

ISSN 1814-6023 (Print)  
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.853-039.31:616.13-007.64  
<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-324-331>

Поступила в редакцию 29.10.2018  
Received 29.10.2018

**Н. И. Нечипуренко, Р. Р. Сидорович, И. Д. Пашковская, Ю. И. Степанова,  
О. Л. Змачинская, Т. А. Прокопенко**

*Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь*

## **ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРИСТУПОВ ПРИ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМАХ**

**Аннотация.** Целью исследования являлось установление диагностической значимости биохимических показателей, рассматриваемых в качестве маркеров эпилептических приступов при артериальных аневризмах (АА). Обследовано 82 пациента с АА (средний возраст  $50,4 \pm 11,5$  года) с эпилептическими приступами (35 чел.) и без таковых (47 чел.). До лечения в плазме крови пациентов определяли биохимические показатели (лактат, пируват, продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П)), антиоксидантную активность сыворотки крови, активность супероксиддисмутазы и каталазы, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ). Для характеристики диагностической значимости результатов определяли диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС) и диагностическую эффективность (ДЭ). По результатам выполненных биохимических тестов, включая определение содержания лактата, индекса лактат/пируват, активности каталазы, уровня ТБК-П и ФНО- $\alpha$  в крови, установлена их высокая диагностическая значимость, что позволяет рассматривать данные показатели в качестве маркеров развития эпилептических приступов при АА. К числу наиболее диагностически значимых тестов для выявления риска развития эпилептических приступов при АА следует отнести концентрацию ФНО- $\alpha$  с ДЧ 73 %, ДС 79 %, ДЭ 75 %.

**Ключевые слова:** артериальные аневризмы, эпилептические приступы, биохимические показатели, маркеры развития эпилептических приступов, фактор некроза опухоли-альфа

**Для цитирования:** Диагностическая значимость биохимических маркеров развития эпилептических приступов при артериальных аневризмах / Н. И. Нечипуренко [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 324–331. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-324-331>

**N. I. Nechipurenko, R. R. Sidorovich, I. D. Pashkovskaya, Y. I. Stepanova, O. L. Zmachinskaya, T. A. Prokopenko**

*Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus*

## **DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS OF THE EPILEPTIC SEIZURES DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL ANEURYSMS**

**Abstract.** The aim of the study was to establish the diagnostic significance of biochemical parameters, considered as markers of epileptic seizures in patients with arterial aneurysms (AA). 82 patients with AA ( $50.4 \pm 11.5$  year-old) with epileptic seizures (35 persons) and without them (47 persons) were examined. Before treatment, the following biochemical parameters were determined in plasma of patients: lactate, pyruvate, products reacting with thiobarbituric acid (TBA-P), antioxidant activity of the serum, activity of superoxidodismutase and catalase, tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). To characterize the diagnostic significance of the results, the diagnostic sensitivity and the diagnostic efficacy were determined. The complex of biochemical tests with high diagnostic significance, consisting of lactate, lactate/pyruvateindex, catalase activity, TBA-P and TNF- $\alpha$ , was established in patients with AA with epileptic seizures. It allows considering these parameters as markers of epileptic seizures development in patients with AA. Among the most diagnostically significant tests for detection of epileptic seizures in patients with AA should be considered the concentration of TNF- $\alpha$  with diagnostic sensitivity of 73 %, the diagnostic specificity of 79 % and the diagnostic efficacy of 75 %.

**Keywords:** arterial aneurysms, epileptic seizures, biochemical indicators, markers of epileptic seizures development, tumor necrosis factor-alpha

**For citation:** Nechipurenko N. I., Sidorovich R. R., Pashkovskaya I. D., Stepanova Y. I., Zmachinskaya O. L., Prokopenko T. A. Diagnostic significance of biomarkers of the epileptic seizures development in patients with arterial aneurysms. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya meditsinskikh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 324–331 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-324-331>

**Введение.** Аневризмы сосудов головного мозга, особенно расположенные супратенториально, в 14 % случаев осложняются эпилептическими приступами. Кровотечение из аневризмы повышает риск развития приступов в несколько раз [1].

Дискутабельными являются вопросы возникновения эпилептических приступов при наличии артериальных аневризм (АА). Существует несколько гипотез их возникновения. Во-первых, сдавление и инфаркт структур височной доли, которые имеют низкий порог судорожной готовности и являются эпилептогенными очагами при их повреждении. Во-вторых, минимальные аневризматические утечки крови могут способствовать возникновению эпилептического фокуса в поврежденной зоне мозга [2]. В-третьих, кальцифицированные стенки аневризмы ведут себя подобно гамартомам и могут приводить к развитию эпилепсии [3]. Описаны случаи эпилепсии и при неразорвавшихся аневризмах малых размеров [4].

Молодой возраст (младше 40 лет), тяжесть клинического состояния, высокая плотность кровоизлияния при разрыве АА, острая гидроцефалия, повторное истечение крови способствуют возникновению приступов в момент кровоизлияния [5]. При эпилепсии наблюдаются признаки нарушения процессов клеточного обмена с развитием митохондриальной дисфункции, а также активация процессов перекисного окисления липидов и белков [6, 7].

Нейрохирургические вмешательства могут приводить к развитию ранних и поздних приступов по двум механизмам, которые тесно взаимосвязаны. Один из них может быть обусловлен генерацией свободных радикалов, вызываемой, как правило, экстравазальной утечкой компонентов крови. Повторное воздействие свободных радикалов способствует формированию эпилептического фокуса по типу киндлинга. Формирование свободных радикалов наблюдалось при моделировании киндлинга как *in vitro* [8], так и *in vivo* [9]. Другой механизм может быть обусловлен нарушением чрезмембранного ионного баланса вследствие ишемии и гипоксии, для которых характерны снижение запасов аденозинтрифосфата и сдвиг мембранного потенциала, контролируемого деятельностью Na-K-АТФ-азы, что приводит к развитию спонтанных пароксизмальных разрядов.

Окислительный стресс способствует прогрессированию заболеваний сосудов головного мозга, а кроме того, усиливает развитие нейрогенного воспаления, связанного с активацией глиальных клеток, в частности астроцитов и микроглии, в местах повреждения [10]. Показано, что некоторые цитокины в стенках церебральных аневризм, особенно фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), активируют продукцию  $\cdot\text{O}_2^-$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  при нарушении регуляции активности NADPH-оксидазы [11].

Свободные радикалы могут вызывать эндотелиальную дисфункцию и способствовать накоплению макрофагов в стенках церебральных сосудов, усиливая тем самым воспалительную реакцию. Известно, что инфильтрация макрофагами является отличительным признаком аневризматического повреждения сосудов головного мозга. Установлено, что при уменьшении количества макрофагов происходит снижение распространенности аневризм сосудов головного мозга у мышей [12]. Макрофаги и другие клетки воспаления секретируют различные провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы, которые способствуют ремоделированию сосудистой стенки, ее ослаблению и растяжению. Свободные радикалы детерминируют апоптоз и снижают синтез коллагена с ослаблением стенок артерий [13, 14].

Ряд современных научных исследований в области нейробиологии посвящен изучению роли апоптоза нейронов и глии в активации эпилептической активности [15]. Многочисленные исследования подтверждают важное значение каспаз и белков семейства ФНО- $\alpha$  в приступ-индуцированной клеточной гибели [16, 17].

Согласно классическому определению, данному международной рабочей группой (Biomarkers Definitions Working Group) в 2001 г., «биомаркер (биологический маркер) – это характеристика, которая может быть объективно измерена и оценена как индикатор нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство» [18]. Биомаркеры изучаемых заболеваний должны удовлетворять ряду специфических характеристик, таких как простота количественного определения в тканях, стабильность в общей популяции, независимость от коморбидных факторов, точность, быстрота и воспроизводимость измерения в различное время и в различных центрах, высокая чувствительность и специфичность, прогностическая ценность [19].

В доступных литературных источниках отсутствует информация о диагностической достоверности содержания ряда биохимических показателей, характеризующих про-, антиоксидантное

состояние крови, углеводно-энергетический обмен и уровень провоспалительных цитокинов в крови пациентов с АА при эпилептических приступах.

Для установления диагностической значимости исследуемых показателей необходимо определять их диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС) и диагностическую точность (эффективность) (ДЭ) [20]. Чувствительность теста отражает вероятность положительного результата у пациента с наличием конкретного заболевания, т. е. способность выявлять заболевание. При этом чем она выше, тем чаще с помощью данного показателя будет диагностироваться заболевание, а следовательно, тем более он эффективен. В то же время если такой высокочувствительный тест оказывается отрицательным, то наличие заболевания маловероятно, поэтому его следует применять для исключения патологического процесса. Специфичность теста демонстрирует вероятность отрицательного результата у пациента без конкретной патологии, поэтому чем выше специфичность метода, тем более высока вероятность исключения заболевания. Общая точность, или эффективность, является объективным отражением ложноотрицательной диагностики (невыведения патологии) и ложноположительной диагностики (гипердиагностики) патологического процесса.

Цель исследования – установление диагностической значимости биохимических показателей, рассматриваемых в качестве маркеров эпилептических приступов при артериальных аневризмах.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 82 пациентов (41 (50 %) женщины, 41 (50 %) мужчины, средний возраст  $50,4 \pm 11,5$  года) с АА с эпилептическими приступами (основная группа) и без таковых (контрольная группа), госпитализированных в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2016–2018 гг.

Критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 70 лет, эпилептические приступы при АА, АА без эпилептических приступов.

Критерии исключения из исследования: декомпенсированная патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сахарный диабет с отсутствием эффекта от введения инсулина, тяжелая хроническая почечная и печеночная недостаточность, беременность, онкологические заболевания, инфекционные заболевания в острой и хронической стадиях, воспалительный процесс в организме, психические заболевания.

В основную группу вошли 35 пациентов (12 женщин и 23 мужчины) с эпилептическими приступами на фоне неразорвавшихся и разорвавшихся АА (средний возраст  $48,4 \pm 14,7$  года). Контрольную группу составили 47 пациентов (29 женщин и 18 мужчин) с неразорвавшимися и разорвавшимися АА (средний возраст  $53,2 \pm 10,1$  года).

Биохимические показатели в норме изучены у 27 практически здоровых лиц, средний возраст которых не отличался от среднего возраста пациентов.

Биохимические исследования у пациентов проводили на 1–2-е сутки после поступления в стационар, до оперативного лечения. Концентрацию лактата определяли на анализаторе BiosenC\_line. Содержание пирувата изучали модифицированным методом Умбрайт [21]. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови определяли по содержанию вторичных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), по методике, модифицированной В. А. Костюком [22]. Количественное определение антиоксидантной активности (АОА) в сыворотке крови проводили спектрофотометрически с помощью набора реагентов «Оксистат» производства ИБОХ НАНБ (Беларусь). Активность супероксиддисмутазы (СОД) в цельной крови изучали по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина [23], активность каталазы в плазме крови – по методу, описанному в работе [24]. Концентрацию фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке крови определяли на иммуноферментном анализаторе BioTek методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA, используя тест-наборы ЗАО «Вектор-Бест».

Для характеристики диагностической значимости результатов исследования определяли ДЧ, характеризующую процент положительных результатов теста при наличии признаков заболевания, ДС, характеризующую процент отрицательных результатов теста при отсутствии признаков заболевания, а также ДЭ, характеризующую диагностическую достоверность и значимость теста по общепринятым формулам [21].

**Результаты и их обсуждение.** Анализ критериев диагностической значимости биохимических параметров у всех пациентов с АА без разделения по наличию или отсутствию в анамнезе эпилептических приступов, представленных в табл. 1, показал, что наиболее информативными тестами являются содержание лактата, индекс лактат/пируват (Л/П), активность каталазы и уровень ФНО- $\alpha$ . ДЧ этих тестов составила 73, 77, 70 и 76 %, ДС – 77, 81, 81 и 85 %, ДЭ – 74, 76, 75 и 78 % соответственно, что указывает на их высокую диагностическую достоверность.

Т а б л и ц а 1. Критерии диагностической значимости биохимических показателей у пациентов с АА ( $n = 82$ ) относительно здоровых лиц

Table 1. Diagnostic value criteria of biochemical parameters in patients with AA ( $n = 82$ ) relatively healthy individuals

Показатель	ДЧ, %	ДС, %	ДЭ, %
Лактат	73	77	74
Пируват	10	74	26
Индекс Л/П	77	81	76
СОД	22	70	34
Каталаза	70	81	75
ТБК-П	51	77	58
АОА	6	44	16
ФНО- $\alpha$	76	85	78

Оценка критериев диагностической ценности биохимических параметров у пациентов с АА на фоне эпилептических приступов, представленных в табл. 2, показала, что наиболее информативными тестами являются определение содержания лактата, индекса Л/П, активности каталазы, уровня ТБК-П и ФНО- $\alpha$ . Так, ДЧ для этих тестов составила 80, 70, 70, 74 и 80 %, ДС – 77, 81, 81, 77 и 85 %, ДЭ – 79, 75, 71, 76 и 82 % соответственно, что свидетельствует об их высокой диагностической надежности.

Комплекс эффективных диагностических тестов в этой группе пациентов расширился в сравнении с данными общей группы пациентов с АА. Так, тест ТБК-П приобрел высокую диагностическую значимость. Это свидетельствует об определенных особенностях метаболизма у пациентов с эпилептическими приступами, коморбидных с АА.

Т а б л и ц а 2. Критерии диагностической значимости биохимических показателей у пациентов с АА с эпилептическими приступами ( $n = 35$ ) относительно здоровых лиц

Table 2. Diagnostic value criteria of biochemical parameters in patients with AA with epileptic seizures ( $n = 35$ ) relatively healthy individuals

Показатель	ДЧ, %	ДС, %	ДЭ, %
Лактат	80	77	79
Пируват	11	74	39
Индекс Л/П	70	81	75
СОД	11	70	37
Каталаза	70	81	71
ТБК-П	74	77	76
АОА	3	44	21
ФНО- $\alpha$	80	85	82

Критерии диагностической ценности биохимических параметров у пациентов с АА без эпилептических приступов представлены в табл. 3. Несмотря на высокую специфичность определения содержания лактата, индекса Л/П, каталазы, ТБК-П и ФНО- $\alpha$ , указывающую на то, что установленный комплекс биохимических тестов не будет выявляться у лиц без АА, диагностическая эффективность изучаемых показателей в данной группе пациентов была низкой.

Т а б л и ц а 3. Критерии диагностической значимости биохимических показателей у пациентов с АА без эпилептических приступов ( $n = 47$ ) относительно здоровых лицТ a b l e 3. Diagnostic value criteria of biochemical parameters in patients with AA without epileptic seizures ( $n = 47$ ) relatively healthy individuals

Показатель	ДЧ, %	ДС, %	ДЭ, %
Лактат	57	77	65
Пируват	9	74	32
Индекс Л/П	66	81	72
СОД	21	70	39
Каталаза	36	81	53
ТБК-П	36	67	51
АОА	9	44	22
ФНО- $\alpha$	43	85	58

Таким образом, по результатам проведения диагностического поиска установлен оптимальный комплекс биохимических тестов с высокой диагностической значимостью, позволяющий сбалансировать критерии ДЧ, ДС и ДЭ, что исключает как гипердиагностику, так и недооценку влияния эпилептических приступов на клиническое состояние пациентов с АА.

Для уточнения особенностей метаболических процессов при АА с эпилептическими приступами проведен расчет критериев диагностической значимости в сравнении с данными пациентов с АА без эпилептических приступов (табл. 4).

Т а б л и ц а 4. Критерии диагностической значимости биохимических показателей у пациентов с АА и эпилептическими приступами ( $n = 35$ ) относительно пациентов с АА без эпилептических приступов ( $n = 47$ )Т a b l e 4. Diagnostic value criteria of biochemical parameters in patients with AA with epileptic seizures ( $n = 35$ ) relatively patients with AA without epileptic seizures ( $n = 47$ )

Показатель	ДЧ, %	ДС, %	ДЭ, %
Лактат	43	79	64
Пируват	54	71	63
Индекс Л/П	29	73	54
СОД	14	73	48
Каталаза	43	73	60
ТБК-П	57	75	67
АОА	20	78	56
ФНО- $\alpha$	73	79	75

Выявлено, что высокой диагностической достоверностью обладает лишь уровень ФНО- $\alpha$  с ДЧ 73 %, ДС 79 % и ДЭ 75 %. Следовательно, для понимания механизмов развития эпилептических приступов при АА требуется дальнейшее изучение роли ФНО- $\alpha$  в формировании эпилептогенных очагов в церебральных структурах.

В настоящее время известно, что ФНО- $\alpha$  является медиатором воспаления, иммунного ответа и апоптоза в организме человека, в связи с чем были предложены концепции, определяющие роль ФНО- $\alpha$  в развитии эпилептических приступов. Показано, что при хроническом воспалении он является индуктором эндотелиальной дисфункции и метаболических нарушений в тканях, что служит подтверждением роли ФНО- $\alpha$  в патогенезе ряда заболеваний ЦНС [25]. Существует воспалительная теория эпилептогенеза [26, 27], основным постулатом которой является утверждение, что хронизации воспалительного процесса при эпилепсии способствуют активация микроглии и астроцитов, сопровождающиеся повреждением нейронов. При этом в основе воспаления в тканях головного мозга лежит повреждение гематоэнцефалического барьера, которое вызывает каскад иммунных реакций, приводящих как к индукции эпилептического синдрома, так и к его прогрессированию [28]. Считается, что в этом процессе основную роль играют цитокины, обладающие про- и антиконвульсантными свойствами (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ) [29]. ИЛ-1 $\beta$  может

увеличивать высвобождение глутамата из глиальных клеток посредством стимуляции продукции ФНО- $\alpha$ , что приводит к повышению уровня внеклеточного глутамата [30]. Высвобождение глутамата из астроцитов может играть определенную роль в возникновении приступоподобных (seizure-like) состояний [31].

**Заклучение.** Таким образом, по результатам выполненных биохимических тестов, включая определение содержания лактата, индекса Л/П, активности каталазы, уровня ТБК-П и ФНО- $\alpha$  в крови, установлена их высокая диагностическая значимость, что позволяет рассматривать данные показатели в качестве маркеров, определяющих у пациентов с АА высокую предрасположенность к развитию эпилептических приступов. К числу наиболее диагностически значимых маркеров с высокими чувствительностью и специфичностью следует отнести провоспалительный цитокин ФНО- $\alpha$ , определение которого позволяет улучшить качество диагностики эпилептических приступов при аневризмах сосудов головного мозга.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Список использованных источников

1. Литовченко, Т. А. Эпилепсия и эпилептические припадки после нейрохирургических операций (Аналитический обзор литературы) / Т. А. Литовченко, В. А. Флорикян // Укр. вісн. психоневрології. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 139–145.
2. Sena, J. C. Unruptured intracranial aneurysm presenting with epileptic seizure / J. C. Sena, Y. Reynier, B. Alliez // Arq. Neuropsiquiatr. – 2003. – Vol. 61, N 3A. – P. 663–667. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000400026>
3. Unusual association of intractable temporal lobe seizures and intracranial aneurysms in an adolescent: is it a coincidence? / S. S. Baesa [et al.] // Pediatr. Neurosurg. – 1998. – Vol. 28, N 4. – P. 198–203. <https://doi.org/10.1159/000028650>
4. Kamali, A. W. Aneurysms and epilepsy: an increasingly recognized cause / A. W. Kamali, O. C. Cockerell, P. Butler // Seizure. – 2004. – Vol. 13, N 1. – P. 40–44. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(03\)00075-x](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(03)00075-x)
5. Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage : incidence and risk factors / K.-S. Choi [et al.] // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2009. – Vol. 46, N 2. – P. 93–98. <https://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.2.93>
6. Chang, S.-J. Mitochondrial matters of the brain: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy / S.-J. Chang, B.-C. Yu // J. Bioenerg. Biomembranes. – 2010. – Vol. 42, N 6. – P. 457–459. <https://doi.org/10.1007/s10863-010-9317-4>
7. Zsurka, G. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders with epileptic phenotypes / G. Zsurka, W. S. Kunz // J. Bioenerg. Biomembranes. – 2010. – Vol. 42, N 6. – P. 443–448. <https://doi.org/10.1007/s10863-010-9314-7>
8. Free radical production correlates with cell death in an in vitro model of epilepsy / M. V. Frantseva [et al.] // Eur. J. Neurosci. – 2000. – Vol. 12, N 4. – P. 1431–1439. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00016.x>
9. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy / M. V. Frantseva [et al.] // Neuroscience. – 2000. – Vol. 97, N 3. – P. 431–435. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00041-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00041-5)
10. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture / R. M. Starke [et al.] // Curr. Neurovasc. Res. – 2013. – Vol. 10, N 3. – P. 247–255. <https://doi.org/10.2174/15672026113109990003>
11. Juric, V. TNF $\alpha$ -induced apoptosis enabled by CCN1/CYR61: pathways of reactive oxygen species generation and cytochrome c release / V. Juric, C. C. Chen, L. F. Lau // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7, N 2. – P. e31303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031303>
12. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm / Y. Kanematsu [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42, N 1. – P. 173–178. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.590976>
13. Smooth muscle cells isolated from thoracic aortic aneurysms exhibit increased genomic damage, but similar tendency for apoptosis / C. Acilan [et al.] // DNA Cell Biol. – 2012. – Vol. 31, N 10. – P. 1523–1534. <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1644>
14. McCormick, M. L. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms / M. L. McCormick, D. Gavrila, N. L. Weintraub // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 461–469. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000257552.94483.14>
15. An International Pilot Study of an Internet-Based Platform to facilitate clinical research in epilepsy: the EpiNet project / P. Bergin [et al.] // Epilepsia. – 2012. – Vol. 53, N 10. – P. 1829–1835. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03636.x>
16. Роль глионейронального апоптоза в патогенезе фармакорезистентной эпилепсии / Т. В. Соколова [и др.] // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2015. – № 4 (46). – С. 71–84.
17. Alterations in hippocampal myelin and oligodendrocyte precursor cells during epileptogenesis / Y. Luo [et al.] // Brain Res. – 2015. – Vol. 1627. – P. 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.027>
18. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework / Jr. A. Atkinson [et al.] // Clin. Pharmacol. Therapeutics. – 2001. – Vol. 69, N 3. – P. 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
19. Henley, S. Biomarkers for Neurodegenerative Diseases / S. Henley, G. P. Bates, S. Tabrizi // Curr. Opin. Neurol. – 2005. – Vol. 18, N 6. – P. 698–705. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000186842.51129.cb>
20. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины : пер. с англ. / Т. Гринхальх ; под ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова. – 3-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 282 с.
21. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 911 с.

22. Костюк, В. А. Определение продуктов перекисного окисления липидов с помощью тиобарбитуровой кислоты в анаэробных условиях / В. А. Костюк, А. И. Потапович // *Вопр. мед. химии.* – 1987. – Т. 33, № 3. – С. 115–118.
23. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // *Вопр. мед. химии.* – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.
24. Метод определения активности каталазы / М. А. Корольюк [и др.] // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
25. Савицкий, И. В. Эндотелиальные дисфункции при посттравматической эпилепсии / И. В. Савицкий, А. А. Мионов, И. В. Мясковская // *J. Education, Health and Sport.* – 2016. – Vol. 6, N 6. – P. 245–252.
26. Antagonism of peripheral inflammation reduces the severity of status epilepticus / N. Marchi [et al.] // *Neurobiol Dis.* – 2009. – Vol. 33, N 2. – P. 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.10.002>
27. Vezzani, A. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy / A. Vezzani, S. Balosso, T. Ravizza // *Brain, Behav. Immun.* – 2008. – Vol. 22, N 6. – P. 797–803. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.03.009>
28. Oby, E. The blood-brain barrier and epilepsy / E. Oby, D. Janigro // *Epilepsia.* – 2006. – Vol. 47, N 11. – P. 1761–1774. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x>
29. Кузнецова, Л. В. Некоторые нейроиммунные механизмы в патогенезе эпилепсии / Л. В. Кузнецова, Л. А. Ветрилэ, М. Н. Карпова // *Патогенез.* – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 11–19.
30. Гусев, Е. И. Эпилепсия и дизрегуляторная система / Е. И. Гусев, А. Б. Гехт // *Дизрегуляторная патология нервной системы.* – М., 2009. – С. 196–214.
31. Карлов, В. А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин : руководство для врачей / В. А. Карлов. – М. : Медицина, 2010. – 717 с.

### References

1. Litovchenko T. A., Florikjan V. A. Epilepsy and epileptic seizures after neurosurgical operations. *Ukrains'kii visnik psikhonevrologii* [Ukrainian herald of psychoneurology], 2014, vol. 22, no. 3, pp. 139–145 (in Russian).
2. Sena J. C., Reynier Y., Alliez B. Unruptured intracranial aneurysm presenting with epileptic seizure. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 2003, vol. 61, no. 3A, pp. 663–667. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000400026>
3. Baeesa S. S., Dang T., Keene D. L., Ventureyra E. C. G. Unusual association of intractable temporal lobe seizures and intracranial aneurysms in an adolescent: is it a coincidence? *Pediatric Neurosurgery*, 1998, vol. 28, no. 4, pp. 198–203. <https://doi.org/10.1159/000028650>
4. Kamali A. W., Cockerell O. C., Butler P. Aneurysms and epilepsy: an increasingly recognized cause. *Seizure*, 2004, no. 13, no. 1, pp. 40–44. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(03\)00075-x](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(03)00075-x)
5. Choi K.-S., Chun H.-J., Yi H.-J., Ko Y., Kim Y.-S., Kim J.-M. Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence and risk factors. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 2009, vol. 46, no. 2, pp. 93–98. <https://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.2.93>
6. Chang S.-J., Yu B.-C. Mitochondrial matters of the brain: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2010, vol. 42, no. 6, pp. 457–459. <https://doi.org/10.1007/s10863-010-9317-4>
7. Zsurka G., Kunz W. S. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders with epileptic phenotypes. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 2010, vol. 42, no. 6, pp. 443–448. <https://doi.org/10.1007/s10863-010-9314-7>
8. Frantseva M. V., Velazquez J. L. P., Hwang P. A., Carlen P. L. Free radical production correlates with cell death in an *in vitro* model of epilepsy. *European Journal of Neuroscience*, 2000, vol. 12, no. 4, pp. 1431–1439. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00016.x>
9. Frantseva M. V., Velazquez J. L., Tsoraklidis G., Mendonca A. J., Adamchik Y., Mills L. R., Carlen P. L., Burnham M. W. Oxidative stress is involved in seizure-induced neurodegeneration in the kindling model of epilepsy. *Neuroscience*, 2000, vol. 97, no. 3, pp. 431–435. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00041-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00041-5)
10. Starke R. M., Chalouhi N., Ali M. S., Jabbour P. M., Tjoumakaris S. I., Gonzalez L. F., Rosenwasser R. H., Koch W. J., Dumont A. S. The role of oxidative stress in cerebral aneurysm formation and rupture. *Current Neurovascular Research*, 2013, vol. 10, no. 3, pp. 247–255. <https://doi.org/10.2174/15672026113109990003>
11. Juric V., Chen C. C., Lau L. F. TNF $\alpha$ -induced apoptosis enabled by CCN1/CYR61: pathways of reactive oxygen species generation and cytochrome c release. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 2, p. e31303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031303>
12. Kanematsu Y., Kanematsu M., Kurihara C., Tada Y., Tsou T.-L., van Rooijen N., Lawton M. T., Young W. L., Liang E. I., Nuki Y., Hashimoto T. Critical roles of macrophages in the formation of intracranial aneurysm. *Stroke*, 2011, vol. 42, no. 1, pp. 173–178. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.110.590976>
13. Acilan C., Serhatli M., Kacar O., Adiguzel Z., Tuncer A., Hayran M., Baysal K. Smooth muscle cells isolated from thoracic aortic aneurysms exhibit increased genomic damage, but similar tendency for apoptosis. *DNA and Cell Biology*, 2012, vol. 31, no. 10, pp. 1523–1534. <https://doi.org/10.1089/dna.2012.1644>
14. McCormick M. L., Gavrilu D., Weintraub N. L. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2007, vol. 27, no. 3, pp. 461–469. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000257552.94483.14>
15. Bergin P., Sadleir L., Legros B., Mogal Z., Tripathi M., Dang N. [et al.]. An international pilot study of an internet-based platform to facilitate clinical research in epilepsy: the EpiNet project. *Epilepsia*, 2012, vol. 53, no. 10, pp. 1829–1835. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03636.x>
16. Sokolova T. V., Zabrodskaya Yu. M., Bazhanova E. D., Kazatskaya E. V. The role of glioneuronal apoptosis in the pathogenesis of pharmacoresistant epilepsy. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta* [Neurosurgery and neurology of childhood], 2015, no. 4 (46), pp. 71–84 (in Russian).

17. Luo Y., Hu O., Zhang Q., Hong S., Tang X., Cheng L., Jiang L. Alterations in hippocampal myelin and oligodendrocyte precursor cells during epileptogenesis. *Brain Research*, 2015, vol. 1627, pp. 154–164. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.027>
18. Atkinson A. J., Colburn W. A., DeGruttola V. G., DeMets D. L., Downing G. J., Hoth D. F., Zeger S. L. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2001, vol. 69, no. 3, pp. 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
19. Henley S., Bates G. P., Tabrizi S. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Current Opinion in Neurology*, 2005, vol. 18, no. 6, pp. 698–705. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000186842.51129.cb>
20. Greenhalgh T. *How to Read a Paper: The Basics of Evidence-Based Medicine. 3rd ed.* Malden, Blackwell Publ., 2006. 248 p. (Russ. ed.: Grinkhal'kh T. *Osnovy dokazatel'noi meditsiny. 3-e izdanie.* Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2008. 282 p.).
21. Kamyshnikov V. S. *Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnosis. 2nd ed.* Moscow, MEDpress-inform Publ., 2004. 911 p. (in Russian).
22. Kostyuk V. A., Potapovich A. I. Determination of lipid peroxidation products using thiobarbituric acid in anaerobic conditions. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of medical chemistry], 1987, vol. 33, no. 3, pp. 115–118 (in Russian).
23. Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva Zh. V. A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase, based on the reaction of oxidation of quercetin. *Voprosy meditsinskoi khimii* [Problems of medical chemistry], 1990, vol. 36, no. 2, pp. 88–91 (in Russian).
24. Korolyuk M. A., Ivanova L. K., Maiorova I. G., Tokareva V. A. The method for determining the activity of catalase. *Laboratornoe delo* [Laboratory case], 1988, no. 1, pp. 6–19 (in Russian).
25. Savitskii I. V., Mironov A. A., Myastkovskaya I. V. Endothelial dysfunction in post-traumatic epilepsy. *Journal of Education, Health and Sport*, 2016, vol. 6, no. 6, pp. 245–252 (in Russian).
26. Marchi N., Fan Q., Ghosh C., Fazio V., Bertolini F., Betto G. [et al.]. Antagonism of peripheral inflammation reduces the severity of status epilepticus. *Neurobiology of Disease*, 2009, vol. 33, no. 2, pp. 171–181. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.10.002>
27. Vezzani A., Balosso S., Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2008, vol. 22, no. 6, pp. 797–803. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.03.009>
28. Oby E., Janigro D. The blood-brain barrier and epilepsy. *Epilepsia*, 2006, vol. 47, no. 11, pp. 1761–1774. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00817.x>
29. Kuznetsova L. V., Vetrile L. A., Karpova M. N. Some neuroimmune mechanisms in the pathogenesis of epilepsy. *Patogenez* [Pathogenes], 2014, vol. 12, no. 2, pp. 11–19 (in Russian).
30. Gusev E. I., Gekht A. B. Epilepsy and dysregulation system. *Dysregulatory pathology of the nervous system.* Moscow, 2009, pp. 196–214 (in Russian).
31. Karlov V. A. *Epilepsy in children and adult women and men: a guide for doctors.* Moscow, Meditsina Publ., 2010. 717 p. (in Russian).

### Информация об авторах

*Нечипуренко Наталия Ивановна* – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: prof\_NIN@mail.ru

*Сидорович Рышард Ромуальдович* – д-р мед. наук, доцент, директор. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ninh@mail.ru

*Пашиковская Ирина Дмитриевна* – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: irenapass@mail.ru

*Степанова Юлия Игоревна* – канд. мед. наук, доцент. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь).

*Змачинская Ольга Леонидовна* – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: doctor.olga@tut.by

*Прокопенко Татьяна Анатольевна* – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (ул. Ф. Скорины, 24, 220114, г. Минск, Республика Беларусь).

### Information about the authors

*Natalia I. Nechipurenko* – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus.) E-mail: prof\_NIN@mail.ru

*Ryszard R. Sidorovich* – D. Sc. (Med.), Assistant Professor, Director. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ninh@mail.ru

*Irina D. Pashkovskaya* – Ph. D. (Biol.), Leading researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irenapass@mail.ru

*Yulia I. Stepanova* – Ph. D. (Med.), Assistant Professor. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus).

*Olga L. Zmachynskaya* – Researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (F. Skoryna Str., 24, 220114, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: doctor.olga@tut.by

*Tatiana A. Prokopenko* – Junior researcher. Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery (24, F. Skorina Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus).