақ осы науқастар тобы ең күрделі клиникалық міндет болып қала береді [2,3]. ФРЭ-мен ауыратын пациенттердің ең осал тобы балалар популяциясы болып табылатындығы жағдайды одан сайын күрделендіре түседі. Созылмалы пароксизмальды белсенділік дамып келе жатқан миға жойқын әсер етіп, нейроонтогенез үдерістерін бұзады, бұл заңды түрде психомоторлық дамудың тежелуіне, тұрақты когнитивтік тапшылыққа және баланың өзінің де, оның отбасының да терең әлеуметтік дезадаптациясына әкеледі [4].

Хирургияның шектеулері және балалардағы VNS басымдығы. Тарихи тұрғыдан ФРЭ-ні емдеудің негізгі радикалды әдісі резекциялық хирургия болды, алайда оны қолдану ошақтардың бас миының элоквентті аймақтарында орналасуымен немесе зақымданудың мультифокальділігімен, сондай-ақ эпилептогендік желінің күрделілігімен шектеледі [5,6]. Бұған тиімді балама ретінде басқарылатын нейромодуляция әдістері қарастырылады. Айта кету керек, тереңдетілген диагностика үшін (стерео-ЭЭГ) және емдік нейромодуляция үшін (мидың терең стимуляциясы, DBS) жоғары технологиялық инвазивті әдістер бүгінде ересек пациенттерде отандық клиникалық практикаға (соның ішінде біздің орталықтың базасында) сәтті енгізіліп жатқанымен, оларды балалар популяциясында қолдану әлі күнге дейін елеулі анатомиялық, жас ерекшелігіне байланысты және әдіснамалық кедергілерге тап болуда. Соның салдарынан, қазіргі уақытта ең осал педиатриялық когорта үшін хирургиялық емдеудің базалық және қолжетімді жалғыз опциясы кезбе жүйкені стимуляциялау (VNS) болып қала береді [7,8].

VNS-тің кешеуілдеген әсерінің патофизиологиясы және нейроқабыну. Назарды VNS-терапияға аудару клиницистердің алдына іргелі мәселе қояды: оның терапиялық жауабы жоғары вариабельділікке ие және кешеуілдеген (кумулятивтік) сипатта болады. Әсердің ұзақ уақыт жинақталу себептерін түсіну патофизиологиялық парадигманы өзгертуді талап етеді. Заманауи зерттеулер фармакорезистенттіліктің патогенезі сонымен қатар созылмалы стерильді нейроқабынуға және гематоэнцефалдық бөгеттің (ГЭБ) тұтастығының бұзылуына байланысты екенін дәлелдейді. Осы тұрғыда VNS-тің кешеуілдеген клиникалық жауабы стимуляцияның тек электрофизиологиялық десинхронизатор ретінде ғана емес, сонымен бірге холинергиялық қабынуға қарсы жолды белсендіру арқылы жүйелі иммунологиялық түзету механизмі ретінде әрекет ететіндігімен түсіндіріледі [9,10,11,12,13,14].

Ғылыми мәселенің қойылуы. VNS-тің кешеуілдеген әсері аясында терапияны бағалаудың дәстүрлі критерийлері объективті шектеулерге тап болады. Ата-аналардың ұстамалар күнделігін жүргізуіне негізделген клиникалық мониторинг сөзсіз субъективтіліктің жоғары үлесімен, тіркеудің үзік-үзіктігімен және атипті ұстамаларды өткізіп алу қаупімен байланысты. Аспаптық әдістердің де өз шектеулері бар. Құрылымдық нейровизуализация (МРТ) нейромодуляцияға жауап беру динамикасын бағалау үшін ақпараттық емес, өйткені VNS әсері ми тіндерінде макроскопиялық морфологиялық өзгерістер тудырмайды. Сонымен бірге, күнделікті скальптық ЭЭГ негізгі әдіс болып қала бергенімен, әрдайым пациенттің шынайы жағдайымен сәйкес келе бермейді. Клиникалық тәжірибе жиі диссоциацияларды көрсетеді: ұстамалардың клиникалық сиреуі ЭЭГ-де эпилептиформалық белсенділіктің бірден жойылуымен қатар жүрмеуі мүмкін, және керісінше. Осылайша, күнделікті клиникалық-аспаптық әдістер аурудың шынайы көрінісін объективті бағалау үшін де, жүргізіліп жатқан терапияға ми тінінің биологиялық жауабының динамикасын жан-жақты мониторингілеу үшін де белгілі бір әдіснамалық шектеулерге ие.

Ұсынылатын шешімнің негіздемесі. Осыған байланысты аз инвазивті, жылдам, сенімді және қолжетімді объективті мониторинг құралы бола алатын молекулалық биомаркерлерді интеграциялаудың аса маңызды қажеттілігі туындайды. Жасушалық зақымданудың нейроспецификалық маркерлерінің (UCH-L1, NSE) және жоғарылауы мен жүйелік қан ағысына өтуі гематоэнцефалдық бөгеттің функционалдық тұтастығының бұзылуымен байланысты болатын нейроқабынудың негізгі индукторының (HMGB1) динамикасын бағалау инновациялық трансляциялық шешім ұсынады [15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25]. Бұл маркерлердің мониторингі VNS-тің қабынуға қарсы қасиеттері туралы іргелі түсінікті кеңейтіп қана қоймай, сонымен бірге кумулятивтік биологиялық жауапты бағалаудың объективті критерийін ұсынады. Бұл ЭЭГ-де айқын жақсарулар пайда болғанға дейін терапиялық жауапты бағалауға, сондай-ақ әрбір пациентте стимуляция параметрлерін одан әрі дербестендіруге алғышарттар жасайды.

Зерттеу мақсаты:

Консервативті емдеу тобымен салыстырғанда VNS-терапия аясында фармакорезистентті эпилепсиямен ауыратын бала жасындағы пациенттерде нейроқабыну мен нейродегенерацияның шеткері биомаркерлерінің (NSE, UCH-L1, HMGB1) патогенетикалық маңыздылығын және бойлық (лонгитюдтік) динамикасын бағалау.

Зерттеу міндеттері:

1. Бас миының құрылымдық өзгерістерінің сипатын (МРТ деректері бойынша) және биоэлектрлік белсенділік бұзылыстарын (ЭЭГ деректері бойынша) талдау негізінде зерттелетін когортадағы балаларда радикалды хирургияның орынсыздығының клиникалық критерийлерін анықтау және отандық педиатриялық практикадағы интракраниальді араласулардың (SEEG,

ANT-DBS) шектеулерін ескере отырып, VNS-терапияның клиникалық-электрофизиологиялық тиімділігін бағалау.

2. Негізгі топта (VNS жүйесін имплантациялағанға дейін) және салыстыру тобында (бастапқы эпилепсияға қарсы терапияны жалғастырушы) ФРЭ-мен ауыратын бала жасындағы пациенттердің қан плазмасындағы нейроқабыну мен нейродегенерацияның спецификалық биомаркерлерінің (HMGB1, NSE, UCH-L1) бастапқы (базалық — зерттеуге енгізу кезіндегі) деңгейлерін анықтау.

3. Ұқсас уақыт аралықтарында тек консервативті терапияны жалғастырған салыстыру тобының көрсеткіштерімен салыстыра отырып, VNS жүйесін имплантациялағаннан кейінгі 12 айлық кезең ішінде (бақылау нүктелерінде: 3, 6 және 12 ай) аталған биомаркерлер концентрацияларының лонгитюдтік динамикасын зерделеу.

4. Жүйелі нейроиммуномодуляцияның рөлін патогенетикалық тұрғыдан негіздеу үшін биомаркерлер деңгейінің өзгеруі мен VNS-терапияның клиникалық тиімділігі (құрысу ұстамаларының жиілігінің редукция дәрежесі) арасындағы корреляциялық байланыстың бар-жоғын, бағытын және күшін бағалау.

Ғылыми жаңалығы.

Алғаш рет проспективті бақыланатын клиникалық зерттеу аясында кезбе жүйкені стимуляциялау (VNS) аясында фармакорезистентті эпилепсиясы бар балалардағы нейроқабыну мен нейродегенерация деңгейін көрсететін биомаркерлердің арнайы панеліне лонгитюдтік (12 айлық) бағалау жүргізілді.

Алғаш рет VNS-терапияның жинақталатын клиникалық әсері объективті түрде өлшенетін жүйелі иммуномодуляциямен байланысты екенін көрсететін кешенді корреляциялық талдау жүргізілді: бұл UCH-L1 ерте төмендеуінен және DAMP-сигнализациясының кешеуілдеп тежелуінен (HMGB1 деңгейінің редукциясынан) көрініс табады.

Фармакорезистентті эпилепсиясы бар балаларда кезбе жүйкені стимуляциялаудың (VNS) тиімділігіне зертханалық мониторинг жүргізу және биологиялық жауапты бағалау тәсілі әзірленіп, клиникалық практикаға енгізілді (Қазақстан Республикасының авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы куәлік № 78900), бұл терапиялық жауаптың басталуын молекулалық деңгейде объективтендіруге мүмкіндік береді (П қосымшасы).

Практикалық маңыздылығы.

1. Терапияға жасырын биологиялық жауапты верификациялау. Клиникалық жақсару мен HMGB1 және UCH-L1 концентрациясының төмендеуі арасындағы дәлелденген тікелей корреляция бұл ақуыздарды VNS-терапия тиімділігінің қосымша объективті зертханалық индикаторлары ретінде пайдалануға мүмкіндік береді, бұл VNS-тің құрысуға қарсы әсері, соның ішінде созылмалы нейроқабынуды басу және бөгеттік функцияларды қалпына келтіру

есебінен жүзеге асатынын дәлелдейді.

2. Ауруды модификациялаушы әсерді объективтендіру. Қазақстан Республикасында VNS-терапия кіші жастағы (<18 жас) пациенттерді хирургиялық емдеудің негізгі қолжетімді нейромодуляциялық әдісі болып табылатын жағдайда, терапияның клиникалық әсерін күту объективті негіздемені талап етеді. Екіұдай клиникалық-электрофизиологиялық көрініс жағдайында (ұстамалар күнделігі ақпараттық болмағанда және ЭЭГ үлгілері тұрақсыз болғанда), әзірленген биомаркерлер бейіні стимуляцияның нейропротекторлық және қабынуға қарсы әсерін сандық түрде верификациялауға мүмкіндік береді. Қабыну маркерлерінің төмендеуін тіркеу клиницистке терапияның өзінің ауруды модификациялаушы әсерін іске асырып жатқаны туралы дәлелді база береді.

3. Предиктивті талдау базасын қалыптастыру. Нейродегенеративті, нейроқабыну ақуыздары динамикасының алғаш рет алынған лонгитюдтік деректері негізінде әрі қарайғы зерттеулер үшін әдіснамалық іргетас қаланды. Бұл клиникалық практикаға пациенттерді ерте стратификациялау (респондер/нон-респондер) және нейростимуляция параметрлерін дербестендіру алгоритмдерін болашақта әзірлеу үшін патогенетикалық тұрғыдан негізделген панельді ұсынады.

4. Әзірленген ғылыми-тәжірибелік ережелер практикалық денсаулық сақтауға және білім беру қызметіне енгізу актілері (П қосымшасы):

— «Көпбейінді облыстық балалар ауруханасы» ШЖҚ КМК клиникалық практикасына енгізу актісі (Қарағанды қ.);

— «Проф. Х.Ж. Мақажанов атындағы көпбейінді аурухана» ШЖҚ КМК клиникалық практикасына енгізу актісі (Қарағанды қ.) — ANT-DBS әдісі;

— «Проф. Х.Ж. Мақажанов атындағы көпбейінді аурухана» ШЖҚ КМК клиникалық практикасына енгізу актісі (Қарағанды қ.) — SEEG әдісі;

— «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ оқу процесіне енгізу актісі.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. Фармакорезистентті эпилепсиясы бар балаларда кезбе жүйкені ұзақ мерзімді стимуляциялау (VNS) нейроиммуномодуляциялық әсерге ие, ол жүйелік қан ағысында нейродегенерация мен ГЭБ өткізгіштігі биомаркерінің (UCH-L1) деңгейінің терапияның 6-шы айына қарай 29,5%-ға, ал 12-ші айына қарай екі есеге (49,7%-ға; $p < 0,001$) статистикалық мәнді төмендеуімен, сондай-ақ бақылау жылының соңына қарай стерильді нейроқабынудың негізгі индукторының (HMGB1 алармині) кешеуілдеп 31,2%-ға ($p < 0,001$) төмендеуімен көрінеді. Консервативті терапия тобында ұқсас динамиканың болмауы VNS-тің гематоэнцефалдық бөгеттің функционалдық толыққандылығын қалпына келтіруге және нейроқабыну каскадын басуға арнайы ауруды модификациялаушы әсерін растайды.

2. HMGB1 және UCH-L1 молекулалық биомаркерлері концентрацияларының төмендеуінің лонгитюдтік динамикасы VNS-

терапияның клиникалық тиімділігімен (құрысу ұстамаларының жиілігінің редукция дәрежесімен) статистикалық мәнді тікелей корреляциялық байланысты көрсетті: UCH-L1 үшін күшті тікелей байланыс ($r = 0,79$; $p < 0,05$) және қабынуалды HMGB1 алармині үшін орташа байланыс ($r = 0,63$; $p < 0,05$). Алынған заңдылықтар жүргізіліп жатқан нейромодуляцияға патогенетикалық жауаптың объективті зертханалық индикаторы қызметін атқарады. Консервативті терапия тобында төмендеуге қарай статистикалық мәнді динамикасыз аталған биомаркерлердің концентрацияларының сақталуы ($p > 0,05$) VNS-терапия әсерінің патогенетикалық ерекшелігін дәлелдейді.

3. Жедел зақымданудың жүйелік маркері (нейрон-спецификалық енолаза, NSE) жоғары транзиторлық дисперсиямен сипатталады және VNS-терапияның кумулятивтік ауруды модификациялаушы әсерін көрсетпейді. 12 айлық бақылау барысында маркер деңгейінің статистикалық мәнді төмендеуінің болмауы (Фридман критерийі, $\chi^2 = 5,34$; $p = 0,149$) және құрысу жиілігінің редукциясымен корреляцияның болмауы ($r = -0,04$; $p > 0,05$) ұзақ мерзімді перспективада NSE-нің емдеу нәтижелерін бақылау үшін ақпараттылығы төмен маркер болып табылатынын дәлелдейді.

Апробация және жарияланымдар.

Диссертациялық зерттеу тақырыбы бойынша Scopus және Web of Science дерекқорларының бірінші квартиліне (Q1) кіретін халықаралық рецензияланатын Frontiers in Human Neuroscience журналында 3 ғылыми мақала жарияланды.

Жұмысты апробациялау.

Диссертациялық зерттеудің материалдары мен нәтижелері келесі халықаралық ғылыми форумдарда баяндалып, талқыланды:

— Халықаралық нейромодуляция қоғамының 4-ші Аралық отырысы (INS 4th Interim Meeting, Алматы қ., Қазақстан, 2–4 қазан 2025 ж.);

— Халықаралық нейромодуляция қоғамының 17-ші Дүниежүзілік конгресі (17th World Congress of the International Neuromodulation Society — INS 2026, Лиссабон қ., Португалия, 9–14 мамыр 2026 ж.).

Жұмыс 26.05.2026 ж. «ҚМУ» КеАҚ хирургиялық аурулар кафедрасының кеңейтілген отырысында ұсынылды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертация Microsoft Word мәтіндік редакторында компьютерлік терімде 98 бетте баяндалған, кіріспеден, негізгі бөлімнің 3 тарауынан, қорытындыдан және пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Диссертация 13 кестемен және 8 суретпен безендірілген. Әдебиеттер тізімі орыс және ағылшын тілдеріндегі 178 дереккөзді қамтиды. Диссертация 13 қосымшамен толықтырылған.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеу дизайны:

Бұл зерттеу проспективті, рандомизацияланған, бақыланатын клиникалық зерттеу болып табылады.

Клиникалық зерттеу нысаны

Қазақстан Республикасында фармакорезистентті эпилепсиямен (ФРЭ) ауыратын педиатриялық пациенттердің мамандандырылған дербестендірілген тіркелімінің (регистрінің) болмауына байланысты мақсатты популяцияның ауқымын анықтау эпидемиологиялық экстраполяция әдісімен жүргізілді. Зерттеу кезеңінде бастапқы клиникалық скринингтің нақты базасын мамандандырылған көмекке жүгінген 145 бала құрады. Көпсатылы сүзгілеу кезеңінде 145 адамнан тұратын пулге қатаң енгізу және алып тастау критерийлері қолданылып, нәтижесінде 53 үміткерден тұратын қатаң верификацияланған іріктеме қалыптастырылды.

Бөлу емшарасының алдында 53 іріктелген пациенттің 13-інің заңды өкілдері хирургиялық араласу ықтималдығынан бас тартып және ағымдағы емді жалғастыруды жөн көріп, рандомизация хаттамасына қатысудан бас тартты. Қалған 40 пациент қарапайым компьютерлік рандомизация әдісімен (MS Excel псевдокездейсоқ сандар генераторы) 1:1 қатынасында екі салыстырмалы топқа бөлінді: VNS-терапия когортасы (n = 20) және салыстыру тобы (n = 20).

Нақты қалыптастырылған іріктеменің (N = 40) сенімді нәтижелер алу үшін жеткілікті статистикалық қуатқа ие екендігін растау үшін G*Power ортасында (3.1.9.7 нұсқасы) априорлы математикалық модельдеу жүргізілді.

Әдістемелік негізі төрт байланысты уақыт нүктесінде: бастапқыда, 3, 6 және 12 айдан кейін (бақылау нүктелерінің саны k = 4, уақытаралық салыстырулардың еркіндік дәрежесі df = 3) негізгі клиникалық-зертханалық параметрлердің (құрысу ұстамаларының жиілігі және UCH-L1, HMGB1 және NSE арнайы ақуыздарының концентрациялары) топішілік динамикасын бағалауға бағытталған жұмыстың проспективті лонгитюдтік дизайны әдіснамалық негіз болды. Есептеу базасы ретінде Фридманның параметрлік емес дәрежелік критерийінің тікелей параметрлік аналогы болып табылатын қайталанатын өлшемдердің бірөлшемді дисперсиялық талдау моделі (ANOVA: Repeated measures, within factors) таңдалды.

Есептеу дәлелді биостатистиканың консервативті талаптарына сүйене отырып жүргізілді: стандартты екіжақты маңыздылық деңгейін (α = 0,05) және кемінде 80% нысаналы статистикалық қуаттылықты (1 – β = 0,80) белгілеу. Сфералылық коэффициенті ε = 1,0 кезінде қайталанатын бақылаулардың қалыпты жекеішілік корреляциясы (ρ = 0,5) салынды. Клиникалық алғышарттарды негізге ала отырып, анықтау моделіне Дж. Коэннің жіктемесі бойынша орташа әсер мөлшері (f = 0,30) енгізілді.

Жүргізілген модельдеу нәтижесінде бір топқа ең төменгі қажетті есептік көлем 17 пациентті құрады. Алайда, дәрежелік тесттердің асимптотикалық салыстырмалы тиімділігі туралы Э. Леманн — Д. Питманның әдіснамалық қағидатына сүйене отырып, параметрлік талдаудан Фридманның параметрлік емес критерийіне көшу кезінде қуаттылықтың ықтимал жоғалуына (шамамен 15%) түзету ескерілді. Осы түзетуді ескере отырып, талап етілетін көлем әр топта 20 пациентті құрады (орталықсыздандыру параметрлері λ = 12,24; F шекті мәні = 2,80; қателіктің еркіндік дәрежесі df = 48 және қорытынды есептік

қуаттылық 1 – β = 81,5% кезінде), бұл жиналған клиникалық когортаның көлеміне толық сәйкес келеді.

Негізгі топ (n=20): оңтайландырылған құрысуға қарсы терапиямен ұштастырылған кезбе жүйкені стимуляциялау (VNS) жүйесін имплантациялау;

Салыстыру тобы (n=20): оңтайландырылған құрысуға қарсы терапияны жалғастыру (тек дәрі-дәрмекпен емдеу).

Салыстырылатын топтар жынысы, жасы және эпилепсиялық ұстамалардың жиілігі бойынша бастапқыда біртекті болды.

Зерттеу жүргізілген базалар мен мерзімдері.

Зерттеу 2023–2026 жылдары Қарағанды қаласының «Көпбейінді облыстық балалар ауруханасы» ШЖҚ КМК нейрохирургия бөлімшесінің базасында жүзеге асырылды. Жұмыстың зертханалық бөлігі «КДЛ ОЛИМП» ЖШС (Қарағанды қ.) зертханасымен бірлесіп орындалды.

Зерттеуге енгізу критерийлері:

Жасы: скрининг кезінде 4 жастан 9 жасқа дейін;

Эпилепсия типі: фармакорезистентті фокальді эпилепсияның расталған диагнозы (ILAE 2017 жылғы жіктемесіне сәйкес); талапқа сай таңдалған және қолданылған екі немесе одан да көп эпилепсияға қарсы препараттар сызбасының (монотерапия немесе комбинация түрінде) тиімсіздігінің құжатпен расталуы, бұл дәріге төзімді эпилепсияның ILAE консенсустық анықтамасына сәйкес келеді;

Ұстамалар семиологиясы: билатеральды тонико-клоникалық ұстамаларға ауысатын фокальді ұстамалардың болуы (жылдам билатерализациямен, ILAE 2017 ж.);

Тұрақты терапиялық режим: зерттеуге қосылғанға дейін кемінде 3 ай бойы эпилепсияға қарсы препараттардың тұрақты дозаларын сақтау;

Резекциялық араласудың мүмкін еместігі: резекция үшін қолжетімді нақты шектелген эпилептогендік фокустың болмауы, бас миының функционалды маңызды құрылымдарында ошақтардың болуы немесе мультифокальді зақымданулардың болуы;

Ақпараттандырылған келісім: пациенттің заңды өкілдерінен (қамқоршыларынан) алынған жазбаша ақпараттандырылған келісімнің болуы.

Зерттеуден шығару (алып тастау) критерийлері:

ОЖЖ үдемелі аурулары: диагнозы қойылған нейродегенеративті немесе метаболикалық бұзылыстар, сондай-ақ бассүйекішілік көлемді түзілістердің болуы;

Психогенді ұстамалар: психогендік эпилепсиялық емес ұстамалардың (ПНЭҰ) құжатпен расталған анамнезі;

Биомаркерлер деңгейін бұрмалайтын факторлар: HMGB1, NSE немесе UCH-L1 жүйелік деңгейлерін бұрмалауға қабілетті жедел инфекциялық патологияның, аутоиммундық аурулардың немесе өршу сатысындағы созылмалы қабыну үдерістерінің (соның ішінде нейроинфекциялар мен дәнекер тіннің жүйелік ауруларының) болуы;

Ауыр соматикалық патологиялар: декомпенсацияланған жүрек-қантамыр аурулары (атап айтқанда, жүрек ырғағының немесе өткізгіштігінің бұзылуы), сондай-ақ ауыр бауыр немесе бүйрек жеткіліксіздігі;
Хирургиялық анамнез: бұрын эпилепсияға байланысты жасалған резекциялық операция немесе басқа нейростимуляция жүйелерінің имплантациясы;
Анатомиялық қарсы көрсетілімдер: бұрын жасалған ваготомия немесе сол жақ кезбе жүйкеге электродтарды имплантациялауға кедергі келтіретін анатомиялық аномалиялар;
Комплаенттілік: пациенттің немесе оның заңды өкілдерінің зерттеу хаттамасын және бақылау сапарларының кестесін сақтай алмауының күтілуі.

Зерттеуді жүргізуге «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ жанындағы Биоэтика комиссиясының мақұлдауы алынды (2024 жылғы 27 ақпандағы №3 хаттама).

Деректерді жинау және жеке тіркеу картасы (ЖТК)

Әрбір пациент үшін келесі деректерді қамтитын жеке тіркеу картасы (ЖТК) толтырылды:

- Демографиялық және антропометриялық көрсеткіштер: пациенттің жеке сәйкестендіру коды (ID), жынысы, жасы, дене салмағы;
- Ауру анамнезі және клиникалық мәртебесі: эпилепсияның басталған жасы, ұстамалардың түрі мен жиілігі, этиологиясы; неврологиялық мәртебе және жалпы жағдай бағаланды, ілеспелі аурулар ескерілді;
- Нейровизуализация деректері: бас миының МРТ нәтижелері;
- Электрофизиологиялық тексеру деректері: ЭЭГ-мониторинг нәтижелері;
- Емдеу хаттамасы: негізгі топ үшін — VNS имплантациялау операциясының хаттамасы және стимуляция параметрлері; екі топ үшін — қабылданатын эпилепсияға қарсы препараттардың тізбесі мен дозалары;
- Зертханалық зерттеу деректері: бастапқы деңгейдегі, сондай-ақ 3, 6 және 12 айдан кейінгі қан плазмасындағы HMGB1, NSE және UCH-L1 деңгейлерін анықтау нәтижелері; қосымша жалпы және биохимиялық қан талдауларының көрсеткіштері бағаланды;
- Клиникалық тиімділікті бағалау: бақылау сапарлары кезіндегі ұстамалардың жиілігі мен ауырлығы туралы мәліметтер.
- Жалпы жағдайын, объективті статусын және неврологиялық статусын бағалай отырып, бақылау визиттеріндегі нейрохирургтің невропатологпен және педиатрмен бірлескен қарап-тексеру қорытындылары.

Зертханалық зерттеу әдістері

Қан плазмасындағы нейроспецификалық биомаркерлердің концентрациясын сандық анықтау қатты фазалы иммуноферменттік талдау (ИФА / ELISA) әдісімен жүргізілді. Зерттелетін панель келесі нысаналы молекулаларды анықтауды қамтыды:

убиквитин-С-ұштық гидролаза L1 (UCH-L1);

жоғары қозғалғыштықтағы топтың 1-ақуызы (HMGB1);

нейрон-спецификалық енолаза (NSE).

Барлық сынамалар тест-жүйелерді өндірушінің (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) хаттамаларына қатаң сәйкестікте орындалды.

Үлгілерді дайындау және сапаны бақылау: веналық қан үлгілері қан алғаннан кейін 30 минуттан кешіктірілмей 2–8 °C температурада 15 минут бойы 1000×g жылдамдықпен центрифугаланды. Алынған плазма аликвоталарға бөлініп, талдау жүргізілгенге дейін –80 °C температурада сақталды (қайта қатыру-еріту циклдерінсіз). Барлық үлгілерді зерттеу дубликаттарда орындалды. Серияішілік және сериярааралық вариация коэффициенттері (CV) тиісінше <10% және <15% құрады.

Зерттеу материалын статистикалық өңдеу әдістері

Деректерді статистикалық талдау Statistica 8.0 (StatSoft Inc., АҚШ) бағдарламалық жасақтамалар пакетін, G*Power (3.1.9.7 нұсқасы) және MS Excel бағдарламасын қолдану арқылы жүргізілді.

Сандық айнымалылардың үлестірілуінің қалыптылығы Шапиро–Уилк критерийінің көмегімен бағаланды. Зерттелетін топтардағы іріктеменің көлемін (n = 20) және деректердің қалыпты емес таралуын ескере отырып, сипаттамалық статистика медиана және квартиларалық диапазон түрінде (Me [Q1; Q3]) берілді.

Әрбір топтағы төрт байланысты уақыт нүктесінде (базалық деңгей, 3, 6 және 12 ай) нейроспецификалық биомаркерлердің (UCH-L1, HMGB1, NSE) концентрацияларының бойлық динамикасын талдау үшін Фридманның параметрлік емес тесті қолданылды.

Статистикалық мәнді айырмашылықтар анықталған кезде ($p < 0,05$) көптік салыстыруларға түзету енгізілген Данн критерийін қолдана отырып, таңдамалы жұптық салыстырулар жүргізілді. Биомаркерлер деңгейінің өзгеруі мен құрысу ұстамаларының редукциялану дәрежесі арасындағы байланыстың бағыты мен күшін бағалау үшін Спирменнің дәрежелік корреляция коэффициенті есептелді. Айырмашылықтар $p < 0,05$ кезінде статистикалық маңызды деп есептелді.

Алынған нәтижелерді талқылау

Бұл зерттеу дәріге төзімді эпилепсиясы бар балалардағы кезбе жүйкені стимуляциялаудың (VNS) тиімділігінің патогенетикалық механизмдерін бағалауға мүмкіндік беретін жүйелік биомаркерлердің проспективті бойлық талдауын білдіреді. Алынған деректер басқарылатын нейромодуляцияның әсері қарапайым электрофизиологиялық десинхронизация шеңберінен шығады деген тұжырымдаманы растайды. Құрысу ұстамалары жиілігінің төмендеуі зертханалық мониторинг арқылы расталған кумулятивтік нейроиммуномодуляциялық әсердің дамуымен сенімді түрде байланысады.

Зерттеу нәтижелерін жинақтау және бағалау

Бастапқы клиникалық жауап ұстамалар жиілігінің бойлық мониторингі,

сондай-ақ бастапқы кезеңдегі және 12 айлық үздіксіз терапиядан кейінгі ЭЭГ-үлгілерін салыстырмалы бағалау негізінде бағаланды. Белсенді VNS-терапия тобында құрысу ұстамалары жиілігінің статистикалық мәнді үдемелі төмендеуі тіркелді ($\chi^2 = 42,85$, $p < 0,001$). Ұстамалар жиілігінің бастапқы медианасы айына 13,5 [10,75; 16,25] құрады. Терапияның 6-шы айына қарай медиана 9,0-ға дейін [7,0; 16,0] төмендеді, ал 12-ші айға қарай ол 7,5-ке [4,75; 11,0] жетті, бұл бастапқы деңгеймен салыстырғанда 44,4%-ға төмендеуді көрсетеді. Клиникалық жақсару ЭЭГ деректері бойынша биоэлектрлік белсенділіктің оң қайта құрылуымен қатар жүрді. Тек консервативті терапия алған салыстыру тобында бойлық клиникалық динамика байқалмады. Бұл контраст қол жеткізілген нәтиженің нейромодуляцияның спецификалық салдары екенін сенімді түрде дәлелдейді.

Шеткері биомаркерлерді профильдеу қан плазмасында олардың өзгерістерінің дәйекті және патогенетикалық негізделген хронологиясын анықтады:

1. Құрылымдық зақымдану маркерінің (UCH-L1) редукциясы: Терапияның 6-шы айына қарай жасушаішілік нейроналды фермент UCH-L1 концентрациясының (базалық 5,29 [5,09; 5,72]-ден 3,73 [3,26; 4,91] нг/мл-ге дейін) статистикалық мәнді төмендеуі тіркелді ($p = 0,009$). Бұл жоғары нейроспецификалық ақуыздың жүйелік қан ағысына өтуі жасушалық дистресспен және ГЭБ тұтастығының бұзылуымен байланысты болғандықтан, оның сенімді төмендеуі ми тініне эксайтоуытты әсердің әлсіреуімен байланыстырылады. Заманауи нейробиологиялық тұжырымдамалар аясында мұндай динамика бөгеттік функциялардың тұрақтануының жүйелік зертханалық белгісі ретінде қарастырылады.

2. Стерильді нейроқабыну маркерінің (HMGB1) динамикасы: Қабынуалды DAMP-ақуызы HMGB1 траекториясы 12-ші айға қарай төмендеуімен сипатталды (7,65 [6,88; 8,36]-дан 5,26 [4,99; 5,86] нг/мл-ге дейін, $p \leq 0,001$). Бұл кешеуілдеген төмендеу VNS-тің белгілі клиникалық жинақталу әсерімен сәйкес келеді. Эпилептогенезді қолдаудағы HMGB1-TLR4 осінің рөлі туралы әдеби мәліметтерге сүйене отырып, осы айналымдағы аларминнің редукциясы проэпилептогендік қабыну каскадтарының жүйелі түрде тежелуін бағалауға мүмкіндік береді. Осы маркерлердің редукциясы мен ұстамалардың азаю пайызы арасында анықталған статистикалық мәнді тікелей корреляциялық байланыс (UCH-L1 үшін: $r = 0,79$, $p < 0,05$; HMGB1 үшін: $r = 0,63$, $p < 0,05$) UCH-L1 және HMGB1 панелін трансляциялық мониторингтің перспективалық құралы ретінде пайдалануға мүмкіндік береді.

Алынған нәтижелердің сенімділігін бағалау

Ғылыми тұжырымдардың, қорытындылардың және тәжірибелік ұсыныстардың шынайылығы мен негізділігі салыстыру тобын қолдана отырып жүргізілген клиникалық зерттеудің проспективті рандомизацияланған бақыланатын дизайнымен, сондай-ақ қатаң енгізу және алып тастау критерийлерін қолдану арқылы көпсатылы скрининг негізінде қалыптастырылған таңдаманың ғылыми негізделген көлемімен ($n = 40$)

қамтамасыз етіледі.

Рандомизация емшарасы 1:1 қатынасында псевдокездейсоқ сандарды компьютерлік генерациялау әдісімен (MS Excel ортасында) орындалды. Зерттеу Хельсинки декларациясының қағидаттарына сәйкес жүргізілді, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ жанындағы Биоэтика комиссиясымен мақұлданды (2024 жылғы 27 ақпандағы №3 хаттама) және пациенттердің заңды өкілдерінің жазбаша ақпараттандырылған келісімін міндетті түрде алумен қатар жүргізілді.

Зертханалық кезеңнің аналитикалық сенімділігіне аккредиттелген «КДЛ ОЛИМП» ЖШС (Қарағанды қ.) зертханасы базасында валидацияланған коммерциялық тест-жүйелерді (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) пайдалана отырып зерттеулер жүргізу, нормативтік вариация коэффициенттерін (CV <10% және <15%) сақтай отырып талдауды дубликаттарда орындау және биоүлгілерді қайта еріту циклдерін болдырмау арқылы кепілдік берілді.

Статистикалық өңдеу топтардың көлеміне және деректердің таралу сипатына қатаң сәйкес келетін дұрыс параметрлік емес әдістерді (Шапиро–Уилк критерийі, Фридман дисперсиялық талдауы, Данн апостериорлық критерийі, Спирменнің дәрежелік корреляциясы) қолдану арқылы орындалды, бұл ретте негізгі клиникалық және зертханалық жылжулардың статистикалық маңыздылық деңгейі жоғары сенімді ($p < 0,001$) болып табылады.

Отандық және шетелдік жұмыстардың ұқсас нәтижелерімен салыстыру.

VNS-тің жинақталатын терапиялық әсері туралы біз алған клиникалық нәтижелер ірі халықаралық регистрлердің (CORE-VNS) және мета-талдаулардың деректерімен сәйкес келеді. Біз жинақтаған Қазақстанда DBS ANT қолданудың алғашқы отандық тәжірибесі жаһандық SANTE және MORE зерттеулерінің нәтижелерімен салыстыруға келеді, бұл эпилепсияның мультифокальді түрлері кезінде таламикалық стимуляцияның жоғары тиімділігін растайды.

Сонымен қатар, VNS аясында педиатриялық пациенттерде биомаркерлер кешенінің (UCH-L1 және HMGB1) лонгитюдтік динамикасын бағалау алғаш рет жүргізілді. Біздің нәтижелер шетелдік авторлардың іргелі клиникаға дейінгі модельдерінің трансляциялық маңыздылығын растай отырып, нейроқабыну мен салдарлы нейродеструкцияны жүйелі түрде басудағы холинергиялық қабынуға қарсы жолдың рөлін клиникалық деңгейде көрсетеді.

Қосымша зерттеулер жүргізу қажеттілігін негіздеу және жұмыстың одан арғы бағыттары бойынша ұсыныстар

Қойылған міндеттердің толық шешілуіне қарамастан, нәтижелерді күнделікті практикаға кеңінен енгізу үшін қосымша зерттеулер жүргізудің негізделген қажеттілігі бар:

1. Таңдама көлемін кеңейте отырып, көпорталықты проспективті зерттеулер жүргізу. Бұл биомаркерлер панелін (HMGB1, UCH-L1) объективті патогенетикалық мониторинг және пациенттерді стратификациялау (респондер/нон-респондер) құралы ретінде енгізу мақсатында оны түпкілікті клиникалық валидациялау үшін қажет.

2. Ұзақ мерзімді кезеңде қол жеткізілген нейроиммуномодуляциялық әсердің тұрақтылығын бағалау. Ағымдағы зерттеу 12 айлық бақылау кезеңімен шектелгендіктен, 3–5 жылдық үздіксіз терапия барысындағы лонгитюдтік мониторинг нейромодуляцияның тұрақты ауруды модификациялаушы қасиеттерін растауға және терапиялық жауаптың сарқылу феноменін жоққа шығаруға мүмкіндік береді.

Одан арғы зерттеулерді тоқтату қажеттілігіне әкелетін теріс нәтижелер

Бойлық бақылау барысында нейрон-спецификалық енолазаның (NSE) жүйелік деңгейінің динамикасын бағалауға қатысты теріс нәтиже алынды. UCH-L1 және HMGB1 маркерлерінен айырмашылығы, NSE маркері ешбір топта VNS терапиясы аясында статистикалық мәнді бойлық динамиканы көрсетпеді. Мәндер кенеттен пайда болатын ауытқулармен (25,24 нг/мл-ге дейін) жеке тұлғааралық төтенше вариабельділікпен ерекшеленді, бұл осы ферменттің өтпелі клиникалық факторларға (мысалы, оқшауланған субклиникалық эпилептиформалық белсенділік немесе қан алар қарсаңындағы жақын арада болған құрысу ұстамалары сияқты) жоғары сезімталдығын білдірсе керек.

Алынған теріс нәтиже NSE маркері жоғары лабильділікпен ерекшеленетінін, жеткілікті прогностикалық құндылыққа ие емес екенін және VNS-тің кумулятивтік нейропротекторлық және ауруды модификациялаушы әсерлерін мониторингілеу үшін ақпараттылығы төмен екенін көрсетеді. Осыған байланысты ұзақ мерзімді тиімділіктің оқшауланған маркері ретінде NSE-ні одан әрі күнделікті пайдалану орынсыз болып табылады. Объективті патогенетикалық мониторинг үшін зерттеу фокусын UCH-L1 және HMGB1 нысаналы биомаркерлер панеліне ауыстыру ең перспективалы болып табылады.

Қорытынды

Диссертациялық зерттеулер нәтижелері бойынша қысқаша тұжырымдар

1. Нейровизуализация және электрофизиологиялық мониторинг деректері бойынша тексерілген балалардың 100%-ы (n = 40) ОЖЖ перинаталдық зақымданулары (40%, n = 16), қыртыстың даму ақаулары (30%, n = 12), гиппокамптың билатеральды склерозы және аралас ақаулар (30%, n = 12) салдарынан, сондай-ақ 85%-ында (n = 34) қайталама билатерализация және 15%-ында (n = 6) тәуелсіз асинхронды ошақтар түріндегі эпилептогендік желінің күрделілігі салдарынан ашық хирургиялық араласуларға үміткер болмағаны анықталды. Интракраниальді араласулардың (SEEG; ANT-DBS) алғашқы отандық тәжірибесі олардың ересек пациенттерде клиникалық орындалу мүмкіндігін растады, бірақ оларды балалар практикасына трансляциялау үшін анатомиялық және институционалдық кедергілерді анықтады. Бұл ұстамалардың 44,4%-ға редукциясын қамтамасыз еткен балалардағы таңдау әдісі ретінде VNS-терапияны анықтады.

2. Зерттелетін когортадағы биомаркерлердің бастапқы деңгейлері тұрақты нейроқабынуды және гематоэнцефалдық бөгеттің тұтастығының бұзылуын объективтендіреді: UCH-L1 медианасы негізгі топта 5,29 [5,09; 5,72] нг/мл және бақылауда 7,79 [6,94; 8,61] нг/мл құрады, ал HMGB1 — тиісінше 7,65 [6,88; 8,36] нг/мл және 9,75 [9,27; 10,80] нг/мл, әдебиет деректері бойынша сау популяцияға тән норманың шекті мәндерінен асып түседі. Нейрон-спецификалық енолазаның (NSE) базалық мәндері интервенциялық топта 1,34 [0,88; 5,20] нг/мл және салыстыру тобында 2,41 [1,88; 2,67] нг/мл медианасы кезінде айқын жеке тұлғааралық вариабельділікпен сипатталды.

3. VNS-терапия аясында UCH-L1 деңгейінің 6 айға қарай 5,29-дан 3,73 нг/мл-ге дейін ($p = 0,009$) және 12 айға қарай 2,66 нг/мл-ге дейін ($p < 0,001$; Фридман критерийі, $\chi^2 = 41,34$) үдемелі төмендеуі, сондай-ақ 12 айға қарай HMGB1 деңгейінің 7,65-тен 5,26 нг/мл-ге дейін ($\chi^2 = 27,19$; $p < 0,001$) кешеуілдеп төмендеуі анықталды. NSE динамикасы маңызды болмады ($\chi^2 = 5,34$; $p = 0,149$). Бақылау тобында маркерлер деңгейі статистикалық мәнді динамикасыз қалды ($p > 0,05$).

4. VNS аясында ұстамалар жиілігінің төмендеуі (44,4%-ға) UCH-L1 ($r = 0,79$; $p < 0,05$) және HMGB1 ($r = 0,63$; $p < 0,05$) редукциясымен тікелей корреляциялық байланысқа ие, бұл құрысуға қарсы әсердің жүйелі нейроиммуномодуляция арқылы жүзеге асатынын көрсетеді. Бұл ретте NSE-мен байланыс болған жоқ ($r = -0,04$; $p > 0,05$).

Қолданылған әдебиеттер тізімі.

1 World Health Organization (WHO). Epilepsy: Fact sheet [Электрондық ресурс]. – 2024. – URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy (жүгінген күні: 05.05.2026).

2 Salanova V., Sperling M., Gross R., Irwin C., Vollhaber J., Giftakis J. [et al.] The SANTÉ study at 10 years of follow-up: Effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy // Epilepsia. – 2021. – Vol. 62.

3 Salanova V., Witt T., Worth R., Henry T., Gross R., Nazzaro J. [et al.] Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy // Neurology. – 2015. – Vol. 84.

4 Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T., Brodie M. J., Allen Hauser W. [et al.] Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51.

5 Colin R., Carli B. Vagal Nerve Stimulation: Indications, Implantation, and Outcomes // Functional Neurosurgery and Neuromodulation. – 2019. – Chapter 15.

6 Englot D. J., Birk H. F., Chang E. F. Seizure outcomes in nonresective epilepsy surgery: an update // Neurosurg. Rev. – 2017. – Vol. 40, № 2.

7 Abzalova V., Kauynbekova S., Makhambaev G., Dmitriev A., Tuleubaev B. Case report: first experience with stimulating anterior thalamic nuclei in pharmacoresistant epilepsy in Kazakhstan // Front. Hum. Neurosci. – 2024. – Vol. 18.

8 Abzalova V., Kauynbekova S., Makhambaev G., Dmitriev A., Tuleubaev B. Case Report: Implementation of stereoelectroencephalography in Kazakhstan: early experience in surgical planning for drug-resistant epilepsy // Front. Hum. Neurosci. – 2025. – Vol. 19.

9 Rana A., Musto A. E. The role of inflammation in the development of epilepsy // J. Neuroinflammation. – 2018. – Vol. 15.

10 Krishna V., Sammartino F., King N. K. K., So R. Q. Y., Wennberg R. Neuromodulation for Epilepsy // Epilepsy. – 2015. – Vol. 3.

11 Andersson U., Tracey K. J. Reflex principles of immunological homeostasis // Annu. Rev. Immunol. – 2012. – Vol. 30.

12 Bonaz B., Sinniger V., Pellissier S. The Vagus Nerve in the Neuro-Immune Axis: Implications in the Pathology of the Gastrointestinal Tract // Front Immunol. – 2017. – Vol. 8.

13 Fang Y. T., Lin W. L. Neuroimmunomodulation of vagus nerve stimulation and the therapeutic implications // Front. Aging Neurosci. – 2023. – Vol. 15.

14 Orosz I., McCormick D., Zamponi N., Varadkar S., Feucht M., Parain D. [et al.] Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children // Epilepsia. – 2014. – Vol. 55.

15 Bishop P., Rocca D., Henley J. M. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1

(UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction // Biochem. J. – 2016. – Vol. 473.

16 Elhady M., Youness E. R., AbuShady M. M., Nassar M. S., Elaziz A. A. [et al.] Correction to: Circulating glial fibrillary acidic protein and ubiquitin carboxy-terminal hydrolase-L1 as markers of neuronal damage in children with epileptic seizures // Child Nerv. Syst. – 2021. – Vol. 37.

17 Yasak I. H., Yilmaz M., Gönen M., Atescelik M., Gurger M. [et al.] Evaluation of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 enzyme levels in patients with epilepsy // Arq. Neuropsiquiatr. – 2020. – Vol. 78, № 7.

18 Maroso M., Balosso S., Ravizza T., Liu J., Aronica E. [et al.] Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16.

19 Simani L., Sadeghi M., Ryan F., Dehghani M., Niknazar S. Elevated Blood-Based Brain Biomarker Levels in Patients with Epileptic Seizures: A Systematic Review and Meta-analysis // ACS Chem Neurosci. – 2020. – Vol. 11, № 24.

20 Fu L., Nishibori M. The Role of High Mobility Group Box-1 in Epileptogenesis // Acta Med Okayama. – 2019. – Vol. 73, № 5.

21 Pitkänen A., Löscher W., Vezzani A., Becker A. J., Simonato M., Lukasiuk K. [et al.] Advances in the development of biomarkers for epilepsy // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15.

22 Walker L. E., Sills G. J., Jorgensen A., Alapirtti T., Peltola J., Brodie M. J. [et al.] High-mobility group box 1 as a predictive biomarker for drug-resistant epilepsy: a proof-of-concept study // Epilepsia. – 2022. – Vol. 63.

23 Eriksson H., Banote R. K., Larsson D. Brain injury markers in new-onset seizures in adults: A pilot study // Seizure. – 2021. – Vol. 92.

24 Mu R., Liu S., Liang K., Jiang D., Huang Y. A meta-analysis of neuron-specific enolase levels in cerebrospinal fluid and serum in children with epilepsy // Front. Mol. Neurosci. – 2020. – Vol. 13.

25 Walker L. E., Janigro D., Heinemann U., Riikonen R., Bernard C., Patel M. WONOEP appraisal: molecular and cellular biomarkers for epilepsy // Epilepsia. – 2016. – Vol. 57.