

Частотно-временные характеристики веретен сна при идиопатической генерализованной эпилепсии с вариабельным фенотипом у взрослых

Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Светлик М.В., Левко А.Н., Катаева Н.Г.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Цель работы – изучение частотно-временных характеристик веретен сна при идиопатической генерализованной эпилепсии (ИГЭ) с вариабельным фенотипом у взрослых.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 179 пациентов с дебютом ИГЭ до 18 лет, из них 102 женщины и 77 мужчин в возрасте 19–35 лет. Для изучения частотно-временных характеристик веретен сна проводили математический вейвлетный анализ.

Результаты. При резистентных генерализованных тонико-клонических приступах (ГТКП) максимальная длительность стационарной части веретена сна в полосе 10–12 Гц в лобных и париетальных отведениях была больше при ювенильной абсансной эпилепсии по сравнению с ювенильной миоклонической эпилепсией и ИГЭ с изолированными ГТКП. У пациентов с ремиссией ГТКП в анамнезе, принимающих противоэпилептические препараты (ПЭП), частотно-временные характеристики веретен сна не различались. Во всей группе максимальная длительность стационарной части веретен сна у пациентов с ИГЭ с вариабельным фенотипом, получающих противоэпилептическую терапию, была достоверно меньше, чем у больных, прекративших прием ПЭП.

Заключение. Выявленные различия в длительности стационарной части сонных веретен обусловлены различными патогенетическими механизмами, лежащими в основе разных типов генерализованных приступов у взрослых, и могут использоваться для уточнения подтипа ИГЭ и оценки эффективности ПЭП.

Ключевые слова: генетическая генерализованная эпилепсия, частотно-временные характеристики, сонные веретена, противоэпилептические препараты.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом СибГМУ (протокол № 4068/1 от 28.03.2016).

Благодарности. Коллектив авторов выражает признательность Кравцовой Тамаре Геннадьевне – заместителю главного врача по клинико-экспертной работе, председателю врачебной комиссии Клиник СибГМУ.

Для цитирования: Гребенюк О.В., Алифирова В.М., Светлик М.В., Левко А.Н., Катаева Н.Г. Частотно-временные характеристики веретен сна при идиопатической генерализованной эпилепсии с вариабельным фенотипом у взрослых. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (2): 52–59. <https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2019-2-52-59>.

✉ Гребенюк Олег Валерьевич, e-mail: oleg129129@mail.ru.

УДК 616.853-021.3-06:616.8-009.836]-053.8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-52-59>

Frequency-temporal characteristics of sleep spindles in IGE with variable phenotypes in adults

Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Svetlik M.V., Levko A.N., Kataeva N.G.

Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

ABSTRACT

A Mathematical Wave Analysis was conducted to study the frequency-temporal characteristics of sleep spindles in idiopathic generalized epilepsy (IGE) with variable phenotypes in adults. In resistant generalized tonic-clonic seizures (GTCS), the maximum duration of the stationary part of the sleep spindle in the 10–12Hz frequency band in the frontal and parietal regions was greater with Juvenile Absence Epilepsy compared with Juvenile Myoclonic Epilepsy and IGE with isolated GTCS. In patients with GTCS remission who took antiepileptic drugs (AED's) in the anamnesis, the frequency-time characteristics of the sleep spindle were not different. In the entire group, the maximum duration of the stationary part of the sleep spindles in patients with IGE with a variable phenotype receiving AED's was significantly less than in patients who stopped receiving AED's. The revealed differences in the duration of the stationary part of the sleep spindles are due to various pathogenetic mechanisms underlying the different types of generalized seizures in adults, and can be used to refine the subtype of the IGE and evaluate the efficacy of the AED's.

Key words: idiopathic generalized epilepsy, time-frequency characteristics of sleep spindles, antiepileptic drugs.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee under SSMU (Protocol No. 4068/I of 28.03.2016).

Acknowledgments. The authors would like to express special gratitude to Kravtsova Tamara Gennadyevna, deputy chief physician for clinical and expert work and chairman of the medical commission of the Clinic of Siberian State Medical University.

For citation: Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Svetlik M.V., Levko A.N., Kataeva N.G. Frequency-temporal characteristics of sleep spindles in IGE with variable phenotypes in adults. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 52–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-52-59>.

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатические генерализованные эпилепсии (ИГЭ) с вариабельным фенотипом характеризуются различными вариантами сочетания абсансных, миоклонических, генерализованных тонико-клонических приступов (ГТКП) и интериктальной эпилептиформной активности (ИЭА) и включают в себя ювенильную абсансную эпилепсию (ЮАЭ), ювенильную миоклоническую эпилепсию (ЮМЭ) и эпилепсию с изолированными ГТКП [1]. Длительное проспективное наблюдение за пациентами с ИГЭ показало, что во взрослом возрасте терминальной ремиссии достигает меньше 30% пациентов, а большая часть сосуществует с припадками в течение жизни [2].

Среди факторов плохого прогноза ИГЭ выделяют поздний дебют абсансов и ГТКП, миоклонические приступы, регистрацию ИЭА в 1–2-й стадии фазы медленного сна (ФМС) [3, 4]. В ФМС создаются условия для синергии физиологической и патологической активности, что ведет к нарастанию нейрональной синхронизации и генерации ИЭА [5, 6]. Основным физиологическим электроэнцефалографическим (ЭЭГ) феноменом спонтанной ритмической таламо-кортикальной активности в 1–2-й стадии ФМС являются веретена сна [7]. Их частотно-временные характеристики считаются основным биомаркером автономных таламо-кортикальных взаимодействий [8].

Взаимосвязь между сонными веретенами и ИЭА до конца не изучена [9], однако, несмотря на различную локализацию пейсмеркеров физиологической и патологической активности, считается, что общность механизмов обусловлена процессами возбуждения и синхронизации в таламо-кортикальных сетях [10].

В экспериментах *in vivo* показано, что у здоровых крыс наблюдалась нарастающая динамика частоты сонных веретен, тогда как у крыс линии WAG/Rij (генетической модели абсансной эпилепсии) частота сонных веретен была постоянна [11, 12].

По данным авторов, «стационарность» веретен сна у исследованных животных появляется только с возраста манифестации абсансов и ИЭА и характеризует клинически позитивную форму заболевания. Для здоровых людей также оказалась характерна «спектральная динамика» сонного веретена, проявляющаяся снижением частоты перед завершением паттерна [13]. В литературе мы не об-

наружили работ, характеризующих частотно-временные характеристики веретен сна при ИЭА с варибельным фенотипом у взрослых в зависимости от клинических особенностей заболевания.

Целью работы явилось изучение частотно-временных характеристик веретен сна при ИЭА с варибельным фенотипом у взрослых.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 179 пациентов с дебютом ИЭА до 18 лет, документированной клинической историей, прошедшие нейрофизиологическое исследование в Отделе клинической нейрофизиологии кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ. Из них 102 женщины и 77 мужчин в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст (Q_1 ; Me ; Q_3) (21,0; 25,0; 29,0) против (21,0; 23,0; 27,0) соответственно). Клиническая характеристика исследуемых групп больных ИЭА представлена в таблице.

Таблица
Table

Характеристика исследуемых групп пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией (ИЭА), Q_1 ; Me ; Q_3 Characteristics of the studied groups of patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE), Q_1 ; Me ; Q_3		
Показатель Indicator	Возраст, годы Age, years	Частота ГТКП, количество за год Frequency of GTCS, number per year
Подтип ИЭА (группа 1): Subtype IGE (group 1):		
подгруппа А (пациенты с ЮАЭ, $n = 50$) subgroup А (patients with JAE, $n = 50$)	20,0; 23,0; 28,0	1,0; 2,0; 3,0
подгруппа В (пациенты с ЮМЭ, $n = 69$) subgroup В (patients with JME, $n = 69$)	22,0; 25,0; 27,0	1,0; 2,0; 3,0
подгруппа С (пациенты с изолированными ГТКП, $n = 60$) subgroup С (patients with isolated GTCS, $n = 60$)	21,5; 24,5; 28,5	1,0; 2,0; 3,0
Течение ИЭА (группа 2): Course of IGE (group 2):		
подгруппа D (пациенты, не имевшие ремиссии с дебюта заболевания, $n = 71$) subgroup D (patients who did not have remission from the onset of the disease, $n = 71$)	20,0; 23,0; 25,0 $p < 0,001$	1,0; 3,0; 4,0 $p < 0,001$
подгруппа F (пациенты с рецидивом ГТКП, $n = 108$) subgroup F (patients with recurrent GTCS, $n = 108$)	22,0; 25,0; 30,0 $p < 0,001$	1,0; 1,0; 2,0 $p < 0,001$
Прием ПЭП (группа 3): AED intake (group 3):		
подгруппа G (без приема, $n = 65$) subgroup G (no intake, $n = 65$)	20,0; 23,0; 26,0 $p = 0,01$	1,0; 1,0; 2,0 $p < 0,001$
подгруппа H (монотерапия, $n = 99$) subgroup H (monotherapy, $n = 99$)	21,0; 24,0; 29,0 $p = 0,04$	1,0; 2,0; 3,0 $p < 0,001$
подгруппа I (политерапия, $n = 15$) subgroup I (polytherapy, $n = 15$)	23,0; 27,0; 34,0 $p = 0,01$	2,0; 3,0; 8,0 $p < 0,001$

Примечание. ЮАЭ – ювенильная абсансная эпилепсия; ЮМЭ – ювенильная миоклоническая эпилепсия; ПЭП – противосудорожные препараты; ГТКП – генерализованные тонико-клонические приступы. Выделение классических подтипов ИЭА с варибельным фенотипом проводилось согласно критериям [14], формирование групп по течению – на основании клинического опроса [15]. Одинаковым количеством астерисков маркировали пары признаков, имеющих достоверные различия.

Note. JAE – Juvenile Absence Epilepsy; JME – Juvenile Myoclonic Epilepsy; AED – antiepileptic drugs; GTCS – generalized tonic-clonic seizures. The differentiation of classical subtypes of IGE with variable phenotype was carried out according to the criteria [14]; the formation of groups along the course was based on a clinical survey [15]. The same number of asterisks was used to mark the pairs of signs with significant differences.

Среди пациентов с ИГЭ, получавших противосудорожные препараты (ПЭП) в режиме монотерапии, 87 пациентов принимали препараты вальпроевой кислоты в средней дозе (600,0; 1000,0; 1000,0), 12 пациентов – препараты ламотриджина в средней дозе (100,0; 100,0; 150,0). Средние суточные дозы вальпроевой кислоты не различались в исследуемых подгруппах. Сравнение проводилось в однородных группах по полу и возрасту среди пациентов с классическими подтипами ИГЭ, принимающих препараты вальпроевой кислоты и прекративших прием ПЭП в подгруппах по течению заболевания.

Нейрофизиологический протокол. ЭЭГ исследование проводилось в лаборатории видео-ЭЭГ мониторинга Отдела клинической нейрофизиологии кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ.

ЭЭГ исследование с применением стандартного расположения электродов по системе 10–20 в отведениях F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, P3, P4, T5, T6, O1, O2 проводили на аппарате «Нейрон–Спектр–4ВП» фирмы «Нейрософт» (Россия) в период физиологического ночного сна. Данные использовались для выявления веретен сна и ИЭА в ФМС. Выделение фрагментов, содержащих веретена сна, проводили на участках ЭЭГ свободных от ИЭА. ИЭА квалифицировали согласно общепринятой классификации [16]. ИЭА (комплексы «пик – волна», «полипик – волна» и ритмические вспышки комплексов «пик – волна») выявляли при визуальной оценке нативной ЭЭГ.

Математическая обработка данных. Для изучения свойств веретен проводили математический вейвлетный анализ с применением программного обеспечения MatLab 15.0. В ходе анализа строились вейвлетные спектры в частотных диапазонах 5–25 Гц от выделенных из нативной ЭЭГ 2-секундных отрезков с выраженными признаками веретенообразных колебаний в большинстве отведений. Расчет вейвлетных спектров проводили с применением вейвлета Моле [17] по формуле

$$\psi_0(\eta) = \frac{1}{\sqrt{\pi}} \exp(j\omega_0 \eta) \exp(-\eta^2/2)$$

В дальнейшем в спектрах отыскивали участки начала и конца веретена, критерием отсутствия веретена являлось более чем 2-периодное отсутствие пиков на частоте веретена, далее из набора длительностей веретен выбирали максимальное по длительности веретено и включали его в выборку данных. Стационарность веретена оценивалась по признаку отсутствия в окружении вейвлетных

спектров смещения частотного спектра, т.е. получали от 2-секундных участков максимальную длительность стационарной части веретена сна. При отсутствии или наличии длительности веретен менее двух периодов оцениваемого сигнала принимали как нулевую длительность веретена. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Q_1 ; Me ; Q_3).

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами Манна – Уитни, Пирсона (критерий χ^2), Фишера с использованием пакета Statistica 6.0. Проверка нормальности распределений признаков длины волокна (выполнялась с применением критерия Шапиро – Уилка) по некоторым группам не соответствовала нормальному закону распределения. Поэтому применение дисперсионного анализа было отклонено, и для оценивания результатов о зависимости длительности веретена применяли методы обобщенных линейных моделей. При обнаружении факта наличия различий дополнительно (при сильном отклонении распределения остатков от нормального распределения) проводили сравнение между парами с применением критерия Вилкоксона. За достоверный принимался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы проводили построение вейвлетных спектров веретен сна в исследуемых отведениях в частотных диапазонах 5–25 Гц с выделением максимальной длительности стационарной части. На втором этапе проводили сравнение среди пациентов с ИГЭ в сформированных группах.

У пациентов с ИГЭ достоверные различия были выявлены при сравнении в однородных подгруппах по режиму фармакотерапии и течению заболевания в диапазоне 10–12 Гц в лобных и париетальных отведениях (рис. 1).

При приеме препаратов вальпроевой кислоты у пациентов из группы А максимальная длительность стационарной части веретена сна в полосе 10–11 Гц была больше по сравнению группой С, при этом дозы ПЭП не различались. Среди пациентов, не принимающих ПЭП на момент регистрации ЭЭГ исследования, максимальная длительность стационарной части веретена сна в полосе 10–11 Гц была достоверно выше в группе А по сравнению с группами В и С (рис. 2).

У пациентов группы 2 при приеме ПЭП достоверных различий в длительности стационарной части веретен сна не выявлено (рис. 2, 3).

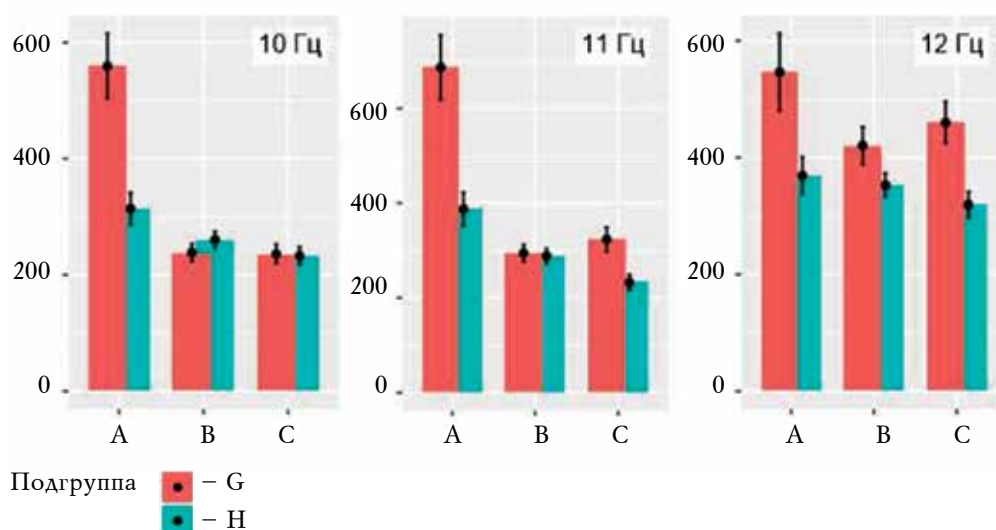


Рис. 1. Максимальная длительность стационарной части веретена сна в полосе 10–12 Гц в лобных и париетальных отведениях у пациентов с ИГЭ, не имеющих ремиссии с дебюта заболевания, мс, Q_1 ; Me ; Q_3 ; $p_{AC} < 0,001$ (монотерапия, 10 Гц); $p_{AC} = 0,002$ (монотерапия, 11 Гц); $p_{AB} = 0,002$ (без приема препаратов, 10 Гц); $p_{AC} < 0,001$ (без приема препаратов, 10 Гц); $p_{AB} = 0,011$ (без приема препаратов, 11 Гц); $p_{AC} < 0,001$ (без приема препаратов, 11 Гц)

Fig. 1. The maximum duration of the stationary part of the sleep spindle in the 10–12 Hz band in the frontal and parietal leads in patients with IGE, who do not have remission from the onset of the disease, ms, Q_1 ; Me ; Q_3 ; $p_{AC} < 0.001$ (monotherapy, 10 Hz); $p_{AC} = 0.002$ (monotherapy, 11 Hz); $p_{AB} = 0.002$ (without medication, 10 Hz); $p_{AC} < 0.001$ (without medication, 10 Hz); $p_{AB} = 0.011$ (without medication, 11 Hz); $p_{AC} < 0.001$ (without medication, 11 Hz)

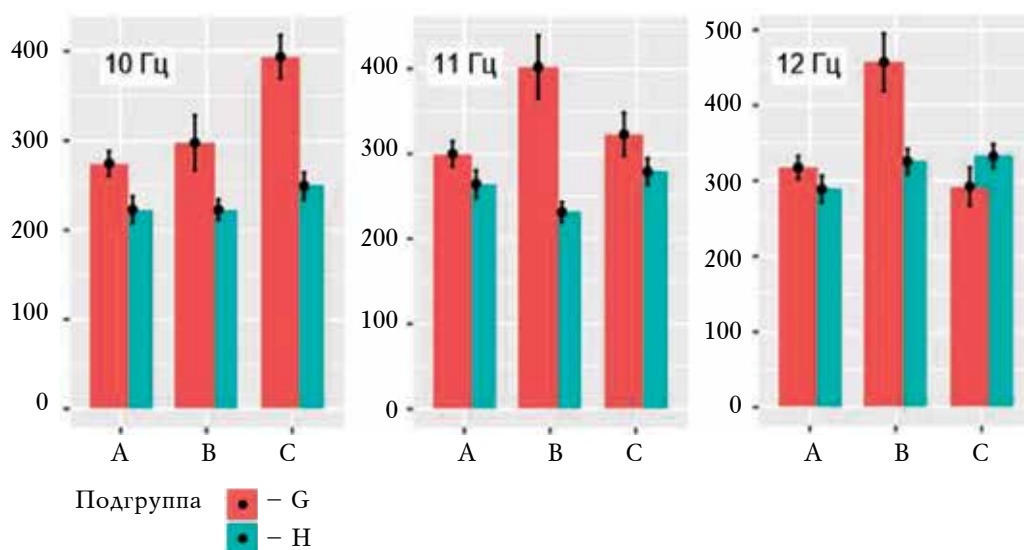


Рис. 2. Максимальная длительность стационарной части веретена сна в полосе 10–12 Гц в лобных и париетальных отведениях у пациентов с ИГЭ, имевших ГТКП, мс, Q_1 ; Me ; Q_3 ; $p_{CA} = 0,013$ (частота 10 Гц); $p_{BA} = 0,012$ (частота 11 Гц); $p_{BA} < 0,001$ (частота 12 Гц)

Fig. 2. The maximum duration of the stationary part of the sleep spindle in the 10–12 Hz band in the frontal and parietal leads in patients with IGE, who have GTCS, ms, Q_1 ; Me ; Q_3 ; $p_{CA} = 0.013$ (frequency 10 Hz); $p_{BA} = 0.012$ (frequency 11 Hz); $p_{BA} < 0.001$ (frequency 12 Hz)

Среди пациентов с ИГЭ с рецидивом ГТКП, не принимающих ПЭП на период включения в исследование, в группе А длительность стационарной части сонного веретена в полосе 10–12 Гц была достоверно меньше по сравнению с группами В и С.

Прием ПЭП (вальпроевая кислота) в режиме монотерапии достоверно снижал максимальную длительность стационарной части сонного веретена у пациентов с ИГЭ с переменным фенотипом (рис. 3).

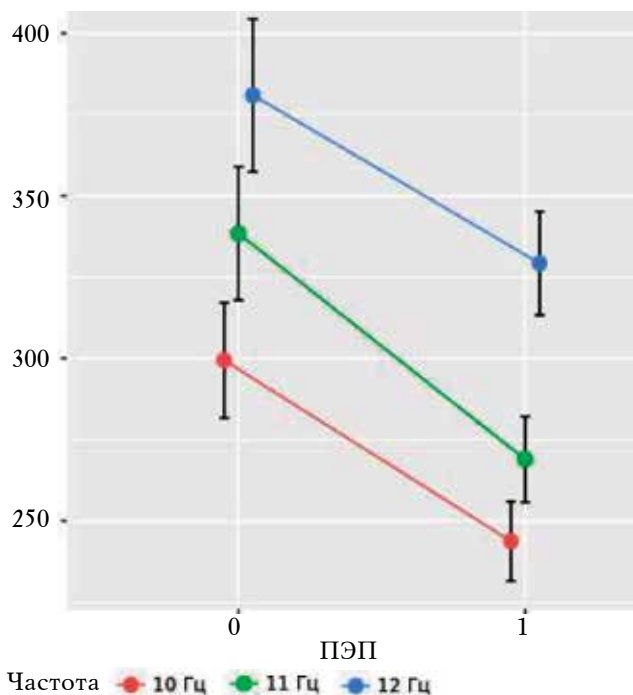


Рис. 3. Максимальная длительность стационарной части веретена сна в полосе 10–12 Гц у пациентов с ИГЭ в зависимости от приема ПЭП, мс, Q_1 ; Me ; Q_3 : 1 – прием ПЭП в терапевтических дозах; 0 – отмена антиконвульсантов

Fig. 3. The maximum duration of the stationary part of the sleep spindle in the 10–12 Hz band in patients with IGE, depending on the intake of the AED, ms, Q_1 ; Me ; Q_3 : 1 – AED in therapeutic doses; 0 – stopping of anticonvulsants

ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении максимальной длительности стационарной части сонного веретена у пациентов с ИГЭ достоверные различия были выявлены в диапазоне 10–12 Гц в лобных и париетальных отведениях, что соответствует данным о частотных характеристиках веретен сна у взрослых [8, 18]. У пациентов с ЮАЭ с непрекращающимися с дебюта заболевания припадками максимальная длительность стационарной части веретена сна в полосе 10–12 Гц была выше, чем у больных с ЮМЭ и ИГЭ с изолированными ГТКП.

Патогенетической особенностью ИГЭ является распространение эпилептиформной активности по корково-таламическим сетям на обе гемисферы. Такой же механизм лежит в основе сонных веретен, характеризующихся спонтанной ритмической активностью таламо-кортикальной системы в ФМС. Предполагается, что при абсансных эпилепсиях в возникновении паттернов ИЭА и веретен сна лежит последовательное взаимодействие глутамат- и ГАМК-ергических нейронов

ядер таламуса, что обеспечивает динамику частоты сонного веретена в физиологических условиях и, напротив, его «стационарность» при патологии [10]. Можно предполагать, что выявленные различия в длительности стационарной части сонных веретен обусловлены различными патогенетическими механизмами, лежащими в основе разных типов генерализованных приступов.

В настоящее время известно, что для большей части больных с ИГЭ характерно достижение нетерминальной ремиссии с последующей эксацербацией [19]. Как оказалось, рецидив ИГЭ характеризовался меньшей частотой ГТКП по сравнению с дебютом, при этом средние суточные дозы вальпроатов в подгруппах по течению заболевания не различались.

Известно, что с возрастом происходит снижение частоты и регулярности ИЭА с преимущественно фронтальной локализацией паттернов, что может влиять на частоту приступов [20, 21]. Также у взрослых могут проявляться неклассические (расширенные) формы ИГЭ с абсансными приступами, такие как ИГЭ преимущественно с ГТКП (IGE with predominantly GTCS) и ИГЭ с фантомными абсансами (Idiopathic generalised epilepsy with phantom absences) [21, 22].

В исследуемой группе пациентов с нетерминальной ремиссией в анамнезе максимальная длительность стационарной части сонного веретена у больных с ЮАЭ не различалась или была меньше, чем у пациентов с ЮМЭ и ИГЭ с изолированными ГТКП, что может объясняться как возрастными изменениями нейрональной реактивности, так и синдромальной гетерогенностью, присущей ИГЭ с варибельным фенотипом.

ИЭА при ИГЭ чувствительна к антиконвульсантам. Общепризнана стратегия титрования ПЭП под контролем ЭЭГ [23]. Прием ПЭП также снижает частоту веретен сна у пациентов с эпилепсией [24].

Максимальная длительность стационарной части веретен сна у пациентов с ИГЭ, получающих противоэпилептическую терапию вальпроатами, была достоверно меньше, чем у больных, прекративших прием ПЭП. Полученные данные подтверждают клинические наблюдения о необходимости длительного приема ПЭП, несмотря на редкую частоту ГТКП у пациентов с ИГЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частотно-временные характеристики веретен сна можно рассматривать в качестве маркеров таламо-кортикальных взаимодействий при ИГЭ. Мы полагаем, что представленные данные

будут способствовать в дальнейшем развитию нейрофизиологических методов доклинической диагностики и контроля эффективности противосудорожной терапии при генетических генерализованных эпилепсиях у взрослых.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М.: Медицина, 2010: 720. [Karlov V.A. Epilepsy in children and adults, women and men: a guide for doctors. M.: Medicina Publ., 2010: 720 (in Russ.)].
2. Sillanpää M., Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006; 129: 617–624. DOI: 10.1093/brain/awh726.
3. Gomez-Ibáñez A., McLachlan R.S., Mirsattari S.M., Diosy D.C., Burneo J.G. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2017 Feb.; 130: 69–73. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2017.01.011.
4. Гребенюк О.В., Алифинова В.М., Светлик М.В., Евтушенко И.Д., Бочков Ю.А., Степанов И.А. Клинико-электроэнцефалографические предикторы учащения генерализованных судорожных приступов в гестационном и постгравидарном периоде. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12 (5): 24–30. [Grebenyuk O.V., Alifirova V.M., Svetlik M.V., Yevtushenko I.D., Bochkov Yu.A., Stepanov I.A. Clinical and EEG predictors of increased frequency of generalized seizures in gestational and post-gravidarum period. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12 (5): 24–30 (in Russ.)].
5. Steriade M. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J. Neurophysiol*. 2001; 86 (1): 1–39. DOI: 10.1152/jn.2001.86.1.1.
6. Halász P. How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Research and Treatment*. 2013; 2013: 1–19. DOI: 10.1155/2013/425697.
7. De Gennaro L., Ferrara M. Sleep spindles: an overview. *Sleep Medicine Reviews*. 2003; 7 (5): 423–440. DOI: 10.1016/S1087-0792(02)00116-8.
8. Urakami Y., Ioannides A.A., Kostopoulos G.K. Sleep spindles – as a biomarker of brain function and plasticity. In: *Advances in Clinical Neurophysiology*, I.M. Ajeena, Eds. nTech, Rijeka, Croatia, 2012; 73–153. DOI: 10.5772/48427.
9. Kostopoulos G.K. Spike-and-wave discharges of absence seizures as a transformation of sleep spindles: the continuing development of a hypothesis. *Clinical Neurophysiology*. 2000; 111 (2): 27–38.
10. Leresche N., Lambert R.C., Errington A.C., Crunelli V. From sleep spindles of natural sleep to spike and wave discharges of typical absence seizures: is the hypothesis still valid? *Pflugers Archiv*. 2012; 463 (1): 201–212. DOI: 10.1007/s00424-011-1009-3.
11. Sitnikova E., Hramov A.E., Grubov V.V., Koronovsky A.A. Time-frequency characteristics and dynamics of sleep spindles in WAG/Rij rats with absence epilepsy. *Brain Research*. 2014; 1543: 290–299. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.11.001.
12. Sitnikova E., Rutsikova E.M., Raevsky V.V. Maternal care affects EEG properties of spike-wave seizures (including pre- and postictal periods) in adult WAG/Rij rats with genetic predisposition to absence epilepsy. *Brain Res Bull*. 2016; 127: 84–91. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.08.019.
13. Schönwald S.V., Carvalho D.Z., Dellagustin G., de Santa-Helena E.L., Gerhardt G.J.L. Quantifying chirp in sleep spindles. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011; 197 (1): 158–164. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.01.025.
14. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C., French J.A., Haut S.R., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F.E., Lagae L., Moshé S.L., Peltola J., Roulet P.E., Scheffer I.E., Schulze-Bonhage A., Somerville E., Sperling M., Yacubian E.M., Zuberi S.M. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017; 58 (4): 531–542. DOI: 10.1111/epi.13671.
15. Thurman D.J., Beghi E., Begley C.E., Berg A.T., Buchhalter J.R., Ding D., Hesdorffer D.C., Hauser W.A., Kazis L., Kobau R., Kroner B., Labiner D., Liow K., Logroscino G., Medina M.T., Newton C.R., Parko K., Paschal A., Preux P.M., Sander J.W., Selassie A., Theodore W., Tomson T., Wiebe S. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52 (7): 2–26. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x.
16. St. Louis E.K., Frey L.C. (eds). *Electroencephalography (EEG): An introductory text and atlas of normal and abnormal findings in adults, children and infants*. Chicago, IL: American Epilepsy Society, 2016: 135. DOI: 10.5698/978-0-9979756-0-4.
17. Короновский А.А., Храмов А.Е., Непрерывный вейвлетный анализ и его приложения. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2003: 176. [Koronovskiy A.A., Khramov A.E. Continuous wavelet analysis and its applications. Moscow: FIZMATLIT Publ., 2003: 176 (in Russ.)].
18. Carvalho D.Z., Gerhardt G.J., Dellagustin G., de Santa-Helena E.L., Lemke N., Segal A.Z., Schönwald S.V. Loss of sleep spindle frequency deceleration in obstructive sleep apnea. *Clin Neurophysiol*. 2014; 125 (2): 306–312. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.07.005.
19. Shorvon S.D. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011; 52 (6): 1052–1057. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x.
20. Seneviratne U., Hepworth G., Cook M., D'Souza W. Can EEG differentiate among syndromes in genetic generalized epilepsy? *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2017; 34 (3): 213–221. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000358.
21. Seneviratne U., Cook M.J., D'Souza W.J. Electroencephalography in the Diagnosis of Genetic Generalized Epilepsy Syndromes. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8: 499. DOI: 10.3389/fneur.2017.00499.
22. Panayiotopoulos C.P. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International league

against epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 4 6(9): 57–66. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00314.x.

23. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). М: МИА, 2011: 368. [Zenkov L.R. Clinical electroencephalography (with el-

ements of epileptology). Moscow: MIA Publ., 2011: 368 (in Russ.)].

24. Weiner O.M., Dang-Vu T.T. Spindle oscillations in sleep disorders: a systematic review. *Neural. Plast.* 2016; 2016: 7328725. DOI: 10.1155/2016/7328725.

Вклад авторов

Гребенюк О.В. – разработка концепции и дизайна, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста. Алифирова В.М. – проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Светлик М.В. – анализ полученных данных, написание текста. Левко А.Н., Катаева Н.Г. – окончательное утверждение для публикации рукописи.

Authors contribution

Grebenyuk O.V. – development of the concept and design, review of publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, writing the text. Alifirova V.M. – verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript. Svetlik M.V. - analysis of the data, writing text. Levko A.N., Kataeva N.G. – final approval for publication of the manuscript.

Сведения об авторах

Гребенюк Олег Валерьевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4740-0162.

Алифирова Валентина Михайловна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Светлик Михаил Васильевич, канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики с курсом медицинской информатики, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0990-2580.

Левко Алена Николаевна, гл. врач Клиник СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-0313-0698.

Катаева Надежда Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск.

(✉) Гребенюк Олег Валерьевич, e-mail: oleg129129@mail.ru.

Author information

Grebenyuk Oleg V., PhD, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4740-0162

Alifirova Valentina M., DM, Professor, Head of the Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4140-3223.

Svetlik Michael V., PhD, Associate Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0990-2580.

Levko Alena N., Chief Physician of the Clinics of SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-0313-0698.

Kataeva N.G., DM, Professor, Neurology and Neurosurgery Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation.

(✉) Grebenyuk Oleg V., e-mail: oleg129129@mail.ru.

Received 25.05.2018
Accepted 14.12.2018

Поступила в редакцию 25.05.2018

Подписана в печать 14.12.2018