

Список літератури

1. 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.
 2. Murray, C. J. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study / C. J. Murray & A. D. Lopez // Lancet. — 1997, 349(9061): 1269—76.
 3. Волошин П. В. К вопросу о классификации сосудистых заболеваний головного мозга / П. В. Волошин, Т. С. Мищенко // Укр. вісник психоневрології. — 2002. — Т. 10, вип. 2(31). — С. 12—16.
 4. Risk factors, etiology and prognosis in patients with ischemic stroke and diabetes mellitus / [González H. A, Fabre P. O., López F. J. C. et al.] // Review of Clinica Espaniola. — 2008. — Vol. 208 (11). — P. 546—550.
 5. Stroke Risk Profile: The Framingham Study / [D'Agostino, R. B.; Wolf, P. A.; Belanger, A. J.; & Kannel, W. B.] // Stroke. — 1994, Jan. — Vol. 25, No. 1, pp. 40—43.
 6. Framingham stroke risk function in a large population-based cohort of elderly people: the 3C study / [Bineau S., Dufouil C., Helmer C. et al.] // Ibid. — 2009 May; 40(5): 1564—70.
 7. External validation of the 2008 Framingham cardiovascular risk equation for CHD and stroke events in a European population of middle-aged men. The PRIME study / [Majed B., Tafflet M., Kee F., et al.] // Prev Med. — 2013 Jul; 57(1): 49—54.
 8. Romero J. R. Epidemiology of Stroke: Legacy of the Framingham Heart Study / J. R. Romero, P. A. Wolf // Glob Heart. — 2013 Mar 1; 8(1): 67—75.

9. Кузнецов В. Л. Роль ультразвука в выявлении суррогатных маркеров атеросклероза / В. Л. Кузнецов, Е. И. Ярославская // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011, № 1. — С. 98—104.
 10. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / [Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 364 (9438). — P. 937—952.
 11. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines / [Sachdeva A., Cannon CP, Deedwania P. C. et al.] // Am. Heart J. — 2009. — Vol. 157. — № 1. — P. 111—117.
 12. Lauer M. S. Primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: the high public burden of low individual risk / M. S. Lauer // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — № 12. — P. 1376—1378.
 13. The Framingham function overestimates stroke risk for diabetes and metabolic syndrome among Spanish population / [Costa B., Cabré J. J., Martín F. et al.] // Aten Primaria. — 2005 May 15; 35(8): 392—8.
 14. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — М.: Медицина, 1978. — 294 с.
 15. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. — Киев: «Моріон», 2000. — 320 с.

Надійшла до редакції 13.08.2013 р.

МИЩЕНКО Тамара Сергіївна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу судинної патології головного мозку Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, e-mail: mishchenko11@ukr.net
ЛІНСЬКА Ганна Володимирівна, науковий співробітник відділу клінічної діагностики ДУ «ІНПН НАМН України», e-mail: annalinska@gmail.com

MISHCHENKO Tamara Sergiyvna, 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 Science of Ukraine" (SI "INPNarcology of NAMS of Ukraine"), Kharkiv, e-mail: mishchenko11@ukr.net
LINSKA Ganna Volodymyrivna, Researcher of Department of Functional Diagnostics SI "INPNarcology of NAMS of Ukraine", e-mail: annalinska@gmail.com

УДК: 616.831-005-071

**И. Н. Нишкикова, В. Н. Мищенко
 ПРЕДИКТОРЫ И МАРКЕРЫ АСИМПТОМНЫХ ПОРАЖЕНИЙ МОЗГА**

**I. M. Nikiškova, V. M. Miščenko
 ПРЕДИКТОРИ ТА МАРКЕРИ АСИМПТОМНИХ УРАЖЕНЬ МОЗКУ**

**I. M. Nikishkova, V. M. Mishchenko
 PREDICTORS AND MARKERS OF ASYMPTOMATIC BRAIN IMPAIRMENTS**

Статья посвящена вопросам предикции и раннего выявления асимптомных поражений мозга, таких как «немой» инфаркт, поражение белого вещества и микрокровоизлияния, повышающих риск развития инсульта. Наряду с описанием существующей проблемы адекватности диагностического обследования лиц с риском формирования или наличия асимптомных поражений мозга рассматривается возможность применения дополнительных методов для подтверждения необходимости нейровизуализации. В качестве таких методов обсуждается использование физиологических, биохимических и генетических предикторов и маркеров асимптомных поражений мозга.

Ключевые слова: асимптомные поражения мозга, немые инфаркты мозга, поражения белого вещества, предикторы, маркеры, нейровизуализация

Статтю присвячено питанням предикції та раннього виявлення асимптомних уражень мозку, таких як «німий» інфаркт, ураження білої речовини та мікрокрововиливи, що підвищують ризик розвитку інсульту. Разом з описом існуючої проблеми адекватності діагностичного дослідження осіб з ризиком формування або наявності асимптомних уражень мозку розглядається можливість застосування додаткових методів для підтвердження необхідності нейровізуалізації. У якості таких методів обговорюється використання фізіологічних, біохімічних та генетичних предикторів та маркерів асимптомних уражень мозку.

Ключові слова: асимптомні ураження мозку, німі інфаркти мозку, ураження білої речовини, предиктори, маркери, нейровізуалізація

The article deals with problems of prediction and early detection of such asymptomatic brain impairment as silent infarct, white matter lesions, and microbleeds, which increase risk of stroke formation. Along with a description of the existing problem of an appropriate diagnostic examination for persons with risk of a brain asymptomatic impairment formation or occurrence, it is considered an opportunity to use additional methods in order to confirm a need in neuroimaging. An usage of physiological, biochemical, and genetic predictors and markers of asymptomatic brain impairments is discussed as such methods.

Keywords: asymptomatic brain impairments, silent brain infarct, white matter lesions, predictors, markers, neuroimaging

© Нишкикова И. М., Мищенко В. М., 2013

В общей популяции «немые» инфаркты мозга более чем в 2 раза увеличивают риск последующего инсульта [1], а пожилые лица с «немыми» инфарктами мозга имеют утроенный риск развития инсульта [2]. Включение в классическую модель факторов риска инсульта такого дополнительного показателя как болезнь малых сосудов мозга служит инструментом для лучшей идентификации людей с высоким риском инсульта, поскольку МРТ-оценка наличия «немых» инфарктов мозга (НИМ), поражений белого вещества (ПБВ) и микрокровоизлияний (МКИ) сверх классических факторов риска улучшает показатель предикции последующего инсульта с 0,73 до 0,75 у мужчин и с 0,69 до 0,77 у женщин [3].

Будучи значимой составляющей риска инсульта, асимптомные поражения мозга, так же как и симптомные, требуют раннего выявления. Безусловно, наиболее адекватным способом выявления НИМ, ПБВ и МКИ на сегодняшний день является нейровизуализация. Однако ряд причин снижает её эффективность. Во-первых, отсутствие универсальных критериев МРТ-диагностики асимптомных поражений мозга, поскольку наличие вариации в МРТ-характеристиках (сила магнитного поля, толщина срезов и разрывов между срезами) и в диагностических критериях (гипер-/гипоинтенсивность, критерии исключения для расширенных промежутков Вирхова — Робина и т. п.) «немых» инфарктов, поражений белого вещества и микрокровоизлияний является серьёзным ограничением как для интерпретации результатов, так и для их сравнения с данными других исследований [4]. Во-вторых, использование исключительно какого-либо одного метода нейровизуализации, тогда как дополнение данных МРТ результатами позитронно-эмиссионной компьютерной томографии, например, позволяет в 2 раза повысить эффективность выявления «немых» поражений мозга [5]. В-третьих, затратность нейровизуализации: доказанность высокой распространённости асимптомных поражений мозга среди пожилых людей [1] не сделала рутинное МРТ-обследование всех лиц старше 60 лет экономически оправданным. В-четвёртых, стереотипность подхода «по возрасту»: люди молодого и среднего возраста (15—50 лет) в принципе могут не быть направлены на нейровизуализационное обследование, несмотря на наличие факторов риска [6; 7], а также на тот факт, что субкортикальные ишемические изменения («немые» инфаркты, поражения белого вещества мозга, микрокровоизлияния) характерны для 25 % лиц моложе 54 лет, страдающих гипертонической болезнью [8], и обладают прогностической ценностью у молодых людей после первого перенесенного ими ишемического инсульта [6].

«Клиническая тишина» асимптомных поражений мозга, стереотипность подхода к подбору методов диагностики и недостаточная осведомлённость о факторах риска «немых» инфарктов, поражений белого вещества и микрокровоизлияний определили актуальность разработки методов выявления предикторов и маркеров «немых» поражений мозга, которые могли бы стать явным показанием к нейровизуализационной диагностике, сняв вопрос адекватности.

В первую очередь, необходимо использование методов оценки таких факторов риска «немых» инфарктов мозга, как гипертензия, диабет, курение, каротидный стеноз, абдоминальный тип ожирения [1; 2].

С точки зрения экономической эффективности, в качестве начального инструмента выявления асимптомных поражений мозга могут быть показаны неинвазивные методы диагностики, изучение патогенеза и природного течения заболевания малых сосудов мозга. Оценка сосудистых аномалий сетчатки обеспечивает достоверную прогностическую информацию относительно риска возникновения «немого» инфаркта мозга и поражения белого вещества, поскольку артериовенозное повреждение сетчатки (ретинопатические поражения, аномалии артериол сетчатки) связано не только с заболеваемостью инсультами, симптомными лакунарными инфарктами и прогрессированием повреждений белого вещества, но и с развитием МРТ-выявляемых, т. е. «немых», инфарктов мозга независимо от других факторов риска [9]. Значимо связана с НИМ и ПБВ артериальная жёсткость, и соответственно, её показатели, такие, к примеру, как скорость плече-голеностопной пульсовой волны [10] и сердечно-голеностопный васкулярный индекс [7; 11]. Согласно результатам ряда исследований, пациентам с сердечно-голеностопным васкулярным индексом 9,2 и более [11] и со скоростью плече-голеностопной пульсовой волны 17 м/с и более или 18 м/с и более [12—14], даже при отсутствии неврологических симптомов может быть рекомендовано МРТ-обследование, поскольку при таких показателях артериальной жёсткости вероятность наличия «немых» инфарктов и поражений белого вещества почти в 2 раза выше, чем при скорости плече-голеностопной пульсовой волны менее 17 м/с [10].

Важную вспомогательную роль в раннем выявлении асимптомных поражений мозга играют биохимические маркеры. Общий риск возникновения «немых» инфарктов и поражений белого вещества имеет тесную связь с уровнем гомоцистеина плазмы [2], возможный механизм действия повышенного уровня которого заключается либо в прямом токсическом поражении нейронов, либо в стимуляции атеросклероза путём поражения сосудистой стенки. У пациентов с гипергомоцистеинемией повышение частоты асимптомных поражений мозга связано с сочетанным действием ряда патологических изменений, вызываемых гипергомоцистеинемией: повреждение сосудистого эндотелия, повышенная агрегация тромбоцитов, а также аномальный фибринолиз.

Эффективным методом выявления как симптомных, так и асимптомных поражений мозга является анализ иммунологического профиля с использованием маркеров воспаления (хемокины (MIG, STACK, IL-16, SDF1a, MCP1), факторы роста (SCF, SCGFb, HGF, IL-3), молекулы адгезии иммуноглобулинового типа (ICAM1, VCAM1), цитокины провоспаления (IL18, INFa2, MIF, IL-12p40), поверхностные рецепторы на Т-клетках (IL-2Ra), индукторы апоптоза (TRAIL)) [15]. Распространённость «немых» инфарктов мозга

увеличивается параллельно с увеличением уровней маркеров воспаления: высокое содержание в плазме ICAM1, MIG, SCF, SCGFb, IL-18 и IL-16, отражающее эндотелиальную активацию, связано с развитием и прогрессированием «немых» поражений мозга [8; 15—17]. Самым лучшим предиктором «немого» инфаркта среди факторов воспаления считается хемокин MIG: чувствительность — 86 %, специфичность — 77 % [15]. Хорошими биохимическими маркерами на ранних стадиях инсульта являются уровни акролеина и полиаминоксидаз, чётко коррелирующие с повреждением клеток во время мозгового инфаркта любого типа, при этом многократное повышение уровня акролеина полиаминоксидазами почти пропорционально размерам мозгового инфаркта [18]. Увеличенный аполипопротеиновый коэффициент, будучи чётким предиктором ишемического инсульта, также связан и с асимптомным глубоким субкортикальным ишемическим бременем — «немым» инфарктом мозга [19]. Совместная оценка показателей уровня акролеина, IL-6 и C-реактивного белка в плазме в соответствии с возрастом позволяет определить наличие асимптомных инфарктов мозга с высокой чувствительностью и специфичностью (около 84 %) [18; 20].

В качестве ещё одного маркера эндотелиальной активации и, соответственно, маркера повреждения белого вещества, «немых» и симптомных лакунарных инфарктов может быть использован ингибитор пути тканевого фактора (ИТФ) [21]. Тесно связано с развитием множественных «немых» инфарктов мозга как у пожилых [22], так и у молодых [6] лиц, страдающих гипертонической болезнью, увеличение агрегации тромбоцитов и уровня фактора фон Виллебранда в кровяном русле. Хорошим маркером имеющегося НИМ или будущего инсульта может быть уровень мочевой кислоты в плазме. Несмотря на нейропротекторный эффект, оказываемый мочевой кислотой за счёт нейтрализации свободных радикалов, при повышении в плазме её концентрации мочевая кислота увеличивает риск кардиоваскулярных событий и инсульта [23]. Значимым маркером наличия «немых» инфарктов мозга является и креатинин сыворотки [24]. Однако цистатин С (эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации), который при ишемических поражениях мозга регулирует обращение внеклеточного матрикса, приводя к прогрессирующему формированию аневризмы мозговой артерии [25], является лучшим, чем креатинин, маркером заболевания малых сосудов мозга и предиктором асимптомных и симптомных поражений головного мозга у пожилых лиц [26; 27].

Наиболее прогрессивным, и в тоже время дорогостоящим, методом предикции «немых» инфарктов мозга на сегодняшний день считается анализ генома, поскольку «немые» инфаркты мозга подвержены серьёзному влиянию генетических факторов. Анализ miR-146a, miR-149, miR-196a2 и miR-499 однонуклеотидных полиморфизмов микроРНК, играющей важную роль в связанных с атеросклерозом заболеваниях (цереброваскулярные и кардиоваскулярные патологии), путём

использования полимеразной цепочки реакционно усиленной ДНК показал:

1) некоторые аллельные комбинации (С-Т-С-Г и Г-Т-Т-А полиморфизмы аллеля miR-146a/-149/-196a2/-499) связаны с повышенной заболеваемостью «немыми» инфарктами мозга;

2) сочетанные эффекты полиморфизмов микроРНК и уровней гомоцистеина/фолата могут вносить свой вклад в распространённость инсульта и «немого» инфаркта мозга [28].

Некоторые полиморфизмы гена фактора эндотелиального роста сосудов также влияют на подверженность асимптомным поражениям мозга: полиморфизм 634G>C является возможным генетическим фактором риска «немого» инфаркта мозга, а 634G>C и 936C>T полиморфизмы связаны с уровнем гомоцистеина плазмы у пациентов с одиночными окклюзиями малых артерий [29]. Однонуклеотидные полиморфизмы (604T>C, 1192G>A, 1719A>T) гена вставочного домен-связывающего киназного рецептора достоверно связаны с повышенным риском наличия «немого» инфаркта мозга среди лиц 65 лет и старше, а среди более молодых субъектов (моложе 65 лет) данные полиморфизмы могут служить маркером увеличения риска возникновения «немого» инфаркта мозга [30]. Факторами риска асимптомных поражений мозга могут являться полиморфизмы (786T>C, 4a4b, 894G>T) гена эндотелиальной синтазы оксида азота и три её гаплотипа (786T-4b-894G, 786T-4b-894T, 786C-4a-894T). Взаимодействуя между собой указанным образом, три данных полиморфных локуса в гене эндотелиальной синтазы оксида азота приводят к синергическим эффектам при генерации «немого» инфаркта мозга [31]. Высокая специфичность, независимость от наличия или отсутствия на момент исследования других факторов риска и возможность ранней профилактики «немых» инфарктов мозга обуславливают оправданность затратного метода выявления генных полиморфизмов.

Таким образом, обеспечение адекватности диагностического обследования с целью выявления асимптомных поражений мозга («немых» инфарктов, повреждений белого вещества мозга, микрокровоточиваний) возможно при условии повышения эффективности нейровизуализации, с одной стороны, и использовании дополнительных инструментов для доказательной необходимости нейровизуализации — с другой. Раннее диагностирование «немых» поражений мозга, в свою очередь, позволит чётко оценить риск развития клинического инсульта.

Список литературы

1. Vermeer, S. E. Silent brain infarcts: a systematic review [Текст] / S. E. Vermeer, W. T. Longstreth, P. J. Koudstaal // *Lancet Neurol.* — 2007. — Vol. 6. — № 7. — P. 611—619.
2. Vermeer, S. E. Silent brain infarcts. Frequency, risk factors, and prognosis [Текст] / S. E. Vermeer. — Rotterdam: Optima Grafische Communicatie, 2002. — 102 p.
3. Assessment of cerebral small vessel disease predicts individual stroke risk [Текст] / [M. M. Poels, E. W. Steyerberg, R. G. Wieberdink et al.] // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* — 2012. — Vol. 83. — № 12. — P. 1174—1179.

4. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria [Текст] / Y. Zhu, C. Dufouil, C. Tzourio, H. Chabriat // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — № 4. — P. 1140—1145.
5. Brain positron emission tomography in splenectomized adults with β -thalassemia intermedia: uncovering yet another covert abnormality [Текст] / [K. M. Musallam, W. Nasreddine, A. Beydoun et al.] // *Ann. Hematol.* — 2012. — Vol. 91. — № 2. — P. 235—241.
6. Silent brain infarcts, leukoaraiosis, and long-term prognosis in young ischemic stroke patients [Текст] / [J. Putaala, E. Haapaniemi, M. Kurkinen et al.] // *Neurology*. — 2011. — Vol. 76. — № 20. — P. 1742—1749.
7. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects [Текст] / [S. Y. Choi, H. E. Park, H. Seo et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2013. — Vol. 20. — № 2. — P. 178—185.
8. Subcortical ischemic change in young hypertensive patients: frequency, effect on cognitive performance and relationship with marker of endothelial and haemostatic activation [Текст] / [D. Consoli, A. Di Carlo, D. Inzitari et al.] // *Eur. J. Neurology*. — 2007. — Vol. 14. — P. 1222—1229.
9. Retinal microvascular abnormalities and subclinical magnetic resonance imaging brain infarct: a prospective study [Текст] / [N. Cheung, T. Mosley, A. Islam et al.] // *Brain*. — 2010. — Vol. 133. — № 7. — P. 1987—1993.
10. Association between silent brain infarct and arterial stiffness indicated by brachial-ankle pulse wave velocity [Текст] / [N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita] // *Intern. Med.* — 2012. — Vol. 51. — № 9. — P. 1003—1008.
11. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI) [Текст] / [N. Saji, K. Kimura, H. Shimizu, Y. Kita] // *Hypertens. Res.* — 2012. — Vol. 35. — № 7. — P. 756—760.
12. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study [Текст] / [R. Hatanaka, T. Obara, D. Watabe et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — Vol. 31. — P. 329—337.
13. Increased brachial-ankle pulse wave velocity is independently associated with risk of cerebral ischemic small vessel disease in elderly hypertensive patients [Текст] / [D. H. Kim, J. Kim, J. M. Kim, A. Y. Lee] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2008. — Vol. 101. — P. 599—604.
14. Increased brachial-ankle pulse wave velocity is independently associated with white hyperintensities [Текст] / [N. Saji, H. Shimizu, T. Kawarai et al.] // *Neuroepidemiology*. — 2011. — Vol. 36. — P. 252—257.
15. Immunological profile of silent brain infarction and lacunar stroke [Электронный ресурс] / P. Sarchielli, K. Nardi, D. Chiasserini et al. // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8. — № 7: e68428. — Режим доступа : <http://dx.doi:10.1371/journal.pone.0068428>.
16. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events [Текст] / M. Shimizu, J. Ishikawa, Y. Yano et al. // *Atherosclerosis*. — 2011. — Vol. 219. — № 1. — P. 316—321.
17. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes [Текст] / [U. Khan, L. Porteous, A. Hassan, H. S. Markus] // *J. Neur. Neurosurg. Psych.* — 2007. — Vol. 78. — № 7. — P. 702—706.
18. Igarashi, K. Protein-conjugated acrolein as a biochemical marker of brain infarction / K. Igarashi, K. Kashiwagi // *Mol. Nutr. Food Res.* — 2011. — Vol. 55. — № 9. — P. 1332—1341.
19. Deep subcortical infarct burden in relation to apolipoprotein B/AI ratio in patients with intracranial atherosclerotic stenosis [Текст] / J. H. Park, K. S. Hong, J. Lee et al. // *Eur. J. Neurol.* — 2013. — Vol. 20. — № 4. — P. 671—680.
20. Correlation between images of silent brain infarction, carotid atherosclerosis and white matter hyperintensity, and plasma levels of acrolein, IL-6 and CRP [Текст] / M. Yoshida, K. Higashi, E. Kobayashi et al. // *Atherosclerosis*. — 2010. — Vol. 211. — No. 2. — P. 475—479.
21. Levels of heparin-releasable TFPI are increased in first-ever lacunar stroke patients [Текст] / [I. L. Knottnerus, K. Winckers, H. Ten Cate et al.] // *Neurology*. — 2012. — Vol. 78. — № 7. — P. 493—498.
22. Morning blood pressure surge, morning platelet aggregation, and silent cerebral infarction in older Japanese hypertensive patients [Текст] / [K. Kario, Y. Yano, T. Matsuo et al.] // *J. Hypertens.* — 2011. — Vol. 29. — № 12. — P. 2433—2439.
23. Heo, S. H. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction [Текст] / S. H. Heo, S. H. Lee // *Neurol. Sci.* — 2010. — Vol. 297. — № 1—2. — P. 6—10.
24. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: a systematic review [Текст] / [S. C. Vogels, M. H. Emmelot-Vonk, H. J. Verhaar, H. L. Koek] // *Maturitas*. — 2012. — Vol. 71. — № 4. — P. 331—336.
25. Cathepsin B, K, and S are expressed in cerebral aneurysms and promote the progression of cerebral aneurysms [Текст] / [T. Aoki, H. Kataoka, R. Ishibashi et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 2603—2610.
26. Cystatin C as a marker of cognitive function in elders: finding from the health ABC Study [Текст] / [K. Yaffe, K. Lindquist, M. G. Shlipak et al.] // *Ann. Neurol.* — 2008. — Vol. 63. — P. 798—802.
27. Cystatin C as an index of cerebral small vessel disease: result of cross-sectional study in community-based Japanese elderly [Текст] / M. Wada, H. Nagasawa, T. Kawanami et al. // *Eur. J. Neurol.* — 2010. — Vol. 17. — P. 383—390.
28. Association of the miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 polymorphisms with ischemic stroke and silent brain infarction risk [Текст] / Y. J. Jeon, O. J. Kim, S. Y. Kim et al. // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* — 2013. — Vol. 33. — № 2. — P. 420—430.
29. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction [Текст] / O. J. Kim, S. H. Hong, S. H. Oh et al. // *Stroke*. — 2011. — Vol. 42. — № 9. — P. 2393—2402.
30. Association between kinase insert domain-containing receptor gene polymorphisms and silent brain infarction: a Korean study [Текст] / I. B. Han, O. J. Kim, A. H. Ropper et al. // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — Vol. 318. — № 1—2. — P. 85—89.
31. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of silent brain infarction [Текст] / J. Song, O. J. Kim, H. S. Kim et al. // *Int. J. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 25. — № 5. — P. 819—823.

Надійшла до редакції 20.08.2013 р.

НИКИШКОВА Ирина Николаевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела нейропсихобибергетики Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

МИЩЕНКО Владислав Николаевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейропсихобибергетики ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины»; e-mail: 1976mv@ukr.net

NIKISHKOVA Iryna Mykolayivna, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocypernetics of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

MISHCHENKO Vladyslav Mykolayovych, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Neuropsychocypernetics of the SI "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine"; e-mail: 1976mv@ukr.net