

Т. С. Мищенко, В. І. Дарій, Е. В. Баранова

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ МОЗГОВЫХ ИНСУЛЬТОВ

Т. С. Міщенко, В. І. Дарій, К. В. Баранова

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ МАРКЕРІВ У ХВОРИХ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ МОЗКОВИХ ІНСУЛЬТІВ

T. S. Mishchenko, V. I. Dariy, K. V. Baranova

THE RELATIONSHIP OF INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH ACUTE CEREBRAL STROKE

У обсле­дован­ных боль­ных опре­де­ля­лась взаи­мо­связь между по­ка­за­те­ля­ми про­вос­па­ли­тель­ной (ин­тер­лей­кин-6 (ИЛ-6), ма­трикс­ная ме­тал­ло­про­теи­на­за-9 (ММП-9)) и про­ти­во­вос­па­ли­тель­ной (ин­тер­лей­кин-10 (ИЛ-10)) си­сте­ма­ми. Бы­ло опре­де­ле­но, что у боль­ных ише­ми­че­ским ин­суль­том с ге­мор­ра­гиче­ской транс­фор­ма­ци­ей ин­тер­лей­ки­но­вый ко­эф­фи­ци­ент (ИЛ-6/ИЛ-10) вы­ше, чем при ише­ми­че­ском и ге­мор­ра­гиче­ском ин­суль­тах. Так­же от­ме­че­но, что су­ще­ст­ву­ет ста­ти­сти­че­ски зна­чи­мая ко­р­ре­ля­ци­он­ная взаи­мо­связь между по­ка­за­те­ля­ми ИЛ-6 и ИЛ-10 у боль­ных ише­ми­че­ским ин­суль­том и ге­мор­ра­гиче­ским ин­суль­том в де­бю­те и в ди­на­ми­ке за­бо­ле­ва­ния. У боль­ных ге­мор­ра­гиче­ским ин­суль­том от­ме­ча­лась раз­но­на­прав­лен­ная ко­р­ре­ля­ция между ММП-9 и ИЛ-6, а так­же между ММП-9 и ИЛ-10.

Ключевые слова: ише­ми­че­ский ин­суль­т, ге­мор­ра­гиче­ский ин­суль­т, ише­ми­че­ский ин­суль­т с ге­мор­ра­гиче­ской транс­фор­ма­ци­ей, ин­тер­лей­кин-6, ин­тер­лей­кин-10, ма­трикс­ная ме­тал­ло­про­теи­на­за-9

У обсте­же­них хво­рих ви­зна­ча­вся взає­мо­зв'язок між по­ка­з­ни­ка­ми про­за­па­ль­ної (ін­тер­лей­кін-6 (ІЛ-6), ма­трикс­на ме­тал­ло­про­теї­на­за-9 (ММП-9)) і про­ти­за­па­ль­ної (ін­тер­лей­кін-10 (ІЛ-10)) си­сте­ма­ми. Бу­ло ви­зна­че­но, що у хво­рих на іше­мі­чний ін­суль­т з ге­мо­ра­гі­чної транс­фор­ма­ці­єю ін­тер­лей­кі­но­вий ко­е­фі­ці­єнт (ІЛ-6/ІЛ-10) ви­щий, ніж при іше­мі­чному та ге­мо­ра­гі­чному ін­суль­тах. Так­ож від­зна­че­но, що і­снує ста­ти­сти­чно зна­чу­щий ко­р­е­ля­цій­ний взає­мо­зв'язок між по­ка­з­ни­ка­ми ІЛ-6 та ІЛ-10 у хво­рих на іше­мі­чний ін­суль­т і ге­мо­ра­гі­чний ін­суль­т в де­бю­ті і в ди­на­мі­ці за­хво­рю­ван­ня. У хво­рих на ге­мо­ра­гі­чний ін­суль­т від­зна­ча­лась різ­но­сп­ря­мо­ва­на ко­р­е­ля­ція між ММП-9 і ІЛ-6, а так­ож між ММП-9 та ІЛ-10.

Ключові слова: іше­мі­чний ін­суль­т, ге­мо­ра­гі­чний ін­суль­т, іше­мі­чний ін­суль­т з ге­мо­ра­гі­чною транс­фор­ма­ці­єю, ін­тер­лей­кін-6, ін­тер­лей­кін-10, ма­трикс­на ме­тал­ло­про­теї­на­за-9

The pa­tients were de­ter­mined by the re­la­tion­ship be­tween in­di­ca­tors of pro-in­flam­ma­tory (in­ter­leu­kin-6 (IL-6), ma­trix me­tal­lo­pro­teinase-9 (MMP-9)) and anti-in­flam­ma­tory (in­ter­leu­kin-10 (IL-10)) sys­tems. It was de­ter­mined that pa­tients with is­che­mic stroke with he­mor­ra­gic trans­for­ma­tion fac­tor of in­ter­leu­kin (IL-6/IL-10) is higher than in is­che­mic and he­mor­ra­gic stroke. There is a sta­ti­sti­cally sig­nif­i­cant cor­re­la­tion re­la­tion­ship be­tween the lev­els of IL-6 and IL-10 in pa­tients with is­che­mic stroke and he­mor­ra­gic stroke at the be­gin­ning and dur­ing the dy­nam­ic of the dis­ease. Pa­tients with he­mor­ra­gic stroke was ob­ser­ved mul­ti­di­rec­tion­al cor­re­la­tion be­tween MMP-9 and IL-6 and be­tween MMP-9 and IL-10.

Keywords: is­che­mic stroke, he­mor­ra­gic stroke, is­che­mic stroke with he­mor­ra­gic trans­for­ma­tion, in­ter­leu­kin-6, in­ter­leu­kin-10, ma­trix me­tal­lo­pro­teinase-9

Моз­го­вой ин­суль­т пред­став­ля­ет со­бой ак­ту­аль­ную про­бле­му не толь­ко в Ук­ра­ине, но и во всем ми­ре. Это свя­за­но с тем, что дан­ное за­бо­ле­ва­ние до­воль­но ши­ро­ко рас­про­стране­но, за­ни­ма­ет од­но из пер­вых мест в струк­ту­ре за­бо­ле­ва­емос­ти и смерт­нос­ти на­се­ле­ния, а так­же яв­ля­ет­ся при­чи­ной зна­чи­тель­ных по­ка­за­те­лей вре­мен­ной ут­ра­ты тру­дос­по­соб­нос­ти и пер­вич­ной ин­ва­лид­нос­ти [3—5, 9].

За по­след­ние де­ся­ти­ле­тия бы­ли рас­ши­ре­ны пред­став­ле­ния об уча­стии вос­па­ли­тель­ных ре­ак­ций, им­мун­но­го от­ве­та в па­то­ге­не­зе моз­го­во­го ин­суль­та. Был опре­де­лен ци­то­ки­но­вый дис­ба­ланс при дан­ной па­то­ло­гии с де­фи­цитом за­щит­ных про­ти­во­вос­па­ли­тель­ных ци­то­ки­нов и тро­фи­че­ских фак­то­ров [6, 8]. Вы­ра­жен­ность ци­то­ки­но­во­го дис­ба­ланс ко­р­ре­ли­ру­ет с тя­же­стью те­че­ния за­бо­ле­ва­ния и его кли­ни­че­ским ис­хо­дом [1]. Ря­дом ис­сле­до­ва­те­лей по­ка­за­на важ­ная роль ин­тер­лей­ки­на-6 (ИЛ-6) в фор­ми­ро­ва­нии ин­фаркт­ных из­ме­не­ний и в ре­гу­ля­ции о­стро­фа­зо­во­го от­ве­та, а ин­тер­лей­кин-10 (ИЛ-10) пред­став­ля­ет со­бой од­ин из на­иболь­ше важ­ных про­ти­во­вос­па­ли­тель­ных ци­то­ки­нов, по­дав­ля­ю­щий вы­ра­бот­ку про­вос­па­ли­тель­ных ци­то­ки­нов [2, 7].

По­ми­мо это­го, в по­след­ние го­ды в экс­пе­ри­мен­таль­ных ис­сле­до­ва­ни­ях, на­прав­лен­ных на рас­кры­тие ме­ха­низ­мов ги­пок­си­че­ских по­вре­жде­ний ге­ма­то­эн­це­фа­ли­че­ско­го бар­рье­ра (ГЭБ), изу­ча­ют­ся ма­трикс­ные ме­тал­ло­про­теи­на­зы (ММП) — се­мей­ство фер­мен­тов, раз­ру­ша­ю­щих бел­ки вне­кле­точ­но­го ма­трикса [10]. Од­ин из фер­мен­тов это­го

се­мей­ства — ММП-9 раз­ру­ша­ет кол­ла­ген IV ти­па, ко­то­рый яв­ля­ет­ся глав­ным ком­по­нен­том ба­заль­ной мем­бра­ны це­ре­браль­но­го эн­до­те­лия, и, та­ким об­разом, соз­да­ет ус­ло­вия для ми­гра­ции кле­ток че­рез ГЭБ [12]. Со­об­ща­лось так­же, что ММП-9 спо­соб­на ин­ду­ци­ро­вать оте­к моз­га и по­сти­ше­ми­че­ское по­вре­жде­ние ГЭБ [15], а по­вы­шен­ная кон­цен­тра­ция ММП-9 в пла­зме яв­ля­ет­ся пре­дик­то­ром не­вро­ло­гиче­ских на­ру­ше­ний [14]. И, на­про­тив, ин­ги­би­ро­ва­ние ММП-9 и но­ка­ут ге­на ММП-9 в экс­пе­ри­мен­те сни­жа­ли по­сти­ше­ми­че­ское по­вре­жде­ние моз­га [15].

Од­на­ко изу­че­ние мар­ке­ров вос­па­ле­ния и про­ти­во­вос­па­ли­тель­ных фак­то­ров в со­во­куп­нос­ти и взаи­мо­связи у боль­ных с раз­лич­ны­ми по ха­рак­те­ру моз­го­вы­ми ин­суль­та­ми прак­ти­че­ски не про­во­ди­лось. Дан­ный факт обу­слав­ли­ва­ет по­иск ме­то­дов про­гно­зи­ро­ва­ния и диа­гно­сти­ки те­че­ния ише­ми­че­ско­го ин­суль­та (ИИ), ге­мо­ра­гиче­ско­го ин­суль­та (ГИ), ише­ми­че­ско­го ин­суль­та с ге­мо­ра­гиче­ской транс­фор­ма­ци­ей (ИИГТ).

Цель ис­сле­до­ва­ния — вы­явить взаи­мо­связи между по­ка­за­те­ля­ми про­вос­па­ли­тель­ной и про­ти­во­вос­па­ли­тель­ной си­сте­м у боль­ных с раз­лич­ны­ми по ха­рак­те­ру моз­го­вы­ми ин­суль­та­ми.

Под на­шим на­блю­де­нием на­хо­дился 141 боль­ной в о­строй­шем пе­ри­о­де раз­лич­ных ти­пов моз­го­вых ин­суль­тов: 85 боль­ных (60,3 %) ише­ми­че­ским ин­суль­том, 37 (26,2 %) — ге­мо­ра­гиче­ским ин­суль­том, 19 (13,5 %) — ише­ми­че­ским ин­суль­том с ге­мо­ра­гиче­ской транс­фор­ма­ци­ей (сред­ний воз­раст боль­ных — 63,5 ± 0,86 го­да).

Все больные поступили в отделение острых нарушений мозгового кровообращения или отделение интенсивной терапии в 1-е сутки инсульта. С целью проведения анализа обследовано 18 пациентов группы сравнения с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

Всем больным проводилось комплексное обследование: оценка неврологического статуса по шкале NIHSS и уровня сознания по шкале ком Глазго на момент поступления и в динамике лечения на 7—10-е сутки, биохимические анализы крови, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи (определение комплекса интима-медиа, линейной скорости кровотока), компьютерная томография головного мозга с вычислением объема очага поражения по формуле эллипсоида: $V = 0,52 \times A \times B \times C$. На 1-е и 7—10-е сутки у больных в плазме крови осуществляли количественное определение ИЛ-6 и ИЛ-10 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем (Orgenium, Финляндия), в сыворотке крови — ММП-9 с использованием тест-системы BenderMedSystems (Австрия). Приготовление реагентов для проведения анализов осуществляли в соответствии с инструкцией фирмы-производителя тест-системы.

Для отображения дисбаланса в каскаде воспалительных реакций нами использовалось соотношение между провоспалительным и противовоспалительным интерлейкинами у больных мозговыми инсультами, которое отображало взаимную динамику провоспалительного и противовоспалительного цитокинов. Данное соотношение представлено в интерлейкиновом коэффициенте (ИК) (ИЛ-6/ ИЛ-10) (табл. 1).

Таблица 1

Интерлейкиновый коэффициент (ИЛ-6/ИЛ-10) у больных в остром периоде ишемического, геморрагического инсультов и ишемического инсульта с геморрагической трансформацией ($M \pm m$)

Характер инсульта	Интерлейкиновый коэффициент	
	1-е сутки	7—10-е сутки
Ишемический инсульт ($n = 54$)	$9,15 \pm 2,55$	$5,2 \pm 1,14$
Геморрагический инсульт ($n = 24$)	$26,88 \pm 10,4^{\wedge}$	$4,95 \pm 1,26^*$
Ишемический инсульт с геморрагической трансформацией ($n = 12$)	$62,83 \pm 23,32^{\# \wedge}$	$4,85 \pm 1,02^*$
Группа сравнения ($n = 18$)	$4,06 \pm 1,06$	

Примечания: n — количество больных; * — отличия достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с 1-ми сутками заболевания; # — отличия достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с больными ИИ; ^ — разница показателей по отношению к группе сравнения (ДЭ) достоверна ($p < 0,05$).

Анализируя полученные данные (см. табл. 1), следует отметить, что повышение коэффициента ИЛ-6/ИЛ-10 на 1-е сутки заболевания в отличие от группы сравнения (ДЭ) отмечается у больных всех трех групп и составляет $9,15 \pm 2,55$ (при ИИ), $26,88 \pm 10,4$ (при ГИ), $62,83 \pm 23,32$ (при ИИГТ). Однако, у больных геморрагическим инсультом и ишемическим инсультом с геморрагической трансформацией повышение ИК является достоверным ($p < 0,05$), а у больных ишемическим инсультом повышение коэффициента ИЛ-6/ИЛ-10 — недостоверное ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что ГИ сопровождается более интенсивным воспалительным процессом, чем ИИ (ИК ИЛ-6/ИЛ-10 более чем в 2,5 раза

выше), а при наличии геморрагической трансформации преобладание уровня провоспалительного цитокина над противовоспалительным повышается почти в 7 раз по сравнению с аналогичным показателем в группе ИИ. Такие высокие значения коэффициента ИЛ-6/ИЛ-10 у больных ИИГТ на первые сутки заболевания, вероятнее всего, обусловлены патогенетически тесной связью в ишемическом очаге разных по характеру участков пораженной ткани мозга (ишемических и геморрагических). Стабильное преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными наблюдается при геморрагическом типе мозгового инсульта, что вероятнее всего обусловлено разрушением проводников в белом веществе и необратимым повреждением части нейронов при разрыве кровеносного сосуда.

Ишемический инсульт — это процесс развития гемодинамических и метаболических изменений, который заканчивается в основном через несколько дней после острого нарушения мозгового кровообращения. ИК у больных данной группы в динамике процесса (на 7—10-е сутки) изменяется в сторону снижения (до $5,2 \pm 1,14$, $p > 0,05$).

В динамике заболевания, на 7—10-е сутки, ИК снижается у больных геморрагическим инсультом (до $4,95 \pm 1,26$, $p < 0,05$), поскольку механическое сдавливание мозговой ткани вокруг гематомы и влияние вазоконстрикторных веществ излившейся крови приводит к снижению локального мозгового кровотока, образованию ишемической зоны (пенумбры) и запуску ишемических патобиохимических каскадов.

Геморрагическая трансформация ишемического инсульта — это общий термин для всех случаев ишемического инсульта со вторичным интракраниальным кровоизлиянием. Результаты проведенного нами исследования баланса про- и противовоспалительных цитокинов при данном типе мозгового инсульта показали наиболее значимое снижение ИК в динамике процесса (до $4,85 \pm 1,02$, $p < 0,05$). Такое стремительное снижение может быть обусловлено либо адекватным компенсаторным повышением экспрессии ИЛ-10, либо компетентной терапией и снижением активности воспалительных процессов.

Ряд авторов считает, что комплексная терапия данного заболевания должна обеспечить, с одной стороны, восстановление перфузии в зоне ишемии, а с другой — устранение условий, способствующих развитию геморрагического компонента.

Нами было проведено определение корреляционных взаимосвязей между содержанием в сыворотке крови ММП-9 и в плазме крови ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных исследуемых групп (табл. 2). Значимая корреляционная взаимосвязь отмечается у больных ИИ между ИЛ-6 и ИЛ-10 как в дебюте заболевания, так и в его динамике: 0,57 и 0,368 соответственно.

У больных ГИ между данными показателями отмечалась существенная корреляционная взаимосвязь на 1-е сутки и на 7—10-е сутки от начала заболевания (коэффициент корреляции составил 0,341 и 0,45 соответственно). Этот факт можно интерпретировать следующим образом: чем больше выражена реакция воспаления, тем сильнее ответ противовоспалительной системы. Наибольшая связь между вышеуказанными параметрами отмечается у больных ИИ.

ММП принимает участие в процессах воспаления, ремоделирования ткани, заживления, мобилизации связанных с матриксом факторов роста и экспрессии цитокинов [13]. ММП необходимы лейкоцитам для проникновения через стенки сосудов в различные органы и ткани.

Корреляційна залежність між показателями запалення і протизапалення у хворих мозговими інсультами

Характер інсульту	ИЛ-6/ИЛ-10		ММП-9/ИЛ-6		ММП-9/ИЛ-10	
	1-е сутки	7—10-е сутки	1-е сутки	7—10-е сутки	1-е сутки	7—10-е сутки
Ишемический инсульт	0,57	0,368	0,258	-0,111	0,054	-0,135
Геморрагический инсульт	0,341	0,45	0,413	-0,333	0,22	-0,336

Повышение содержания ММП ассоциируется с провоспалительным эффектом и непосредственно нейротоксичностью [11]. Нами изучена взаимосвязь между уровнем сывороточного маркера деградации коллагена ММП-9 и содержанием в крови ИЛ-6 и ИЛ-10. Анализ зависимости между уровнями ММП-9 и ИЛ-6 показал, что существует прямая корреляционная зависимость у больных ГИ в дебюте инсульта (коэффициент корреляции составляет 0,413) и обратная корреляционная зависимость в динамике заболевания (-0,333). По всей видимости, провоспалительный потенциал данных маркеров имеет различные временные тенденции.

Также в результате исследования была выявлена обратная корреляционная связь между показателями ММП-9 и ИЛ-10 у больных ГИ (-0,336) на 7—10-е сутки заболевания, в то время как в дебюте ГИ корреляционная связь была прямой.

При ишемическом и геморрагическом инсультах отмечалось увеличение интерлейкинового коэффициента (ИЛ-6/ИЛ-10) по сравнению с больными дисциркуляторной энцефалопатией, однако у пациентов с ишемическим инсультом осложненным геморрагической трансформацией данный показатель был значительно выше. Высокие значения коэффициента свидетельствуют о выраженности цитокинового дисбаланса в сторону провоспалительных реакций.

В динамике процесса интерлейкиновый коэффициент снижался у больных трех групп, при этом наиболее интенсивное снижение отмечалось при ишемическом инсульте с геморрагической трансформацией.

Статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь отмечалась у больных ишемическим и геморрагическим инсультами между показателями ИЛ-6 и ИЛ-10 как в дебюте, так и в динамике заболевания, причем, более выражена в дебюте у больных инфарктом. У больных геморрагическим инсультом выявлена отличительная особенность в виде разнонаправленной корреляции между ММП-9 и ИЛ-10, а особенно между ММП-9 и ИЛ-6 (в дебюте — прямая, в динамике — обратная).

Список литературы

1. Использование статистических методов в прогнозировании состояния больных с острой церебральной и коронарной ишемией / Еремин И. И., Константинова Н. А., Скворцова В. И. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — 142(11). — С. 594—597.
2. Жданов Г. Н. Клиническое значение протизапалительных цитокинов в динамике острого периода ишемического инсульта / Г. Н. Жданов // Неврологический вестник. — 2006. — Т. XXXVIII, вып. 1—2. — С. 92—93.
3. Зозуля І. С. Інсулт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози (посібник для лікаря-практика) / І. С. Зозуля, Ю. І. Головченко, О. П. Онопрієнко. — К.: Світ успіху, 2010. — 320 с.
4. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2012 рік // Звіт Міністерства охорони здоров'я України. — К., 2013. — 96 с.
5. Критические состояния в клинической практике / [Румянцева С. А., Ступин В. А., Афанасьев В. В. и др.]. — М.: Международная издательская группа «Медицинская книга», 2011. — 750 с.

6. Изучение содержания фактора роста нервов и антител к нему у больных с острой церебральной ишемией / [В. И. Скворцова, Н. Ф. Мясоєдов, Т. П. Ключник и др.]. — В кн.: Современные подходы к диагностике и лечению нервных и психических заболеваний. — СПб., 2000. — С. 332—333.

7. Цимбалюк В. І. Порушення цитокіно-імуного статусу у хворих з наслідками ішемічного інсульту в різні періоди реабілітації / В. І. Цимбалюк, М. С. Бровченко // Укр. мед. часопис. — 2006. — № 4(48). — С. 141—144.

8. Черенько Т. М. Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції запально-нейроімунних порушень у хворих на ішемічний інсульт : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.15 / Т. М. Черенько; Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця. — К., 2008. — 40 с.

9. Organization of Stroke Care: Education, Referral, Emergency Management and Imaging, Stroke Units and Rehabilitation / [M. Brainin, T. S. Olsen, A. Chamorro et al.] // Cerebrovascular Diseases. — 2010. — 17 (Suppl. 2). — P. 1—14.

10. Greenlee K. J. Matrix metalloproteinases in lung: multiple, multifarious, and multifaceted / K. J. Greenlee, Z. Werb, F. Kheradmand // Physiol. Rev. — 2007. — Vol. 87. — P. 69—98.

11. Kitagawa K. Cerebral vessel disease and inflammatory process / K. Kitagawa // Brain Nerve. — 2009. — N 61 (9). — P. 1061—1068.

12. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes / [S. Lacraz, L. P. Nicod, R. Chicheportiche et al.] // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol. 96. — P. 2304—2310.

13. Lo E. H. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases / E. H. Lo, X. Wang, M. L. Cuzner // J. Neurosci. Res. — 2002. — Vol. 69. — P. 1—9.

14. Matrix metallo-proteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in perinatal asphyxia / [S. Sunagawa, T. Ichiyama, R. Honda et al.] // Brain & Development. — 2009. — Vol. 31. — P. 588—593.

15. Matrix metalloproteinase-9 gene knock-out protects the immature brain after cerebral hypoxia—ischemia / [P. Svedin, H. Hagberg, K. Savman et al.] // J. Neurosci. — 2007. — Vol. 27. — P. 1511—1518.

Надійшла до редакції 26.03.2014 р.

МИЩЕНКО Тамара Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков; e-mail: mishchenko11@ukr.net

ДАРИЙ Владимир Иванович, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета, г. Запорожье; e-mail: fpo@zsmu.zp.ua

БАРАНОВА Екатерина Владимировна, заочный аспирант кафедры нервных болезней Запорожского государственного медицинского университета, врач-невролог Коммунального учреждения «6 городская клиническая больница», г. Запорожье; e-mail: bkv.n86@i.ua

MISHCHENKO Tamara Sergiivna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Vessels Pathology of Brain State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; e-mail: mishchenko11@ukr.net

DARIY Volodymyr Ivanovych, Professor, Doctor of medical sciences, Professor of the Department of nervous diseases of the Zaporizhzhya State medical University, Zaporizhzhya; e-mail: fpo@zsmu.zp.ua

BARANOVA Kateryna Volodymyrivna, Postgraduate Student of the Department of nervous diseases of the Zaporizhzhya State medical University, neurologist Public Institution "6 Clinical Hospital", Zaporizhzhya; e-mail: bkv.n86@i.ua