

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-10-26>



Эпилепсия и гепатолентикулярная дегенерация

Е.В. Овчинникова

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; Россия, 690922 Владивосток, о. Русский, пос. Аякс, 10;

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; Россия, 192019 Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3;

ГБУЗ «Приморская краевая клиническая больница № 1» Минздрава России; Россия, 690091 Владивосток, ул. Алеутская, 57

Контакты: Елена Васильевна Овчинникова ovchinnikovaelv@mail.ru

Введение. Изучение механизмов совместного формирования эпилепсии и двигательных нарушений экстрапирамидного происхождения вызывает особый интерес в медицинском сообществе.

Цель исследования – изучить взаимоотношения эпилепсии с моторными дефектами экстрапирамидного происхождения при неврологических формах гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД) у больных с гомозиготными и компаунд-гетерозиготными мутациями в гене *ATP7B*.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели изучен катмнез 100 пациентов с неврологическими формами ГЛД и проведен анализ биоэлектрической активности головного мозга методом электроэнцефалографии у 46 из них. Молекулярно-генетическое исследование проводилось с применением метода секвенирования гена *ATP7B* по Сэнгеру; клиническое – с учетом требований Лейпцигской шкалы 2001 г.; выделение ведущих синдромов и 4 неврологических форм – согласно классификации Н.В. Коновалова (1960). Нейрофизиологическое исследование (электроэнцефалография) выполнялось на цифровом электроэнцефалографе Biola NeuroScope 420F (Россия) с использованием монтажа отведений по системе «10–20» (Jasper, 1954) с визуальным анализом записей электроэнцефалограммы и последующей обработкой данных на персональной электронно-вычислительной машине в пакете программ SPSS Statistics v.23.0 (IBM, США).

Результаты. Установлена максимальная частота регистрации эпилептических приступов при ГЛД в детском возрасте, когда двигательные нарушения еще не успевают приобрести черты, специфичные для дефектов экстрапирамидного происхождения. Эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме у пациентов с ГЛД соответствует типичным эпилептиформным паттернам. Достоверных различий по частоте регистрации альфа-, тета-, дельта- и бета-активности у носителей разных типов мутаций в гене *ATP7B* не наблюдается. Отличительными признаками электроэнцефалограммы при ГЛД были преобладание медленноволновой активности при снижении функциональной подвижности корковых процессов, чередование эпизодов десинхронизации с периодами гиперсинхронизации колебаний высокоамплитудных волн, «взрывной» характер вспышек островолновых паттернов, подобный отражению миографических артефактов, которые совпадают с усилением выраженности гиперкинезов.

Выводы. Сложность трактовки отражений моторных дефектов экстрапирамидного происхождения и эпилептиформных паттернов на скальповых записях электроэнцефалограммы у пациентов с ГЛД исключает целесообразность включения электроэнцефалографии в комплекс основных диагностических критериев ГЛД. Однако развитие эпилептических приступов у пациентов с любыми дефектами моторики должно быть основанием для проведения углубленного диагностического поиска, направленного на исключение ГЛД.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, эпилепсия, электроэнцефалография

Для цитирования: Овчинникова Е.В. Эпилепсия и гепатолентикулярная дегенерация. Русский журнал детской неврологии 2025;20(4):10–26.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-10-26>

Epilepsy and hepatolenticular degeneration

E. V. Ovchinnikova

¹Far Eastern Federal University, Ministry of Science and Higher Education of Russia; Campus 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok 690922, Russia;

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia; 3 Bekhtereva St., Saint Petersburg 192019, Russia;

³Primorsky Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Russia; 57 Aleutskaya St., Vladivostok 690091, Russia

Contacts: Elena Vasilyevna Ovchinnikova ovchinnikovaelv@mail.ru

Background. The problem of clarification of the mechanisms of joint formation of epilepsy and extrapyramidal motor defects is of particular interest in the medical community.

Aim. To study the relationship of epilepsy with extrapyramidal motor defects in patients with neurological forms of hepatolenticular degeneration (HLD), who have homozygous and compound heterozygous mutations in the *ATP7B* gene.

Materials and methods. A follow-up study of 100 patients with neurological forms of HLD and an analysis of the brain bioelectrical activity (electroencephalography) was performed in 46 of them. The molecular genetic study was carried out using the Sanger sequencing method of the *ATP7B* gene, the clinical study – taking into account the requirements of the Leicester scale (2001), the identification of the leading syndromes and 4 neurological forms – according to the classification of N.V. Konovalov (1960), neurophysiological (electroencephalography) – on a digital electroencephalograph Biola NeuroScope 420F (Russia) using montage of leads according to the “10–20” system (Jasper, 1954) during visual analysis of electroencephalogram curves with subsequent data processing on a personal computer in the SPSS Statistics v.23.0 software package (IBM, USA).

Results. The maximum registration of epileptic seizures in HLD was established in childhood, when motor defects have not yet acquired features specific to defects of extrapyramidal origin. Epileptiform activity on the electroencephalogram in patients with HLD corresponds to typical epileptiform patterns. No reliable differences in the frequency of registration of alpha, theta, delta and beta activity in carriers of different types of mutations in the *ATP7B* gene are observed. The distinctive features of electroencephalogram for HLD are: predominance of slow-wave activity with a decrease in the functional mobility of cortical processes, alternation of episodes of desynchronization with periods of hypersynchronization of high-amplitude wave oscillations, “explosive” nature of bursts of sharp-wave patterns, similar to the reflection of myographic artifacts that coincide with an increase in the severity of hyperkinesis.

Conclusion. The complexity of interpreting reflections of motor defects of extrapyramidal origin and epileptiform patterns in scalp curves of patients with HLD excludes the advisability of including electroencephalography in the complex of its main diagnostic criteria. However, the development of epileptic seizures in patients with any motor defects should be the basis for an in-depth diagnostic search aimed at excluding HLD.

Keywords: hepatolenticular degeneration, epilepsy, electroencephalography

For citation: Ovchinnikova E.V. Epilepsy and hepatolenticular degeneration. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii* = Russian Journal of Child Neurology 2025;20(4):10–26. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2025-20-4-10-26>

Введение

Изучение механизмов совместного формирования эпилепсии и моторных дефектов экстрапирамидного происхождения вызывает особый интерес в медицинском сообществе. Так, если в многочисленной литературе, посвященной изучению экстрапирамидной патологии, отражено единодушное мнение о возникновении эпилептического приступа при паркинсонизме как признака, исключающего болезнь Паркинсона и требующего поиска причин вторичного происхождения данного синдрома, то при гепатолентикулярной дегенерации (ГЛД) регистрация эпилептических приступов описана многократно [1, 7]. Некоторые исследователи, наблюдая эпилептические приступы в дебюте ГЛД, считают их предикторами формирования экстрапирамидных моторных дефектов [11]. Другие, отмечая возможность присоединения эпилептических приступов к экстрапирамидному моторному дефекту после завершения его формирования, полагают, что их возникновение указывает на непосредственное поражение корковых структур мозговой ткани по мере прогрессирования патологии при ГЛД [1]. Третьи считают, что совместное развитие экстрапирамидных

моторных дефектов и эпилептических приступов у пациентов с ГЛД отражает возможность появления у одного и того же пациента двух заболеваний: эпилепсии и ГЛД [15]. Поэтому большинство научных и клинических исследований направлены на поиск технологий, позволяющих объективно оценивать работу мозговых структур, участвующих в реализации обоих патологических состояний.

Так как наиболее доступным и широко применяемым методом изучения функционального состояния мозговых структур является электроэнцефалография (ЭЭГ), при выяснении механизмов повреждения структур мозга особое внимание уделяется именно анализу биоэлектрической активности головного мозга. Еще Н.В. Коновалов (1960), анализируя результаты ЭЭГ 39 пациентов с ГЛД, отметил высокую частоту регистрации в скальповых записях электроэнцефалограммы различных форм островолновой активности. Он же указал на их преобладание даже в тех случаях, когда клинические проявления эпилептических приступов отсутствовали [3]. В дальнейшем Т.Р. Денни и соавт. (1988) при анализе результатов ЭЭГ пациентов с ГЛД отметили своеобразные периоды усиления про-

цессов синхронизации ритмической активности и определили их как признаки, отражающие дисфункцию глубинных (преимущественно диэнцефальных) структур мозга [14]. И.К. Волошин-Гапонов (2014), анализируя результаты ЭЭГ 36 пациентов с ГЛД, подтвердил возникновение своеобразных всплесков билатерально-синхронной пароксизмальной высокоамплитудной активности разного диапазона частот (в 13,9 % случаев) при одновременной регистрации истинных эпилептиформных паттернов (в 27,8 % случаев) [1]. При этом все исследователи указывали на так называемый взрывной характер проявлений пароксизмальной активности, который напоминал эпилептиформную активность, но не был ей идентичен [1, 14].

Сопоставляя данные экспериментов F. Bergman и соавт. (1963) с результатами клинических исследований, В.Е. Майорчик (1960) обнаружила зависимость выраженности и диапазона в регистрируемых пароксизмах билатерально-синхронных высокоамплитудных волн от степени раздражения ограниченных зон в мезэнцефалической ретикулярной формации и предположила, что всплески ирритации «взрывного» типа у пациентов с ГЛД отражают импульсы, исходящие из глубинных структур мозга, а не первичное поражение корковых образований [5, 12]. Это нашло подтверждение в исследованиях Т.С. Степановой и соавт. [8–10]. Используя доказательства отражения в электроэнцефалограмме совокупности ритмических феноменов, сформированных суммарными постсинаптическими потенциалами, Р.К. Chen и соавт. (2024) при анализе результатов ЭЭГ 17 пациентов с ГЛД выявили несвязанные подсети в дельта-, тета- и альфа-диапазонах и получили матрицу, структура которой в конечном итоге соответствовала клиническим характеристикам ГЛД [13]. А.В. Овчинников (2016) обнаружил связь между частотой возникновения всплесков синхронных высокоамплитудных волн и их диапазонов с формой церебрального поражения при ГЛД и отметил, что у пациентов с аритмогиперкинетической и экстрапирамидно-корковой формами преобладают пароксизмы из волн тета-диапазона, а в случаях с развитием дрожательной и дрожательно-ригидной форм — из волн альфа- и дельта-диапазона [6].

Однако число исследований, посвященных изучению электроэнцефалограмм у пациентов с ГЛД, не превышает нескольких десятков, и все они ограничены анализом малого числа наблюдений [1, 6, 13, 15]. Попытки выяснить зависимость изменений электроэнцефалограммы от типа мутации в гене *ATP7B* не предпринимались.

Цель исследования — изучение взаимоотношений эпилепсии с моторными дефектами при неврологических формах ГЛД для целесообразности учета показателей ЭЭГ в процессе ранней диагностики патологии.

Материалы и методы

Материалом исследования выступали показатели динамики клинических проявлений у 100 пациентов (51 — мужского и 49 — женского пола) с генетически подтвержденными неврологическими формами ГЛД по результатам катамнестических наблюдений длительностью от 1 до 18 лет и результаты изучения биоэлектрической активности головного мозга (электроэнцефалограммы) в репрезентативной группе, включающей 46 из этих пациентов.

Среди пациентов репрезентативной группы ($n = 46$) было выделено 2 подгруппы: 1-я подгруппа объединяла 22 пациента с ГЛД с регистрацией эпилептических приступов на разных этапах формирования неврологического дефекта, 2-я подгруппа включала 24 больных с ГЛД без указаний на развитие эпилептических приступов.

Группу контроля составили 22 здоровых испытуемых того же возраста и пола.

В основу клинического исследования положены диагностические критерии ГЛД Лейпцигской шкалы 2001 г. [16].

Молекулярно-генетическое исследование было направлено на выделение в гене *ATP7B* каузальных мутаций методом секвенирования по Сэнгеру [20].

Нейрофизиологическое исследование включало ЭЭГ, проводимую на цифровом электроэнцефалографе Viola NeuroScore 420F (Россия) с базовой частотой аналогово-цифрового преобразователя до 30 Гц, что позволяло получать данные в диапазоне от 1 до 30 Гц без потери информативности. ЭЭГ проводилась с постоянным монтажом отведений в стандартных позициях расположения электродов по системе «10–20» (Jasper, 1954) с референциальным (ипсилатеральным ушным) электродом и биполярным монтажом путем последовательных парных соединений в поперечном и продольном направлении поля методом цепочки в лобных, височных, центральных и затылочных отведениях. Изучали от 1 до 10 реализаций безартефактных электроэнцефалограмм. При анализе результатов ЭЭГ оценивалось состояние биоэлектрической активности головного мозга в период активного бодрствования и при предъявлении стандартных функциональных нагрузок. Определялись индексы основных ритмов, их соответствие срокам формирования, пространственное перераспределение, межполушарная асимметрия, признаки нарушения функциональной подвижности корковых процессов.

Полученную при ЭЭГ информацию обрабатывали в 2 этапа. На 1-м этапе проводился визуальный анализ электроэнцефалограмм, на 2-м этапе статистическую обработку данных ЭЭГ выполняли на персональной электронно-вычислительной машине с использованием программного пакета SPSS Statistics v.23.0 (IBM, США).

Статистический анализ. Для статистики учетных признаков анализировали абсолютные значения и процентные взаимоотношения. При анализе межгрупповых различий применяли параметрический *t*-критерий Стьюдента и Фишера, непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни и метод χ^2 при известном числе степеней свободы. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова, статистическую значимость различий устанавливали с помощью критерия χ^2 .

Результаты

Средний возраст 100 обследованных пациентов составил: к моменту обследования – 28,1 года, к дебюту развития патологии – 13,6 года. Длительность задержки в установлении диагноза варьировала в пределах 12,3 года.

Молекулярно-генетическое исследование показало крайнее разнообразие спектра мутаций гена *ATP7B*, среди которых выделено 3 типа:

- 1) пациенты с мутациями, типичными для пациентов с ГЛД, проживающих в странах Восточной Европы и западных регионах нашей страны (p.His1069Gln и Glu1064Lys) – 60 % от общего числа вошедших в исследование;
- 2) пациенты с мутациями, характерными для пациентов с ГЛД стран Азиатско-Тихоокеанского региона (c.2304insC, Gly710Ser) – 20 %;
- 3) пациенты с мутациями, которые выявляются у пациентов с ГЛД, проживающих преимущественно в странах Южно-Восточного региона и Ближнего Востока, они признаны в литературе как редкие (p.Arg778Leu, C3402del-c, Ser744Pro и др.) – 20 % (рис. 1).

В репрезентативной группе (46 наблюдений) средний возраст пациентов с ГЛД составил: к моменту обследования – 27,3 года, к дебюту развития патологии – 12,2 года. Длительность задержки в установлении диагноза варьировала в пределах 11,8 года.

У пациентов репрезентативной группы были обнаружены такие же соотношения в спектре мутаций

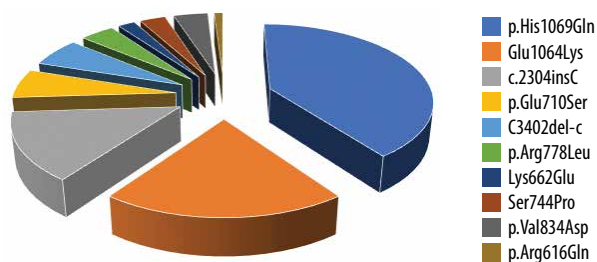


Рис. 1. Спектр мутаций в гене *ATP7B* у 100 обследованных пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией
 Fig. 1. Spectrum of mutations in the *ATP7B* gene in 100 examined patients with hepatolenticular degeneration

гена *ATP7B*, как и в общей группе: большинство (27,0–58,7 %) составили пациенты с выявлением в гене *ATP7B* мутаций 1-го типа, меньшую долю (16,0–34,8 %) – представители с мутациями 2-го типа, и только 3 (6,5 %) пациента имели мутации 3-го типа (рис. 2).

У 22 пациентов с ГЛД с регистрацией эпилептических приступов также были выявлены подобные соотношения в спектре мутаций гена *ATP7B*: в 14 (63,3 %) наблюдениях – мутации 1-го типа, в 8 (36,3 %) – мутации 2-го и 3-го типов (рис. 3).

Из данных, представленных на рис. 1–3, следует, что возможность развития эпилепсии при ГЛД не зависит от типа мутации в гене *ATP7B*.

Ретроспективный анализ медицинской документации и изучение анамнеза показали, что эпилептические приступы регистрировались на всех этапах развития заболевания: у детей до 11 лет – в 22 % случаев, в подростковом периоде – в 16 %, в более старшем возрасте – в 19 % наблюдений. При этом у детей с дебютом ГЛД до 11 лет диагностика эпилепсии занимала лидирующие позиции, но дифференцировать эпилептические приступы по представленным описаниям их характеристик на фокальные и/или генерализованные не удавалось.

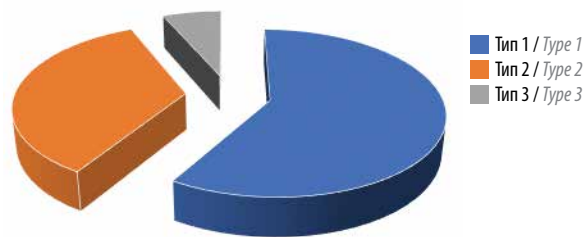


Рис. 2. Спектр мутаций в гене *ATP7B* у пациентов репрезентативной группы
 Fig. 2. Spectrum of mutations in the *ATP7B* gene in patients of a representative group

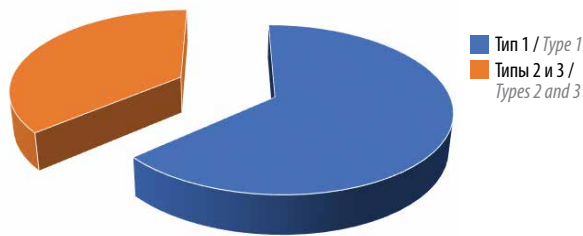


Рис. 3. Спектр мутаций в гене *ATP7B* у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией с развитием эпилептических приступов
 Fig. 3. Spectrum of mutations in the *ATP7B* gene in patients with hepatolenticular degeneration with the development of epileptic seizures

Моторные дефекты на этом этапе регистрировались редко (в 13 % наблюдений), и описания их характеристик не отражали черты, типичные для нарушений экстрапирамидного происхождения. Имелись лишь единичные указания на наличие блефароклонуса, миоклоний в мышцах лицевой и шейно-плечевой зон или отдельных локальных дистонических феноменов. Нарушения речи оценивались как задержка ее формирования, изменения глотания – как результат невротических проявлений, иные дефекты моторики – как неуклюжесть и неловкость. Состояния квалифицировались такими диагнозами, как минимальная мозговая дисфункция с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (71 %), задержка речевого развития (42 %), энурез (16 %), сомнамбулизм и другие различные нарушения в системе «сон–бодрствование» (13 %), дерматит (7 %). В 5 случаях был заподозрен генерализованный тик. Из-за поведенческих и когнитивных нарушений, формирующих школьную дезадаптацию, 27 % детей обучались по индивидуальной программе.

К подростковому периоду менялись взаимоотношения частоты диагностики моторных дефектов экстрапирамидного происхождения и эпилептических приступов.

С диагнозом эпилепсии продолжали наблюдаться 16 % пациентов. Моторные дефекты были зарегистрированы в 72 % наблюдений, и их характеристики соответствовали специфическим для экстрапирамидного происхождения с дифференцировкой различных

синдромов (в 49 % случаев отмечен сложный характер гиперкинезов, в 19 % – дрожательный гиперкинез, в 4 % – дрожательно-ригидный синдром). Дефекты моторики регистрировались на фоне формирования своеобразного нейровегетативного дисбаланса и сочетались с эндокринно-гормональными расстройствами (в 20 % случаев), метаболическим синдромом (в 6 %), дерматитами и аллергическими реакциями (в 8 %). В дальнейшем описанные соотношения сохранялись.

Такая возрастная динамика взаимоотношений частоты регистрации эпилептических приступов и моторных дефектов при ГЛД позволяет предположить, что на ранних этапах формирования ГЛД демонстративность эпилептических приступов способна маскировать формирование моторных дефектов экстрапирамидного происхождения.

В табл. 1 представлена частота регистрации основных параметров ЭЭГ, в табл. 2 – частота регистрации отражения на электроэнцефалограмме различных признаков поражения структур мозга у пациентов с ГЛД с разными типами мутаций в гене *ATP7B*.

Как следует из табл. 1 и 2, сопоставление показателей регистрации основных составляющих электроэнцефалограммы и электроэнцефалографических признаков поражения структур головного мозга не выявило достоверных различий в частоте их регистрации у носителей разных типов мутаций в гене *ATP7B*.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика частоты регистрации основных параметров ЭЭГ

Таблица 1. Сравнительные данные показателей электроэнцефалографии у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией с разными типами мутаций в гене *ATP7B*

Table 1. Comparative data of electroencephalography parameters in patients with hepatolenticular degeneration with different types of mutations in the *ATP7B* gene

Индекс ритмов электроэнцефалограммы Electroencephalogram rhythm index	Частота регистрации у носителей разных мутаций Frequency of registration in carriers of different mutations			Достоверность различий Reliability of differences
	I тип Type 1 p.His1069Gln, Glu1064Lys n = 27	II тип Type 2 c.2304insC, Gly710Ser n = 16	III тип Type 3 p.Arg778Leu, C3402del-c, Ser744Pro n = 3	
Альфа Alpha	63,6 ± 8,4	64,4 ± 9,3	65,3 ± 10,2	$p_{2,3} > 0,05$
Тета Theta	21,3 ± 6,3	19,5 ± 3,3	20,6 ± 5,3	$p_{2,3} > 0,05$
Дельта Delta	5,5 ± 1,2	6,6 ± 1,4	5,8 ± 1,6	$p_{2,3} > 0,05$
Бета Beta	9,2 ± 2,9	9,1 ± 2,2	8,0 ± 2,1	$p_{2,3} > 0,05$

Примечание. p_1 – различия между типами I и II; p_2 – различия между типами II и III; p_3 – различия между типами I и III.
Note. p_1 – differences between types 1 and 2; p_2 – differences between types 2 and 3; p_3 – differences between types 1 and 3.

Таблица 2. Частота регистрации на электроэнцефалограмме признаков поражения мозговых структур у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией с разными типами мутаций в гене АТР7В

Table 2. Frequency of electroencephalogram recording of signs of damage to brain structures in patients with hepatolenticular degeneration with different types of mutations in the АТР7В gene

Показатель Parameter	Частота регистрации на электроэнцефалограмме у носителей разных мутаций, n (%) Frequency of electroencephalogram registration in carriers of different mutations, n (%)			Достоверность различий Reliability of differences
	I тип Type 1 p.His1069Gln, Glu1064Lys n = 27	II тип Type 2 c.2304insC, Gly710Ser n = 16	III тип Type 3 p.Arg778Leu, C3402del-c, Ser744Pro n = 3	
Чередование эпизодов гиперсинхронизации с периодами десинхронизации Alternation of episodes of hypersynchronization with periods of desynchronization	25 (92,5)	13 (81,25)	2 (66,6)	$p_{2,3} < 0,05$
Межполушарная асимметрия за счет регистрации локальных изменений Interhemispheric asymmetry due to the registration of local changes	12 (44,4)	5 (31,25)	1 (33,3)	$p_1 < 0,01$ $p_{2,3} > 0,05$
Эпилептиформная активность Epileptiform activity	17 (62,9)	4 (25,0)	1 (33,3)	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{2,3} > 0,05$
Признаки снижения функциональной подвижности корковых процессов Signs of decreased functional mobility of cortical processes	24 (88,8)	13 (81,25)	2 (66,6)	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$

Примечание. p_1 – различия между типами I и II; p_2 – различия между типами II и III; p_3 – различия между типами I и III.
Note. p_1 – differences between types 1 and 2; p_2 – differences between types 2 and 3; p_3 – differences between types 1 and 3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика регистрации основных параметров электроэнцефалограммы у представителей разных групп

Table 3. Comparative characteristics of the registration of the main electroencephalogram parameters in representatives of different groups

Индекс ритмов электроэнцефалограммы Electroencephalogram rhythm index	Число электроэнцефалографических исследований Number of electroencephalographic studies			Достоверность различий Reliability of differences
	Группа I Group 1 n = 22	Группа II Group 2 n = 24	Группа III Group 3 n = 22	
Альфа Alpha	58,4 ± 8,2	64,3 ± 12,3	71,4 ± 10,2	$p_{2,3} < 0,05$
Тета Theta	21,2 ± 7,3	20,4 ± 4,3	19,3 ± 7,3	$p_{2,3} > 0,05$
Дельта Delta	8,1 ± 1,4	5,9 ± 4,4	4,1 ± 1,4	$p_{2,3} < 0,05$
Бета Beta	12,2 ± 2,9	8,3 ± 4,2	5,2 ± 2,9	$p_{2,3} < 0,05$

Примечание. p_1 – различия в группах I и II; p_2 – различия в группах II и III; p_3 – различия в группах I и III.
Note. p_1 – differences between groups 1 and 2; p_2 – differences between groups 2 and 3; p_3 – differences between groups 1 and 3.

Таблица 4. Сравнительная характеристика частоты регистрации признаков изменения качественных характеристик электроэнцефалограммы у пациентов с гепатолентикулярной дегенерацией разных групп и у здоровых испытуемых

Table 4. Comparative characteristics of the frequency of recording signs of changes in the qualitative characteristics of the electroencephalogram in patients with hepatolenticular degeneration of different groups and healthy subjects

Признак изменения характеристик электроэнцефалограммы Sign of changes in electroencephalogram characteristics		Число наблюдений, n (%) Number of observations, n (%)			Достоверность различий Reliability of differences
		Группа I Group 1 n = 22	Группа II Group 2 n = 24	Группа III Group 3 n = 22	
Частота регистрации чередования эпизодов гиперсинхронизации с периодами десинхронизации в лобно-центральных отведениях The frequency of recording alternation of episodes of hypersynchronization with periods of desynchronization in the frontal-central leads	Выражено Expressed	20 (90,9)	18 (75,0)	3 (13,6)	$p_{2,3} < 0,05$
	Отсутствует Absent	2 (9,09)	6 (25,0)	19 (86,3)	$p_1 < 0,01$
Локальная патология Local pathology		15 (68,1)	18 (75,0)	3 (13,6)	$p_1 < 0,01$
Пароксизмальная активность в виде внезапного возникновения вспышек высокоамплитудных островолновых паттернов, носящих «взрывной» характер, подобных отражению миографических артефактов Paroxysmal activity in the form of sudden occurrence of flashes of high-amplitude sharp-wave patterns of an “explosive” nature, similar to the reflection of myographic artifacts		22 (100)	2 (8,3)	0	$p_{1,2} < 0,05$
Эпилептиформная активность в виде достоверно регистрируемых комплексов острая—медленная волна, в том числе частотой 3 в секунду Epileptiform activity in the form of reliably recorded sharp-slow wave complexes, including 3 per second		2 (9,09)	0	0	—
Признаки снижения функциональной активности корковых процессов Signs of decreased functional activity of cortical processes		11 (50,0)	8 (33,3)	11 (50,0)	—

Примечание. p_1 — различия в группах I и II; p_2 — различия в группах II и III; p_3 — различия в группах I и III.
Note. p_1 — differences between groups 1 and 2; p_2 — differences between groups 2 and 3; p_3 — differences between groups 1 and 3.

у пациентов с ГЛД с развитием эпилептических синдромов (группа I), без таковых (группа II) и у здоровых испытуемых (группа III).

Из табл. 3 следует, что независимо от указаний на регистрацию эпилепсии или отсутствие таковой на электроэнцефалограмме пациентов с ГЛД преобладает медленноволновая активность. Индексы дельта-ритма превышают подобные показатели на электроэнцефалограмме здоровых испытуемых в 2 раза (8,1 % против 4,1 %), а индексы альфа-ритма меньше таковых здоровых испытуемых в 1,2 раза (58,4 % против 71,4 %). При этом выявляется прямая зависимость преобладания медленноволновой активности от развития у пациентов с ГЛД эпилептических приступов. Так, на электроэнцефалограмме в случаях с развитием эпилепсии при ГЛД индекс дельта-ритма в 1,37 раза превышает соответствующий показатель пациентов без регистрации приступов (8,1 % против 5,9 %),

а индекс альфа-ритма в 1,1 раза меньше такового показателя пациентов без эпилепсии (58,4 % против 64,3 %).

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика частоты регистрации на электроэнцефалограмме признаков, отражающих поражение мозговых структур, у представителей разных групп.

Как следует из табл. 4, у пациентов с ГЛД, в отличие от здоровых испытуемых, признаки снижения функциональной активности корковых процессов выявляются в 3,3 раза чаще, достигая 50,00 % (по сравнению с 18,2 % у здоровых испытуемых), и в 1,7 раза чаще, чем у пациентов с ГЛД без регистрации эпилептических приступов (50,00 и 33,3 % соответственно).

Одновременно при ГЛД независимо от ее сочетания с эпилепсией или отсутствия таковой частота регистрации своеобразного чередования эпизодов гиперсинхронизации с периодами десинхронизации

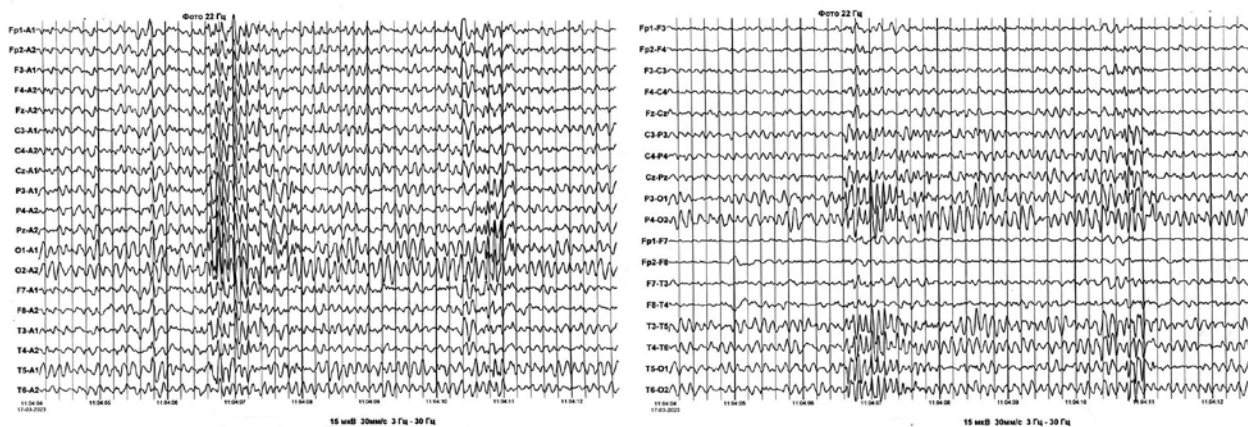


Рис. 4. Электроэнцефалограмма пациентки Л. 2016 г. р. Диагноз: смешанная форма гепатолентикулярной дегенерации (аритмогиперкинетическая и экстрапирамидно-корковая). Чередование периодов десинхронизации с пароксизмами билатеральной синхронизации высокоамплитудных колебаний

Fig. 4. Electroencephalogram of patient L., born in 2016. Diagnosis: mixed form of hepatolenticular degeneration (arrhythmohyperkinetic and extrapyramidal-cortical). Alternation of periods of desynchronization with paroxysms of bilateral synchronization of high-amplitude oscillations

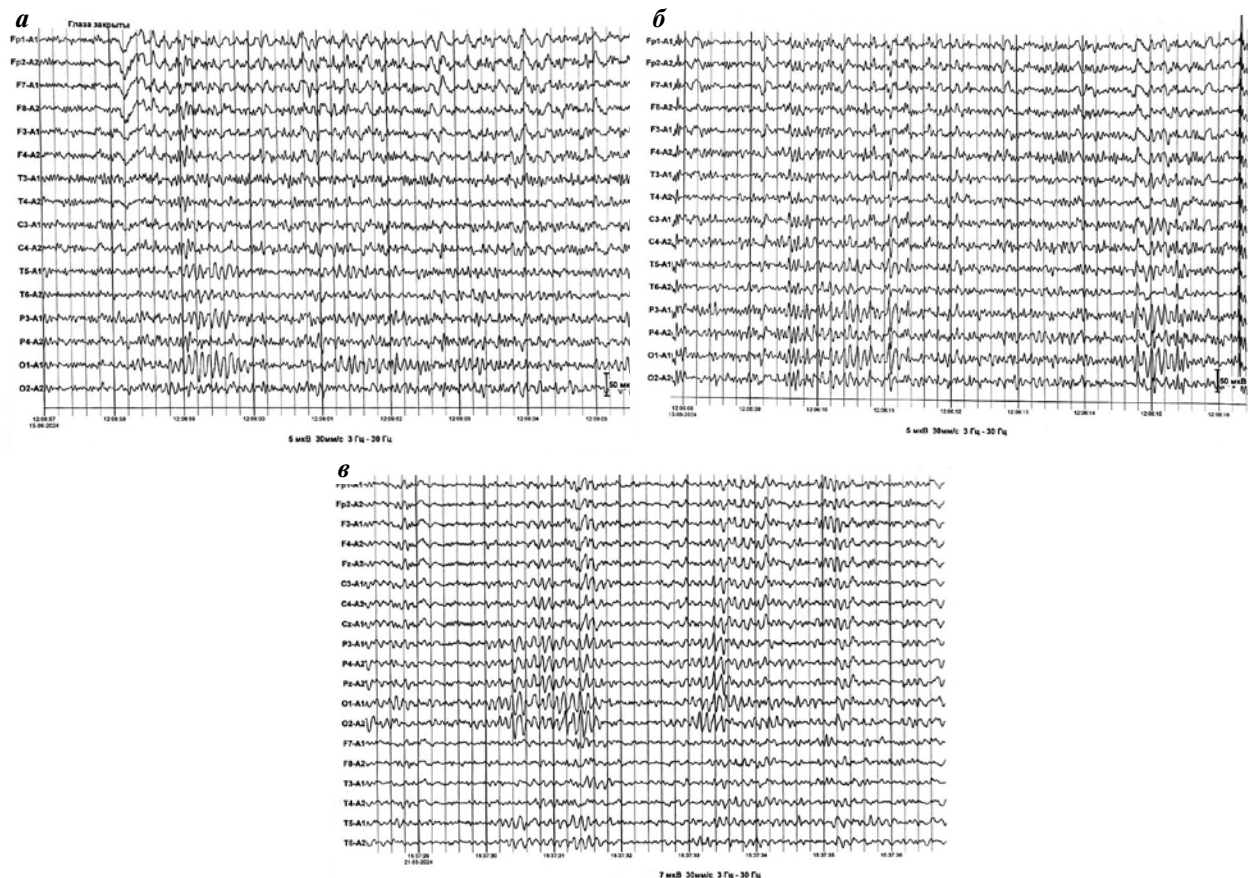


Рис. 5. Электроэнцефалограмма пациентки Ю. 2017 г. р. с дрожательной формой гепатолентикулярной дегенерации (а, б) и электроэнцефалограмма пациентки Б. 2000 г. р. со смешанной формой гепатолентикулярной дегенерации (аритмогиперкинетической и экстрапирамидно-корковой) (в). Чередование эпизодов десинхронизации с периодами билатеральной синхронизации высокоамплитудных колебаний

Fig. 5. Electroencephalogram of patient Yu., born in 2017, with a tremor form of hepatolenticular degeneration (a, б) and electroencephalogram of patient B., born in 2000, with a mixed form of hepatolenticular degeneration (arrhythmohyperkinetic and extrapyramidal-cortical) (в). Alternation of episodes of desynchronization with periods of bilateral synchronization of high-amplitude oscillations

ритмов достигает 90,9 %, что в 6,8 раза превышает частоту регистрации подобных изменений на электро-

энцефалограмме у здоровых испытуемых (13,6 %). Таким образом, данная характеристика становится

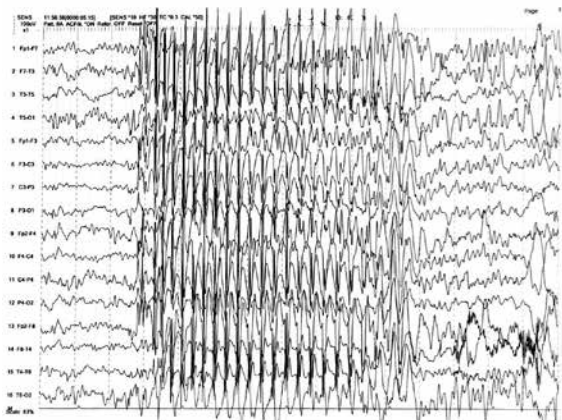


Рис. 6. Электроэнцефалограмма пациентки Р. 9 лет со смешанной формой гепатолентикулярной дегенерации (аритмогиперкинетической и экстрапирамидно-корковой), диагноз установлен 6 лет назад. В клинической картине: дрожательный гиперкинез, дизартрия, бульбарный симптом-комплекс и генерализованные эпилептические приступы. На электроэнцефалограмме регистрируется генерализованная эпилептиформная активность — комплексы спайк—волна частотой 3 Гц

Fig. 6. Electroencephalogram of patient R., 9 years old, with a history of diagnosis of for 6 years, mixed form of hepatolenticular degeneration (arrhythmohyperkinetic and extrapyramidal-cortical). In the clinic: tremor hyperkinesia, dysarthria, bulbar symptom complex and generalized epileptic seizures. Generalized epileptiform activity is recorded — spike-wave complexes with a frequency of 3 Hz

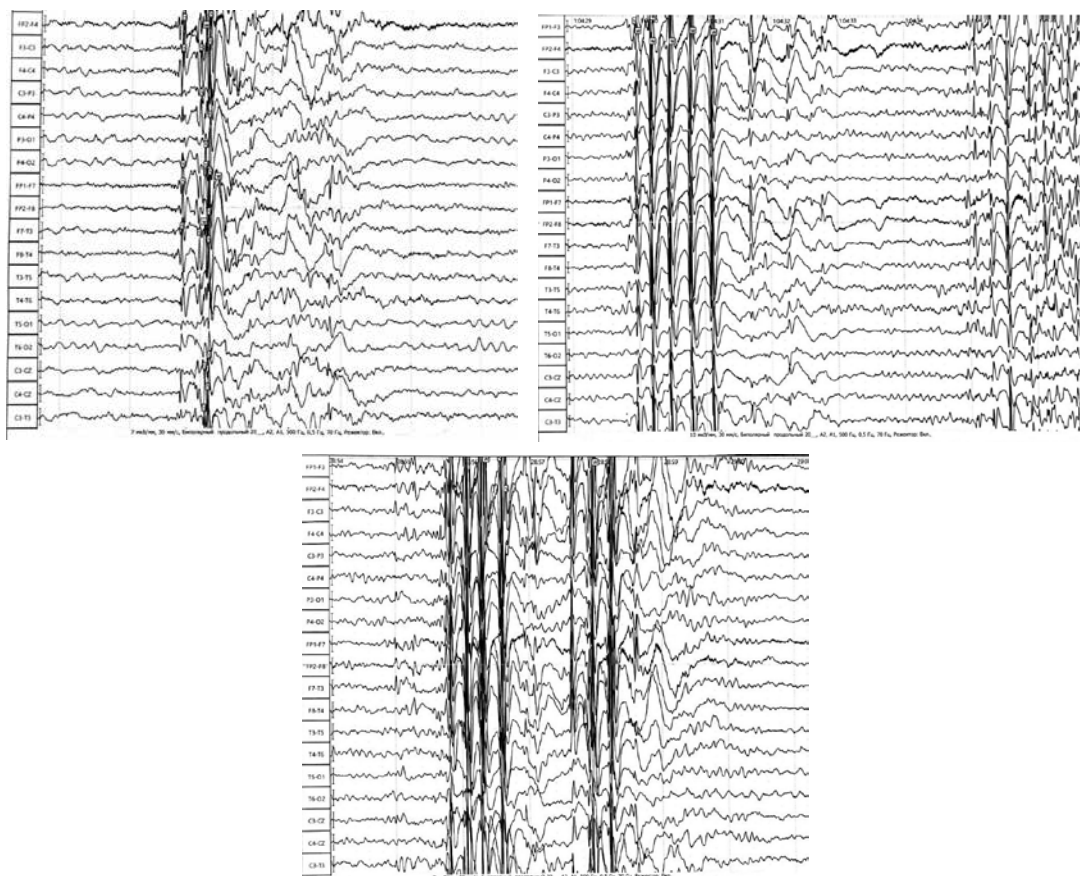


Рис. 7. Электроэнцефалограмма пациента Б. 2007 г. р. с экстрапирамидно-корковой формой гепатолентикулярной дегенерации, диагноз установлен 5 лет назад. В клинической картине: дрожательный гиперкинез рук, фокальные приступы (начало приступа с поворота головы и глаз вправо). Регистрируется генерализованная эпилептиформная активность — комплексы спайк—волна частотой 3,5 колебания в секунду

Fig. 7. Electroencephalogram of patient B., born in 2007, with a diagnosis of extrapyramidal-cortical form of hepatolenticular degeneration of 5 years. In the clinic: tremor hyperkinesia of the hands, focal seizures (seizure onset with inversion of the head and eyes to the right). Generalized epileptiform activity is recorded: spike-wave complexes with a frequency of 3.5 oscillations per second

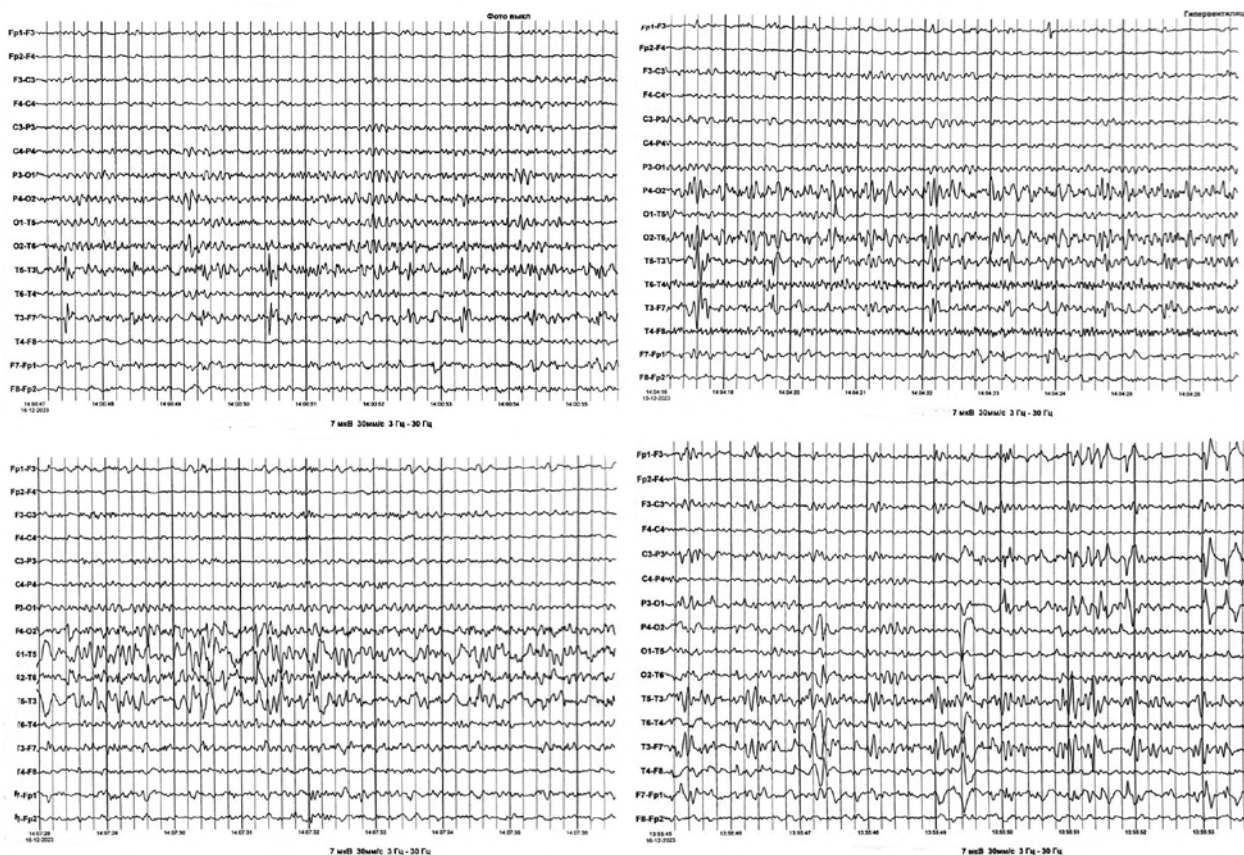


Рис. 8. Электроэнцефалограмма пациентки Б. 2000 г. р. Диагноз: аритмогиперкинетическая форма гепатолентикулярной дегенерации; диагноз установлен 18 лет назад. В клинической картине: сочетание фокальных эпилептических приступов с дизартрией, бульбарным симптомокомплексом, локальными дистоническими феноменами. Регистрируются специфические патологические (эпилептиформные) паттерны в лобно-височных отведениях левого полушария

Fig. 8. Electroencephalogram of patient B., born in 2000. The arrhythmohyperkinetic form of hepatolenticular degeneration has been diagnosed for 18 years. In the clinic: a combination of focal epileptic seizures with dysarthria, bulbar symptom complex, and local dystonic phenomena. Specific pathological (epileptiform) patterns are recorded in the frontotemporal leads of the left hemisphere

специфическим электроэнцефалографическим феноменом при ГЛД (рис. 4, 5).

Вместе с тем в случаях с развитием при ГЛД эпилептических приступов регистрируются типичные эпилептиформные паттерны (комплексы острая—медленная волна, спайк—волна, локальное замедление, полипики, пики и др.) (рис. 6–8).

Типичной для ГЛД оказалась регистрация «взрывного» характера вспышек высокоамплитудных островолновых паттернов, подобного отражению миографических артефактов. Их регистрация совпадала по времени с усилением выраженности гиперкинезов (дрожания, миоклоний, тиков и др.) (рис. 9–14).



Рис. 9. Электроэнцефалограмма пациентки С. 2004 г. р. с аритмогиперкинетической формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 14 лет. В клинической картине преобладают дрожательный гиперкинез в руках и фокальные приступы. На фоне сформированного основного ритма регистрируются вспышки внезапно возникающих высокоамплитудных полипиков, подобные артефактам при миограмме

Fig. 9. Electroencephalogram of patient S., born in 2004, with arrhythmohyperkinetic form of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 14 years. The clinical picture is dominated by tremor hyperkinesia in the arms and focal seizures. Against the background of the formed basic rhythm, flashes of suddenly occurring high-amplitude polytics are recorded, similar to artifacts in a myogram

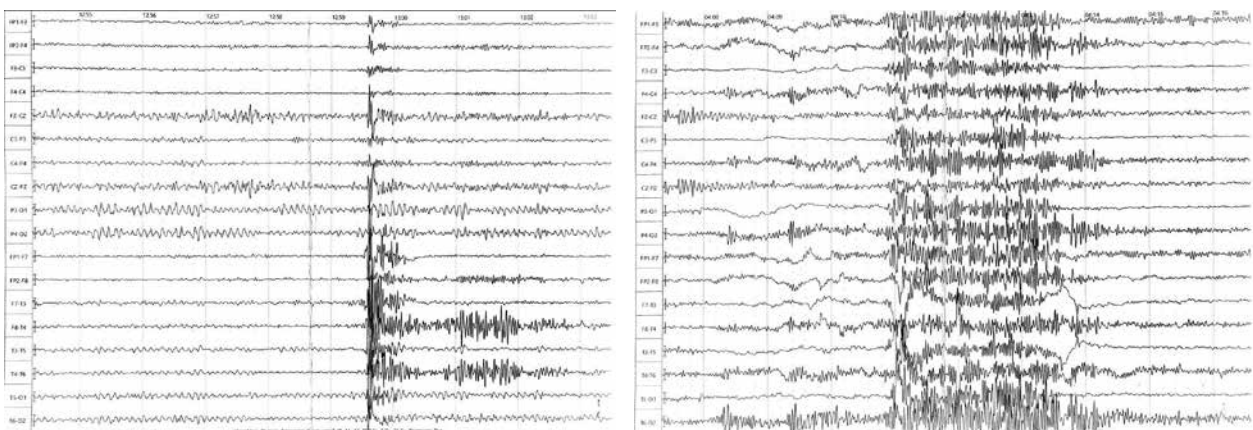


Рис. 10. Электроэнцефалограмма пациентки С. 1967 г. р. со смешанной (абдоминальной и неврологической) формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 25 лет. В клинической картине: дрожательный гиперкинез в руках и гиперкинез мышц шейно-грудной зоны, нарушающий ритм дыхания; эпилептические приступы. На фоне заостренного сформированного основного ритма регистрируются внезапно возникающие разряды высокоамплитудных полипиков, подобные артефактам при миограмме, с последующим преобладанием по амплитуде и выраженности над правым полушарием — в центральных и височных отведениях

Fig. 10. Electroencephalogram of patient S. born in 1967 with mixed (abdominal and neurological) forms of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 25 years. In the clinic: tremor hyperkinesia in the arms and hyperkinesia of the muscles of the cervicothoracic zone, disrupting the rhythm of breathing, epileptic seizures. Against the background of a sharpened formed basic rhythm, suddenly occurring discharges of high-amplitude polytics are recorded, similar to artifacts in a myogram with subsequent predominance in amplitude and severity over the right hemisphere in the central and temporal leads

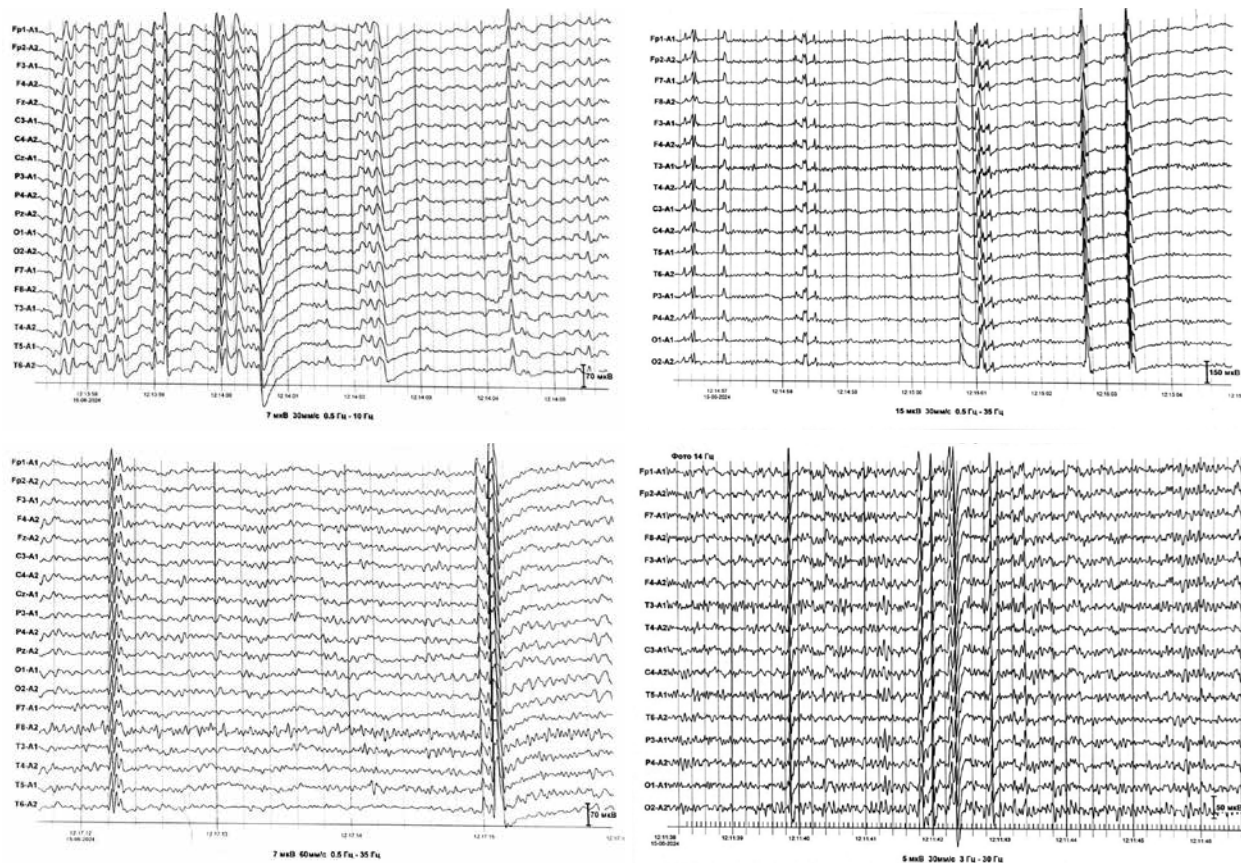


Рис. 11. Электроэнцефалограмма пациентки Ю. 1971 г. р. с экстрапиримидно-корковой формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 15 лет. В клинической картине: дрожательный гиперкинез в руках, генерализованные эпилептические приступы. На фоне дезорганизации основного ритма регистрируются вспышки спонтанно возникающих разрядов высокоамплитудных пиков, подобные артефактам при миограмме, с последующим сохранением преобладания амплитуды волн над правым полушарием

Fig. 11. Electroencephalogram of patient Yu., born in 1971, with extrapyramidal-cortical form of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 15 years. In the clinic: tremor hyperkinesia in the hands, generalized epileptic seizures. Against the background of deformation of the main rhythm, flashes of suddenly occurring discharges of high-amplitude peaks are recorded, similar to artifacts in a myogram with subsequent preservation of the predominance of amplitudes over the right hemisphere

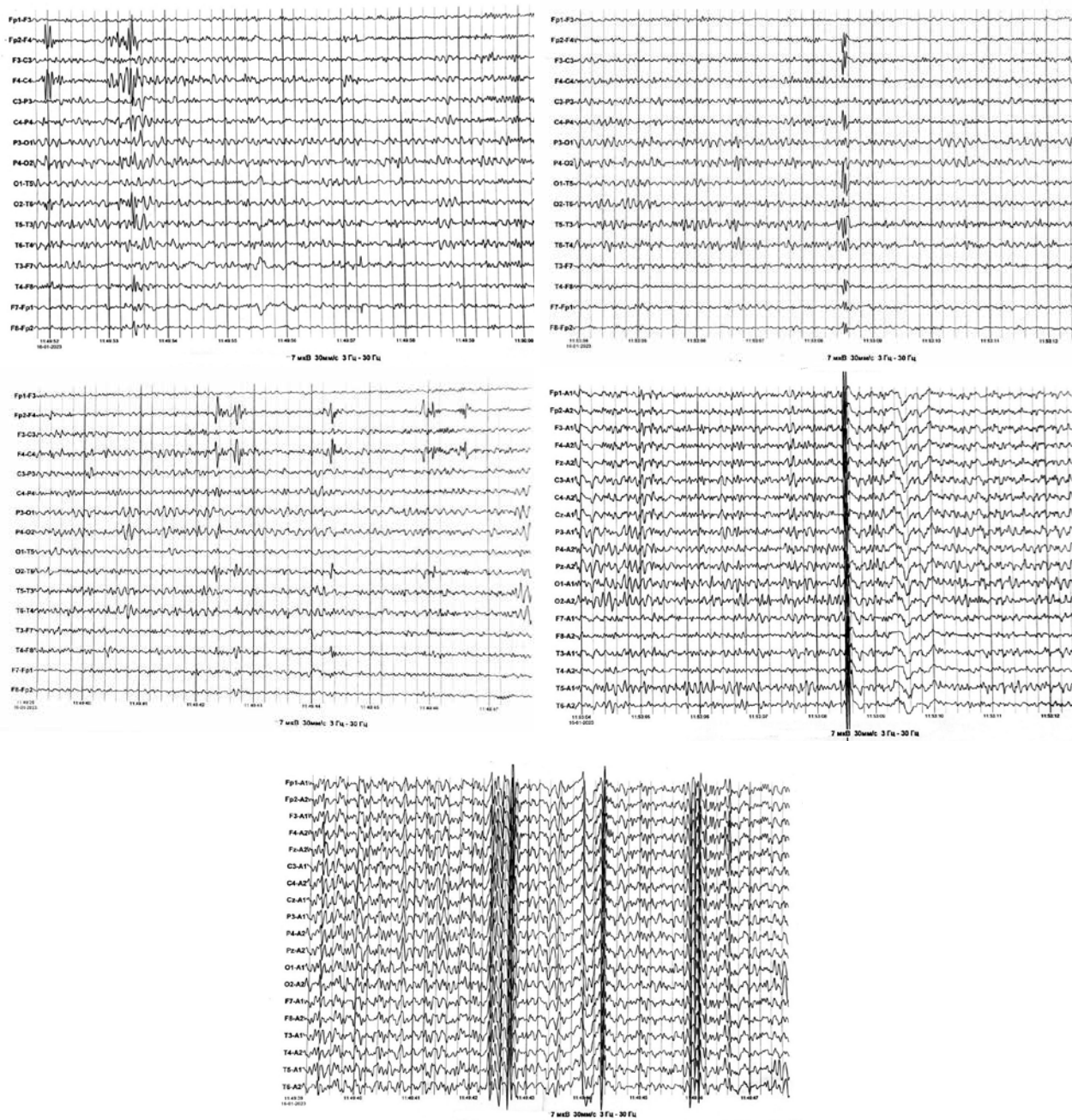


Рис. 12. Электроэнцефалограмма пациентки Т. 19 лет с аритмогиперкинетической формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 18 лет. В клинической картине — сочетание фокальных приступов с торсионной дистонией и дрожательным гиперкинезом. Регистрируется региональная эпилептиформная активность в лобно-височных отведениях в сочетании со спонтанно возникающими «взрывными» вспышками спайков

Fig. 12. Electroencephalogram of patient T, 19 years old, with arrhythmohyperkinetic form of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 18 years. In the clinic: a combination of focal seizures with torsion dystonia and tremor hyperkinesia. Epileptiform pathological activity is recorded in the frontotemporal leads and suddenly arising "explosive" peak flashes

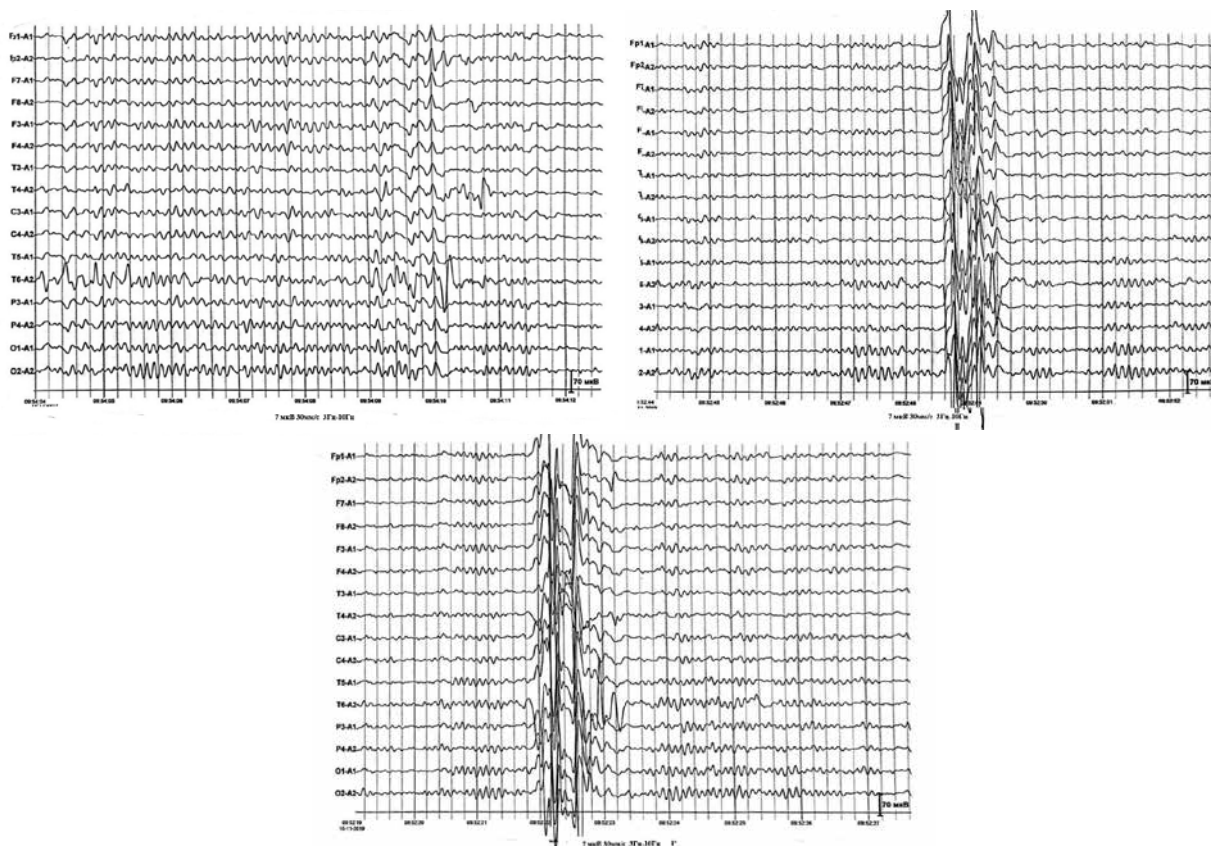


Рис. 13. Электроэнцефалограмма пациентки Ц. 31 года с аритмогиперкинетической формой гепатолентикулярной дегенерации. Длительность заболевания — 15 лет. В клинической картине: дрожательный гиперкинез в руках, дистонические феномены в стопах в сочетании с фокальными эпилептическими приступами. Регистрируются спонтанно возникающие «взрывные» вспышки пикообразных высокоамплитудных волн на фоне сформированного основного ритма

Fig. 13. Electroencephalogram of patient C., 31 years old, with arrhythmohyperkinetic form of hepatolenticular degeneration. Disease duration is 15 years. In the clinic: tremor hyperkinesia in the hands, dystonic phenomena in the feet, combined with focal epileptic seizures. Suddenly occurring “explosive” flashes of peak-shaped high-amplitude waves are recorded against the background of the formed basic rhythm

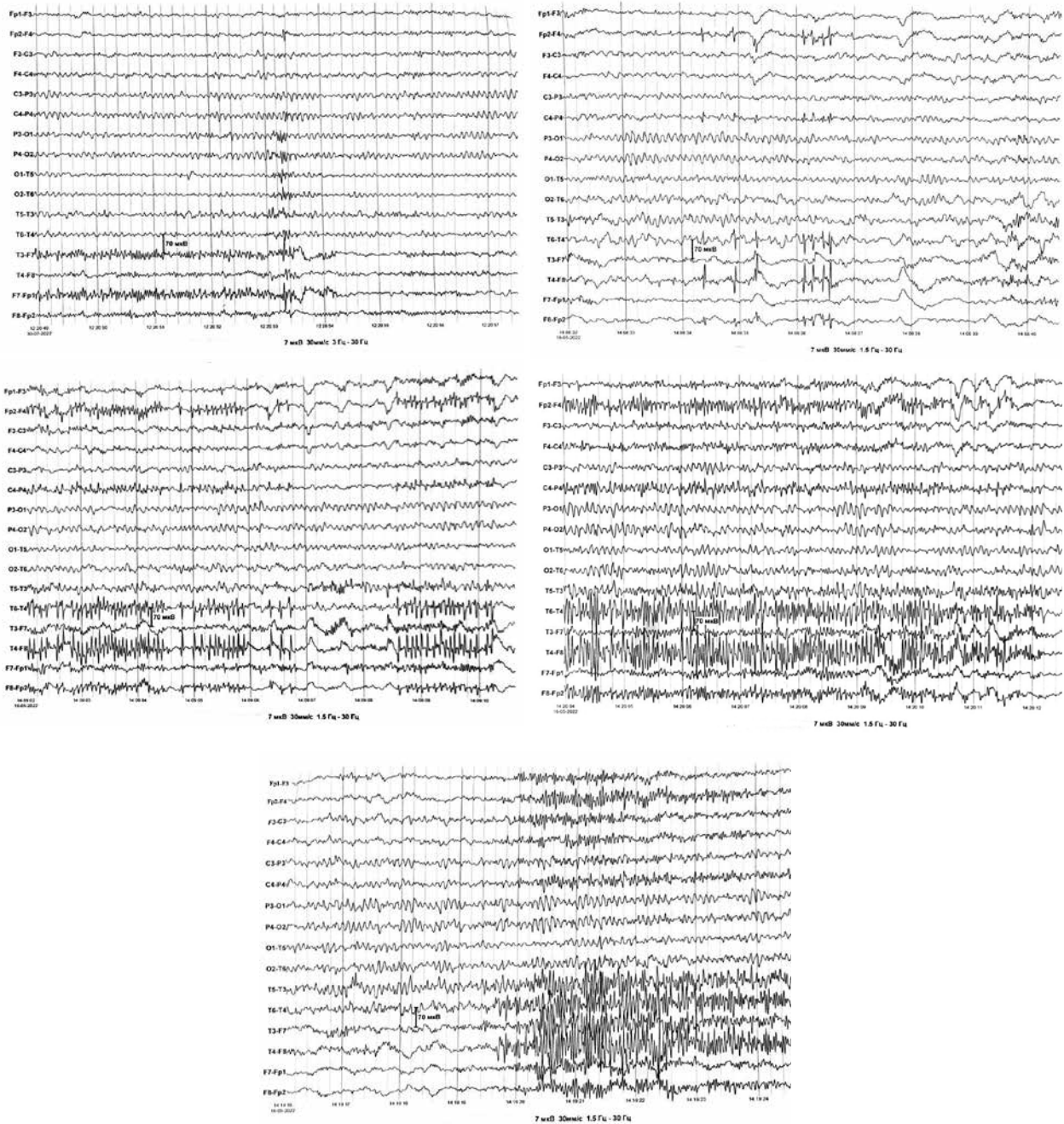


Рис. 14. Электроэнцефалограмма пациентки В. 2007 г. р. Длительность заболевания – 6 лет. В клинической картине – сочетание дрожательного гиперкинеза в руках с фокальными эпилептическими приступами. Регистрируются пики и пикообразные колебания в лобно-височных отведениях правой полушария, которые при усилении гиперкинеза генерализуются и приобретают «взрывной» характер

Fig. 14. Electroencephalogram of patient V., born in 2007. Disease duration is 6 years. In the clinic: combination of tremor hyperkinesia in the hands with focal epileptic seizures. Peaks and peak-like oscillations are recorded in the frontotemporal leads of the right hemisphere, which, with increasing hyperkinesia, become generalized and acquire an “explosive” character

Обсуждение и выводы

Таким образом, анализ показателей ЭЭГ у пациентов с ГЛД не обнаружил достоверных различий ни в характеристиках и частоте регистрации альфа-, тета-, дельта- и бета-активности, ни в частоте выявления признаков поражения структур головного мозга у носителей разных типов мутаций в гене *ATP7B*.

Основные отличительные признаки электроэнцефалограммы пациентов с ГЛД:

- 1) преобладание медленноволновой активности при снижении функциональной подвижности корковых процессов, отражающих уменьшение количества функциональных нейронных сетей, что ранее описывалось в исследованиях R.K. Chen и соавт. (2024), S.A. Gulyaev и соавт. (2023) [13, 17];
- 2) чередование эпизодов десинхронизации с периодами синхронизации высокоамплитудных колебаний преимущественно в лобно-центральных отведениях, что подтверждает наблюдения F. Bergman и соавт. (1963), И.К. Волошина-Гапонова (2013) и А.В. Овчинникова (2016) [1, 6, 12], а также позволяет предположить, что данный признак становится косвенным подтверждением дефекта связи центрэнцефалической системы с корковыми структурами, ранее описанного у лиц с повреждением лучистого венца Л.Р. Зенковым (2017) [2];
- 3) регистрация на электроэнцефалограмме «взрывного» характера вспышек высокоамплитудных островолновых паттернов, подобного миографическим артефактам, которые совпадают с усилением выраженности гиперкинезов (миоклоний, тиков в мимической мускулатуре, дрожания в руках и др.), что было отмечено в работах R. T. Вах и соавт. (1998) [11].

Вместе с тем проведенные исследования выявили на электроэнцефалограмме пациентов с ГЛД эпилептиформную активность, соответствующую диагностическим критериям отражения эпилепсии в скальповых записях электроэнцефалограммы [18]. Преобладание их регистрации на электроэнцефалограмме на ранних этапах развития дефекта метаболизма меди, с одной стороны, позволяет предположить в эпилептиформных паттернах отражение нарушений связи центрэнцефалической системы с корковыми структурами, а с другой — не отрицает наличия эпилепсии как фонового заболевания, распространение которого не превышает частоты аналогичного показателя в общей популяции, что не противоречит мнению Е.И. Гусева и соавт. (2018) [4].

Сложность трактовки при регистрации скальповой ЭЭГ отражений моторных дефектов экстрапирамидного происхождения и регистрация эпилептиформных паттернов на электроэнцефалограмме пациентов с ГЛД свидетельствуют о том, что проведение рутинной ЭЭГ нецелесообразно для определения механизма повреждения корковых структур при данной патологии. Выяснение этих проблем требует иных методов анализа и большой осторожности в интерпретации феноменов, наблюдаемых на электроэнцефалограмме при ГЛД, что ранее было указано в одной из работ нашей группы [19]. Поэтому рутинная ЭЭГ не может быть одним из основных диагностических тестов при ГЛД. Однако выявление эпилепсии у пациентов с любыми дефектами моторики на разных этапах их формирования должно являться основанием для исключения дефектов метаболизма меди и диктует необходимость проведения углубленного диагностического поиска, направленного на исключение у данных пациентов ГЛД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Волошин-Гапонов И.К. Особенности биоэлектрической активности у пациентов Вильсона-Коновалова. Украинский вестник психоневрологии 2013;21(3):13–7. Voloshin-Gaponov I.K. Features of bioelectrical activity in Wilson-Kononov patients. Ukrainiy vestnik psikhonevrologii = Ukrainian Bulletin of Psychoneurology 2013;21(3):13–7. (In Russ.).
2. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. 8-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 360 с. Zenkov L.R. Clinical Electroencephalography (with Elements of Epileptology). Manual for Physicians. 8th edn. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 360 p. (In Russ.).
3. Коновалов Н.В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медгиз, 1960. 555 с. Kononov N.V. Hepatocerebral dystrophy. Moscow: Medgiz, 1960. 555 p. (In Russ.).
4. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 688 с. Neurology. National Guidelines. Brief edition edited by E.I. Gusev, A.N. Kononov, A.B. Gekht. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 688 p. (In Russ.).
5. Майорчик В.Е. Разные формы синхронизации корковой ритмики человека в зависимости от уровня раздражения мозгового ствола. Материалы III конференции по вопросам электрофизиологии нервной системы 1960. С. 251–56. Mayorchik V.E. Different forms of synchronization of human cortical rhythms depending on the level of stimulation of the brainstem. Proceedings of the III Conference on Electrophysiology of the Nervous System 1960. Pp. 251–256. (In Russ.).
6. Овчинников А.В. Неврологические формы болезни Вильсона-Коновалова: клиника, проблемы диагностики. Иркутск, 2016. Ovchinnikov A.V. Neurological forms of Wilson-Kononov disease: clinical features, diagnostic problems. Irkutsk, 2016. (In Russ.).
7. Проскокова Т.Н., Полешук В.В., Иллариошкин С.Н. и др. Парциальные эпилептические приступы как дебют неврологической стадии гепатолентикулярной дегенерации. Неврологический журнал 2007;12(2):22–5.

- Proskokova T.N., Poleshchuk V.V., Illarionov S.N. et al. Partial epileptic seizures as the debut of the neurological stage of hepatolenticular degeneration. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological Journal* 2007;12(2):22–5. (In Russ.).
8. Степанова Т.С. Некоторые особенности электрической активности глубоких структур мозга. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1968;68(11):1593–9. Stepanova T.S. Some features of electrical activity of deep brain structures. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry* 1968;68(11):1593–9. (In Russ.).
 9. Степанова Т.С. Структура акинетико-ригидных синдромов в зависимости от уровня поражения центральной нервной системы. *Журнал невропатологии и психиатрии* 1971;17(4):481. Stepanova T.S. The structure of akinetic-rigid syndromes depending on the level of damage to the central nervous system. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii = Journal of Neuropathology and Psychiatry* 1971;17(4):481. (In Russ.).
 10. Степанова Т.С., Грачев К.В. Биоэлектрическая активность структур лимбической системы и неокортекса у больных с височной эпилепсией. *Височная эпилепсия*. Тюмень, 1970. С. 181–185. Stepanova T.S., Grachev K.V. Bioelectrical activity of limbic system and neocortex structures in patients with temporal lobe epilepsy. *Temporal lobe epilepsy*. Tyumen, 1970. Pp. 181–185. (In Russ.).
 11. Bax R.T., Hässler A., Luck W. et al. Cerebral manifestation of Wilson's disease successfully treated with liver transplantation. *Neurology* 1998;51(3):863–5. DOI: 10.1212/wnl.51.3.863
 12. Bergman F., Costin A., Gutman J. Cerebral electrogenesis in relation to consciousness. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1963;15:683–960.
 13. Chen R.K., Zhang C., Lin J.W. et al. Altered cortical functional networks in Wilson's disease: a resting-state electroencephalogram study. *Neurobiol Dis* 2024;202:106692. DOI: 10.1016/j.nbd.2024.106692
 14. Denny Brown D. Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease). Two different components. *Engl J Med* 1964;270:1149–56.
 15. Devarbhavi H. Rolandic epilepsy as a heralding manifestation of Wilson disease in a 6-year-old girl. *J Clin Exp Hepatol* 2020;10(6):633–5. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.04.007
 16. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease*. *J Hepatol* 2012;56:671–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
 17. Gulyaev S.A., Khanukhova L.M., Garmash A.A. Neurophysiological method for studying changes in the brain's default mode network activity. *Extreme Medicine* 2023;2:64–71. DOI: 10.47183/mes.2023.009
 18. Koutroumanidis M., Arzimanoglou A., Caraballo R. et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1–2). *Epileptic Disord* 2017;19(4):385–437. DOI: 10.1684/epd.2017.0952
 19. Ovchinnikova E.V., Schneider N.A., Ovchinnikova A.A. et al. Advanced electroencephalographic system-based neurophysiological methods to elucidate a mechanism of cognitive dysfunction associated with hepatolenticular degeneration. *Russian Medical Inquiry* 2024;8(10):547–53. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-10-1
 20. Sanger F., Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* 1975;94(3):441–8. DOI: 10.1016/0022-2836(75)90213-2

ORCID автора / ORCID of author

Е.В. Овчинникова / E.V. Ovchinnikova: <https://orcid.org/0000-0002-4106-1163>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № ЭК-И26/23 от 20.04.2023). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia (protocol No. EK-I26/23 dated 20 April, 2023). All patients signed informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.03.2025. **Принята к публикации:** 15.10.2025. **Опубликована онлайн:** 12.01.2026.

Article submitted: 14.03.2025. **Accepted for publication:** 15.10.2025. **Published online:** 12.01.2026.