

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №4



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №4

[www.epilepsia.su](http://www.epilepsia.su)

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань

## Резюме

**Цель** – прогнозирование особенностей течения эпилепсии на основе комплекса физиологических показателей. **Материалы и методы.** Проведено комплексное клинико-физиологическое обследование 72 практически здоровых лиц (контрольная группа) и 163 больных эпилепсией с использованием электроэнцефалографии, регистрации вызванных потенциалов, характеристик моторного и вегетативного обеспечения деятельности. Методом кластерного анализа на основе клинических, психологических характеристик и показателей качества жизни пациенты распределялись в группы с различным течением эпилепсии. Осуществлялась классификация пациентов на клинические группы при помощи логит-регрессионного анализа и технологии искусственных нейронных сетей. **Результаты.** Выделены группы пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Выявлено увеличение латентности компонентов когнитивных вызванных потенциалов, снижение активации ассоциативных и моторных церебральных механизмов, а также увеличение симпатических влияний в группе пациентов с неблагоприятным течением. Удовлетворительно решена задача классификации пациентов на клинические группы на основе исследуемых физиологических показателей при помощи моделей логит-регрессии и искусственных нейронных сетей. **Заключение.** Неоднородность группы больных эпилепсией по клиническим и психосоциальным характеристикам связана с преобладанием симптоматических форм при неблагоприятном течении заболевания. Наибольшее значение в распределении пациентов на клинические группы играют характеристики деятельности неспецифических модулирующих мозговых структур.

## Ключевые слова

Эпилепсия, кластерный анализ, прогнозирование течения заболевания, логит-регрессионный анализ, искусственные нейронные сети.

Статья поступила: 11.09.2017 г.; в доработанном виде: 13.11.2017 г.; принята к печати: 12.12.2017 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Для цитирования

Зорин Р.А., Жаднов В.А., Лапкин М.М. Прогнозирование особенностей течения эпилепсии на основе комплекса физиологических показателей. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (4): 12-21. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.012-021.

## PREDICTING THE COURSE OF EPILEPSY USING A SET OF PHYSIOLOGICAL PARAMETERS

Zorin R. A., Zhadnov V. A., Lapkin M. M.

Ryazan State Medical University

### Summary

**Aim.** To predict the course of epilepsy using a set of physiological parameters. **Materials and methods.** We examined 72 healthy individuals (control group) and 163 patients with epilepsy by monitoring the EEG, the evoked potentials, and the parameters of the motor and vegetative systems. Based on the cluster approach, the patients were subdivided into subgroups according to their clinical and psychological characteristics, as well as the quality of life. These subgroups were quantitatively described using the logit regression models and the artificial neural networks technology. **Results.** We were able to discern between the subgroups of patients with a favorable and unfavorable course of the disease. The patients with an unfavorable course of epilepsy had an increased latency of cognitive evoked potentials, a decreased activation of the associative and the motor cerebral mechanisms, as well as a prevalence of the sympathetic activity. We have found reasonably good correlations between the patients' clinical characteristics and the physiological parameters based on the logit regression analysis and artificial neural networks models. **Conclusion.** The clinical and psychosocial heterogeneity of patients with epilepsy is associated with the prevalence of symptomatic forms in the group with an unfavorable course of the disease. The crucial role in dividing the patients into clinical groups is played by the manifestations of nonspecific modulating brain structures.

### Key words

Epilepsy, cluster analysis, disease prognosis, logit regression analysis, artificial neural networks.

Received: 11.09.2017; in the revised form: 13.11.2017; accepted: 12.12.2017.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

### For citation

Zorin R. A., Zhadnov V. A., Lapkin M. M. Predicting the course of epilepsy using a set of physiological parameters. Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]. 2017; 9 (4): 12-21 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.4.012-021.

### Corresponding author

Address: ul. Vysokovoltnaya, 9, Ryazan, Russia, 390026.

E-mail address: zorin.ra30091980@mail.ru (Zorin R. A.).

## Введение

Классификация эпилепсии является актуальной, сложной и динамично развивающейся проблемой эпилептологии [1-3]. Помимо клинической феноменологии, этиологии, патофизиологии эпилепсии, интегративное описание состояния пациентов предполагает характеристику реакции на проводимую противосудорожную терапию, психического статуса и уровня социальной адаптации [4-6]. Большое значение имеет определение динамики заболевания на основе комплекса показателей, зарегистрированных у пациента при первичном обследовании, то есть решение проблемы прогнозирования течения болезни [7]. Важную роль в решении данной задачи играют физиологические показатели, характеризующие активность эпилептических и противоэпилептических систем, а также механизмы центрального и эфферентного моторно-вегетативного обеспечения деятельности [8,9].

**Цель исследования** – прогнозирование особенностей течения эпилепсии на основе комплекса физиологических показателей.

### Задачи исследования:

1. При помощи метода кластерного анализа оценить неоднородность группы больных эпилепсией

по клиническим характеристикам, реакции на противосудорожную терапию, эмоциональным, когнитивным характеристикам и качеству жизни;

2. Провести сравнительный анализ деятельности физиологических механизмов в группах;

3. Распределить больных на группы с различными клиническими характеристиками заболевания на основе регрессионного анализа;

4. Спрогнозировать особенности течения эпилепсии на основе технологии искусственных нейронных сетей.

## Материалы и методы

В исследование включено 235 человек; из них 72 практически здоровых (47 мужчин и 25 женщин) и 163 больных эпилепсией (84 мужчины и 79 женщин), средний возраст практически здоровых лиц составил 33,1 лет (стандартная ошибка средней – 0,56 лет), средний возраст больных эпилепсией составил 35,8 лет (стандартная ошибка средней – 1,08 лет). В группу больных эпилепсией включались пациенты с идиопатической (генетической – 10 пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией), симптоматической (структурно-метаболической – 91 пациент) и криптогенной (вероятно симптоматической –

62 пациента) формами заболевания; имеющие как минимум один приступ в течение одного года, предшествующего обследованию, подписавшие договор информированного согласия; критериями исключения являлись беременность, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем в стадии декомпенсации и невозможность выполнения пациентами условий исследования. В контрольную группу включались исследуемые, не имеющие, по данным анамнеза, эпилептических приступов, с отсутствием эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), использовались вышеописанные критерии исключения.

У больных эпилепсией в качестве клинических характеристик заболевания оценивалось среднее ежемесячное число сложных парциальных (СПП), первично – и вторично-генерализованных (ГП) приступов, по данным анамнеза, за предшествующий обследованию один год, учитывалось число принимаемых пациентами антиконвульсантов. Проводилась балльная оценка эмоциональных и когнитивных нарушений, по следующим критериям: 0 баллов по сфере «Эмоциональные нарушения» соответствовал уровень тревоги или депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [10,11] 0-3 балла; 1 баллу – тревога или депрессия по шкале HADS 4-6 баллов; 2 баллам – тревога по HADS более 6 баллов или депрессия по шкале HADS более 7 баллов. При оценке когнитивных нарушений 0 баллов соответствовал уровень краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) от 30 до 27 баллов или уровень нарушений батареи лобной дисфункции (FAB) [12] 17-18 баллов; 1 баллу – MMSE 24-26 баллов или FAB 15-16 баллов; 2 баллам – уровень MMSE менее 24 или FAB менее 15 баллов. Показатели качества жизни исследовались как критерий уровня социальной адаптации пациентов. Использовались опросники SF-36 и QOLIE-31 [13,14]. Оценка социальной адаптации предполагала выделение 0 баллов при уровне шкалы «Рольевые ограничения, связанные с физическим состоянием» (RF) опросника SF-36 от 100 до 75 баллов или субсферы социальное функционирование (SF) опросника QOLIE-31 от 100 до 80 баллов; 1 балла при оценке шкалы RF опросника SF-36 от 74 до 40 баллов или субсферы SF QOLIE-31 от 79 до 55 баллов, 2 баллов при оценке шкалы RF SF-36 менее 40 баллов или субсферы SF QOLIE-31 менее 55 баллов.

В качестве нагрузочного тестирования применялся тест Шульте-Горбова, используемый в психофизиологии для оценки функции внимания; во время и после нагрузочного тестирования регистрировались показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) и функции внешнего дыхания (ФВД). Регистрация ЭЭГ проводилась при помощи 19-канального цифрового электроэнцефалографа и программного обеспечения «Нейрон-спектр-3» (Россия) при расположении электродов по схеме «10-20%» с референтными

электродами на ушах (A1 и A2), проводилось исключение из ЭЭГ артефактов и фрагментов с эпилептиформной активностью. Анализ ЭЭГ осуществлялся методами спектрального анализа на основании быстрого преобразования Фурье с определением мощности и частоты колебаний в основных частотных диапазонах, а также методом анализа кросскорреляционной функции (ККФ) с расчетом коэффициентов кросскорреляции и средней частоты ККФ [15].

Регистрация зрительных (ЗВП) и слуховых вызванных потенциалов (СВП) осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия). Регистрация ЗВП на шахматный паттерн осуществлялась при расположении активных электродов в отведениях O1, O2, Oz с референтным электродом в Fz; стимуляция проводилась реверсивным шахматным паттерном с 17-дюймового монитора Samsung TFT (Samsung, Корея), угловая величина стимула составила 40 угловых минут, частота реверсии – 1 Гц, число усреднений – 120. При анализе оценивалась латентность пиков P50, N75, P100, N145, P200; межпиковая амплитуда P50N75, N75P100, P100N145, N145P200. При регистрации ВП всех модальностей подэлектродный импеданс составлял менее 5 кОм. Регистрация длиннолатентных СВП проводилась при бинауральной стимуляции щелчками длительностью 50 мс, наполнение – 1000 Гц, частотой 1 Гц со случайным компонентом, число усреднений – 100; отводящие электроды располагались на голове пациента в зоне C3, C4, Cz, референтные в точках A1, A2. Оценивалась латентность пиков P1, N1, P2, N2 и межпиковая амплитуда P1N1, N1P2, P2N2. Проводилась регистрация потенциала P300 в рамках вероятностной парадигмы появления значимого стимула (тон 2000 Гц) и незначимого стимула (тон 1000 Гц), длительность стимулов составила 50 мс. Регистрация и усреднение ответа проводились по отведениям Pz, Cz, Fz с референтными электродами на ушах (A1, A2). Испытуемым давалась инструкция о нажатии на кнопку ответа пациента при появлении значимого стимула. Анализировались латентность пика N2, P3; межпиковая амплитуда P2N2, N2P3. Регистрация условно негативного отклонения (волны – УНВ) проводилась эпохами по 2,5 сек., в парадигме предупреждающего (звуковой сигнал частотой 2000 Гц) и пускового (звуковой сигнал частотой 1000 Гц) стимулов по отведениям Fz, Cz, Pz с референтными электродами на ушах (A1 и A2), число усреднений составило 40. Оценивалась амплитуда волны [16].

При помощи комплекса «НС-Психотест» (Нейрософт, Россия) у исследуемых регистрировалась простая зрительно-моторная реакция (ПЗМР), реакция различия (РР) и теппинг-тест (ТТ). В рамках методики ПЗМР проводилось последовательное бинокулярное предъявление сигналов красного цвета с максимальной быстрой реакцией исследуемых на их появление в виде нажатия на кнопку, световой сигнал подавал-



ся в случайные моменты времени, но с определенной регулярностью; представлено среднее значение времени реакции для правой руки. При оценке РР последовательно предъявлялись разноцветные световые сигналы, в ответ на предъявление сигнала красного цвета исследуемому требовалось максимально быстро нажать на кнопку ответа. Диапазон значений интервала между сигналами составляет от 0,5 до 2,5 сек. Представлены характеристики среднего значения реакции для правой руки. ТТ проводился в течение 30 сек., исследуемым предлагалась инструкция о максимальном темпе ударов специальной указкой по контактной площадке, представлены значения среднего междударного интервала для правой руки. Регистрацию F-ответа проводили при стимуляции правого и левого срединных нервов в области запястья, длительность стимула составила 0,2 мс, величина стимула составила 150% от моторного порога, с подачей стимула с частотой 1 Гц, запись осуществлялась блоками по 40 кривых при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия). Оценивали амплитуду максимального F-ответа, отношение максимального F-ответа к M-ответу, латентность максимального F-ответа для правой и левой руки [17].

При исследовании ВСР регистрация электрокардиограмм проводилась при помощи прибора «Варикард 2.5» (Рамена, Россия) и программного обеспечения «ИСКИМ 6.0» в I стандартном отведении при положении испытуемого сидя. Использовались статистические и спектральные методы анализа ВСР с определением частоты сердечных сокращений, среднего квадратичного отклонения динамического ряда R-R интервалов (СКО), индекса напряжения регуляторных систем (ИН), мощности спектра колебаний R-R интервалов в диапазоне дыхательных, медленных, очень медленных волн и суммарной мощности (HF, LF, VLF, TP соответственно) [18]. Осуществлялось исследование ФВД при помощи спирометабографа «Fitmate Med» (Cosmed, Италия) с оценкой усредненного значения легочной вентиляции (Ve) и частоты дыхания (ЧД), уровня кислорода в выдыхаемом воздухе, энерготрат и при помощи ультразвукового капнографа «КП-01 Еламед» (Еламед, Россия) с определением парциального давления углекислоты в выдыхаемом воздухе ( $P_{\text{ET}} \text{ CO}_2$ ), коррелирующего с изменением напряжения углекислоты в артериальной крови [19].

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, Inc, США). Разделение пациентов на группы осуществляли путем кластерного анализа, метод k-средних был использован для анализа различий между кластерами и идентификации их элементов. Сравнительный анализ показателей проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни (U) для парных независимых выборок, а для нескольких выборок – при помощи непараметрического критерия Краске-

ла-Уоллиса, различия считались достоверными при уровне  $p < 0,05$ . Для оценки различий числа исследуемых в группах использовался метод таблиц сопряженности и критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) при уровне  $p < 0,05$ . Для описательной характеристики групп исследуемых применялись медиана (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ) [20].

Для оценки вероятности распределения больных эпилепсией в группы с различными клиническими и психосоциальными характеристиками был использован логит-регрессионный анализ, уравнение регрессионного анализа представлено в виде  $Y = b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n$ ; где Y – зависимая переменная,  $b_0$  – константа (свободный член),  $b_1, b_2 \dots b_n$  – коэффициенты регрессии для независимых факторов,  $X_1, X_2 \dots X_n$  – независимые факторы (предикторы), вероятность распределения пациентов в группы оценена по формуле  $P = e^Y / (1 + e^Y)$ .

Для прогнозирования клинических и психосоциальных характеристик больных эпилепсией была использована технология искусственных нейронных сетей (ИНС); построение ИНС осуществлялось в автоматическом режиме на основе групп показателей спектрального анализа ЭЭГ (мощность тета-колебаний в отведениях F3, F4, альфа-колебаний в O1, O2, бета-1 колебаний в F3, F4; средняя частота вышеописанных спектральных диапазонов в соответствующих отведениях), характеристик ККФ ЭЭГ (корреляция ЭЭГ сигнала в парах отведений F3-F4, O1-O2, F3-C3, F4-C4, P3-O1, P4-O2, частота ККФ в соответствующих парах отведений), экзогенных вызванных потенциалов (ВП) (латентность пиков N1, P2, N2 СВП в отведении Cz, межпиковая амплитуда P1N1, P2N2 СВП в Cz, латентность N75, P100, N145, P200 в Oz, межпиковая амплитуда P50N75, N75P100, P100N145 ЗВП в Oz), когнитивных ВП (латентность N2, P3, межпиковая амплитуда P2N2, N2P3 когнитивного ВП P300 в отведениях Fz, Cz, Pz), показателей моторного обеспечения деятельности (показатели УНВ в Fz, Cz, Pz, среднее время ПЗМР, РР и междударный интервал ТТ для правой руки, амплитуда F-ответа, отношение амплитуды F и M-ответа, латентность F-ответа для правой и левой руки) и вегетативного обеспечения деятельности (частота сердечных сокращений, СКО, ИН, HF, LF, VLF, TP, энерготраты, Ve, ЧД,  $P_{\text{ET}} \text{ CO}_2$ , уровень кислорода в выдыхаемом воздухе). Таким образом, всего для построения ИНС использовалось 72 показателя, объединенные в шесть групп, что позволило определить усредненное значение рангов показателей. ИНС характеризовались определенной архитектурой, производительностью обучения, контрольной и тестовой производительностью, отражающей соответственно процент верных распределений в обучающей, контрольной и тестовой выборках, для суммарной характеристики классификационной способности ИНС использовался процент верных распределений по группам, а также усредненный процент верных распределений [21].

Показатель	Группа пациентов 1			Группа пациентов 2			U	p
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ		
СПП в 1 месяц	0,20	0,00	2,00	0,01	0,00	0,02	2011	0,001
ГП в 1 месяц	0,50	0,16	2,00	0,25	0,08	1,00	2263	0,017
Число антиконвульсантов	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1732	0,001
Эмоциональные нарушения, баллы	2,00	1,00	2,00	1,00	1,00	1,00	1768	0,001
Когнитивные нарушения, баллы	1,00	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	1652	0,001
Социальная адаптация, баллы	2,00	1,00	2,00	1,00	0,00	1,00	944	0,001

**Таблица 1.** Клинические и психосоциальные характеристики пациентов с эпилепсией.

*Примечание.* Здесь и в других таблицах: Me – медиана, LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; U – критерий Манна-Уитни; P – уровень значимости ошибки; СПП – сложные парциальные приступы; ГП – генерализованные приступы.

**Table 1.** Clinical and psychosocial characteristics of patients with epilepsy.

*Note.* Here and in other tables: Me – the median, LQ – the lower quartile; UQ – the upper quartile; U – the Mann-Whitney criterion; P – the error significance index; СПП – complex partial seizures; ГП – generalized seizures.

## Результаты

Методом кластерного анализа (k-средних) выделены две группы пациентов, различающихся по клиническим и психосоциальным характеристикам (табл. 1).

Пациенты с эпилепсией группы 1 характеризовались достоверно более высокой частотой приступов, числом принимаемых антиконвульсантов, а также более высоким уровнем эмоциональных, когнитивных нарушений и социальной дезадаптации. Выявлены различия по распространенности форм эпилепсии в группах: в группе 1 доминировали пациенты с симптоматической формой эпилепсии (в группе 1 – 63%, в группе 2 – 46%;  $\chi^2=4,2$ ;  $p=0,041$ ), в группе 2 преобладали пациенты с криптогенными формами (в группе 1 – 30%, в группе 2 – 49%;  $\chi^2=5,7$ ;  $p=0,016$ ), различий по частоте идиопатических форм эпилепсии между группами не выявлено. Выявлено также преобладание височных форм эпилепсии в группе 1 (в группе 1 – 67%, в группе 2 – 48%;  $\chi^2=5,1$ ;  $p=0,023$ ).

Определяется более высокий уровень мощности тета-колебаний, межполушарной и внутриволновой корреляции ЭЭГ, а также меньшая частота альфа-колебаний в О1 и меньшая частота кросс-корреляционной функции в группах больных эпилепсией по сравнению с контрольной группой (табл. 2); достоверных различий между группами больных не выявлено.

При анализе характеристик ВП определяется достоверно большая латентность пиков N2 и P3 когнитивного ВП Р300 в группе 1 больных эпилепсией (табл. 3), различия между группами 1 и 2 больных эпилепсией статистически достоверны: так, для латентности N2 в Fz  $U=1870$ ;  $p=0,002$ ; для латентности P3 в Fz  $U=2136$ ;  $p=0,044$ ; в группе 1 больных эпилепсией определяются наименьшие значения межпиковой амплитуды N2P3; различия между группами больных эпилепсией также достоверны: для отведения Fz  $U=1674$ ,  $p=0,001$ ; для Cz  $U=1967$ ,  $p=0,006$ ; для Pz  $U=1974$ ,  $p=0,008$ .

Показатель	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
М тета F3, мкВ <sup>2</sup> /с <sup>2</sup> ***	32	24	42	46	28	76	56	29	80
Ч альфа О1, Гц ***	10,3	10,1	10,9	9,7	9,2	10,2	9,9	9,6	10,3
КК ТЗТ4***	0,49	0,38	0,56	0,58	0,47	0,64	0,55	0,47	0,65
Ч ККФ О1О2, Гц ***	12,0	10,9	13,7	10,8	9,8	12,5	11,0	10,0	11,7
КК Р3О1*	0,74	0,69	0,82	0,81	0,73	0,88	0,81	0,71	0,86
Ч ККФ Р3О1, Гц ***	11,5	10,9	12,8	10,8	9,8	12,3	11,2	9,9	12,1

**Таблица 2.** Показатели ЭЭГ в группах исследуемых.

*Примечание.* М – мощность; Ч – частота; КК – коэффициент кросс-корреляции; альфа – альфа-колебания ЭЭГ; тета – тета-колебания ЭЭГ; \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,005$  (для критерия Краскела-Уоллиса).

**Table 2.** EEG parameters in the groups studied.

*Note.* M – the power; Ч – the frequency; КК – the cross-correlation coefficient; альфа – alpha EEG oscillations; тета – theta EEG oscillations; \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,005$  (with the Kruskal-Wallis criterion).

Показатель	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
Л N2 в Fz, мс***	222	197	255	245	218	262	223	207	248
Л P3 в Fz, мс*	322	297	347	348	307	373	332	310	348
Л N2 в Cz, мс**	215	185	248	235	213	257	217	200	235
Л P3 в Cz, мс*	322	297	347	350	307	382	330	300	360
Л N2 в Pz, мс**	200	165	248	232	200	252	212	190	237
Л P3 в Pz, мс**	319	288	340	336	307	378	322	295	342
A N2P3 Fz, мкВ***	10,8	6,3	14,7	7,9	5,0	11,4	11,5	8,5	16,0
A N2P3 Cz, мкВ*	10,6	6,5	14,5	7,3	4,7	11,3	10,9	6,1	14,3
A N2P3 Pz, мкВ**	8,8	6,2	12,3	6,8	4,6	10,0	9,0	5,9	12,2

**Таблица 3.** Показатели вызванных потенциалов в группах исследуемых.

Примечание. Л – латентность, А – амплитуда; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,005$  (для критерия Краскела-Уоллиса).

**Table 3.** Values of evoked potentials in the groups studied.

Note. L – latency, A – amplitude; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,005$  (with the Kruskal-Wallis criterion).

При сравнительном анализе показателей, характеризующих деятельность моторных систем, выявлено наименьшее значение амплитуды УНВ и большее значение среднего времени простых и сложных зрительно-моторных реакций в группе 1 больных эпилепсией (табл. 4). Различия между группами больных эпилепсией достоверны: для амплитуды УНВ в Fz  $U = 1843$ ;  $p = 0,042$ ; для среднего времени ПЗМР  $U = 1626$ ,  $p = 0,003$ ; для среднего времени РР  $U = 1582$ ,  $p = 0,032$ .

При анализе показателей ВСР установлены большие значения ИН и меньшие значения СКО и спектральных составляющих ВСР в группе больных эпилепсией (табл. 5).

При анализе показателей ФВД выявлен достоверно больший уровень легочной вентиляции, сохраняющийся после нагрузочного тестирования в группе 1 пациентов с эпилепсией (в группе 1  $Me = 8,8$  л/мин.,  $LQ = 7,3$  л/мин.,  $UQ = 10,5$  л/мин.; в группе 2  $Me = 8,0$  л/мин.,  $LQ = 7,0$  л/мин.,  $UQ = 9,5$  л/мин.;  $U = 1900$ ;  $p = 0,034$ ) и меньший уровень углекислого газа в выдыхаемом воздухе во время когнитивной нагрузки (в группе 1  $Me = 37,1$  мм рт. ст.,  $LQ = 33,6$  мм рт. ст.,  $UQ = 39,3$  мм рт. ст.;

в группе 2  $Me = 39,3$  мм рт. ст.,  $LQ = 36,4$  мм рт. ст.,  $UQ = 42,1$  мм рт. ст.,  $U = 1988$ ;  $p = 0,011$ ).

Для распределения испытуемых на группы с различными клиническими характеристиками на основе физиологических показателей создана модель логит-регрессионного анализа (сходимость по критерию  $\chi^2 = 28,7$ ;  $p = 0,0007$ ). В таблице 6 представлены показатели уравнения логит-регрессии.

Корректное оценивание распределения больных эпилепсией на группы с различными клиническими характеристиками осуществлено в 79% в группе 1 (при значении Р меньшем или равным 0,5) и в 76% в группе 2 (при значении Р большем 0,5). Отношение шансов для данной модели составило для свободного члена 0,5, для частоты альфа-колебаний в О1 2,0, для частоты ККФ ЭЭГ О1О2 0,8, для амплитуды ЗВП N75P100 1,2, для амплитуды N2P3 P300 в Cz 1,1, для времени ПЗМР 1,0, для СКО ВСР 1,0.

Для улучшения решения задачи классификации исследуемых были созданы, обучены и тестированы ИНС на основе полного набора физиологических показателей (72 показателя); ИНС с оптимальными ха-

Показатель	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
A УНВ в Fz, мкВ***	12,2	8,1	16,9	8,2	4,2	12,5	10,1	5,1	19,0
CB ПЗМР, мс ***	190	182	209	230	215	265	215	195	237
CB РР, мс***	281	245	300	344	305	419	313	297	370
Интервал ТТ, мс***	155	145	163	173	159	183	166	152	178

**Таблица 4.** Показатели деятельности моторных систем в группах исследуемых.

Примечание. А – амплитуда; CB – среднее время; ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция; РР – реакция различения; ТТ – тестинг-тест; \*\*\*  $p < 0,005$  (для критерия Краскела-Уоллиса).

**Table 4.** The motor systems activities in the groups studied.

Note. A – the amplitude; CB – the average time; ПЗМР – the simple visual-motor reaction; РР – the discrimination reaction; ТТ – the tapping test; \*\*\*  $p < 0,005$  (with the Kruskal-Wallis criterion).

Показатель	Контрольная группа			Группа пациентов 1			Группа пациентов 2		
	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ	Me	LQ	UQ
СКО, мс***	51	35	66	27	20	36	32	22	41
ИН, усл. ед***	132	73	272	382	220	612	323	148	666
HF***, мс <sup>2</sup>	654	188	1345	180	69	475	277	111	478
LF***, мс <sup>2</sup>	588	333	1019	212	111	449	320	86	508
VLF***, мс <sup>2</sup>	234	107	319	115	65	184	143	69	240

**Таблица 5.** Показатели вариабельности сердечного ритма в группах исследуемых.

Примечание. СКО – среднее квадратичное отклонение R-R интервалов; ИН – индекс напряжения; HF (high frequency) – мощность спектра в диапазоне дыхательных волн; LF (low frequency) – мощность спектра в диапазоне медленных волн; VLF (very low frequency) – мощность спектра в диапазоне очень медленных волн; \*\*\* $p < 0,005$  (для критерия Краскела-Уоллиса).

**Table 5.** Parameters of heart rate variability in the groups studied.

Note. СКО – the mean square deviation of the R-R intervals; ИН – the stress index; HF (high frequency) – the spectrum power in the range of respiratory waves; LF (low frequency) – the spectrum power in the range of slow waves; VLF (very low frequency) – the spectrum power in the range of very slow waves; \*\*\* $p < 0.005$  (with the Kruskal-Wallis criterion).

раактеристиками представляла собой многослойный персептрон с 72 входными нейронами, 24 нейронами промежуточного слоя и одним выходным нейроном. Результаты классификации испытуемых при использовании данной ИНС представлены в **таблице 7**.

В **таблице 8** представлен ранжированный список показателей, используемых ИНС в качестве входных; наименьшие значения рангов соответствовали большему значению показателей в решении задачи классификации.

Наибольшее значение для прогнозирования имели показатели ККФ и спектрального анализа ЭЭГ.

## Обсуждение

Выявлена неоднородность группы больных эпилепсией как по частоте приступов, так и по числу принимаемых антиконвульсантов, а также по особенностям психического статуса пациентов и уровню

социальной адаптации с выделением групп с благоприятным (группа 2) и неблагоприятным (группа 1) течением заболевания [22,23]; что обусловлено как церебральными структурными дефектами при симптоматических формах эпилепсии, преобладающих в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания, так и большим влиянием височных эпилептогенных очагов на психический статус и реакцию пациентов на противосудорожную терапию в этой же группе [24,25].

Различия показателей ЭЭГ демонстрировали усиление синхронизирующих влияний, замедление основного коркового ритма и увеличение патологической синхронизации в группе больных эпилепсией [26]. Выявленные достоверные различия по характеристикам когнитивных вызванных потенциалов между группами больных эпилепсией отражают увеличение времени опознания и принятия решения

Показатель	Коэффициенты регрессии	Хи <sup>2</sup>	Р
Свободный член	–5,57	4,9	0,026
Частота альфа-колебаний электроэнцефалограммы О1, Гц	0,86	4,6	0,032
Частота кросскорреляционной функции электроэнцефалограммы О1-О2, Гц	–0,25	4,1	0,044
Амплитуда N75P100 зрительных вызванных потенциалов Оz, мкВ	0,16	4,8	0,028
Амплитуда N2P3 P300 в Cz, мкВ	0,07	4,3	0,037
Время простой зрительно-моторной реакции, мс	–0,01	7,8	0,005
Среднее квадратичное отклонение R-R интервалов, мс	0,02	3,9	0,049

**Таблица 6.** Характеристика логит-регрессионной модели для распределения пациентов с эпилепсией на группы с различным течением заболевания.

**Table 6.** Characteristics of the logit regression model for the distribution of patients with epilepsy into the groups with different courses of the disease.



Вариант решения	Группа пациентов 1	Группа пациентов 2	Всего
Правильно	83%	89%	85%
Неправильно	17%	11%	15%

**Таблица 7.** Результаты решения задачи классификации испытуемых на группы на основе физиологических показателей при помощи ИНС.

**Table 7.** Results of solving the problem of subject classification based on the physiological indices as performed using the artificial neural networks (ANN).

Показатель	Усредненное значение ранга
Показатели кросскорреляционной функции электроэнцефалограммы	22
Спектральные характеристики электроэнцефалограммы	29
Показатели вегетативного обеспечения деятельности	31
Показатели экзогенных вызванных потенциалов	41
Показатели деятельности моторных систем	43
Показатели когнитивного вызванного потенциала Р300	54

**Таблица 8.** Ранжированный список групп показателей, используемых ИНС.

**Table 8.** List of ranked indices used in the ANN model.

в отношении стимула и снижение активации ассоциативных зон коры в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания [27]. Механизмы эффекторного моторного обеспечения деятельности в группе с неблагоприятным течением характеризуются недостаточной активацией моторных зон коры, по данным УНВ, и увеличением времени простых и сложных сенсомоторных реакций [28]. Показатели вегетативного обеспечения деятельности у больных эпилепсией характеризуются увеличением симпатических влияний – по показателям статистического анализа динамического ряда кардиоинтервалов, а также недостаточностью информационно-регуляторных влияний – по данным спектрального анализа. Достоверные различия между группами больных эпилепсией отмечены по показателям ФВД: высокий уровень  $V_e$ , выявленный после тестовой нагрузки, и сниженный  $P_{ET} CO_2$  во время когнитивной нагрузки отражает большую активность дыхательных эффекторов и также ассоциирован с усилением симпатических влияний в группе больных с неблагоприятным течением эпилепсии [29].

Решение задачи классификации испытуемых на основе физиологических показателей на группы с разным течением заболевания было осуществлено методом логит-регрессионного анализа удовлетворительно, большее число ошибок было выявлено в группе пациентов с благоприятным течением заболевания; наибольшее значение для классификации имели показатели спектрального анализа ЭЭГ

и характеристики деятельности афферентных систем.

Технология ИНС позволила более эффективно решить задачу классификации пациентов с эпилепсией на клинические группы за счет значительного увеличения числа используемых физиологических показателей; наибольшее значение в решении задачи прогнозирования особенностей течения заболевания имели характеристики синхронизирующих и десинхронизирующих, модулирующих функциональную активность головного мозга механизмов по данным ЭЭГ.

## Заключение

Неоднородность группы больных эпилепсией по частоте приступов, числу принимаемых антиконвульсантов, уровню психических нарушений и социальной дезадаптации закономерно связана с клиническими формами заболевания, с преобладанием симптоматических форм в группе пациентов с неблагоприятным течением. В этой же группе выявлена недостаточность функции ассоциативных корковых структур и механизмов моторного обеспечения деятельности, а также увеличение активности стресс-реализующих структур. Возможность распределения пациентов на клинические группы на основе физиологических показателей имеет как прикладное значение, так и позволяет выделить большую роль характеристик модулирующих неспецифических структур головного мозга в решении задачи определения особенностей течения эпилепсии.

## Литература:

1. Авакян Г. Н., Блинов Д. В., Лебедева А. В., Бурд С. Г., Авакян Г. Г. Классификация эпилепсии Международной Противозлептической Лиги: пересмотр и обновление 2017 года. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 676-685.
3. Кросс Дж. Х. Обновление классификации. Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 189-200.
4. Меликян Э. Г., Мильчакова Л. Е., Лебедева А. В. и др. Возрастные аспекты исследования качества жизни больных эпилепсией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2012; 112 (6-2): 78-82.
5. Kanner A. M., Barry J. J., Gilliam F. et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. 2012; 53 (6): 1104-1108.
6. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077.
7. Калинин В. А., Якунина А. В., Повереннова И. Е. Закономерности течения эпилепсии в разные возрастные периоды. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; S1: 26-30.
8. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин: руководство для врачей. М. 2010; 720.
9. Карлов В. А. Эпилепсия как комплексная многоликая проблема. Современная эпилептология. Под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. М. 2011; 219-231.
10. Мантрова Н. Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново. 2007; 216.
11. Fiest K. M., Patten S. B., Wiebe S. et al. Validating screening tools for depression in epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (10): 1642-1650.
12. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55 (11): 1621-1626.
13. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2000; 150.
14. Cramer J. A., Perrine K., Devinsky O. et al. Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998; 39 (1): 81-88.
15. Зенков Л. Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). М. 2010; 405.
16. Гнездицкий В. В., Корепина О. С. Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений). Иваново. 2011; 532.
17. Николаев С. Г. Атлас по электромиографии. Иваново. 2010; 462.
18. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 65-86.
19. Бяловский Ю. Ю., Абросимов В. Н. Капнография в общеврачебной практике. Саарбрюккен. 2014; 136.
20. Боев В. М., Борщук Е. Л., Екимов А. К. и др. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. Оренбург. 2014; 208 с.
21. Moein S. Medical diagnosis using artificial neural networks. Hershey. 2014; 310.
22. Карлов В. А., Рокотянская Е. М., Коваленко Г. А. К вопросу о рецидивах у взрослых больных эпилепсией. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011; 3 (2): 22-27.
23. Moshe S. L., Perucca E., Ryvlin P. et al. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015; 385 (9971): 884-898.
24. Artemiadis A. K., Fili M., Papadopoulos G. et al. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *Epileptic disorders* 2014; 16 (1): 67-73.
25. Meldolesi G. N., Picardi A., Quarato P. P. et al. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 2006; 69 (2): 135-146.
26. Warren C. P., Hu S., Stead M. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected. *Journal of Neurophysiology*. 2010; 104 (6): 3530-3539.
27. Chen R. C., Tsai S. Y., Chang Y. C. et al. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. *Journal of clinical neuroscience*. 2001; 8 (5): 442-446.
28. Berl M. M., Terwilliger V., Scheller A. Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (6): 833-840.
29. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. Под ред. А. М. Вейна. М. 2000; 752.

## References:

1. Avakyan G. N., Blinov D. V., Lebedeva A. V., Burd S. G., Avakyan G. G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2017; 9 (1): 6-25. DOI:10.17749/2077-8333.2017.9.1.006-025.
2. Berg A. T., Berkovic S. F., Brodie M. J. et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51 (4): 676-685.
3. Cross J. H. Update on classification. *Comprehensive epileptology*. Eds. E. I. Gusev, A. B. Gekht. [Obnovlenie klassifikatsii. *Sovremennaya epileptologiya*. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (in Russian)]. Moscow. 2011; 189-200.
4. Melikyan E. G., Mil'chakova L. E., Lebedeva A. V. i dr. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova* (in Russian). 2012; 112 (6-2): 78-82.
5. Kanner A. M., Barry J. J., Gilliam F. et al. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia*. 2012; 53 (6): 1104-1108.
6. Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A. T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069-1077.
7. Kalinin V. A., Yakunina A. V., Poverennova I. E. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* (in Russian). 2015; S1: 26-30.
8. Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men: a guide for doctors [Epilepsiya u detei i vzroslykh, zhenshchin i muzhchin: rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)]. Moscow. 2010; 720.
9. Karlov V. A. Epilepsy as a complex, multifaceted problem. *Modern Epileptology* [Epilepsiya kak kompleksnaya mnogolikaya problema. *Sovremennaya epileptologiya*. Pod red. E. I. Guseva, A. B. Gekht (in Russian)]. Moscow. 2011; 219-231.
10. Mantrova N. N. Methodical guidance on psychophysiological and psychological diagnosis [Metodicheskoe rukovodstvo po psikhofiziologicheskoi i psikhologicheskoi diagnostike (in Russian)]. Ivanovo. 2007; 216.
11. Fiest K. M., Patten S. B., Wiebe S. et al. Validating screening tools for depression in epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55 (10): 1642-1650.
12. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000; 55 (11): 1621-1626.
13. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. Sf-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2000; 150.
14. Cramer J. A., Perrine K., Devinsky O. et al. Development and cross-cultural translations

- of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*. 1998; 39 (1): 81-88.
15. Zenkov L.R. Clinical epileptology (with elements of neurophysiology) [*Klinicheskaya epileptologiya (s elementami neurofiziologii)*] (in Russian)]. Moscow. 2010; 405.
  16. Gnezditskii V.V., Korepina O.S. Atlas on the evoked potentials of the brain (a practical guide based on the analysis of specific clinical observations) [*Atlas po vyzvannym potentsialam mozga (prakticheskoe rukovodstvo, osnovannoe na analize konkretnykh klinicheskikh nablyudenii)*] (in Russian)]. Ivanovo. 2011; 532.
  17. Nikolaev S.G. Atlas of electromyography [*Atlas po elektromiografii*] (in Russian)]. Ivanovo. 2010; 462.
  18. Baevskii R.M. *Vestnik aritmologii* (in Russian). 2001; 24: 65-86.
  19. Byalovskii Yu.Yu., Abrosimov V.N. Capnography in general medical practice. [*Kapnografiya v obshchevrachebnoi praktike*] (in Russian)]. Saarbruecken. 2014; 136.
  20. Boev V.M., Borshchuk E.L., Ekimov A.K. et al. A guide to ensure the solution of biomedical problems using the program Statistica 10.0. [*Rukovodstvo po obespecheniyu reshe-niya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0*] (in Russian)]. Orenburg. 2014; 208 s.
  21. Moein S. Medical diagnosis using artificial neural networks. Hershey. 2014; 310.
  22. Karlov V.A., Rokotyanskaya E.M., Kovalenko G.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions* (in Russian). 2011; 3 (2): 22-27.
  23. Moshe S.L., Perucca E., Ryvlin P. et al. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015; 385 (9971): 884-898.
  24. Artemiadis A.K., Fili M., Papadopoulos G. et al. Auditory event-related potentials (P300) and mesial temporal sclerosis in temporal lobe epilepsy patients. *Epileptic disorders*. 2014; 16 (1): 67-73.
  25. Meldolesi G.N., Picardi A., Quarato P.P. et al. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 2006; 69 (2): 135-146.
  26. Warren C.P., Hu S., Stead M. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected. *Journal of Neurophysiology*. 2010; 104 (6): 3530-3539.
  27. Chen R.C., Tsai S.Y., Chang Y.C. et al. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. *Journal of clinical neuroscience*. 2001; 8 (5): 442-446.
  28. Berl M.M., Terwilliger V., Scheller A. Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56 (6): 833-840.
  29. Vegetative disorders: Clinic, treatment, diagnosis. Ed. A.M. Wayne [Vegetativnye rasstroistva: Klinika, lechenie, diagnostika. Pod red. A.M. Veina (in Russian)]. Moscow. 2000; 752.

## Сведения об авторах:

Зорин Роман Александрович – к.м.н., ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». Адрес: ул. Высоковольная, 9, Рязань, Россия, 390026. E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru.

Жаднов Владимир Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». Адрес: ул. Высоковольная, 9, Рязань, Россия, 390026. E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru.

Лапкин Михаил Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии с курсом психофизиологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова». Адрес: ул. Полонского, 13, Рязань, Россия, 390000. E-mail: lapkin\_rm@mail.ru.

## About the authors:

Zorin Roman Aleksandrovich – MD, PhD, Assistant professor, the Department of neurology and neurosurgery of the Ryazan State Medical University. Address: ul. Vysokovoltnaya, 9, Ryazan, Russia, 390026. E-mail: zorin.ra30091980@mail.ru.

Zhadnov Vladimir Alekseevich – MD, Professor, Head of the Department of neurology and neurosurgery of the Ryazan State Medical University. Address: ul. Vysokovoltnaya, 9, Ryazan, Russia, 390026. E-mail: vladimir.zhadnov@mail.ru.

Lapkin Mihail Mihajlovich – MD, Professor, Head of the Department of physiology & psychophysiology of the Ryazan State Medical University. Address: ul. Polonskogo 13, Ryazan, Russia, 390000. E-mail: lapkin\_rm@mail.ru.