

bidity in rheumatic disease / M.T. Nurmohamed, M. Heslinga, G.D. Kitas // *Nat Rev Rheumatol.* – 2015. –11. P.693-704. doi:10.1038/nr-rheum.2015.112

21. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure / S. Suzuki, Y. Takeishi, T. Niizeki [et al.] // *Am Heart J.* – 2008. – Vol. 155 (1). – P.75–81. Association.

22. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European As-

sociation of Cardiovascular imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal American Society Echocardiography.* – 2015. – Vol. (28). – P. 1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.

23. Relation of plasma levels of adiponectin to left ventricular diastolic dysfunction in patients undergoing cardiac catheterization for coronary artery disease / H. Fukuta, N. Ohte, K. Wakami [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2011. – Vol. 15 (108). – P. 1081–5.

24. The Global Economic Burden of Non communicable Diseases / D.E. Bloom, E.T. Cafiero,

E. Jané-Llopis [et al.] // *Geneva: World Economic Forum.* – 2011.

25. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction / R. Stahrenberg, F. Edelmann, M. Mende [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2010. –Vol. 12 (12). – P. 1309–16.

26. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) diagnostic accuracy study / J.M. Mason, H.C. Hancock, H. Close [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 535-60. Recommenda

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.28

УДК 616.853-079.4

К.Д. Яковлева, М.Р. Сапронова, А.А. Усольцева, Ю.С. Панина, С.Н. Зобова, Д.В. Дмитренко БИОМАРКЕРЫ ЭПИЛЕПСИИ

На сегодняшний день не существует методов лечения и профилактики для предотвращения развития эпилепсии у лиц группы риска. Всё это указывает на потребность в поиске биомаркеров эпилептогенеза, диагностики, прогрессирования заболевания, ответа на лекарственное средство и безопасности лечения. В качестве биомаркеров эпилепсии на сегодняшний день рассматриваются: электрофизиологические изменения, наличие клинического приступа, генетические изменения, микро рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) плазмы / сыворотки / ликвора; белковые биомаркеры, биомаркеры экзосом плазмы, микроРНК мозговой ткани коры головного мозга; биомаркеры, тензометрических изображений / диффузионно-взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии (МРТ). Авторами приведен обзор литературы о современных исследованиях различных биомаркеров эпилепсии, которые позволяют персонализированно подходить к оценке диагностики, лечения и ответа на терапию эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, эпилептические приступы, биомаркеры, микроРНК.

To date, there are no methods of treatment and prevention of the development of epilepsy in people at risk. All this indicates the need for a search for biomarkers of epileptogenesis, diagnosis, disease progression, drug response and treatment safety.

As biomarkers of epilepsy, the following are considered: electrophysiological changes, the presence of a clinical attack, genetic changes, micro ribonucleic acid (microRNA) of plasma / serum / cerebrospinal fluid; protein biomarkers, plasma exosome biomarkers, cerebral cortex microRNAs; biomarkers, strain gauge images / diffusion-weighted images of magnetic resonance imaging (MRI).

The authors review the literature on modern studies of various biomarkers of epilepsy, which allow a personalized approach to assessing the diagnosis, treatment and response to epilepsy therapy.

Keywords: epilepsy, epileptic seizures, biomarkers, microRNA.

Введение. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям, на сегодняшний день в мире насчитывается более 50 млн пациентов, страдающих эпилепсией. Контроль над эпилептическими приступами достигается лишь в 70% случаев, несмотря на использование различных комбинаций противосудорожных препаратов (ПЭП). Оставшуюся группу составляют пациенты с неконтролируемыми эпилептическими приступами, поиск кон-

троля над которыми является важной и актуальной проблемой, требующей разработки новых подходов, как в диагностике, так и в лечении эпилепсии [15].

Актуальность поиска новых неинвазивных биомаркеров для диагностики эпилепсии высока ввиду того, что отсутствуют диагностические подходы и терапевтические методы, позволяющие своевременно выявить, приостановить или ослабить процесс эпилептогенеза у лиц в группах риска по формированию эпилепсии [25]. Дальнейшие исследования по поиску новых биомаркеров эпилепсии позволят сформировать информативные и доступные тест-системы, которые помогут в диагностике заболевания [12].

Биомаркер – это показатель, использующийся для оценки, нормальных или патогенных биологических процессов, а также ответов на различные воздействия на организм, включая терапевтические вмешательства [7].

В настоящее время ведутся активные исследования по поиску биомар-

керов при онкологических [26], некоторых нейродегенеративных заболеваниях, например болезни Альцгеймера [17], разработанные стратегии можно будет применять и для поиска биомаркеров эпилепсии.

В настоящей практике биомаркер должен соответствовать следующим критериям: специфичность, чувствительность, прогностическая ценность, надежность и доступность. Биомаркеры имеют различные характеристики: молекулярные, гистологические, рентгенологические и физиологические.

В 2015 г. Национальный институт здравоохранения США совместно с Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными веществами (The National Institutes of Health and the Food and Drug Administration (FDA-NIH)) разработали классификацию биомаркеров «The BEST biomarker categories», которая включает в себя: биомаркеры риска возникновения заболевания; диагностические биомаркеры; биомаркеры мониторинга; биомаркеры прогноза заболева-

ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ России: **ЯКОВЛЕВА Кристина Дмитриевна** – клинический ординатор, лаборант кафедры, Kris_995@mail.ru, **САПРОНОВА Маргарита Рафаильевна** – к.м.н., доцент, **УСОЛЬЦЕВА Анна Александровна** – клинический ординатор, лаборант кафедры, **ПАНИНА Юлия Сергеевна** – н.с., **ДМИТRENKO Диана Викторовна** – д.м.н., зав. кафедрой; **ЗОБОВА Светлана Николаевна** – к.м.н., н.с. КрасГМУ; ФИЦ Красноярский НЦ СО РАН, Обособленное подразделение «НИИ медицинских проблем Севера».

ния (прогностические); предиктивные биомаркеры; фармакодинамические биомаркеры (биомаркеры ответа на лекарственное средство (ЛС)); биомаркеры безопасности терапии [11].

Границы между различными категориями биомаркеров не являются строгими. Один биомаркер может быть разделен на подтипы и включен в несколько категорий в зависимости от того, когда и как часто он измеряется. Разработка новых биомаркеров происходит в процессе аналитической и клинической валидации с демонстрацией клинической значимости [17].

Около 30 публикаций за последние 4 года посвящены исследованию различных типов биомаркеров в области эпилепсии: микроРНК плазмы / сыворотки / ликвора; белковые биомаркеры, биомаркеры экзосом плазмы, микроРНК мозговой ткани коры головного мозга; биомаркеры, тензометрических изображений / диффузионно-взвешенных изображений МРТ; электрофизиологические биомаркеры: диагностики эпилепсии [18, 24], височной эпилепсии [27], генетической генерализованной эпилепсии [8], фармакорезистентной эпилепсии [12]. Ни один из найденных биомаркеров в настоящее время не используется в широкой практике для диагностики эпилепсии, а потребность в поиске таковых остается актуальной [7].

Рассмотрим основные биомаркеры эпилепсии.

Диагностические биомаркеры.

Диагностические биомаркеры используются для выявления или подтверждения наличия заболевания, для которого может быть показано лечение. К диагностическим биомаркерам эпилепсии относятся маркеры эпилептогенеза, лекарственной устойчивости, а также высокого риска развития эпилептического статуса. Некоторые из биомаркеров эпилептогенеза могут быть рассмотрены и как прогностические для лиц, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Также к прогностическим биомаркерам можно отнести показатели исхода оперативного лечения и прогноза фармакотерапии эпилепсии.

«Золотой» стандарт диагностики эпилепсии – эпилептические приступы. Эпилепсия — заболевание с гетерогенной этиологией и, как следствие, с различными исходами/прогнозами и ответами на проводимую терапию [20]. «Золотым» стандартом диагностики эпилепсии является возникновение клинического или электрографического эпилептического приступа, что ис-

пользуется в качестве эталонной диагностики на этапе определения эпилептической, либо не эпилептической природы приступа. Однако существует много ситуаций, когда эпилептический приступ возникает как естественное, острое, симптоматическое или спровоцированное событие в ответ на преходящее патологическое состояние [5], которое не гарантирует диагноз эпилепсии. Многие люди, испытавшие спровоцированный или реактивный эпилептический приступ, не страдают эпилепсией.

По данным ВОЗ, до 10% людей во всем мире переносят единственный эпилептический приступ, что не говорит о наличии эпилепсии, так как для постановки диагноза необходимо соблюдение следующих критериев: 1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч; 2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива ($\geq 60\%$) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет; 3) диагноз эпилептического синдрома [4, 20].

Тип клинического или электрографического приступа служит прогностическим биомаркером для ответа на противоэпилептическую терапию. Различные генетические маркеры (например, гены эпилептических энцефалопатий), связанные с конкретным типом эпилептического приступа, могут предсказывать течение заболевания, то есть они также являются прогностическими биомаркерами. Таким образом, диагностический биомаркер (в данном случае клинический или электрографический приступ) может не только идентифицировать заболевание, но и использоваться для диагностической классификации, следовательно, служить как прогностическим, так и предиктивным биомаркером эпилепсии [7].

Прогностические биомаркеры.

Прогностические биомаркеры используются для определения прогноза заболевания, его рецидива или прогрессирования, например, биомаркеры оценки развития когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией. Прогностические биомаркеры отличаются от биомаркеров риска возникновения заболевания, поскольку применяются к группам людей, страдающих эпилепсией, получающих или не получающих терапию [7]. Важно, что тип ПЭП может влиять на чувствительность и специфичность прогностических биомаркеров при дифференциальной оценке

результатов. Ответ на применяемые методы лечения может быть различным. Чаще всего и более ожидаемо – это уменьшение симптомов заболевания, с улучшением показателей выживаемости пациентов, однако в ряде случаев приходится сталкиваться и с развитием неблагоприятных эффектов [15].

Прогностические биомаркеры могут быть использованы в исследованиях для стратификации пациентов с эпилепсией на биомаркер-положительные и биомаркер-отрицательные группы лечения, причем основной конечной точкой будет являться эффект в биомаркер-положительной группе пациентов. Исследования прогностических биомаркер-позитивных субъектов важны для демонстрации возможностей развития исследуемых методов лечения, например противоэпилептических препаратов. Важно отметить, что прогностическими биомаркерами для оценки эффективности терапии эпилепсии могут быть характеристики биологической конституции человека или самого процесса заболевания. Например, тип эпилептогенного поражения головного мозга (структурные изменения) или генетические особенности пациента (варианты генетических эпилепсий) могут прогнозировать ответ на тот или иной ПЭП, подчеркивая актуальность персонализированного подхода и проведение дальнейших исследований по поиску новых прогностических биомаркеров. M.J. Gallek и соавт. обнаружили, что носительство комбинации генов: *ZNF852*, *CDCP2*, *PRRT1*, *FLJ41170* с пониженной регуляцией экспрессии в латеральной височной коре головного мозга является прогностическим биомаркером положительного результата хирургического лечения эпилепсии [13].

Фармакодинамические биомаркеры.

Фармакодинамический биомаркер или биомаркер ответа — используется для доказательства возникновения биологической реакции в ответ на воздействие медицинского продукта или фактора окружающей среды. Изменение уровня фармакодинамических биомаркеров в ответ на лечение может давать информацию, что оно является биологически активным и/или оказывает влияние на клиническую конечную точку, кроме того становится возможным определить диапазон доз лекарственного средства для дальнейшей терапии, её продолжительности, а также спрогнозировать риск развития нежелательных реакций. Фармакодинамические биомаркеры требуют

серийной оценки, в результате чего они часто попадают под категорию мониторинга.

На сегодняшний день только в одном из опубликованных исследований по поиску маркеров эпилепсии проводилась оценка фармакодинамических биомаркеров/ биомаркеров ответа. Walker L.E. и соавт. на животной модели эпилепсии показали, что лечение анакинрой / VoxA / ифенпродилом предотвращает повышение уровня белка амфотерина (high-mobility group protein B1 - HMGB1) в плазме крови у крыс с эпилептическим статусом. HMGB1 является ключевым активатором воспаления после развития эпилептического приступа [24]. Однако оценка уровня HMGB1 проведена только во время лечения без исследования эффекта после лечения и дозозависимого эффекта [15, 24].

Биомаркеры мониторинга. Биомаркер мониторинга — показатель, измеряемый последовательно для оценки состояния заболевания с целью доказательства эффекта медицинского продукта или фактора окружающей среды. Последовательный характер измерений позволяет зафиксировать изменение значений биомаркера как индикатора текущего состояния человека. Таким образом, категория мониторинговых биомаркеров может включать другие группы биомаркеров, представленные в классификации, когда они измеряются последовательно. В качестве примера можно привести регистрацию на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) эпилептических спайков, комплексов «острая-медленная волна» в кортикальной области, соответствующих месту повреждения головного мозга (например, после черепно-мозговой травмы).

Биомаркеры безопасности. Биомаркеры безопасности — это показатели, измеряемые до или после воздействия медицинского продукта или фактора окружающей среды для определения вероятности, наличия неблагоприятного воздействия и степени его токсичности. Одной из задач, в данном случае, является выделение группы риска среди пациентов с эпилепсией, для которых не следует назначать некоторые ПЭП из-за значительного риска возникновения нежелательных реакций [1]. К маркерам безопасности ответа на лекарственное средство можно отнести фармакогенетические особенности фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности ПЭП. Например, для пациентов с эпилепсией разработаны алгоритмы

персонализированного подбора дозы вальпроевой кислоты, учитывая носительство однонуклеотидного варианта (ОНВ) гена *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*. Использование персонализированного подхода выбора суточной дозы ПЭП с учетом фармакогенетических особенностей метаболизма пациента позволяет минимизировать риски развития нежелательных реакций (НР) [2,3,6].

Биомаркеры восприимчивости/ риска развития эпилепсии. Биомаркеры восприимчивости/риска или маркеры эпилептогенеза указывают на повышенный или, наоборот, меньший риск развития эпилепсии у здорового человека.

Например, на животной модели показано, что мыши линии CD1, носители мутации гена *APP/PS1* имели более высокий риск развития эпилепсии после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [29]. Таким образом, биомаркеры восприимчивости/риска позволяют выявлять лиц группы риска развития эпилепсии, нуждающихся в динамическом наблюдении, а также актуализируют применение профилактических мероприятий.

В настоящее время большое внимание уделяется нейрофизиологическим и нейровизуализационным биомаркерам диагностики эпилепсии. Однако отсутствуют скрининговые диагностические биомаркеры эпилептогенеза [14]. Разработка новых методов лечения эпилепсии остается приоритетным международным направлением современных исследований [22]. Поиск новых биомаркеров эпилептогенеза является трудоемким, в том числе потому, что требует проведения длительных ЭЭГ мониторингов. Единственный известный на сегодня сывороточный биомаркер, подтвержденный на животной модели эпилепсии — уровень белка HMGB1. Исследование его концентрации позволяет дифференцировать эпилептогенные и неэпилептогенные зоны головного мозга крыс после эпилептического статуса [24]. Поэтому для диагностики эпилепсии продолжается поиск неинвазивных или малоинвазивных, информативных и экономически выгодных биомаркеров.

В недавнем времени в качестве новых биомаркеров, отвечающих поставленным требованиям, было предложено исследование микроРНК [18].

МикроРНК являются кандидатами для использования в качестве биомаркеров при сердечно-сосудистых, онкологических заболеваниях, острых состояниях: ишемических инсультах, ЧМТ [10, 23]. Было доказано участие

нескольких микроРНК в регулировании холестерина в головном мозге, нарушения в метаболизме которого могут провоцировать развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Нимана-Пика тип С, болезнь Смита-Лемли-Опица, болезнь Гентингтона и болезнь Паркинсона [28]. В психиатрической практике микроРНК рассматриваются для диагностики депрессивных расстройств, шизофрении, заболеваний аутистического спектра [19].

Предпосылками использования микроРНК как возможного биомаркера эпилепсии является стабильность в сыворотке крови. Кроме того, это хорошая изученность уровней экспрессии в тканях мозга и циркуляции в периферической крови на животных моделях эпилепсии [12, 18], а также наличие отдельных данных об изменении уровня микроРНК как в периферической крови, так и в тканях головного мозга больных эпилепсией [12, 15].

За последние 5 лет проведено несколько целевых и широкогеномных исследований уровня экспрессии микроРНК при эпилепсии. По полученным данным изменения обнаружены более чем в 100 различных микроРНК на животной модели и у больных эпилепсией, что доказывает связь уровней экспрессии микроРНК с эпилепсией [12, 30].

МикроРНК представляют собой важный класс небольших некодирующих РНК, которые играют критическую роль в развитии и функционировании мозга. Новые исследования показывают, что уровни нескольких микроРНК изменяются в результате судорожной активности на животных моделях, а также отличаются в тех областях мозга, из которых происходят приступы у пациентов с эпилепсией (например, в гиппокампе) [16]. Однако большинство исследований были выполнены с использованием небольших выборок и/или без группы контроля. В подавляющем большинстве исследований не сообщается никаких предельных значений биомаркеров, позволяющих дифференцировать эпилепсию с контрольной группой [15]. Недостаточно изучена специфика биомаркеров эпилепсии по сравнению с другими заболеваниями головного мозга, важными для дифференциальной диагностики. Проблема, связанная с исследованием биомаркеров эпилепсии, связана также с использованием антиконвульсантов [21], которые регулируют экспрессию микроРНК. С другой стороны, прием и других лекарственных

препаратов может влиять на анализ микроРНК [9].

В дальнейшей перспективе поиск биомаркеров позволит сформировать тест-системы и улучшить диагностику эпилепсии и эпилептогенеза.

Исследование поддержано внутривузовским грантом для молодых ученых в соответствии с заявкой на получение Гранта № 2.2, приказ №203 от 26.03.2019 ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Литература

1. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика / Р.Ф. Насырова, Н.А. Сивакова, Л.В. Липатова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №1(103). – С.17-25.
2. Biological markers of efficacy and safety of antiepileptic drugs: pharmacogenetics and pharmacokinetics / R.F. Nasyrova, N.A. Sivakova, L.V. Lipatova [et al.] // Siberian medical review. – 2017. – №1 (103). – P. 17-25.
3. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер, Ю.Б. Говорина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5. – С.1-9.
4. Genetic characteristics of the metabolism of valproate as a risk factor for adverse drug events / D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder, Y.B. Govorina [et al.] // Modern problems of science and education. – 2015. – №5. – P.1-9.
5. Дмитренко Д.В. Исследование полиморфизма гена CYP2C9 у женщин, принимающих вальпроаты / Д.В. Дмитренко, Н.А. Шнайдер // Медицинская генетика. – 2015. – №10. – С. 36-42.
6. Dmitrenko D.V. Study of CYP2C9 gene polymorphism in women taking valproates / D.V. Dmitrenko, N.A. Shnayder // Medical genetics. – 2015. – №10. – P.36-42.
7. Классификация эпилепсии Международной противосудорожной лиги: пересмотр и обновление 2017 года / Г.Н. Авакян, Д.В. Блинов, А.В. Лебедева [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – №9(1). – С.6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
8. Ilae classification of the epilepsies: the 2017 revision and update / G.N. Avakyan, D.V. Blinov, A.V. Lebedeva [et al.] // Epilepsy and paroxysmal conditions. – 2017. – №9(1). – P.6-25. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
9. Лимбический энцефалит: клиничко-лабораторная гетерогенность / Н.А. Шнайдер, И.А. Киселев, Ю.С. Панина [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2015. – №1(49). – С.60-64.
10. Limbicencephalitis: clinical and laboratory heterogeneity / N.A. Shnayder, I.A. Kiselev, Yu.S. Panina [et al.] // Yakut medical journal. – 2015. – №1 (49). – P.60-64.
11. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с замедленным высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода / П.Н. Власов, Н.В. Орехова, М.В. Антонык [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – №9. – С.11-20.
12. Efficacy and safety of valproic acid drugs with delayed release of the active substance in adults in real clinical practice from the perspective of pharmacokinetic and pharmacogenetic approach / P.N. Blasov, N.V. Orekhova, M.V. Antonyuk [et al.] // Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2017. – №9. – P.11-20.
13. Advances in the development of biomarkers for epilepsy / A. Pitkänen, W. Löscher, A. Vezzani [et al.] // Lancet Neurol. – 2016. – №8. – P. 843-856. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00112-5.
14. Altered visual contrast gain control is sensitive for idiopathic generalized epilepsies / D. Won, W. Kim, W.A. Chaovalitwongse [et al.] // Clin. Neurophysiol. – 2017. – №128. – P.340-348. DOI:10.1016/j.clinph.2016.12.008.
15. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as biomarker for the progression of vascular disease / H.C. De Boer, C. van Solingen, J. Prins [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – №34. P.3451-3457. DOI:10.1093/eurheartj/ehd007.
16. Atif H. A Review of MicroRNA Biomarkers in Traumatic Brain Injury / H. Atif, S.D. Hicks // J Exp Neurosci. – 2019. – №13:1179069519832286. DOI: 10.1177/1179069519832286.
17. BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource [WWW Document]. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
18. Circulating microRNAs are promising novel biomarkers for drug-resistant epilepsy / J. Wang, L. Tan, L. Tan [et al.] // Sci Rep. – 2015. №5:10201. DOI: 10.1038/srep10201.
19. Cortical gene expression: prognostic value for seizure outcome following temporal lobectomy and amygdalohippocampectomy / M.J. Gallek, J. Skoch, T. Ansary [et al.] // Neurogenetics. – 2016. – №4. – P.211-218. DOI:10.1007/s10048-016-0484-2.
20. Epilepsy biomarkers / I.J. Enge, A. Pitkänen, J.A. Loeb [et al.] // Epilepsia. – 2013. – №54. – P.61-69. DOI: 10.1111/epi.12299.
21. Epilepsy biomarkers – Toward etiology and pathology specificity / A. Pitkänen, X. EkolleNdode-Ekane, N. Lapinlampi [et al.] // Neurobiol Dis. – 2019. – №123: – P. 42-58. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.05.007.
22. Epilepsy Research Priorities in Europe. On Behalf of Epilepsy Advocacy Europ e/ E. Perucca, M. Glynn, M. Baulac [et al.] // Epilepsia. – 2015. – №11. – P.1687-1695. DOI:10.1111/epi.13201.
23. Frisoni G.B. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers/ G.B. Frisoni, M. Boccardi, F. Barkhof // Lancet Neurol. – 2017. – №8. – P.661-676. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30159-X.
24. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy / A.J. Wang, J.T. Yu, L. Tan [et al.] // Sci Rep. – 2015. – №5:9522. DOI: 10.1038/srep09522.
25. Hicks S.D. A Comparative Review of microRNA Expression Patterns in Autism Spectrum Disorder / S.D. Hicks, F.A. Middleton // Front Psychiatry. – 2016. – №4; 7:176. DOI: 10.3389/fpsyt.2016.00176.
26. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / R.S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou [et al.] // Epilepsia. – 2014. – №4. – P.475-482. DOI: 10.1111/epi.12550.
27. In vitro antineoplastic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioma cells / A. Rizzo, S. Donzelli, V. Girgenti [et al.] // J Exp Clin Cancer Res. – 2017. – №36: 76. DOI:10.1186/s13046-017-0546-9.
28. Kelley M.S. The NINDS epilepsy research benchmarks / M.S. Kelley, M.P. Jacobs, D.H. Lowenstein // Epilepsia. – 2009. – №50. – P.579-582. DOI:10.1111/j.1528-1167.2008.01813.x.
29. MicroRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Ischemic Stroke-A Comprehensive Review and Bioinformatic Analysis / C. Eyleten, Z. Wicik, S. De Rosa [et al.] // Cells. – 2018. – №6; 7(12). DOI: 10.3390/cells7120249.
30. Molecular isoforms of high-mobility group box 1 are mechanistic biomarkers for epilepsy / L.E. Walker, F. Frigerio, T. Ravizza [et al.] // J Clin Invest. – 2019. – №5:2166. DOI: 10.1172/JCI129285.
31. Personalized translational epilepsy research – Novel approaches and future perspectives: Part I: Clinical and network analysis approaches / S. Bauer, N. van Alphen, A. Becker [et al.] // Epilepsy Behav. – 2017. – №76. P.13-18. DOI: 10.1016/j.yebeh.2017.06.041.
32. Phases of biomarker development for early detection of cancer / M.S. Pepe, R. Etzioni, Z. Feng [et al.] // J Natl Cancer Inst. – 2001. – №14. – P. 1054-1061. DOI: 10.1093/jnci/93.14.1054.
33. Reduced local diffusion homogeneity as a biomarker for temporal lobe epilepsy / H.H. Liu, J. Wang, X.M. Chen [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – №95:e4032. DOI:10.1097/MD.0000000000004032.
34. Regulation of MicroRNAs-Mediated Autophagic Flux: A New Regulatory Avenue for Neurodegenerative Diseases With Focus on Prion Diseases / S.Z.A. Shah, D. Zhao, T. Hussain [et al.] // Front Aging Neurosci. – 2018. – №10: 139. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00139.
35. Traumatic Brain Injury Increases the Expression of Nos1, Aβ Clearance, and Epileptogenesis in APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease / D. Miszczuk, K.J. Dębski, H. Tanila [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2016. – №10. – P.7010-7027. DOI:10.1007/s12035-015-9578-3.
36. vanDijkman S.C. Biomarkers in epilepsy – A modelling perspective / S. C. van Dijkman, R. A. Voskuyl, E. C. de Lange // Eur J Pharm Sci. – 2017. – №109. – P.47-52. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.05.035.