



УДК 616.858-039:616.851-056.7]-055.2:575.113.2  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-235-240>

## Атипичное течение болезни Паркинсона с клиническими проявлениями болезни Гентингтона у пациентки с аллелем 27 CAG-повторов в гене HTT

Никитина М.А.<sup>1</sup>, Брагина Е.Ю.<sup>2</sup>, Гомбоева Д.Е.<sup>2</sup>, Назаренко М.С.<sup>1,2</sup>, Жукова Н.Г.<sup>1</sup>,  
Нуржанова К.Ф.<sup>1</sup>, Центр Н.В.<sup>1</sup>, Алифирова В.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

### РЕЗЮМЕ

Болезнь Гентингтона (БГ) – аутосомно-доминантное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, молекулярной причиной которого является динамическая мутация, связанная с экспансией тринуклеотидных CAG (цитозин-аденин-гуанин) повторов в гене гентингтина (HTT). Аллели с 36–39 CAG-повторами приводят к неполной пенетрантности и более позднему началу заболевания, тогда как клинические симптомы заболевания обязательно развиваются при количестве повторов 40 и более. В последнее время появляется все больше доказательств о связи CAG-повторов в диапазоне от 27 до 35 (промежуточные аллели) с отдельными клиническими проявлениями, характерными для БГ.

Нами описан клинический случай пациентки с фенотипом болезни Паркинсона (БП), отягощенный семейным анамнезом по данной патологии и промежуточным аллелем с 27 CAG-повторами. Особенностью было раннее развитие в дебюте болезни таких немоторных проявлений, как когнитивные и психотические расстройства; ранняя дистония в кисти и камптокормия, а также слабый ответ на леводопу. Предполагается, что промежуточный аллель гена HTT модифицирует клинический фенотип БП у этой пациентки.

**Ключевые слова:** паркинсонизм, болезнь Паркинсона, двигательные расстройства, болезнь Гентингтона, экспансия CAG-повторов, HTT, нейродегенеративные заболевания, генетика.

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

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при поддержке Совета по грантам президента Российской Федерации (грант «Клинико-эпидемиологические особенности нейродегенеративных заболеваний Томской области» № МК-813.2019.7).

**Для цитирования:** Никитина М.А., Брагина Е.Ю., Гомбоева Д.Е., Назаренко М.С., Жукова Н.Г., Нуржанова К.Ф., Центр Н.В., Алифирова В.М. Атипичное течение болезни Паркинсона с клиническими проявлениями болезни Гентингтона у пациентки с аллелем 27 CAG-повторов в гене HTT. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 235–240. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-235-240>.

✉ Никитина Мария Анатольевна, e-mail: [nikitina\\_ma@mail.ru](mailto:nikitina_ma@mail.ru).

## Atypical course of Parkinson's disease with clinical manifestations of Huntington's disease in a patient with an allele of 27 CAG repeats in the *HTT* gene

Nikitina M.A.<sup>1</sup>, Bragina E.Yu.<sup>2</sup>, Nazarenko M.S.<sup>1,2</sup>, Zhukova N.G.<sup>1</sup>, Gomboeva D.E.<sup>2</sup>, Nurzhanova K.F.<sup>1</sup>, Tsentri N.V.<sup>1</sup>, Alifirova V.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University

2, Moscow trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

10, Nab. Ushaiki Str., Tomsk, 634050, Russian Federation

### ABSTRACT

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant progressive neurodegenerative disease. Its molecular cause is a cytosine-adenine-guanine (CAG) trinucleotide repeat dynamic expansion in the huntingtin (*HTT*) gene. Alleles with 36–39 CAG-repeats are incompletely penetrant, as individuals might develop symptoms but typically with a later age of onset. When repeats are equal or greater than 40, the symptoms of the disease occur. It is considered that CAG-repeats in the “intermediate” alleles (27–35 repeats) also cause the symptoms of the HD.

We present here the case of a patient who has clinical phenotype and family history of Parkinson's disease (PD), but 27 CAG-repeats. The feature of this patient is early development of non-motor manifestations such as cognitive impairment, psychotic disorders, early dystonia in a hand, camptocormia and poor response to levodopa. It is believed that the intermediate allele of *HTT* gene might modify the clinical phenotype of PD in this patient.

**Key words:** parkinsonism, Parkinson's disease, motor disorders, Huntington's disease, differential diagnosis, expansion of CAG-repeats, *HTT*, neurodegenerative diseases; genetics.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Source of financing.** The study was performed with the support of Council for Grants of the President of the Russian Federation (“Clinical and epidemiological features of neurodegenerative diseases of the Tomsk Region”, grant No. МК-813.2019.7).

**For citation:** Nikitina M.A., Bragina E.Yu., Nazarenko M.S., Zhukova N.G., Gomboeva D.E., Nurzhanova K.F., Tsentri N.V., Alifirova V.M. Atypical course of Parkinson's disease with clinical manifestations of Huntington's disease in a patient with an allele of 27 CAG repeats in the *HTT* gene. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 235–240. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-235-240>.

### ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Гентингтона (БГ) – аутосомно-доминантное заболевание, развивающееся вследствие мутации, связанной с патологическим увеличением числа САГ-повторов в первом экзоне гена гентингтина (*HTT*), картированного в локусе 4p16.3. На основе мутантного гена *HTT* синтезируется одноименный крупный белок, имеющий в своем составе удлиненную цепочку из глутаминовых остатков, в результате чего происходит формирование патологических связей между мутантным гентингтином и другими белками, способствующих цитотоксичности и селективной гибели нейронов полосатого тела, характерной для заболевания [1, 2]. БГ является наи-

более распространенным моногенным нейродегенеративным расстройством в популяциях европейского происхождения [1].

Число копий САГ-повторов у здоровых индивидов варьирует от 10 до 35, а наличие, по меньшей мере, одного аллеля с числом 36 САГ-повторов в гене *HTT* приводит к развитию БГ. Носители аллелей в пределах 36–39 САГ-повторов характеризуются неполной пенетрантностью заболевания, а экспансия 40 и более числа САГ-повторов приводит к развитию полной клинической картины БГ. Выраженность симптоматики и ранний дебют заболевания пропорционально коррелируют с увеличением числа САГ-повторов [3].

Носительство так называемых промежуточных аллелей (*intermediate alleles*, IAs), ранжированных в пределах 27–35 CAG-повторов, характерно для фенотипически здоровых индивидов. Однако в последнее время появляются работы, отмечающие в некоторых случаях корреляцию промежуточных аллелей с едва заметным (субклиническим), а иногда явным фенотипическим проявлением БГ [3, 4]. Типичное двигательное расстройство при БГ характеризуется как гипер-, так и гипокинезией, причем гиперкинезия более выражена на ранних стадиях заболевания. Тем не менее при первичной акинетико-ригидной форме БГ (вариант Вестфаля), манифестирующей, чаще всего, в первые два десятилетия жизни и характеризующейся неблагоприятным исходом, гипокинезия преобладает с самого начала [5].

Аллели с 36–39 CAG-повторами, которые связаны с неполной пенетрантностью БГ, встречаются с достаточно высокой частотой среди населения в целом. Так, согласно исследованию С. Кау и соавт., среди 7 315 индивидов европейского происхождения из США, Шотландии и Канады на каждые 400 человек приходится один носитель мутации БГ (это соответствует распространенности 250 на 100 тыс. населения) [6, 7]. Чаще всего в исследуемых когортах встречались индивиды с числом CAG-повторов 36–37 (36 – 0,096%; 37 – 0,082%; 38 – 0,027%; 39 – 0,000%;  $\geq 40$  – 0,041%). Полученные данные говорят о недооценке истинной распространенности БГ [8]. К сожалению, аналогичные оценки распространенности носительства экспансии CAG-повторов у жителей разных регионов России ограничены, что обуславливает необходимость проведения Всероссийского эпидемиологического исследования.

Относительно промежуточных аллелей гена *HTT* установлено, что один носитель IAs (27–35 CAG-повторов) приходится на 16 обследованных лиц. Это особо актуально, так как именно носители IAs являются источником возникновения мутации БГ *de novo* (спорадических случаев заболевания) в последующих поколениях, что достигает 5–14% от общего числа пациентов с БГ [9]. Согласно данным эпидемиологического исследования, частота аллелей в промежуточном диапазоне у жителей России составляет 2,6% [10]. Достаточно высокая частота «промежуточных» аллелей регистрируется и среди больных с другими неврологическими заболеваниями: до 3,5% у пациентов с болезнью Паркинсона, достигая максимальной частоты 6,0% у пациентов с болезнью Альцгеймера [11, 12].

В данной статье представлен клинический случай пациентки с фенотипом, в значительной степени совместимым с акинетико-ригидной формой болезни

Паркинсона, но с особенностями, позволяющими предположить, что промежуточные аллели гена *HTT* (27 CAG-повторов) модифицировали классический фенотип БП.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К. в возрасте 54 лет отметила появившуюся общую слабость, быструю утомляемость, замедленность движений, что связывала с перенесенным стрессом, поэтому за медицинской помощью не обращалась. В течение следующих 2 лет (к 56 годам) присоединилась плохая управляемость левой рукой, мешающая при движении и выполнении каких-либо целенаправленных действий, непроизвольным сгибанием пальцев. Также наблюдался тремор головы и век, усилилась гипокинезия при всех видах деятельности, наблюдались ухудшение почерка, усиление запоров (констипация), возросло нарушение обоняния вплоть до аносмии, беспокоил постоянно сниженный фон настроения.

При осмотре присутствовали гипокинезия и гипомимия, а также обращал на себя внимание легкий наклон туловища вперед (камптокормия) и немного вправо (симптом Пизанской башни), походка мелкими, шаркающими шажками, нарушение контроля баланса (редкие падения до 1 раза в 3–6 мес) и неуклюжесть в тонкой моторике. Симптомы заболевания преобладали с левой стороны тела и в левых конечностях.

Пациентке было проведено обследование. Магнитно-резонансная томография головного мозга: признаки микроангиопатии с расширением базальных цистерн, умеренная атрофия коры лобных и теменных долей, риносинусит. Электроэнцефалография (ЭЭГ): из-за высокой двигательной активности на ЭЭГ идет наложение миограммы. На гипервентиляцию зарегистрированы отдельные элементы эпилептиформной активности в виде острых потенциалов, комплексов «острая – медленная волна» в левой центрально-височной области; признаки ирритации подкорковых и стволовых структур головного мозга. Уровень в крови следующих показателей: антитела к рецептору тиреотропного гормона 2,3 мкМЕ/л; свободный тироксин Т4 12,7 нМоль/л; антитела к тиреопероксидазе 3,3 МЕ/мл (лабораторные анализы). Определение антигена вируса гепатита В и вируса С в крови: отрицательно. При проведении общего и биохимического анализа крови патологии не выявлено. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез: диффузные изменения щитовидной железы. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока:

признаки атеросклероза сонных артерий без значимого стенозирования; извитость сонных артерий с обеих сторон с компрессией яремных вен; признаки экстравазального динамического воздействия на позвоночные артерии. Комплексное ультразвуковое исследование органов брюшной полости: умеренные диффузные изменения печени; признаки хронического холецистита. Рентгенография кистей: деформирующий остеопороз 1-й степени. Консультация офтальмолога: гипертензивный ангиосклероз; начальная катаракта обоих глаз; деструкция стекловидного тела обоих глаз. Консультация терапевта: гипертоническая болезнь, 2-я стадия; хроническая сердечная недостаточность, 0 стадия, риск 2; гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без застойной сердечной недостаточности. Осмотр врача-хирурга: констипация; сколиоз грудного, поясничного отдела позвоночника.

На основании проведенного осмотра и объективного исследования был установлен диагноз болезни Паркинсона (БП), так как симптомы соответствовали основным диагностическим критериям заболевания: наличие выраженной гипомимии, гипокинезия, ригидность и чувство неловкости с преобладанием симптомов в левой половине тела и левых конечностях, а также нарушение походки по типу паркинсонической, наличие постуральной неустойчивости. У пациентки детей нет. Со слов больной, у брата мамы также была БП в возрасте около 65 лет. Однако история болезни родственника пациентки недоступна. Пациентке были назначены препараты агонистов дофаминовых рецепторов и амантадины (прамипексол 4,5 мг/сут, амантадин 150 мг/сут).

Через полгода (в 57 лет) на фоне принимаемой терапии женщина отметила значительное ухудшение в виде усилившегося насильственного наклона туловища вправо и вперед. Во время осмотра наблюдался легкий постуральный и кинетический тремор верхних конечностей без тремора покоя, невыраженный тремор головы и век. Наблюдалась ригидность с преобладанием в левых конечностях. Брадикинезия была умеренно выраженной, но очевидной, сохранялась шаркающая походка. Постуральные рефлексы были нарушены (появились падения), однако сохранялась возможность ходить без посторонней помощи. Согласно валидизированным клиническим инструментам: по Унифицированной рейтинговой шкале оценки двигательных проявлений болезни Паркинсона MDS-UPDRS III – 39 баллов, по Унифицированной рейтинговой шкале оценки двигательных проявлений болезни Гентингтона UHDRS III – 24 балла.

В связи с ухудшением состояния (усилились скованность и гипокинезия) к схеме противопаркинсон-

ической терапии был добавлен препарат леводопа (карбидопа, энтакапон) в дозе 300 мг/сут, рекомендована лечебная физкультура. Такой фармакологический подход дал незначительное улучшение состояния: уменьшились ригидность, камптокормия и улучшилась походка. После инъекций ботулинического токсина типа А с целью коррекции камптокормии не последовало клинически значимого положительного результата.

Несмотря на наличие основных симптомов, соответствующих БП (брадикинезия, ригидность и постуральная неустойчивость), через 4 года после появления первых двигательных симптомов пациентка имела ряд несоответствующих классической картине БП немоторных проявлений. Среди них выраженные когнитивные нарушения (13 баллов по MoCA-тесту и 18 баллов по MMSE, что соответствует умеренно выраженной деменции), выраженные тревожно-депрессивные нарушения (согласно HADS, по субшкале «тревога» – 12 баллов, субшкале «депрессия» – 13). Наличие суицидальных мыслей, без суицидального поведения, согласно опроснику C-CSSR, галлюцинаций не было. Также обращает на себя внимание молодой возраст дебюта, считается, что средний возраст дебюта БП составляет 65 лет, и только в 10–15% случаев заболевание дебютирует раньше [13]. Среди моторных нарушений не вписываются в клиническую картину болезни такие двигательные симптомы, как развившаяся в течение 3 лет с дебюта заболевания камптокормия, имеющийся тремор головы, наличие непроизвольных сгибательных движений в пальцах левой руки до начала противопаркинсонической терапии.

С целью дифференциального диагноза БП с другими двигательными расстройствами, проявляющимися паркинсонизмом, был проведен ряд неврологических тестов. Отмечалось небольшое замедление иницирования и гипометрия саккад, но движения глаз были в полном объеме в отличие от прогрессирующего надъядерного паралича, при котором также наблюдается постуральная неустойчивость. Пациентка могла удерживать высунутым язык в течение 10 с без приложения особых усилий (в отличие от болезни Вильсона – Коновалова). Отмечались только легкие вегетативные симптомы (диффузный гипергидроз, гиперсаливация, умеренно выраженная сухость во рту, запоры в отличие от мультисистемной атрофии). Для дифференциальной диагностики между БГ и БП был протестирован глабеллярный рефлекс Вартенберга, проявляющийся выраженным смыканием век при ударе молоточком по глабелле (переносице) и считающийся облигатным признаком

БП. Глабеллярный рефлекс у пациентки показал быстрое привыкание и отсутствие выраженного смыкания век при ударе по надпереносью.

Из-за отсутствия драматического ответа на препараты леводопы, хотя очень высокие дозы не испытывались, и наличия клинических проявлений, нехарактерных для пациентов с БП, а более характерных для проявлений БГ, выполнен молекулярно-генетический анализ гена *HTT*. В результате его выполнения у пациентки идентифицированы аллели, связанные с 27-м и 20-м CAG-повторами. Молекулярно-генетическое исследование числа CAG-повторов гена *HTT* проводили с помощью полимеразной цепной реакции с флуоресцентно-мечеными праймерами согласно протоколу M. Vastepre, W. Xin [14].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фенотип пациентки К. в основном соответствовал болезни Паркинсона. Согласно клиническим диагностическим критериям Международного общества болезни Паркинсона и других двигательных расстройств (The International Parkinson and Movement Disorder Society для БП), были выявлены гипокинезия, асимметричная мышечная ригидность и постуральная неустойчивость, три из основных характеристик БП. Однако был обнаружен в ходе обследования один из критериев исключения (красный флажок) – рано развившаяся деменция с нарушениями памяти и речи. При клиническом исследовании симптомы заболевания более полно оценивались с помощью шкалы UPDRS, чем по шкале UHDRS. Также клиническая картина соответствовала поддерживающим критериям, и поэтому был верифицирован диагноз клинически установленной БП.

Принимая во внимание тот факт, что промежуточные аллели гена *HTT* оказывают заметное влияние на ухудшение моторных и когнитивных функций [1], представляется вероятным, что наличие IAs в генотипе этой пациентки модифицирует классический фенотип. В соответствии с этим результаты глабеллярного рефлекса пациентки показали быстрое привыкание, как и у пациентов с БГ, тогда как при БП привыкания не наблюдается [2, 4]. Более того, несмотря на то что клинический фенотип пациентки в основном соответствовал БП, отмечена ранняя дистония, когда еще пациентка не получала дофаминергические противопаркинсонические препараты.

Таким образом, принимая во внимание раннюю дистонию, плохую реакцию моторных симптомов на леводопу и результаты нейропсихологического тестирования, свидетельствующие о наличии присутствующих БГ признаков, а также клинические критерии, можно сделать вывод, что носительство IAs гена

*HTT* модифицирует фенотип БП у данной пациентки. В мировой практике описано несколько подобных случаев, что, безусловно, вызывает интерес с точки зрения необходимости медико-генетического консультирования как для дифференциальной диагностики заболевания, так и оценки риска у членов семьи пациента. Однако на данном этапе важно накопление данных об особенностях клинических проявлений носителей промежуточных аллелей гена гентингина для более полной характеристики субфенотипов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cubo E., Ramos-Arroyo M.A., Martínez-Horta S., Martínez-Descalls A., Calvo S., Gil-Polo C. Clinical manifestations of intermediate allele carriers in Huntington disease. *Neurology*. 2016; 87 (6): 571–578. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002944.
2. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Селивёрстов Ю.А. Болезнь Гентингтона. М.: Атмосфера, 2018: 472. DOI: 10.12731/978-5-902123-69-9.
3. Apolinário T.A., Paiva C.L., Agostinho L.A. Intermediate alleles of Huntington's disease *HTT* gene in different populations worldwide: A Systematic Review. *Genet. Mol. Res.* 2017; 16 (2). DOI: 10.4238/gmr16029648.
4. Savitt, D., Jankovic J. Clinical phenotype in carriers of intermediate alleles in the huntingtin gene. *J. Neurol. Sci.* 2019; 402: 57–61. DOI: 10.1016/j.jns.2019.05.010.
5. Reuter I., Hu M.T., Andrews T.C., Brooks D.J., Clough C., Chaudhuri K.R. Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 2000; 68 (2): 238–241. DOI: 10.1136/jnnp.68.2.238.
6. Ha A.D., Jankovic J. Exploring the correlates of intermediate CAG repeats in Huntington disease. *Postgrad. Med.* 2011; 123 (5): 116–121. DOI: 10.3810/pgm.2011.09.2466.
7. Kay C., Collins J.A., Miedzybrodzka Z. et al. Huntington disease reduced penetrance alleles occur at high frequency in the general population. *Neurology*. 2016; 87 (3): 282–288. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002858.
8. Kay C., Collins J.A., Wright G.E., Baine F., Miedzybrodzka Z., Aminkeng F., Semaka A.J., McDonald C., Davidson M., Madore S.J. The molecular epidemiology of Huntington disease is related to intermediate allele frequency and haplotype in the general population. *Am. J. Med. Genet. Part B. Neuropsychiatr Genet.* 2018; 177 (3): 346–357. DOI: 10.1002/ajmg.b.32618.
9. Semaka A., Collins J.A., Hayden M.R. Unstable familial transmissions of Huntington disease alleles with 27-35 CAG repeats (intermediate alleles). *Am. J. Med. Genet. Part B. Neuropsychiatr Genet.* 2010; 153B (1): 314–320. DOI: 10.1002/ajmg.b.30970.
10. Селивёрстов Ю.А., Драницына М.А., Кравченко С.А., Ключников М.А., Иллариошкин С.Н. Эпидемиология болезни Гентингтона в Российской Федерации. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений; под ред.

- С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: Лакшери-Принт, 2017: 244–246.
11. Menéndez-González M., Clarimón J., Allende I.R., Blázquez M., Martín E.S., Fernández C.G., Lleó A., Dols-Icardo O., Illán-Gala I., Morís G. et al. *HTT* gene intermediate alleles in neurodegeneration: Evidence for association with Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2019; 76: 215.e9–215.e14. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.11.014.
12. Ha A.D., Jankovic J. Exploring the Correlates of Intermediate CAG Repeats in Huntington Disease. *Postgraduate Medicine*. 2011; 123 (5): 116–121. DOI: 10.3810/pgm.2011.09.2466.
13. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона; 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016: 384.
14. Bastepe M., Xin W. Huntington disease: molecular diagnostics approach. *Current protocols in human genetics*. 2015; 87: 9.26.1–9.26.23. DOI: 10.1002/0471142905.hg0926s87.

## Сведения об авторах

**Никитина Мария Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2614-207X.

**Брагина Елена Юрьевна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-1103-3073.

**Назаренко Мария Сергеевна**, д-р мед. наук, зав. лабораторией популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-0673-4094.

**Жукова Наталья Григорьевна**, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-6547-6622.

**Гомбоева Дэнсэма Евгеньевна**, аспирант, лаборатория популяционной генетики, НИИ медицинской генетики, Томский НИМЦ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7882-2093.

**Нуржанова Ксения Фаридовна**, студентка 5-го курса, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4222-9765.

**Центр Никита Вячеславович**, студент 5-го курса, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-7344-1726.

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

(✉) **Никитина Мария Анатольевна**, e-mail: nikitina\_ma@mail.ru.

Поступила в редакцию 14.03.2020

Подписана в печать 29.09.2020