

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М. В. ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*



КОПТЕЛОВА АЛЕКСАНДРА МИХАЙЛОВНА

**НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И НЕЙРОМАРКЁРЫ  
АКТИВНОСТИ ЭПИЛЕПТОГЕННЫХ ЗОН У ПАЦИЕНТОВ С  
ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ –  
МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Специальность: 03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Научно-образовательном центре нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центре) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный психолого-педагогический университет»

**Научный руководитель:** **Строганова Татьяна Александровна** – доктор биологических наук, профессор.

**Официальные оппоненты:** **Шарова Елена Васильевна** – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, заведующая лабораторией общей и клинической нейрофизиологии

**Гнездицкий Виктор Васильевич** – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии", профессор лаборатории клинической нейрофизиологии

**Дегтярева Мария Григорьевна** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неонатологии ФДПО

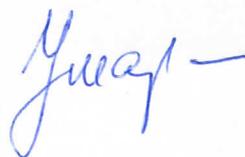
Защита диссертации состоится 2 декабря 2019 года, в 15 ч. 30 мин. На заседании диссертационного совета МГУ.03.06 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12, биологический факультет МГУ, аудитория М-1. Факс: (495) 939-43-09.

E-mail: [bellaum@mail.ru](mailto:bellaum@mail.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (Фундаментальная библиотека, Ломоносовский проспект, д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/241424380/>

Автореферат разослан 1 ноября 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук



Умарова Б.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

*Актуальность исследования и степень ее разработанности.* Эпилепсия представляет собой широкую группу заболеваний и характеризуется различными типами судорожных приступов, отличающихся как по этиологии и патогенезу, так и по вовлеченности локальных зон коры и подкорковых структур в генерацию приступа. Общей чертой суммарной электрической активности мозга людей, страдающих эпилепсией, является т. н. эпилептическая активность – спайки и спайк-волны, представляющие собой кратковременное резкое изменение дендритных потенциалов, одновременно возникающее в большой популяции нейронов коры головного мозга (Luders, 2008).

Нейрофизиологические исследования на животных моделях эпилепсии показывают, что факторами, способствующими возникновению эпилептической активности в локальной нервной сети, являются фундаментальные особенности ее организации. К таким фундаментальным чертам (microcircuit's motifs) относят локальное возвратное возбуждение – наиболее общий мотив в локальных сетях неокортекса, в которых 80% нейронов и синапсов являются возбуждающими, а также различные типы торможения – прямое торможение (feed-forward inhibition), возвратное торможение, контра-торможение (Paz and Huguenard, 2015). Большинство приступов возникают из-за несбалансированного торможением возбуждения в локальных нейронных ансамблях коры, которое распространяется из этой изначально эпилептогенной зоны в отдаленные участки мозга, используя для этого существующие проводящие пути и межнейронные связи, что и приводит к формированию эпилептогенной сети. Вместе с тем конституциональные изменения в балансе возбуждение/торможение (В/Т) в локальных сетях мозга увеличивают вероятность возникновения судорожных приступов, но не раскрывают непосредственных механизмов запуска приступа. Считают, что в периоды повышенного риска какие-то дополнительные факторы, резко сдвигая и без того нарушенный баланс возбуждения и торможения в локальной сети и ее нейронных мишенях, вызывают лавину распространяющегося возбуждения, приводящую к приступу. В качестве таких факторов авторы рассматривают механизмы кратковременной синаптической пластичности, зависимой от активности нейронной сети в конкретные периоды времени (Bracci et al., 2001; Patenaude et al., 2005; Wester et al., 2014).

Прорыв в понимании нейрофизиологических механизмов активности эпилептогенных зон, возникающий благодаря нейронным исследованиям на животных моделях, до настоящего времени не был полностью транслирован в клинко-диагностические исследования пациентов с эпилепсией. Вместе с тем развитие представлений о фундаментальных механизмах эпилептогенеза уже повлекли за собой изменения в классификации эпилептических приступов у пациентов (ILAE, 2017). В обновленной классификации приступов основное внимание сфокусировано на разделении приступов по свойствам их начала (фокальное начало / генерализованное начало / неизвестное начало) в большей степени, чем на специфике клинических проявлений приступа. При этом особо подчеркивается (см. Fisher et al., 2017), что и это разделение

является феноменологическим, а не содержательным, поскольку видимое генерализованное начало приступа не исключает того, что он изначально возник в локальной нейронной сети коры, но из-за быстрого распространения по межкорковым связям эпилептическая активность охватывает несколько областей обоих полушарий неокортекса. Таким образом, для генерализованных приступов в форме, например, тонико-клонических спазмов вопрос их отнесения к тому или иному типу сводится к проблеме надежности нейрофизиологической диагностики начала приступа.

Преодоление «трудностей перевода» нейрофизиологических знаний о механизмах эпилептогенеза в диагностические критерии неинвазивного определения эпилептогенных зон имеет особое значение для пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ). ФРЭ не поддается медикаментозному лечению, и единственным эффективным способом освобождения таких пациентов от приступов становится хирургическое удаление / отсоединение эпилептогенной зоны. Но и в этом способе лечения пациенту может быть отказано на основании «генерализованного» или «мультифокального» характера межприступной эпилептической активности в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и/или невозможности определить единственную зону инициации приступов по этому же методу регистрации суммарной нейронной активности.

Задача поиска нейромаркёров активности локальной эпилептогенной зоны, включенной в общую «мультифокальную» активность эпилептогенной сети в мозге человека, могла бы быть решена с применением магнитоэнцефалографии (МЭГ). МЭГ, обладая большей, чем ЭЭГ, чувствительностью к локальным источникам эпилептических спайков, а также лучшими возможностями их локализации (Gharib et al., 1995; Yvert et al., 1997; Nowak et al., 2009; Iwasaki et al., 2005), в принципе может дать более точную информацию о распространении эпилептических спайков по звеньям эпилептогенной сети в межприступном периоде. Более того, МЭГ, в отличие от ЭЭГ, регистрирует высокочастотные гамма осцилляции (60–90 Гц) в активности локальных нейронных популяций мозга человека, которые спонтанно возникают перед приступом в результате резкого подъема торможения перед переходом к несбалансированному распространяющемуся возбуждению, характерному для начала приступа (Gnatkovsky et al., 2008).

Таким образом, имеющиеся исследования на животных моделях указывают на принципиальную возможность присутствия маркеров активности эпилептогенной зоны в межприступной и предприступной МЭГ у пациентов с ФРЭ с множественными зонами ирритации в интериктальной активности и видимым генерализованным началом приступа. Постановка этой актуальной задачи стала возможной как благодаря изменениям научных представлений о природе эпилептогенеза, так и с развитием самой технологии МЭГ. Хотя необходимость таких исследований признается многими авторами (см., например, Anderson, 2017), в мировой литературе они отсутствуют. Не в последнюю очередь, создавшееся положение связано с крайней редкостью МЭГ исследований пациентов с ФРЭ в предприступном и приступном периодах (Medvedovsky, 2012). Между тем, данная группа пациентов предоставляет уникальную возможность проверки

соответствия механизмов активности эпилептогенной зоны у животных и человека. Действительно, только у пациентов с ФРЭ, прошедших нейрохирургическое лечение, есть возможность верифицировать надежность гипотетических неинвазивных нейромаркёров активности эпилептогенной зоны по исходам хирургического лечения, указывающим на истинную зону инициации приступов.

Актуальность исследования определена, с одной стороны, ключевой ролью, отводимой современными нейрофизиологическими теориями эпилептогенеза, механизмам регуляции баланса возбуждения и торможения в эпилептогенной сети, с другой стороны – недостаточной изученностью работы этих механизмов и их неинвазивных маркеров в межприступном и приступном периодах у пациентов с эпилепсией. Прояснение закономерностей работы функциональной сети, генерирующей эпилептическую активность, важно для понимания общих для человека и животных основ синхронизации и распространения активности нейронных популяций в норме и патологии. Кроме того, выявление нейромаркёров, характеризующих активность зоны инициации приступов, открывает новые перспективы в усовершенствовании имеющихся методов предхирургической диагностики эпилепсии и создании новых нейротехнологий, направленных на предотвращение приступов.

**Цель работы:** Цель исследования заключалась в изучении функциональной активности эпилептогенной сети и выявлении селективных нейромаркёров эпилептогенных зон мозга / зон инициации приступов в межприступном и предприступном периодах у пациентов с ФРЭ.

**Задачи исследования.** Основываясь на ретроспективном анализе МЭГ- и ЭЭГ-данных в контексте исходов хирургии и результатов инвазивного мониторинга у пациентов с неокортикальной ФРЭ,

1. Оценить сравнительную региональную чувствительность обоих нейрофизиологических методов к источникам эпилептических спайков и гамма-осцилляций (60–90 Гц) в спонтанной активности мозга и проанализировать распространенность эпилептической активности по звеньям эпилептогенной сети / зонам ирритации в межприступном и предприступном периодах.
2. Исследовать функциональные особенности активности эпилептогенной зоны в межприступном периоде в сравнении с другими зонами ирритации.
3. Проанализировать высокочастотные МЭГ-паттерны в предприступном состоянии, изучить частоту их возникновения, частотно-временные свойства и мозговую локализацию, а также оценить их надежность как гипотетических предикторов активности эпилептогенной зоны в момент перехода от межприступного состояния к приступному.
4. Выявить селективные нейромаркёры спонтанной активности эпилептогенных зон мозга / зон инициации приступов в межприступном и предприступном периодах у пациентов с ФРЭ.

**Научная новизна исследования:** Научная новизна работы состоит в выяснении

характеристик региональной электромагнитной активности, отличающих зону инициации приступов от зон ирритации, т. е. вторичных звеньев эпилептогенной сети, которые зависят от «ядерной» зоны и не генерируют эпилептическую активность после ее резекции или хирургического отсоединения. Особенности функционирования зоны инициации приступов / эпилептогенной зоны у людей с эпилепсией – новая и быстроразвивающаяся область нейрофизиологии человека, пока не принесшая однозначных результатов.

Новыми являются данные о том, что особой чертой эпилептических разрядов, генерируемых зоной инициации приступов в межприступный период, является однонаправленное распространение эпилептических спайков из данной зоны неокортекса к другим зонам ирритации. Их опережающее возникновение в одной и той же зоне коры в диапазоне временных задержек от 10 до 50 мс, в отличие от обилия интериктальных спайков, является надежным (специфичность 80%) предиктором зоны инициации приступов. Наши данные не противоречат представлениям о том, что генерация эпилептического спайка отражает тормозные механизмы, направленные на восстановление баланса В/Т в эпилептической сети, и впервые демонстрируют, что их работа может запускаться распространяющимся возбуждением, исходящим из зоны инициации приступов.

Впервые было показано, что спонтанные гамма-осцилляции частотой 60–90 Гц, характеризующие переходный период от межприступной к приступной активности, могут детектироваться в суммарной электромагнитной активности мозга человека при неинвазивной регистрации. Выявлено, что резкое увеличение их мощности в МЭГ в предприступном периоде происходит как в зоне инициации приступа, так и, после короткой временной задержки, в другой / других зонах ирритации, расположенных в том же или в противоположном полушарии мозга. Учитывая, полученные на животных моделях эпилепсии результаты о том, что в основе спонтанных предприступных гамма-осцилляций лежит сверхвозбуждение тормозных интернейронов с последующей их депрессией, полученные нами данные впервые проливают свет на особую роль предприступного периода (до появления каких-либо клинических симптомов) в динамике развития эпилептического приступа у пациентов с эпилепсией.

***Теоретическая и практическая значимость.*** Результаты исследования вносят существенный вклад в понимание нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе функционирования эпилептогенной сети и, в частности, особой роли эпилептогенных зон у людей с т. н. мультифокальной эпилепсией, что имеет фундаментальное значение для понимания природы гомеостатического баланса возбуждения и торможения в здоровом и поврежденном мозге человека.

Самостоятельную ценность представляют полученные доказательства возможностей МЭГ детектировать недоступные для ЭЭГ локальные межприступные и предприступные эпилептические паттерны – высокочастотные (>25 Гц) спайки и гамма-осцилляции (60–90 Гц), а также зависимости вероятности МЭГ-/ЭЭГ-детекции эпилептических спайков от расположения нейронных источников в различных регионах

коры. Эти результаты меняют существующие представления о сравнительной региональной чувствительности двух основных нейрофизиологических методов регистрации нейронной активности мозга человека, влияя на сферу их применения и интерпретацию результатов в фундаментальных и клинических нейрофизиологических исследованиях.

Полученные нами свидетельства того, что передача эпилептиформного разряда из зоны инициации приступов к другим зонам ирритации формирует различимый пространственно-временной паттерн в межприступной МЭГ, требуют, чтобы основной фокус нейрофизиологического анализа интериктальной активности в МЭГ был дополнен, а может быть, и смещен от ныне принятых критериев локализации зон ирритации и обилия генерируемых ими спайков к анализу возможного распространения спайков. Однако, учитывая редкость детекции данного паттерна при т. н. «мультифокальной» или «генерализованной» неокортикальной эпилепсии, диагностика исключительно межприступных паттернов в МЭГ/ЭЭГ и электрокортикографии (ЭКоГ) может иметь ограниченную клиническую значимость.

В свете современных теорий о том, что спонтанное возникновение гамма-осцилляций частотой 60–90 Гц за несколько секунд до начала приступа может отражать резкое усиление торможения, предшествующее и способствующее возникновению приступа, особый интерес представляет раздел работы посвященный МЭГ-паттернам предприступного периода. Полученные в этом разделе данные о самостоятельном диагностическом значении переходного периода от межприступной активности к началу приступа для определения эпилептогенной зоны полностью соответствуют нейрофизиологическим представлениям об особых механизмах этого периода и позволяют транслировать эти фундаментальные знания в клинические исследования.

**Методология и методы исследования.** *Выборка.* Исследование нейромагнитной активности мозга проводили у 117 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 43 лет с диагнозом ФРЭ различной этиологии. Верификацию чувствительности и специфичности гипотетических МЭГ-нейромаркёров активности зон ирритации и эпилептогенной зоны в межприступном и предприступном периодах осуществляли при ретроспективном анализе результатов инвазивной электрокортикографии и исходов хирургического лечения у 35 пациентов с ФРЭ.

*Условия регистрации МЭГ.* Регистрацию межприступной и предприступной активности мозга проводили во время сна и бодрствования после суточной депривации сна с помощью 306-канальной магнитоэнцефалографии, с синхронной видеозаписью поведения пациента, а также моторных (акселерометры, окулограмма, миограмма жевательных и шейных мышц) и вегетативных (электрокардиограмма) показателей его состояния. Выделение эпилептиформных разрядов в межприступном периоде осуществляли экспертно в соответствии с критериями, принятыми для ЭКоГ. Реконструкцию источников активности осуществляли с помощью мультидипольного моделирования, реализованного в программном пакете Elekta Neuromag. Полученные

источники совмещали с индивидуальным структурным МРТ-изображением мозга пациента.

#### *Анализ данных*

*Сравнение МЭГ- и ЭЭГ-данных о числе и локализации зон ирритации.* Кластеры реконструированных источников в межприступном периоде определяли как зоны ирритации. Для соотнесения числа и локализации выявленных зон ирритаций по МЭГ и результатам многосуточного ЭЭГ-мониторинга использовали подход Юрчака с соавторами (Jurcak et al., 2007), основанный на соответствии расположения ЭЭГ-электродов и цитоархитектонических полей по Бродману. Оценка региональной чувствительности МЭГ в сравнении с ЭЭГ осуществляли в два этапа. На первом этапе сравнивали число и локализацию ирритативных зон, которые были обнаружены обоими методами вместе и каждым из них по отдельности. На втором этапе данные МЭГ и ЭЭГ о числе и локализации зон ирритации, полученных до инвазивной диагностики и хирургии, сравнивали с «золотым стандартом», привлекая лишь пациентов, прошедших электрокортикографию и/или хирургическое лечение и имеющих благоприятных исход лечения. Фактически, каждый метод проходил ретроспективную проверку истинности его результатов.

*Оценка чувствительности и специфичности МЭГ-маркеров активности эпилептогенной зоны.* Надежность гипотетических МЭГ-маркеров эпилептогенной зоны в межприступном и предприступном периодах также оценивали ретроспективно, привлекая данные пациентов с известной, подтвержденной результатами успешного хирургического лечения и локализацией эпилептогенной зоны. Межприступный период отстоял от момента возникновения приступа по крайней мере на 20 минут. Предприступный период определяли как 5-секундный временной интервал, непосредственно предшествующий появлению вегетативных, моторных или клинических симптомов приступа. Для анализа гамма- и бета-осцилляций в этом периоде применяли методы вейвлет-анализа.

Для статистического анализ данных применяли методы непараметрической статистики ( $\chi^2$ ).

Подробное изложение методов содержится в соответствующих разделах работы.

#### ***Основные положения, выносимые на защиту:***

1. Ретроспективный статистический анализ МЭГ- и ЭЭГ-данных в контексте исходов хирургии и результатов инвазивного мониторинга пациентов с неокортикальной ФРЭ показывает, что преимущество МЭГ над ЭЭГ в чувствительности к источникам эпилептических спайков и гамма-осцилляций – локальной синхронной нейронной активности высокой частоты (60–90 Гц) – зависит от их расположения и наиболее выражено для лобных долей, а также для источников, локализующихся в глубине борозд и/или на медиобазальной поверхности долей коры больших полушарий мозга.

2. Межприступная активность мозга пациентов с ФРЭ характеризуется наличием широко распространенной пространственной сети, которая генерирует спайки в разных областях неокортекса далеко за пределами эпилептогенной зоны / зон инициации

приступов. Нейромаркёром активности истинной зоны инициации приступов выступает устойчивый паттерн распространения интериктальных МЭГ-спайков из определенной зоны неокортекса, тогда как высокая частота генерации локальных спайков не специфична для зоны инициации и может быть связана с работой тормозных ГАМК-эргических механизмов, подавляющих приступ в интериктальном периоде.

3. Характерной чертой активности зоны инициации приступов при переходе от межприступному состоянию к приступному являются гамма-осцилляции в МЭГ, которые отражают гиперактивацию сети быстроразряжающихся корзинчатых тормозных нейронов. Хотя предприступные МЭГ гамма-осцилляции возникают не только в зоне инициации, но и в зонах т. н. «каймы», первоочередность их возникновения в «ядерной» зоне инициации приступов может служить нейромаркёром активности этой зоны у пациентов с эпилепсией.

**Степень достоверности данных.** Достоверность результатов исследования основана на использовании данных, подтвержденных благоприятными исходами хирургического лечения, адекватных методов статистической обработки и достаточном объеме выборки.

**Апробация полученных результатов.** Материалы исследования докладывались на международных конференциях и школах: 6<sup>th</sup> Migrating Course on Epilepsy, Porto, 2012; 10th European Congress on Epileptology, London, 2012; 18th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG 2012), Paris, 2012; Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии, Алма-Ата, 2013; Applied neuroscience and social well-being, Moscow, 2013; Методологическая школа: Методы обработки магнитоэнцефалографических и электроэнцефалографических данных, Москва, 2013; Нейрофизиологические исследования в клинике, Москва, 2013; San Servolo Epilpesy Course: Brain Exploration and Epilepsy Surgery, Venice, 2013; Conference of International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM), Helsinki, 2015; Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии, Москва, 2018; Хирургическое лечение эпилепсии в РДКБ, Москва, 2018; Advanced San Servolo Epilpesy Course Brain Exploration and epilepsy surgery 4 – Epilepsy surgery at pediatric age, Venice, 2019; The Meeting of the International Society for the Advancement of Clinical MEG (ISACM), Toronto, 2019.

Материалы диссертационного исследования используются в образовательном цикле усовершенствования для врачей функциональной диагностики «Современные аспекты диагностики и лечения эпилепсии. Основы ЭЭГ-видеомониторинга».

Диссертационная работа апробирована 22 апреля 2019 года на совместном заседании Лаборатории высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН и Научно-образовательного Центра нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центра) МГППУ, а также неоднократно обсуждалась на заседаниях центра нейрокогнитивных исследований МГППУ. Кроме того, работа была заслушана 11 октября 2019 года на заседании кафедры Высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных

работ: 3 статьи в периодических изданиях, индексируемых аналитическими базами Scopus, Web of Science и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.03.06 по специальности 03.03.01 – физиология, одна статья в рецензируемом научном издании, и 9 тезисов в сборниках докладов международных и всероссийских научных конференций.

**Личный вклад автора.** Автор лично участвовал в проведении исследования на всех этапах работы: индивидуальное планирование исследования для пациентов с ФРЭ, сбор анамнестических данных, регистрация и обработка МЭГ, сбор катанмнестических данных по результатам хирургического лечения, ретроспективный анализ для выявления нейромаркёров эпилептогенной зоны в межприступном и предприступном периодах, частотно-временной анализ предприступной нейромагнитной активности, подготовка публикаций по выполненной работе.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержит 11 таблиц и 41 рисунок. Основной текст диссертации изложен на 168 страницах. Список литературы содержит 289 наименований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### **Региональная чувствительность МЭГ и ЭЭГ к эпилептиформным разрядам.**

Общая чувствительность МЭГ и ЭЭГ к эпилептиформной активности (спайки и спайк-волны) была оценена по числу зон ирритации, обнаруженных тем и другим методом у 117 пациентов. Сведения о зонах ирритации по ЭЭГ содержали всю информацию, которая, по мнению высококвалифицированных специалистов, была необходима для планирования нейрохирургической операции. Сходный подход мы применяли и для МЭГ, перечисляя в заключении только «плотные» МЭГ-кластеры, которые, по данным предыдущих исследований, имеют наибольшее клиническое значение (см. Murakami et al., 2016). Чтобы исключить неравенство в числе выявленных зон ирритации, возникающее за счет лучшего пространственного разрешения МЭГ, мы оценивали локализацию зон ирритации с точностью до крупных регионов коры больших полушарий (Jurcak et al., 2007). Полученные результаты свидетельствовали о существенном преобладании (34%;  $p < 0,0001$ ) в общей чувствительности МЭГ над методом ЭЭГ (Таблица 1). Сравнение с «золотым стандартом» – данными электрокортикографии и/или исходами резекции соответствующих участков коры мозга – показало, что истинная чувствительность предоперационной МЭГ к существующим зонам ирритации составляет в среднем 93%, тогда как многосуточный видео-ЭЭГ-мониторинг (вЭЭГ) выявляет 63% присутствующих у пациента зон ирритации. Наша оценка разницы в чувствительности ЭЭГ и МЭГ примерно на 30% согласуется с оценкой Кнаке и Халгрена (Knake and Halgren, 2006), основанной на ином принципе сравнения. В их работе показано, что примерно у трети ЭЭГ-негативных пациентов с экстратемпоральной эпилепсией МЭГ регистрирует эпилептиформные разряды в межприступном периоде.

**Таблица 1. Сопоставление результатов методов вЭЭГ и МЭГ по выявлению зон ирритаций в интериктальном периоде в рамках 10 выделенных регионов, на основе работы Юрчака с соавторами.** «вЭЭГ<sup>+</sup>&МЭГ<sup>+</sup>» — зоны ирритации, обнаруженные обоими методами; «вЭЭГ&МЭГ<sup>+</sup>» — только при помощи МЭГ; «вЭЭГ<sup>+</sup>&МЭГ» исключительно с помощью вЭЭГ. Для подсчета чувствительности использовали формулу: вЭЭГ ИЛИ МЭГ / (вЭЭГ<sup>+</sup> + МЭГ<sup>+</sup>). Для оценки статистической значимости различий в чувствительности обоих методов к обнаружению зон ирритации применяли критерий  $\chi^2$ .

Количество обнаруженных зон ирритации				
	Общее	Передние отделы (лобные и лобно- центральные области)	Височные отделы	Задние отделы (теменно- затылочная область)
вЭЭГ <sup>+</sup> &МЭГ <sup>+</sup>	111	40	56	15
вЭЭГ- & МЭГ <sup>+</sup>	147	55	38	54
вЭЭГ <sup>+</sup> &МЭГ-	44	11	22	11
Общее число зон	302	106	116	80
Количество зон обнаруженных каждым методом				
МЭГ	258	95	94	69
вЭЭГ	155	51	78	26
Чувствительность методов				
МЭГ	0,85	0,90	0,81	0,86
вЭЭГ	0,51	0,48	0,67	0,33
$\chi^2$ (df=1)	81,23	42,59	5,76	69,51
Р-значение	<0,0001	<0,0001	0,0164	<0,0001

Различия МЭГ и ЭЭГ в чувствительности варьируют в зависимости от локализации источников в регионах коры больших полушарий мозга. При небольшом преимуществе МЭГ в обнаружении эпилептиформной активности в височных отделах коры, включая медиальные височные структуры, МЭГ значительно превосходила ЭЭГ в выявлении эпилептиформных разрядов с экстратемпоральными источниками. Как ретроспективный статистический анализ МЭГ- и ЭЭГ-данных в контексте исходов хирургии и результатов инвазивного мониторинга, так и ретроспективный анализ отдельных клинических случаев показал, что самые яркие различия в чувствительности МЭГ и ЭЭГ возникают для эпилептической активности в следующих регионах неокортекса: медиальная и базальная поверхности полушарий, глубокие борозды (шпорная, внутритеменная, теменно-затылочная), инсулярно-оперкулярная поверхность, а также латеральная, медиальная и базальная поверхности лобной доли.

В целом, эти данные соответствуют предыдущим исследованиям, позволявшим предположить, что основная дополнительная ценность МЭГ возникает в

предхирургической диагностике экстратемпоральных неокортикальных форм эпилепсии (Bagić, 2016). Наши результаты позволяют уточнить и дополнить эти представления, в особенности в отношении лобной эпилепсии. Хорошо известно, что лобно-долевые эпилепсии представляют особую трудность для ЭЭГ-диагностики (Hashiguchi et al., 2007; Luders, 2008; Ramanati et al., 2016; Yamazaki et al., 2013). В свете этих данных закономерно, что в нашей выборке значительная часть зон ирритации, обнаруженных с помощью МЭГ и «пропущенных» ЭЭГ, располагались в лобной доле. Нужно подчеркнуть, что обсуждаемые преимущества МЭГ имели существенную диагностическую ценность. Анализ клинических случаев показал, что в зоне «слепого пятна» для ЭЭГ могли оказаться зоны, удаление которых освобождало пациента от приступов.

В числе наиболее вероятных причин обнаруженных региональных различий в чувствительности ЭЭГ и МЭГ к источникам эпилептических разрядов в этих областях коры могут быть: лучшее отношение сигнала к шуму в МЭГ (Nikulín et al., 2005), тангенциальное расположение глубинных источников в бороздах и на оперкулярной поверхности сильвиевой борозды, увеличивающее вероятность их детекции методом МЭГ и уменьшающее аналогичную вероятность для ЭЭГ, а также частотная фильтрация электрических сигналов при их прохождении через кости черепа, не препятствующая распространению магнитной составляющей поля (Okada et al., 1999). Влияние перечисленных факторов может быть наиболее серьезным препятствием для регистрации с помощью ЭЭГ низкоамплитудных высокочастотных спайков, генерируемых в небольшом корковом фокусе, легко маскируемых активностью других, более мощных источников, особенно если последние находятся в извилинах коры близко к отводящему электроду ЭЭГ.

Нужно подчеркнуть, что помимо диагностического значения сравнительная оценка региональной чувствительности ЭЭГ и МЭГ в нашей работе, основанная на знании о реальном расположении источников активности в неокортексе, существенно меняет сложившиеся в клинической и фундаментальной нейрофизиологии представления о более высокой чувствительности ЭЭГ по сравнению с МЭГ, истоком которых были результаты математического моделирования (Cohen, 1972; Cuffin and Cohen, 1979; Hämäläinen et al., 1993; Melcher and Cohen, 1988). Это сложившееся убеждение (Barkley and Baumgartner, 2003) полностью противоречит полученным нами данным и другим исследованиям, непосредственно сравнивавшим возможности детекции спайков в ЭЭГ, МЭГ и ЭКоГ. Однако весьма вероятно, что несоответствие проистекает из ошибочных исходных параметров моделей (для обсуждения см., например, Hillebrant and Barns, 2002; Goldenholz et al., 2009),

В целом, данные этого раздела работы вносят вклад в происходящую смену представлений о чувствительности МЭГ. В частности, они проясняют, к активации каких регионов коры МЭГ / ЭЭГ максимально чувствительны и активация каких областей может быть определена с меньшей надежностью. Эти знания могут быть использованы для планирования региональной надежности измерений МЭГ и ЭЭГ в нейрокогнитивных

экспериментах, использующих, например, высокочастотные гамма-осцилляции как показатель активации локальных, небольших участков коры (Muthukumaraswamy and Singh, 2008). Кроме того, они могут разрешить ряд противоречий, возникающих в нейронауке о человеке, когда обусловленную стимулом и/или когнитивным процессом активацию измеряли либо с ЭЭГ, либо с МЭГ (Chernishev et al, 2016).

### **Определение зоны инициации приступов по характеристикам интериктальных МЭГ-спайков.**

Как показал обзор существующей литературы, у пациентов с ФРЭ с противоречивыми или недостаточными данными о локализации эпилептогенной зоны по результатам стандартного набора методов (вЭЭГ, МРТ, анализ семиотики приступов), т. н. мультифокальная эпилепсия является скорее типичной ситуацией, чем исключением. При мультифокальных интериктальных спайках в МЭГ межприступные данные не позволяют определить расположение зоны / зон инициации приступов (Anderson et al., 2014). При этом лишь одна-две зоны среди многих ирритативных зон являются эпилептогенными и их удаление / дисконнекция освобождает пациента от приступов; в резекции всех фокусов нет необходимости (Fisher et al., 2014; Ray et al., 2007; Schevon et al., 2012).

Особые черты эпилептических разрядов, генерируемых зоной инициации приступов в межприступном периоде, выделены и описаны в единственном инвазивном исследовании (Hufnagel et al., 2000), тогда как характеристики интериктальных спайков в МЭГ, которые могли бы улучшить предсказание зоны инициации приступов, до сих пор неизвестны (Anderson et al., 2014). Такая информация может качественно улучшить планирование инвазивного мониторинга, при котором в отсутствие точной навигации эпилептогенная зона может быть пропущена (Jayakar et al., 2016).

Проведенный в нашей работе ретроспективный анализ надежности прогноза зоны инициации по межприступной МЭГ – первый шаг, сделанный в этом направлении.

*Преобладание по частоте возникновения интериктальной эпилептиформной активности.* Изначально мы рассмотрели в качестве возможного предиктора зоны инициации обилие эпилептиформной активности в определенной зоне ирритации в сравнении с остальными зонами. Действительно, в ряде инвазивных исследований сообщалось о совпадении в локализации зоны ирритации с высоким уровнем спайковой активности с зоной инициации приступов (Holmes et al., 2000; Asano et al., 2003; Marsh et al., 2010). В нашем исследовании вероятность совпадения между зоной ирритации с самой высокой частотой генерации спайков и истинной зоной инициации приступов не превышала 60%. Эта оценка полностью совпадает с результатами инвазивных работ, полученными на больших выборках (80 пациентов – 57%, Goncharova et al., 2013; 32 пациента – 53%, Hufnagel et al., 2000), и подразумевает, что высокий уровень спайкинга в зоне ирритации не указывает на то, что она является зоной инициации приступов.

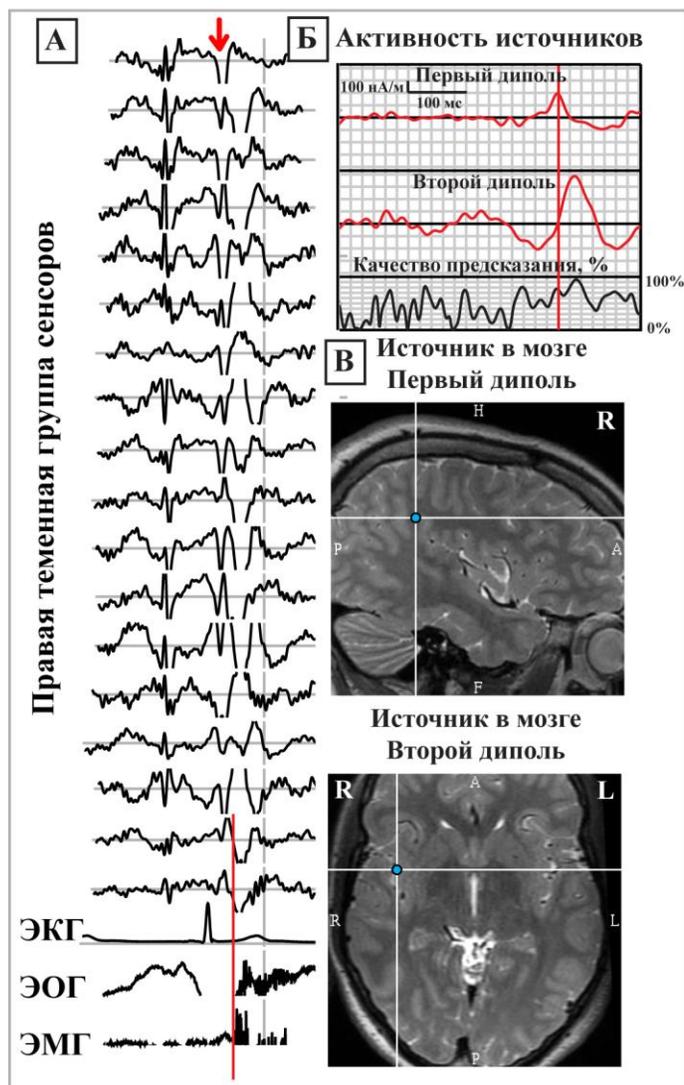
Наши результаты согласуются с представлениями о существовании широко распространенной пространственной сети, которая генерирует спайки в разных областях коры далеко за пределами зоны инициации приступов (Fisher et al., 2014). Природа

эпилептиформной активности в так называемых «вторичных» зонах ирритации остается до конца не изученной. Предполагают, что хотя в ряде случаев она может возникнуть в результате распространения спайка из первичной зоны инициации / зоны иктогенеза по межкорковым связям, тем не менее, организация синаптических связей микроансамблей нейронов внутри самой вторичной зоны может играть значительную роль, не связанную с первичным фокусом (Paz and Huguenard, 2015). Неожиданные и парадоксальные на первый взгляд инвазивные данные (Karloy et al., 2017), указывают на то, что у большинства пациентов частота возникновения спайков в межприступной активности снижается по мере приближения времени приступа, тогда как ожидаемое повышение частоты спайкинга свойственно меньшинству пациентов. Авторы приходят к выводу, что эпилептические спайки в интериктальной активности могут отражать работу механизмов, подавляющих приступ.

Регистрация эпилептической нейронной активности на животных в модели раскачки (kindling model of epilepsy) также показывает, что интериктальный спайкинг уменьшается одновременно со снижением порога вызова приступов и увеличивается с повышением порога (McNamara et al., 1980; Muldoon et al., 2015). Исследователи интерпретируют эти данные в контексте поддержания гомеостатического баланса торможения и возбуждения в зоне иктогенеза.

Таким образом, частота интериктального спайкинга как в зоне инициации приступов, так и во вторичных зонах ирритации может отражать сложное взаимодействие механизмов, как способствующих, так и противодействующих усилению возбуждения. Поэтому нет ничего удивительного в том, что обилие / частота интериктального спайкинга в МЭГ не стали надежным предиктором активности зоны инициации приступов.

*Временной порядок включения в генерацию одиночных спайков и квазиритмических последовательностей.* В отличие от обилия интериктальных спайков, устойчивое однонаправленное распространение эпилептической активности из одного фокуса в другие зоны ирритации служило приемлемым предиктором активности зоны инициации приступов (16 из 20 пациентов, демонстрировавших паттерн распространения и прошедших хирургическое лечение – 80%). Этот вывод полностью совпадает с результатами двух инвазивных исследований (Hufnagel et al., 2000; Tomlinson et al., 2016) показавших, что устойчивый и повторяющийся паттерн распространения интериктальных спайков из одной и той же зоны ирритации с высокой вероятностью указывает на ее эпилептогенный характер (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Иллюстрация устойчивого паттерна распространения эпилептической активности из одной зоны в другую.** У пациента О.А. наблюдали характерный пространственно-временной паттерн включения источников в генерацию эпилептиформного разряда, сопряженного с кратковременным напряжением лицевой мускулатуры. **А** – два эпилептиформных разряда, зарегистрированных правой теменной группой сенсоров МЭГ. Красной вертикальной чертой отмечено начало мышечного напряжения. **Б** – реконструкция источников комплекса «спайк – медленная волна», указанного красной стрелкой. Моделирование разряда осуществлялось двумя однодипольными моделями с источниками в разных долях мозга правого полушария. **В** – локализация реконструированных источников в мозге. Таким образом, эпилептиформный разряд изначально генерировался в теменной области

справа, вблизи опухоли, и через 60 мс распространялся в переднюю часть инсулы правого полушария.

В отличие от процитированных инвазивных работ, мы оценивали паттерн распространения эпилептического разряда не только по единичным спайкам, но и по начальным спайкам в длительных ритмических последовательностях спайков, т. н. «электрографических судорогах». Считается, что такие интериктальные события по механизмам возникновения сходны с приступной активностью, отличаясь от нее лишь длительностью, устойчивостью ритмических разрядов и, возможно, отсутствием распространения на моторные структуры (Fisher et al., 2014). Таким образом, первые спайки в таких последовательностях могут приравниваться к началу приступной активности и в случае их генерации в одной и той же зоне ирритации повышают вероятность их ко-локализации с зоной инициации приступа.

Нейрофизиологические основы распространения интериктальных спайков способствуют лучшему пониманию природы интериктальной активности при эпилепсии и ее содержательной интерпретации. Различия в латентности ЭКГ-спайков в несколько

десятков миллисекунд (от 10 до 50 мс) указывают на то, что разряды быстро распространяются по эфферентным проекциям зоны инициации к относительно далеким корковым структурам (Alarcon et al., 1994), формируя т. н. эпилептогенную сеть. Это означает, что помимо первичной, изначально эпилептогенной зоны, в генерацию разряда рекрутируются отдаленные вторичные регионы (Ray et al., 2007). Комплекс гомеостатических изменений «здоровой» ткани коры под воздействием аномального внешнего входа объясняет, почему локальные структурные изменения в области эпилептогенной фокальной корковой дисплазии приводят к видимо «генерализованным» или мультифокальным эпилептиформным разрядам. Тем не менее, в случаях обнаружения устойчивого распространения спайка из одной и той же зоны высока вероятность уловить подлинный источник возникновения работающей интериктальной эпилептогенной сети.

### **Предприступный МЭГ-паттерн, его значение для диагностики эпилептогенной зоны и нейрофизиологические механизмы.**

Полученные нами данные позволяют утверждать самостоятельное и важное диагностическое значение регистрации МЭГ в период, *предшествующий* возникновению приступа. Подавляющее большинство клинических работ, использующих МЭГ для локализации зон ирритации и зон инициации приступов, ограничиваются регистрацией МЭГ в интериктальном периоде (Agirre-Arrizubieta et al., 2009; Anderson et al., 2014). Даже в немногочисленных исследованиях «иктальной МЭГ» авторы не разграничивали предприступный паттерн и приступную активность (Assaf et al., 2003; Fujiwara et al., 2011; Sutherling et al., 1987; Stefan et al., 1992; Ishibashi et al., 1998; Shiraishi et al., 2001; Oishi et al., 2002b; Tang et al., 2003; Tilz et al., 2002; Eliashiv et al., 2002; Medvedovsky et al., 2012). Между тем, нейрофизиологические исследования на животных моделях эпилепсии (Gnatkovsky et al., 2008) свидетельствуют о качественных различиях механизмов, лежащих в основе преиктальной и иктальной активности мозга. Действительно, изменение состояния нейронных популяций в определенной зоне коры, непосредственно предшествующее приступу, связано с его инициацией, тогда как собственно приступная активность – результат работы других механизмов, способствующих или, напротив, препятствующих распространению возбуждения и рекрутированию отдаленных зон коры мозга в эпилептическую активность (Schevon et al., 2011).

Итоги проведенного нами анализа преиктальных МЭГ-паттернов показали, что у большинства пациентов с приступами во время регистрации МЭГ (45 из 68 пациентов), удалось выявить локальный корковый фокус, генерирующий паттерн, существенно чаще, чем по данным ЭЭГ (Таблица 2).

Метод	Локальные паттерны начала приступов	
	Присутствуют	Отсутствуют
МЭГ	45	23
ЭЭГ	33	35
	$\beta$ - $\gamma$	$\Sigma$ : спайкинг, $\theta$ - $\alpha$ , $\delta$ , локальный декремент
МЭГ	22	23
ЭЭГ	8	25

*Таблица 2. Преиктальные паттерны, наблюдаемые в МЭГ и ЭЭГ у 68 пациентов, у которых во время МЭГ-исследования был зарегистрирован хотя бы*

*один клинический приступ. Сопоставление данных показало, что в МЭГ преиктальный паттерн присутствует чаще, чем в ЭЭГ-данных. Такое превосходство МЭГ возникает за счет детектируемого в МЭГ локального  $\beta$ - $\gamma$ -ритма перед началом клинических проявлений приступа.*

Ретроспективное сопоставление локализации зоны инициации приступов (ЗИП) на основании локализации преиктальных МЭГ-паттернов у 13 пациентов с известной локализацией области резекции и благоприятными исходами хирургического лечения показали в 10 случаях совпадение локализации ЗИП и области резекции с точностью до поверхности доли мозга или даже её трети. Для сравнения: данные о локализации ЗИП по ЭЭГ-мониторингу у этих же 13 пациентов позволили определить расположение ЗИП в 6 случаях с точностью до одной-двух долей мозга или целого полушария, у двух пациентов ЗИП была определена неверно, у оставшихся 5 иктальная ЭЭГ была не информативна.

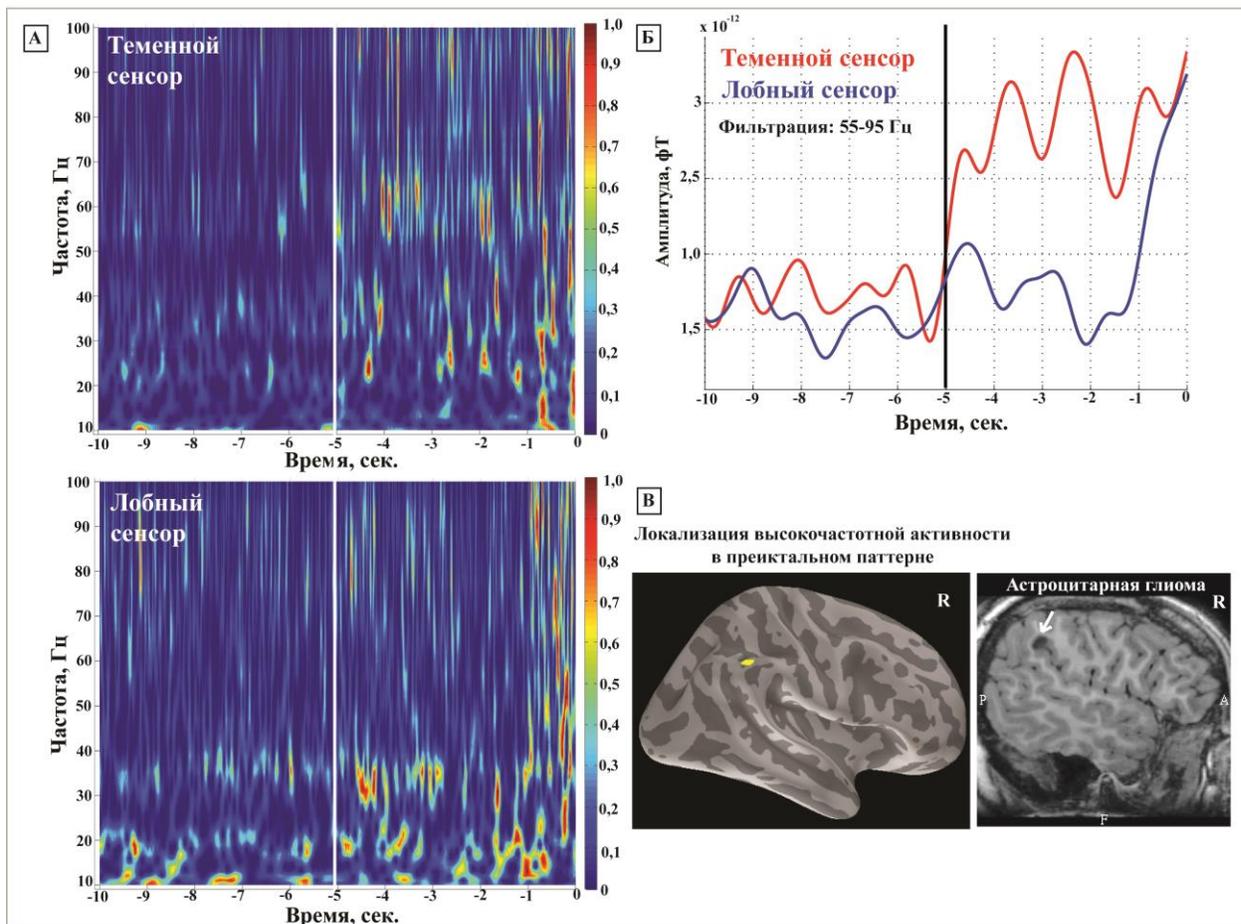
Данные преиктальной МЭГ особенно важны для диагностики ЗИП при неокортикальной эпилепсии, если учитывать ограниченную диагностическую ценность иктальной вЭЭГ в этих случаях (Yun et al., 2006). Иктальные паттерны ЭЭГ часто не имеют локализирующего значения, а при локализации эпилептогенной зоны в глубине борозды или малого размера эпилептогенной зоны могут давать ложную локализацию, фиксируя результаты распространения активности из «слепого» очага (Salanova et al., 1992; Salanova et al., 1993; Laskowitz et al., 1995; Morris et al., 1998). Таким образом, соответствие локализации преиктального паттерна МЭГ ведущей зоне ирритации в интериктальной активности способствует повышению надежности выбора зоны инициации приступов из совокупности зон эпилептической сети.

Нужно подчеркнуть, что примерно половина из зарегистрированных МЭГ-паттернов начала приступа относилась к категории низкоамплитудной быстрой ритмической активности  $\gamma$ - и  $\beta$ -диапазонов (22 из 45 пациентов с локальным преиктальным паттерном, см. таблицу 2). Такая распространенность этого паттерна примерно соответствует цифрам о его распространенности у пациентов как с темпоральными, так и экстратемпоральными формами эпилепсии в инвазивных исследованиях (Lee et al., 2000; Grinenko et al., 2018).

Для определения ЗИП мы анализировали локализацию первых «цугов» гамма-осцилляций, различимых при визуальном анализе предприступной активности. Основанием для этого подхода были два обстоятельства. Во-первых, в экспериментальных работах на животных и в инвазивных исследованиях пациентов было показано, что преиктальные гамма-осцилляции, вначале возникая в эпилептогенной зоне, с небольшим временным сдвигом распространяются на остальные звенья иктогенной сети (Engel et al., 2009; Wu et al., 2010; Grinenko et al., 2018). Это означает, что наивная надежда локализовать предприступную гамма-активность и тем самым определить ЗИП может оказаться напрасной. Гамма-осцилляции могут регистрироваться перед приступом не только в «ядре» зоны инициации, но и в зонах т. н. «каймы» (penumbra), нейроны которой рекрутируются под воздействием входа от ядерной зоны (Schevon et al., 2012).

С тем, чтобы улучшить оценку пространственно-временной динамики распространения преиктальных гамма-осцилляций, мы применили к данным двух пациентов с неокортикальной эпилепсией вейвлет-анализ высокочастотных осцилляций  $\gamma$ - и  $\beta$ -диапазонов, возникающих перед началом приступа с удовлетворительным отношением сигнала к шуму.

У обоих пациентов вейвлет-анализ МЭГ позволил с достаточной временной точностью проследить распространение  $\gamma$ -осцилляций в течение 0,5–2 с из исходной зоны их возникновения к гомотопичной зоне в другом полушарии и/или к отдаленной зоне в ипсилатеральном полушарии (Рисунок 2).



**Рисунок 2.** Результаты анализа пространственно-временной динамики распространения преиктальных гамма-осцилляций у пациента О.А. **А** - вейвлет-спектрограммы магнитоэнцефалографических осцилляций за 10 секунд до начала клинических проявлений приступа (точка «0»): для правого теменного (вверху) и правого лобного (внизу) сенсоров с наиболее выраженной интериктальной активностью. Для каждой частотной полосы в диапазоне 10–100 Гц была использована нормализация амплитуд *tip-tax* по всему временному интервалу. Вертикальной белой чертой отмечено резкое возникновение сверхвысокочастотной активности (55–95 Гц) в правом теменном сенсоре. **Б** - огибающие мгновенных вейвлет-амплитуд отфильтрованных сигналов в частотной полосе 55–95 Гц для лобного (синяя линия) и теменного (красная линия)

сенсоров. Вертикальной чертой отмечен подъем сверхвысокочастотной активности. В – Сопоставление локализации подъема высокочастотной (55–95Гц) активности в правой теменной области (слева) и расположение опухоли (справа), резекция которой привела к полному освобождению пациента от приступов.

Интересно, что у обоих пациентов  $\gamma$ -осцилляции через непродолжительное время перешли в ритмическую, ясно различимую  $\beta$ -активность более высокой амплитуды, по которой принято судить о ЗИП в энцефалографии. Экспериментальные исследования (Traub et al., 2004) показывают, что снижение частоты осцилляций в нейронных популяциях, т. н. переход частот из  $\gamma$ - в  $\beta$ -диапазон (gamma-beta transition) отражает распространение эпилептической активности на большее число нейронных групп и поэтому сопровождается резким ростом амплитуды осцилляций. Этот факт объясняет, почему именно по более высокоамплитудным  $\beta$ -осцилляциям, видимым невооруженным глазом, эксперты судят о зоне инициации приступов в клинических исследованиях вЭЭГ и МЭГ. Во многих случаях такой подход оправдан. Однако, как показал случай пациента М.В.,  $\beta$ -осцилляции могут появляться в зоне ирритации, расположенной вдалеке от истинной зоны инициации приступа, вступившей в режим генерации высокочастотных  $\gamma$ -осцилляций. Важно, что сама зона инициации при этом не генерировала предприступную  $\beta$ -активность. Одной из причин такого несоответствия может быть чрезвычайно быстрое распространение эпилептической активности из ЗИП в отдаленные зоны коры, осуществляемое по длинным ассоциативным межкорковым связям (Traub et al., 1999). Если при этом организация нейронных связей в зоне распространения способствует более высокой синхронизации ее активности, то  $\beta$ -осцилляции возникнут именно в ней. Фокусировка внимания исследователей, использующих способность МЭГ детектировать высокочастотную активность перед началом приступа, на диапазоне частот 60–90 Гц для диагностики ЗИП, таким образом, становится принципиальным моментом.

Современные нейрофизиологические исследования проливают свет на сетевые механизмы, ответственные за возникновение гамма-осцилляций в иктогенном фокусе. Микроэлектродные исследования *in vitro* и *in vivo* демонстрируют, что в зоне инициации судорог в преиктальном периоде во время генерации гамма-осцилляций доминирует торможение (Avoli et al., 2016). Ключевые результаты были получены при регистрации активности отдельных нейронов и их популяционной активности в энторинальной коре на острой модели эпилепсии: acute model of epilepsy (Gnatkovsky et al., 2008). Оказалось, что во время гамма-осцилляций, предшествующих возникновению приступной активности, генерация спайков возбуждающими нейронами частично подавлена, тогда как быстроразряжающиеся тормозные интернейроны увеличивают частоту разрядов, совпадающих с ритмическими тормозных постсинаптических потенциалов на возбуждающих клетках. Таким образом, как ни парадоксально это звучит, начало «фокального приступа» совпадает с резким усилением не возбуждения, а торможения, тогда как усиление возбуждения в приступе – следствие предшествующей тормозной «преиктальной» фазы. Авторы предполагают, что чрезвычайная сила торможения

является ответной популяционной реакцией на входной возбуждающий сигнал (forward inhibition). Роль торможения в возникновении индуцированных входным сигналом гамма-осцилляций доказана в многочисленных исследованиях нормального мозга животных (для обзора см. Sohal et al., 2009; Bartos et al., 2007).

Полагают (Farrant and Kaila, 2007), что гиперактивация тормозных нейронов приводит к сильным изменениям внеклеточной концентрации ионов калия. Эти изменения, в свою очередь, вызывают деполяризующий сдвиг в равновесном потенциале для трансмембранных токов ионов  $Cl^-$ , возникающих под воздействием ГАМК. В итоге открывание хлорных каналов под действием тормозного медиатора ведет к выходу  $Cl^-$  из клетки наружу, деполяризуя мембрану. Иначе говоря, через 5–10 секунд течения преиктального периода медиатор, выделяемый интернейронами, вместо тормозного оказывает возбуждающее действие на пирамидные клетки. Возникает мощный деполяризационный сдвиг мембранного потенциала пирамидных клеток, сопровождаемый возникновением их синхронных разрядов и переходом к приступу.

Таким образом, не только паттерны суммарной нейронной активности, но и детерминирующие их нейрофизиологические механизмы прямо противоположны в преиктальном и иктальном периодах.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В целом, диссертационное исследование принесло новые знания о мозговых процессах, вовлеченных в функционирование эпилептогенной сети в мозге человека. Разработанные нами подходы к анализу межприступной и предприступной эпилептической активности в МЭГ человека послужат для дальнейших фундаментальных исследований с использованием методов математического моделирования распространения эпилептического разряда и гамма-осцилляций по звеньям эпилептогенной сети. Выявленные в работе специфические нейромаркёры эпилептогенной зоны у пациентов с ФРЭ с «мультифокальной» эпилепсией имеют прямое прикладное значение. Их применение улучшает качество предхирургической навигации у пациентов с ФРЭ, а также существенно расширяет круг пациентов с ФРЭ, которым может помочь хирургическое лечение, тем самым способствуя успеху персонализированной медицины.

## **ВЫВОДЫ**

1. МЭГ выявляет зоны ирритации, генерирующие эпилептические спайки в межприступном периоде у пациентов с ФРЭ с надежностью, сравнимой с ЭКоГ, и далеко превосходящей возможности ЭЭГ (МЭГ vs. ЭЭГ: 93% против 63% от числа зон ирритации в сравнении с «золотым стандартом»). Разница в чувствительности МЭГ и ЭЭГ особенно велика для корковых источников, расположенных в лобных долях коры больших полушарий (50%), а также при их локализации на базальной, медиальной и оперкулярной поверхностях теменной и затылочной долей.
2. Повышенная частота генерации МЭГ-спайков в одной из зон ирритации не указывает на

- ее эпилептогенность, что согласуется с представлениями о том, что эпилептические спайки в интериктальной активности могут отражать работу тормозных механизмов, удерживающих баланс возбуждение/торможение в нейронной сети.
3. Устойчивый паттерн распространения МЭГ-спайков от одной зоны ирритации и/или неизменная локализация в ней источников первых спайков в квазиритмических последовательностях представляют собой надежный нейромаркёр (специфичность ≈80%) активности эпилептогенной зоны, инициирующей мультифокальную эпилептическую активность в межприступном периоде.
  4. Относительно низкая вероятность обнаружения паттернов распространения разрядов (≈50%) у пациентов с единственной эпилептогенной зоной и мультифокальной эпилептической активностью в межприступном периоде может быть связана тем, что механизмы поддержания баланса возбуждения и торможения внутри вторичных зон ирритации могут играть значительную роль в генерации спайков, не связанную с первичным фокусом.
  5. Спонтанные гамма-осцилляции (60–90 Гц), видимые на МЭГ, первоначально генерируются в зоне инициации приступа из-за резкого усиления торможения, предшествующего собственно приступному возбуждению и появлению вегетативных и моторных симптомов приступа. Детекция и локализация источника распространения предприступных МЭГ-гамма-осцилляций улучшают надежность прогноза расположения эпилептогенной зоны у пациентов с ФРЭ.
  6. Выявленные МЭГ-нейромаркёры активности эпилептогенной зоны способствуют выявлению истинного фокального начала приступов в случаях т. н. «мультифокальной» эпилепсии у пациентов с ФРЭ, тем самым расширяя группу пациентов с ФРЭ, у которых можно надеяться на благоприятный исход хирургического лечения.

### **Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

Статьи, опубликованные в журналах Scopus, WoS, RSCI и в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.03.06. по специальности физиология 03.03.01:

1. **A. Koptelova**, R. Bikmullina, M. Medvedovsky, S. Novikova, A. Golovteev, O. Grinenko, M. Korsakova, A. Kozlova, N. Arkhipova, A. Vorobyev, A. Melikyan, R. Paetau, T. Stroganova, L. Metsähonkala. Ictal and interictal MEG in pediatric patients with tuberous sclerosis and drug resistant epilepsy //Epilepsy research. – 2018. – Т. 140. – С. 162-165. **(IF: 2.178, Scopus, WoS)**
2. M. Medvedovsky, J. Nenonen, **A. Koptelova**, A. Butorina, R. Paetau, J. P. Mäkelä, A. Ahonen, J. Simola, T. Gazit, S. Taulu. Virtual MEG helmet: computer simulation of an approach to neuromagnetic field sampling //IEEE journal of biomedical and health informatics. – 2015. – Т. 20. – №. 2. – С. 539-548. **(IF: 4.217, Scopus, WoS)**
3. **Koptelova AM**, Arkhipova NA, Golovteev AL, Chadaev VA, Grinenko OA, Kozlova AB, Novikova SI, Stepanenko AU, Melikian AG, Stroganova TA. Magnetoencephalography in the

presurgical evaluation of patients with drug-resistant epilepsy //Zhurnal voprosy neurokhirurgii imeni NN Burdenko. – 2013. – Т. 77. – №. 6. – С. 14-21. (IF:0.54, Scopus)

Другие статьи:

1. Гриненко О.А., Головтеев А.Л., **Коптелова А.М.**, Воробьев А.Н., Быченко В.Г., Дорофеева М.Ю., Троицкий А.А., Корсакова М.Б., Козлова А.Б., Архипова Н.А., Строганова Т.А., Меликян А.Г. Хирургия эпилепсии при многоочаговом поражении головного мозга. Опыт лечения детей с туберозным склерозом //Вестник эпилептологии. – 2014. – №. 1-2. – С. 7-20.

**Тезисы докладов международных и всероссийских конференций:**

1. T Stroganova, A Koptelova, A Kruychkova, V Chadaev, P Vlasov, A Melikyan. *Utility of ictal MEG in the presurgical evaluation of patients undergoing epilepsy surgery.* September 11-14, 2019, The Meeting of the International Society for the Advancement of Clinical MEG (ISACM), Toronto, Canada.

2. Строганова Т.А., Коптелова А.М. *Применение МЭГ в прехирургической диагностике пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.* 12-13 апреля 2018, Материалы конференции «Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии и нейрохирургии» (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.Бурденко» Минздрава России), Москва.

3. A Koptelova, V Mizin, A Morozov, T Stroganova. *Focal high frequency MEG oscillation before clinical seizure manifestation may characterize the activity of epileptogenic zone.* June 23-26 2015, The Biennial Meeting Of The International Society For Advancement Of Clinical Magnetoencephalography, Helsinki, Finland.

4. Коптелова А.М., Морозов А.А., Строганова Т.А. *Использование неинвазивной магнитоэнцефалографии для обнаружения высокочастотных гамма-осцилляций возникающих при генерации приступа у пациентов с эпилепсией.* 26-28 ноября 2013 г, материалы конференции «Applied neuroscience and social well-being», Москва.

5. Коптелова А.М. с соавт. *Интериктальная и иктальная магнитоэнцефалография в локализации зоны начала приступов.* 11-12 апреля 2013г, Материалы конференции «Нейрофизиологические исследования в клинике», Москва.

6. Строганова Т.А., Коптелова А.М, с соавт., *Магнитоэнцефалография в диагностике пациентов с фармакорезистентной эпилепсией.* 15-16 января 2013 года, Материалы конгресса «Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии», Алма-Ата.

7. Koptelova A et al. *MEG versus EEG localization for presurgical evaluation of the intractable epilepsy.* September 30- October 4, 2012, the 10th European Congress on Epileptology. London, United Kingdom. *Epilepsia* // 2012, Vol. 53, Issue Supplement s5, p 182

8. Koptelova A. et. al. Lobar localization of irritative zone: Comparison MEG and EEG data. August 26-30,2012, 18th International Conference of Biomagnetism, Paris, France.

9. Коптелова А.М. с соавт. *Применение магнитоэнцефалографии для предоперационной диагностики фармакорезистентных форм эпилепсии.* 26-28 октября 2011. Сборник трудов конференции «II международная научно-практическая конференция "Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине», Т.3, Санкт-Петербург.

### **Список сокращений**

В/Т баланс возбуждения торможения  
вЭЭГ видео-ЭЭГ-мониторинг  
МРТ магнито-резонансная томография  
МЭГ магнитоэнцефалография  
ФРЭ фармакорезистентная эпилепсия  
ЭЭГ электроэнцефалограмма  
ЭКоГ электрокортикография

### **БЛАГОДАРНОСТИ**

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь в подготовке и проведении исследования ведущего невролога отделения «Неврология» медицинского центра «Хадасса Эйн Керем», Иерусалим, Израиль Мордехая Медведовского; коллективу врачей ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. Академика Н.Н. Бурденко Минздрава России: заведующему детского нейрохирургического отделения профессору Меликяну Армену Григорьевичу, заведующему взрослому нейрохирургического отделения Давиду Ильичу Пицхелаури, бывшему ведущему научному сотруднику Архиповой Наталье Алексеевне, нейрохирургу Степаненко Алексею Юрьевичу, ведущему научному сотруднику нейрохирургу Кушелю Юрию Вадимовичу, неврологу Власову Павлу Александровичу, неврологу Айвазяну Сергею Оганесовичу, старшему научному сотруднику Козловой Антонине Борисовне, нейрофизиологу Корсаковой Марине Борисовне, бывшим сотрудникам Гриненко Олесе Александровне и Головтееву Александру Леонидовичу; коллективу врачей ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: неврологу-эпилептологу Чадаеву Виктору Алексеевичу, детскому нейрохирургу Васильеву Игорю Германовичу; врачу-рентгенологу ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» МЗ РФ Быченко Владимиру Геннадьевичу.