

DOI: 10.15690/vramn519

Л.В. Поскотинова¹, Е.В. Кривоногова¹, Н.М. Хасанова², М.Н. Красникова²¹ Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, Архангельск, Российская Федерация² Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Российская Федерация

Возможность прогноза моторных и когнитивных нарушений по данным межполушарной асимметрии когнитивного вызванного потенциала Р300 и симптомокомплекса при болезни Паркинсона

Связь степени прогрессирования моторных нарушений при болезни Паркинсона (БП) и параметров когнитивных вызванных потенциалов (ВП) биоэлектрической активности головного мозга признается не всегда однозначной. Это связано с широким диапазоном различий амплитуд и латентного времени ВП в разных отведениях электроэнцефалограммы, обусловленного функциональной реорганизацией нейрональной активности в структурах головного мозга на начальных этапах развития заболевания. **Цель исследования:** определение степени взаимосвязи характеристик когнитивных слуховых ВП Р300 и особенностей симптомокомплекса у лиц с болезнью Паркинсона. **Методы.** В исследовании приняли участие 60 человек, из них правшей — 34 человека (24 женщины и 10 мужчин) с верифицированным диагнозом болезни Паркинсона, и группа контроля — 26 человек (20 женщин и 6 мужчин). У пациентов с БП определяли стаж заболевания, уровень депрессии по 15-балльной гериатрической шкале (15-item Geriatric Depression Scale), выраженность признаков БП — по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), стадию БП — по шкале стадии паркинсонизма Хена и Яра (Hoehn–Yahr). Регистрацию электроэнцефалограммы и слуховых ВП Р300 проводили с помощью электроэнцефалографа «Энцефалан» (Медиком, Таганрог, Россия). У каждого человека оценивали максимальный латентный период и минимальную амплитуду Р300 в теменных (Р3, Р4), центральных (С3, С4), височных (F7, F8, T3, T4, T5, T6) и лобных (F3, F4) отведениях электроэнцефалограммы. **Результаты.** Выявлена значимая положительная корреляционная связь амплитуды вызванного потенциала Р300 слева и стажа болезни Паркинсона, а также степени выраженности таких признаков заболевания, как тремор покоя руки слева, ригидность мышц руки и/или ноги слева, вставание со стула без помощи рук, нарушение осанки. **Заключение.** Наличие выраженной асимметрии в виде повышения амплитуды потенциала Р300 слева в сочетании со значимым снижением амплитуды потенциала Р300 справа в контралатеральном отведении электроэнцефалограммы свидетельствует о неблагоприятном прогнозе когнитивных дисфункций и моторных нарушений, выявленных при левостороннем дебюте болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, межполушарная асимметрия мозга, слуховой вызванный потенциал Р300.

(Для цитирования: Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В., Хасанова Н.М., Красникова М.Н. Возможность прогноза моторных и когнитивных нарушений по данным межполушарной асимметрии когнитивного вызванного потенциала Р300 и симптомокомплекса при болезни Паркинсона. *Вестник РАМН*. 2016;71(1):41–45. doi: 10.15690/vramn519)

Обоснование

Проблема прогнозирования развития нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона (БП), по электроэнцефалографическим критериям остается актуальной. С помощью вейвлет-преобразования частотно-временной структуры электроэнцефалограммы (ЭЭГ) уже на ранних стадиях развития БП у пациентов регистрируется дезорганизация ведущего ритма, особенно в центральных отведениях ЭЭГ, формирование активности 4–6 Гц, синхронизированной с электромиографической активностью и тремором конечностей [1]. По повышению частоты, уширению диапазона частот пиков ведущих ритмов ЭЭГ, выявлению межполушарной активности ЭЭГ также диагностируют ранние стадии развития БП [2]. Сложнее обстоит вопрос о применении показателей когнитивных вызванных потенциалов (ВП) Р300, которые связывают с процессами восприятия и внимания [3]. На основании изучения зрительных когнитивных ВП Р300 у больных деменцией с тельцами Леви определены более низкие амплитуды ВП Р300 и их более удлиненный латентный период (ЛП) в сравнении со здоровыми людьми при предъявлении вербальных стимулов [4]. Однако

при предъявлении невербальных стимулов разница как в амплитуде, так и в ЛП ВП, особенно в лобных отделах мозга, была минимальна [4]. Это обусловлено широким диапазоном различий амплитуд и ЛП ВП в разных точках конвекситальной поверхности головы, например лобных и теменных, а также изменением характера межполушарной асимметрии, связанного, по-видимому, с компенсаторной функциональной реорганизацией нейрональной активности в нигростриальной системе, в моторной коре на начальных этапах развития БП [5, 6]. Проблему использования данных когнитивного ВП для прогноза развития когнитивных нарушений при БП осложняют возрастное снижение амплитуды и увеличение ЛП ВП [3], а также «нулевые» ответы на стимуляцию, что может быть связано с локальной атрофией коры. Предлагаемые подходы в выборе тех или иных отведений ЭЭГ для оценки когнитивных, в том числе слуховых, ВП для диагностики ранних когнитивных нарушений (лобные, теменные, усредненные по всей поверхности головы), минимальные по амплитуде либо по ЛП) [3] сложно применить к конкретному человеку с определенной стадией развития и симптомокомплексом БП. Несмотря на полученные данные о положительной корреляции выраженности дви-

гательных расстройств и ЛП потенциала P300 [7], связь тяжести и степени прогрессирования БП с учетом асимметрии моторных нарушений и изменений параметров когнитивных ВП признается не всегда однозначной [4, 8, 9]. Тем не менее это не умаляет ценности данного метода и требует дальнейшего поиска предикторов прогрессирования заболевания, особенно в отношении когнитивных дисфункций [8].

Целью настоящего исследования явилось определение степени взаимосвязи характеристик когнитивных слуховых ВП P300 и особенностей симптомокомплекса у лиц с БП.

Методы

Дизайн исследования

На первом этапе проведено рандомизированное поперечное контролируемое исследование, на втором — исследование клинического случая, демонстрирующего соотношение проявлений симптомокомплекса изучаемого заболевания и показателей ВП у человека из группы с БП.

Критерии соответствия

Критериями исключения для всех лиц явились наличие в анамнезе или в настоящее время черепно-мозговых травм, психоорганического синдрома, эпилепсии, инсульта, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, легочно-сердечной недостаточности, аутоиммунных и эндокринно-метаболических нарушений с признаками декомпенсации, острых инфекционных заболеваний, тугоухости выше I степени. Критерием включения был возраст от 52 до 77 лет, дополнительный критерий включения для лиц с БП — наличие верифицированного диагноза.

Условия проведения

Клиническое обследование людей проводили на базе Архангельской областной клинической больницы, изучение показателей ВП проводили в лаборатории биоритмологии Института физиологии природных адаптаций УрО РАН. Все исследования выполнены в первой половине дня.

Продолжительность исследования

Все исследования выполнены в зимне-весенний период 2014–2015 гг.

Исходы исследования

Получение результата закономерности взаимосвязи степени выраженности моторных нарушений и показателей слуховых вызванных потенциалов P300 у лиц с болезнью Паркинсона.

Анализ в подгруппах

Средний возраст всех обследованных людей составлял $65,4 \pm 1,0$ года: значения у лиц группы контроля и лиц с БП были статистически равными. У пациентов с БП стаж заболевания определяли с момента постановки диагноза, стаж с момента появления первых признаков БП — по данным анамнеза, уровень депрессии — по 15-балльной гериатрической шкале (15-item Geriatric Depression Scale, GDS-15), степень выраженности признаков БП — по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), также определяли стадию заболевания [10].

Методы регистрации исходов

Оценку ЭЭГ и ВП P300 проводили с помощью электроэнцефалографа «Энцефалан» (Медиком, Таганрог).

L.V. Poskotinova¹, E.V. Krivonogova¹, N.M. Khasanova², M.N. Krasnikova²

¹ The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Russian Federation

² Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation

The Predictability of Motor and Cognitive Impairment According to Brain Asymmetry of Cognitive Evoked Potentials P300 and Features of Symptom Complex in Patients with Parkinson's Disease

Link the degree of progression of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease and parameters of cognitive evoked potentials brain activity recognized not always unambiguous. This is due to the wide range of differences in amplitude and latency time of evoked potentials in the different leads of electroencephalogram caused functional reorganization of neuronal activity in brain structures in the early stages of the disease.

Objective. The aim is to determine the correlation of the cognitive auditory evoked potentials P300 characteristics and symptom features in patients with Parkinson's disease. **Methods.** The study involved 60 people, right-handers: 34 people (24 women and 10 men) with a verified diagnosis of Parkinson's disease and the control group — 26 people (20 women and 6 men). The disease duration, severity of symptoms (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), and stage of the disease (Hoehn, Yahr) were determined, the 15-item Geriatric Depression Scale was used to indicate the depression symptoms. Assessment of the electroencephalogram and auditory evoked potentials P300 was performed by an electroencephalograph «Encephalan» (Medicom, Taganrog, Russia). The minimum amplitude and the maximum latency of P300 in electroencephalogram-leads (F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5 and T6) on the right and left sides were determined. **Results.** A significant positive correlation between the amplitude of evoked potential P300 on the left and duration of Parkinson's disease was revealed, moreover the severity of disease symptoms such as left-side resting tremors of the hand, left-side muscle tension of the hand and/or foot, rising from a chair without using their hands, posture disorder were established. **Conclusion.** Marked brain asymmetry in the form of increase of the P300 amplitude on the left side combined with a significant reduction in the P300 amplitude on the right side in contra lateral electroencephalogram-lead indicates unfavorable prognosis in relation to cognitive dysfunction and motor disorders identified with left-sided Parkinson's disease onset.

Key words: Parkinson's disease, brain asymmetry, auditory evoked potential P300.

(**For citation:** Poskotinova LV, Krivonogova EV, Khasanova NM, Krasnikova MN. The predictability of motor and cognitive impairment according to brain asymmetry of cognitive evoked potentials P300 and features of symptom complex in patients with Parkinson's disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):41–45. doi: 10.15690/vramn519)

Использована модель ситуации случайно возникающего события (oddball-парадигма) в ответ на слуховую невербальную стимуляцию с заданными условиями бинауральной стимуляции: длительность стимула — 50 мс, интенсивность — 80 дБ, период между стимулами — 1 с, частота тона — 2000 Гц с 30% встречаемостью значимого стимула, 1000 Гц с 70% встречаемостью незначимого стимула. При выборе значимого слухового стимула требовалось нажать на кнопку. За P300 принимался максимальный позитивный компонент с латентностью 250–500 мс. Учитывая литературные данные о значимости P300 при когнитивных нарушениях [3], ориентировались в первую очередь на максимальный ЛП и минимальную амплитуду в определенных областях головы — в теменных (P3, P4), центральных (C3, C4), височных (F7, F8, T3, T4, T5, T6), лобных (F3, F4): считаем необходимым учитывать параметры когнитивного ВП P300 не только традиционно в лобных и теменных, но и в височных отделах мозга, так как здесь — в проекции медиобазальных областей — находятся корковые центры, отвечающие за формирование памяти, сравнение поступающих сигналов с эталоном [11] и, следовательно, эффективную воспроизводимость результата при принятии решения.

Этическая экспертиза

Исследование проводили с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщества (8/609ЕС). От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в исследовании в рамках государственного задания, одобренном Ученым советом Института физиологии природных адаптаций УрО РАН, выполняющим функции биоэтического комитета (протокол № 4 от 25.04.2014).

Статистический анализ

В среде программы Statistica 6.0 (StatSoft, США) для анализа уровня статистической значимости различий значений в независимых выборках медиан и размаха процентилей (25%;75%) использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и коэффициенты корреляции Спирмена и тау Кендалла (Spearman, Kendall's tau) при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 60 человек в возрасте от 52 до 77 лет, из них правшей — 34 человека (24 женщины и 10 мужчин) с верифицированным диагнозом БП, и группа контроля — 26 человек (20 женщин и 6 мужчин). В выборку лиц с БП вошли 20,6% с 1-й стадией, 55,9% со 2-й стадией и 23,5% с 3-й стадией болезни Паркинсона [10].

Основные результаты исследования

Сравнительный анализ выявил тенденцию к снижению минимальной амплитуды и тенденцию к повышению ЛП P300 у лиц с БП независимо от отведения регистрации ВП, не достигая значимых различий с таковыми показателями у лиц группы контроля ($p > 0,05$). Так, ЛП ВП P300 у лиц с БП и группы контроля составили, соответственно, 360,0 (328,0; 380,0) и 336,0 (320,0; 352,0) мс слева, 356,0 (328,0; 384,0) и 328,0 (308,0; 348,0) мс справа. Амплитуды ВП P300 у лиц с БП и контроля были равны, соответственно, 5,95 (4,05; 7,95) и 7,6 (5,70; 8,80) мкВ слева, 5,30 (3,80; 8,50) и 6,1 (4,60; 8,80) мкВ справа. Это связано с большим диапазоном размаха данных показателей в выборке лиц с БП, чем у лиц группы контроля. Учитывая, что в представленной выборке присутствовали пациенты преимущественно с начальными стадиями БП, то можно думать о развитии функциональной реорганизации в нигростриальной системе, сенсомоторной [5] и иных отделах коры, ответственных за принятие решений, что повлияло на формирование широкого диапазона амплитудно-временных характеристик P300 как у отдельно взятого пациента, так и во всей выборке.

Корреляционный анализ показателей отразил закономерную положительную связь ЛП P300 с возрастом, что согласуется с общей концепцией возрастных изменений когнитивной деятельности [3] (рис. 1). Удлинение ЛП ВП P300 справа было корреляционно связано лишь с выраженностью моторных нарушений в виде тремора подбородка в покое по шкале UPDRS. Традиционно с нарастанием тяжести дегенеративного заболевания амплитуда P300 должна снижаться, однако в нашем исследовании выявлена положительная корреляция стажа, стадии заболевания и ряда признаков по шкалам UPDRS с показателем амплитуды P300 слева. При этом в представленной

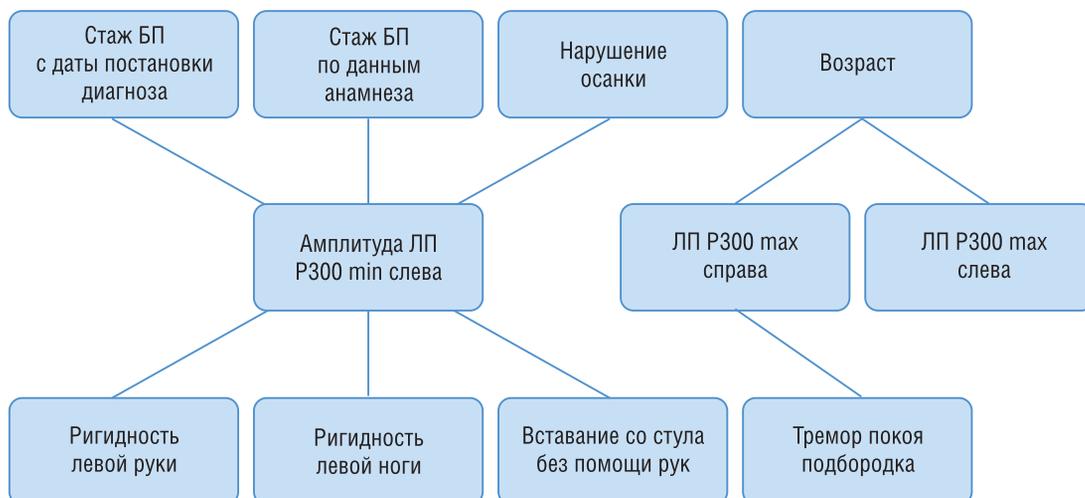


Рис. 1. Корреляционная структура взаимосвязи степени выраженности клинических признаков у пациентов с БП по шкалам UPDRS в баллах и показателей P300 — минимальной амплитуды (амплитуда P300min, мкВ), максимального латентного периода (ЛП P300max, мс)
Примечание. Отражены положительные взаимосвязи (Spearman, Kendall's tau): $r = 0,25-0,40$; $p = 0,003-0,043$, БП — болезнь Паркинсона, ЛП — латентный период.

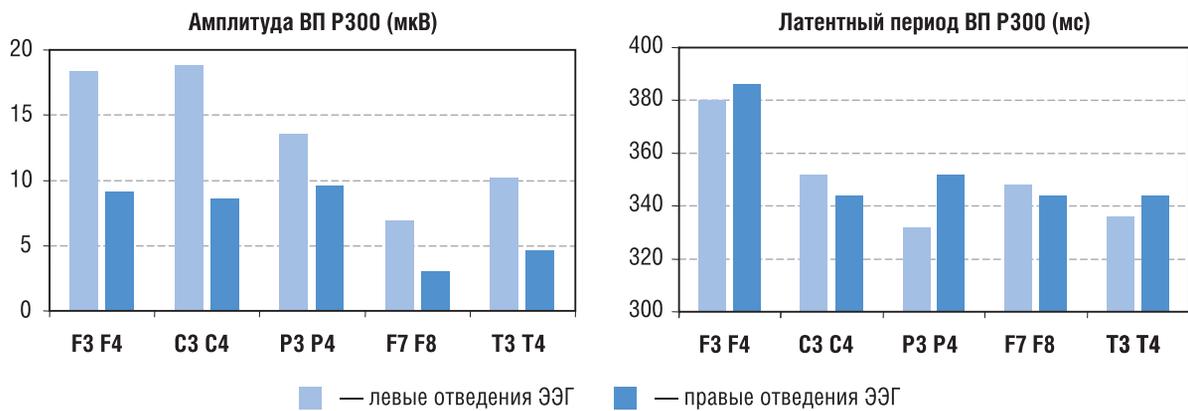


Рис. 2. Показатели амплитуды и латентного периода вызванных потенциалов (ВП) Р300 у пациентки К., 67 лет

Примечание. Отведения ЭЭГ: F3, F4 — лобные, C3, C4 — центральные, P3, P4 — теменные, F7, F8 — передневисочные, T3, T4 — средневисочные.

выборке по таким признакам, как тремор покоя руки, ригидность мышц руки и/или ноги, ненамного преобладали пациенты с моторными нарушениями слева в зависимости от признака: 21–34% с левосторонними нарушениями и 9–25% с правосторонними; в остальных случаях выраженной асимметрии моторных нарушений не выявлено. Можно полагать, что в связи с развивающимся дефицитом медиаторного обеспечения проведения нервного импульса снижение сигнала на одной стороне мозга может сопровождаться повышением амплитуды сигнала с контралатеральной его стороны.

Клинический пример

Пациентка К., 67 лет. Стаж БП по данным анамнеза — 10 лет, стадия по Hoehn–Yahr — 2, UPDRS-результат — 17 баллов, уровень депрессии по GDS-15 — 8 баллов. Клинические особенности БП: ригидность левой руки и левой ноги, нарушение вставания со стула без помощи рук, нарушение осанки и походки.

У пациентки К. значения ЛП Р300 не выше 400 мс, что в целом соответствует возрасту [3] — от 320 до 385 в зависимости от отведения (рис. 2). При этом довольно высокие значения амплитуд Р300 слева на стороне моторных нарушений, особенно в лобных (F3, F4) и центральных (C3, C4) областях мозга — от 13 до 18 мкВ. Минимальные значения амплитуды были слева в височных областях (F7 — 7 мкВ, T3 — 10 мкВ), но их также можно отнести к условной возрастной норме. Однако справа при этом амплитуда еще ниже: F8 — 3 мкВ, T4 — 4,6 мкВ при оптимальном ЛП — 345 мс.

Таким образом, в момент исследования однозначных данных за наличие когнитивных нарушений по показателям Р300 у пациентки нет, однако прогноз их развития и связь с прогрессированием симптоматики БП можно сделать по наличию выраженной асимметрии амплитуд сигнала Р300 в височной области, где они были минимальные.

Нежелательные явления

В ходе исследований нежелательных явлений не обнаружено.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о возможности оценки максимально выраженной асимметрии амплитуды слухового когнитивного вызванного потенциала Р300 в контралатеральных ЭЭГ-отведениях для

прогноза рассмотренных моторных нарушений у лиц с БП. В литературе отмечено, что у больных БП может быть усиленный ответ коркового возбуждения при снижении процессов торможения, что рассматривается как вариант компенсации развивающегося дефицита функции nigrostriальной системы [5, 6]. По-видимому, на первых этапах развития БП на стороне моторных нарушений в коре мозга происходит усиленный нейрональный ответ на стимуляцию, что сопровождается повышением амплитуды вызванного потенциала. При этом на контралатеральной стороне происходит закономерное снижение сигнала вследствие прогрессирования нейродегенерации. Наличие положительной связи амплитуды ВП Р300 слева, в том числе со стажем БП и изменениями, больше связанными с развитием постуральных нарушений и переходом к более высокой стадии БП (нарушение вставания со стула, изменение осанки), также можно частично объяснить вкладом развития начальных признаков депрессии. В настоящей выборке у 50% лиц уровень депрессии по шкале GDS-15 не превышал 5 баллов (отсутствие признака), у 45% депрессия не превышала уровня средней, а тяжелая депрессия (выше 10 баллов) была лишь у 5% (2 человека). В работе Sumich и соавт. показано, что при развитии субклинической депрессии меняется характер функциональной асимметрии активности головного мозга, при котором более высокая амплитуда когнитивного ВП регистрируется именно слева, преимущественно в височно-теменной области [12]. Возможными факторами, способными повлиять на регистрацию исхода исследования, могут быть выраженные моторные нарушения, при которых затруднен моторный компонент регистрации значимого сигнала (нажатие клавиши). Тем не менее на первых стадиях развития болезни Паркинсона риск возникновения подобных ограничений минимален. Также стоит отметить, что выявленные закономерности взаимосвязи симптомокомплекса БП и параметров ВП Р300 характерны были для лиц с левосторонним дебютом заболевания.

Заключение

Таким образом, у пациентов с болезнью Паркинсона независимо от величин абсолютных значений слухового когнитивного вызванного потенциала Р300 наличие выраженной асимметрии в виде повышения амплитуды слева в сочетании со значимым снижением амплитуды справа в контралатеральном ЭЭГ-отведении свидетель-

стует о прогностически неблагоприятном прогнозе развития когнитивных дисфункций и моторных нарушений, выявленных при левостороннем дебюте заболевания.

таций УрО РАН» на выполнение научно-исследовательских работ № 0411-2014-0021.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУН «Институт физиологии природных адап-

Конфликты интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сушкова О.С., Королев М.С., Габова А.В. и др. Совместный анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и механического тремора при болезни Паркинсона в ранней стадии // *Журнал радиоэлектроники*. – 2014. – №5. – С. 12. [Sushkova OS, Korolev MS, Gabova AV, et al. Sovmestnyi analiz signalov elektroentsefalogramm, elektromiogramm i mekhanicheskogo tremora pri bolezni Parkinsona v rannei stadii. *Zhurnal radioelektroniki*. 2014;(5):12. (In Russ).]
2. Патент 2484766 RU. Оpubл. 20.16.2013. Бюлл. №17. Обухов Ю.В., Королев М.С., Габова А.В. и др. Способ ранней электроэнцефалографической диагностики болезни Паркинсона. [Patent 2484766 RU/ 20.16.2013. Byul. №17. Obukhov YV, Korolev MS, Gabova AV, et al. Sposob rannei elektroentsefalograficheskoi diagnostiki bolezni Parkinsona. (In Russ).]
3. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. – Иваново: ПресСто; 2011. 528 с. [Gnezditskii VV, Korepina OS. *Atlas po vyzvannym potentsialam mozga*. Ivanovo: PresSto; 2011. 528 p. (In Russ).]
4. Коберская Н.Н., Зенков Л.Р., Захаров В.В. и др. Когнитивный потенциал P300 при деменции с тельцами Леви и болезни Альцгеймера // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2005. – №1. – С. 61–64. [Koberskaya NN, Zenkov LR, Zakharov VV, et al. Cognitive potential P300 in dementia with Levy's bodies and Alzheimer's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2005;(1):61–64. (In Russ).]
5. Kojovic M, Bologna M, Kassavetis P, et al. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(18):1441–1448. doi: 10.1212/wnl.0b013e318253d5dd.
6. Ni Z, Bahl N, Gunraj CA, et al. Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(19):1746–1753. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182919029.
7. Коберская Н.Н. Клинико-электрофизиологические характеристики когнитивных нарушений при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 26 с. [Koberskaya NN. *Kliniko-elektrofiziologicheskie kharakteristiki kognitivnykh narushenii pri bolezni Parkinsona i simptomaticheskome parkinsonizme* [dissertation] Moscow; 2003. 26 p. (In Russ).]
8. Алёшина Е.Д., Коберская Н.Н. и др. Когнитивный вызванный потенциал р300: методика, опыт применения, клиническое значение // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2009. – Т. 109 – №8. – С. 77–84. [Aleshina ED, Koberskaya NN, et al. Cognitive evoked potential P300: methodology, experience of use, clinical significance. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2009;109(8):77–84. (In Russ).]
9. Быканова М.А., Пизова Н.В. Болезнь Паркинсона и функциональная асимметрия // *Асимметрия*. – 2012. – №1. – С. 4–16. [Bykanova MA, Pizova NV. Parkinson's disease and functional asymmetry. *Asimmetriya*. 2012;(1):4–16. (In Russ).]
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17:427–442. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
11. Иваницкий А.М. Естественные науки и проблемы сознания // *Вестник Российской академии наук*. – 2004. – №8. – С. 716–723. [Ivanitskii AM. Estestvennye nauki i problemy soznaniya. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2004;74(8):716–723. (In Russ).]
12. Sumich AL, Kumari V, Heasman BC, et al. Abnormal asymmetry of N200 and P300 event-related potentials in subclinical depression. *Journal of affective disorders*. 2006;92(2–3):171–183. doi:10.1016/j.jad.2006.01.006.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Поскоотинова Лилия Владимировна, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией биоритмологии Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249, тел.: +7 (8182) 65-29-95, e-mail: liliya200572@mail.ru

Кривоногова Елена Вячеславовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН»

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249, тел.: +7 (8182) 65-29-95, e-mail: elena200280@mail.ru

Хасанова Нина Минувалиевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»

Адрес: 163045, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 292, тел.: +7 (8182) 24-79-05, e-mail: khasanovanina@rambler.ru

Красникова Мария Николаевна, врач-невролог ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»

Адрес: 163045, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 292, тел.: +7 (8182) 24-79-05, e-mail: kmn.murm@gmail.com