

Особенности спектра и концентрации продуктов пуринового и пиримидинового обмена при проведении тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом

О.В.Лянг[✉], В.Н.Федоров, А.Г.Кочетов, Н.А.Шамалов, Л.В.Стаховская

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Актуальность. Нарушения энергетического метаболизма как первая реакция ткани мозга на ишемию характеризуются изменением спектра пуриновых и пиримидиновых соединений, которые входят в состав макроэргических соединений и их метаболитов. Целью настоящей работы явилось определение спектра и концентраций продуктов пуринового и пиримидинового обмена у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) до проведения тромболитической терапии (ТЛТ).

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациента (18 мужчин и 6 женщин) с полушарным ИИ, всем была проведена ТЛТ. Всем больным до проведения ТЛТ определяли спектр из 18 пуриновых и пиримидиновых оснований методом тандемной хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС).

Результаты. Особенностью спектра пуриновых и пиримидиновых оснований у пациентов с летальным исходом (ЛИ) в остром периоде ИИ до проведения ТЛТ является отсутствие в сыворотке аденозина, дезоксиаденозина, ксантина. Концентрация оротовой кислоты в остром периоде ИИ ассоциирована с нелетальной геморрагической трансформацией (ГТ) и ЛИ. Концентрация оротовой кислоты менее 2,29 ммоль/л была ассоциирована с риском развития ЛИ, а выше 90,6 ммоль/л – с наличием нелетальной ГТ, т.е. высокой вероятностью выживания.

Ключевые слова: пуриновый обмен, пиримидиновый обмен, тромболитическая терапия, ишемический инсульт.

[✉]o.lyang@fedlab.ru

Для цитирования: Лянг О.В., Федоров В.Н., Кочетов А.Г. и др. Особенности спектра и концентрации продуктов пуринового и пиримидинового обмена при проведении тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 22–26.

Features of the spectrum and the concentration of the products of purine and pyrimidine metabolism in thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke

O.V.Lyang[✉], V.N.Fedorov, A.G.Kochetov, N.A.Shamalov, L.V.Stakhovskaya

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Relevance. The disorders of energy metabolism, as a first response of brain tissue to ischemia, characterized by a change in the spectrum of purine and pyrimidine compounds, which are part of macroergic compounds and their metabolites. The aim of this work was to determine the spectrum and concentrations of purine and pyrimidine metabolism in patients with ischemic stroke (IS) before thrombolytic therapy (TLT).

Materials and methods. The study included 24 patients (18 men and 6 women) with hemispheric IS, all was held TLT. All patients before the TLT was determined 18 range of purine and pyrimidine bases by the method of chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS).

Results. The spectral features of purine and pyrimidine bases in patients with a fatal outcome (FO) in the acute period of IS before TLT is the absence in serum of adenosine, desoxyadenosine, xanthine. The concentration of orotic acid in acute period of IS associated with non-lethal hemorrhagic transformation (HT) and FO. The concentration of orotic acid less 2.29 mmol/l was associated with risk of developing, and above 90.6 mmol/l with non-lethal presence of HT, i.e. with a high probability of survival.

Key words: purine metabolism, pyrimidine metabolism, thrombolytic therapy, ischemic stroke.

[✉]o.lyang@fedlab.ru

For citation: Lyang O.V., Fedorov V.N., Kochetov A.G. et al. Features of the spectrum and the concentration of the products of purine and pyrimidine metabolism in thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 22–26.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является в настоящее время одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в связи со значительной частотой его развития, высоким процентом неблагоприятных клинических и функциональных исходов [1–3]. При этом наиболее безопасный и эффективный метод реперфузионной терапии при ИИ в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики – это тромболитическая терапия (ТЛТ), которая нередко сопровождается разными осложнениями [4, 5]. Понимание тонких механизмов ишемического повреждения ткани головного мозга (ГМ) при ИИ необходимо для адекватной диагностики, терапии и прогнозирования исхода заболевания. Нарушения энергетического метаболизма как первая реакция ткани мозга на ишемию характеризуются изменением спектра пуриновых и пиримидиновых соединений, которые входят в состав макроэргических соединений и их метаболитов. В настоящее время в ряде исследований показана взаимосвязь между изменением обмена некоторых азотистых оснований и реакциями в ишемизированной ткани ГМ [6–9], тогда как данные об особенностях пуринового и пиримидинового метаболизма у боль-

ных с ИИ при проведении ТЛТ, а также исследования по изучению спектра и динамики концентраций предшественников и продуктов метаболизма азотистых оснований у таких пациентов в литературе отсутствуют.

Целью настоящей работы стало определение спектра и концентраций продуктов пуринового и пиримидинового обмена у больных с ИИ до проведения ТЛТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 24 пациента (18 мужчин и 6 женщин) с полушарным ИИ, подтвержденным методами нейровизуализации, поступивших в нейрореанимационное отделение ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» Департамента здравоохранения г. Москвы за 2008–2009 гг. Критерии включения и исключения из исследования были основаны на российских и зарубежных методических рекомендациях по проведению ТЛТ [10, 11].

Всем больным при поступлении в стационар выполняли компьютерную томографию (КТ) ГМ. С целью изучения динамики очага поражения, а также для исключения развития геморрагической трансформации (ГТ) повторное КТ-исследование ГМ выполняли на следующий день в слу-

чае проведенной ТЛТ. Подтвержденная КТ-исследованием ГТ считалась симптомной, если она привела к клиническому ухудшению (повышению оценки по шкале NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale на 4 балла и выше) или смерти и была идентифицирована в качестве основной причины ухудшения неврологического статуса [11]. Степень выраженности неврологической симптоматики оценивали по шкале инсульта NIHSS [12].

Также всем пациентам проводили электрокардиографическое исследование, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов и сердца.

Продолжительность наблюдения в стационаре составила $24,6 \pm 10,8$ дня. Возраст больных – 65,5 (50,5; 71,8) года; тяжесть инсульта при поступлении по шкале NIHSS – 17,5 (11,3; 20) балла. Объем очага поражения составил 30 (4; 119; $n=13$) см^3 .

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Следует отметить, что в выборке статистически значимо преобладали мужчины (75%) с тяжелым атеротромботическим левосторонним ИИ ($p=0,050$).

Наиболее часто встречающиеся у пациентов сопутствующие заболевания представлены в табл. 2.

Схема лечения включала в себя максимально унифицированную базисную и антитромботическую терапию. Также всем пациентам был проведен системный тромболитический рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA).

В качестве критериев прогнозирования были выбраны следующие исходы/осложнения ИИ за период нахождения больных в стационаре (табл. 3): летальный исход (ЛИ) – 5 (20,8%) пациентов; отсутствие ЛИ – 19 (79,2%); нелетальный ГТ – 12 (50%; ГТ без ЛИ).

Число пациентов без указанных исходов/осложнений (БО) составило 12 (50%) человек.

Наиболее обширные очаги поражения были зафиксированы у больных с ЛИ; в среднем на 28,8 см^3 менее – у пациентов с ГТ без ЛИ; наименьшие – у больных с ИИ БО, что подтверждает взаимосвязь объема очага поражения с исходом ИИ. Большая степень тяжести ИИ по шкале NIHSS наблюдалась у пациентов с осложнениями по сравнению со случаями ИИ БО в исходе, что также свидетельствует о корреляции между тяжестью ИИ и оценкой по шкале NIHSS. В 1/2 всех случаев как осложнение ИИ развилась ГТ очага поражения.

Лабораторные исследования помимо стандартных исследований крови и мочи включали в себя определение спектра и концентраций 18 соединений, участвующих в обмене пуринов и пиримидинов в сыворотке венозной крови до ТЛТ. Для определения спектра и концентраций соединений, участвующих в обмене пуринов и пиримидинов, венозную кровь стабилизировали в пробирках с активатором свертывания (SiO_2) и разделительными гранулами, путем центрифугирования на 3000 об/мин в течение 10 мин получали сыворотку, к которой добавляли 5мМ ацетата аммония, смесь переносили на фильтр Millipore. После фильтрования проводили исследование сыворотки методом тандемной хроматомасс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС/МС) на анализаторе «Agilent 6410» (6410 Triple Quadrupole LC/MS; США). Разделение веществ по 18 пуриновым и пиримидиновым основаниям производилось градиентным элюированием, использовалась обращеннофазная хроматографическая колонка ZORBAX Eclipse XDB-C18, 5 μm , 4,6×150 мм («Agilent», США).

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS18.0 и Microsoft Excel 2010. Параметрические и непараметрические методы представления и сравнения использовались в зависимости от нормальности распределе-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметр		Абс.	%
Общее число пациентов		24	100
Пол	Мужчины	18	75
	Женщины	6	25
Тяжесть ИИ	Средней степени (от 7 до 14 баллов по NIHSS)	8	33,3
	Тяжелой степени (более 14 баллов по NIHSS)	16	66,7
Локализация инсульта	Левое полушарие	17	70,8
	Правое полушарие	6	25
	Двусторонняя	1	4,2
Патогенетический вариант ИИ	Атеротромботический	11	54,8
	Кардиоэмболический	9	37,5
	Неясной этиологии	4	16,7

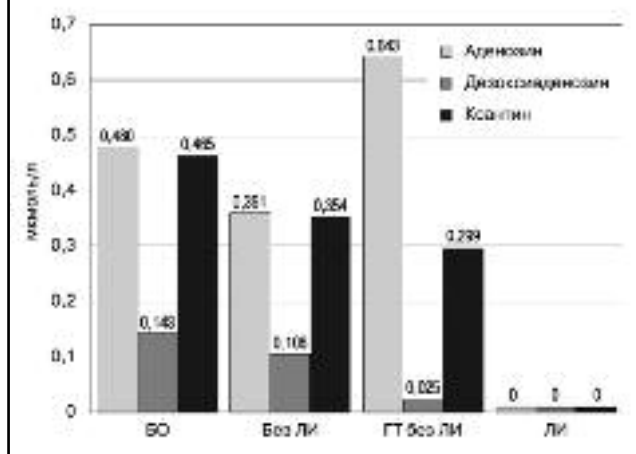
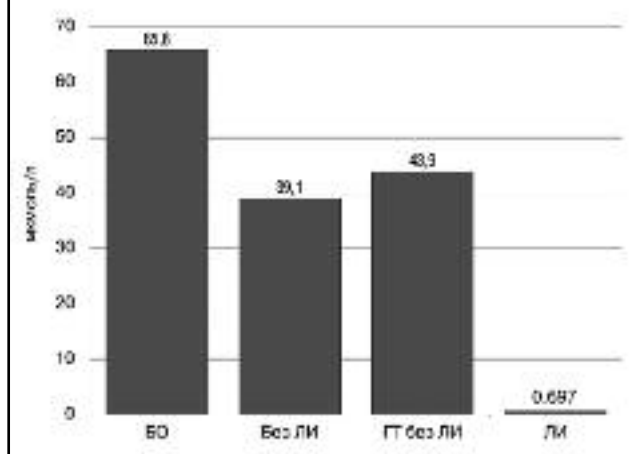
Таблица 2. Сопутствующие заболевания у больных, включенных в исследование

Заболевание	Абс.	%
Артериальная гипертензия	22	91,7
Ишемическая болезнь сердца	12	50
Мерцательная аритмия	10	41,7
Инфаркт миокарда в анамнезе	7	29,2
Сердечная недостаточность	2	8,3
Сахарный диабет	2	8,3
Инсульт	2	8,3
Транзиторная ишемическая атака	1	4,2

Таблица 3. Исходы/осложнения ИИ

Параметр	Число пациентов	
	абс.	%
Всего	24	100
Наличие ГТ	12	50
Характеристика ГТ:		
• Симптомная	2	8,3
• Асимптомная	10	41,7
• ГТ без ЛИ	8	33,3
• ГТ + ЛИ	4	16,7
• ЛИ	5	20,8

ния. Значение вероятности (p) менее 0,05 (двухсторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость. Анализ рисков проводился методом латинского квадрата с расчетом отношения шансов и дополнительных рисков. Характеристики качественных или пороговых критических значений количественных переменных (чувствительность, специфичность, точность, правдоподобие) оценивались с применением таблицы сопряженности. Точность количественных переменных оценивалась рабочей характеристической кривой (ROC-кривой), площадь под которой показывает точность теста при разных точках деления и не зависит от преваленса заболевания. Выбор точек деления подтверждался оценкой значимости расхождения концентрационных кривых Каплана–Мейера по преваленсу заболевания. Факторный анализ проводился методом главных компонент корреляционной матрицы с учетом веса компонента более 1 и векторного влияния переменной в факторном комплексе (f_i) [13].

Рис. 1. Концентрации аденозина, дезоксиаденозина, ксантина у больных с ИИ по исходам ТЛТ.**Рис. 2.** Концентрация оротовой кислоты у больных с ИИ по исходам/осложнениям ТЛТ.

Результаты

Особенностью спектра пуриновых и пиримидиновых оснований у больных с ИИ до проведения ТЛТ являлось отсутствие или наличие в следовых количествах ($\leq 0,0001$ мкмоль/л) аденина, гуанина, цитидина, тимина, тимидина, урацила, дигидроурацила и гидроксиметилурацила. Особенностью спектра пуриновых и пиримидиновых оснований группы ЛИ до ТЛТ стало отсутствие аденозина, дезоксиаденозина, ксантина (рис. 1).

Концентрация оротовой кислоты в группе БО была статистически значимо ниже в 94 раза, чем в группе с ЛИ ($p=0,043$); в 63 раза, чем в группе ГТ без ЛИ ($p=0,057$), и в 56 раз, чем в группе пациентов без ЛИ ($p=0,043$); рис. 2.

Многофакторный анализ показал наличие сильной взаимосвязи концентрации оротовой кислоты с нелетальной ГТ ($f_1=0,787$) и взаимосвязи средней силы с ЛИ ($f_2=0,468$).

С целью уточнения диапазона концентраций оротовой кислоты, наиболее значимых в прогнозе исходов ИИ, определены пороговые значения указанной переменной с использованием характеристических кривых, кривых Каплана–Мейера и расчетом характеристик критических пороговых значений. В прогнозе выживаемости наибольшее расхождение кривых приходилось на значение 2,29 мкмоль/л с чувствительностью 84,2% и специфичностью 80% (рис. 3, 4).

Относительный шанс выживаемости при концентрации оротовой кислоты более 2,29 мкмоль/л составил 2,20; относительный риск ЛИ при концентрации оротовой кислоты менее 2,29 мкмоль/л – 21,3.

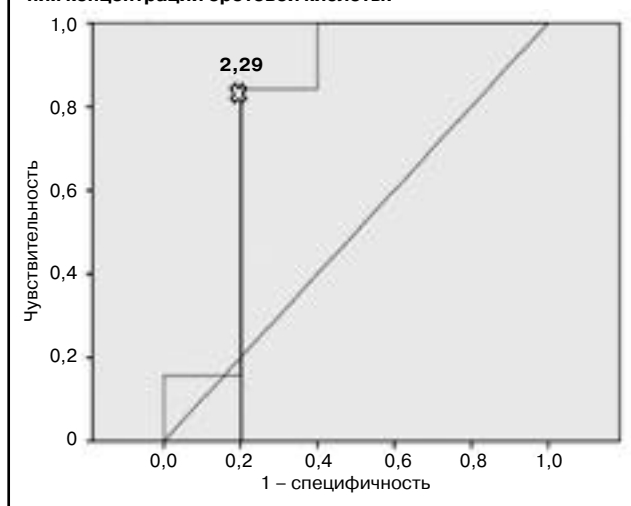
Пороговые значения концентрации оротовой кислоты в прогнозе ГТ без ЛИ по характеристической кривой составили 60,1 и 90,6 мкмоль/л, но наибольшее расхождение кривых пришлось на значение 90,6 мкмоль/л (рис. 5, 6).

Относительный риск ГТ без ЛИ при концентрации оротовой кислоты более 90,6 мкмоль/л составил 2,28; отношение рисков – 4,20. Прогностическая ценность отрицательного результата – 87,5%; чувствительность – 60,0%; специфичность – 73,7%.

Обсуждение

Выявленные особенности спектра соединений у больных с ЛИ в точке до проведения ТЛТ в виде отсутствия или наличия следовых количеств аденозина, дезоксиаденозина и ксантина свидетельствуют об исходном значительном отличии обмена азотистых оснований в указанной группе по сравнению с группами выживших пациентов.

Известно, что аденозин входит в состав аденозинтрифосфата (АТФ) и нуклеиновых кислот, играет важную роль в процессах передачи энергии (АТФ и аденозинди-

Рис. 3. Характеристическая (ROC) кривая концентрации оротовой кислоты до проведения ТЛТ у больных с ИИ в прогнозе выживаемости с указанием критического порогового значения концентрации оротовой кислоты.

фосфат) и сигналов (циклический аденозинмонофосфат). В ответ на повреждение клетки (в воспаленных или ишемизированных тканях) концентрация аденозина возрастает. Таким образом, в ответ на стресс аденозин проявляет цитопротекторное действие, защищая ткани от повреждения в случаях гипоксии, ишемии. В данной работе было показано, что состояние пациентов с ЛИ при поступлении в стационар было исходно тяжелее, чем состояние больных без ЛИ (большой возраст, тяжесть инсульта по шкале NIHSS, размеры объема очага поражения, показатели артериального давления, наличие сопутствующих заболеваний), и во многом определило метаболический профиль до наступления сосудистой катастрофы. Можно предположить, что отсутствие аденозина и дезоксиаденозина, являющегося продуктом его метаболизма, в спектре азотистых оснований у пациентов с ЛИ характеризует глубокие и длительные нарушения энергетического обмена.

У пациентов с ЛИ до ТЛТ в спектре азотистых оснований отсутствует ксантин. Ксантин является продуктом катаболизма пуринов, образуется как продукт распада гуанина под действием гуаниндезаминазы и при окислении гипоксантина под действием ксантиноксидазы. Некоторыми авторами было выявлено, что при тяжелой гипоксии угнетен катаболизм пуринов за счет снижения активности ксантиноксидазы [14]. Таким образом, с одной стороны, при недостаточной активности ксантиноксидазы может

Рис. 4. Кривые зависимости концентрации оротовой кислоты до проведения ТЛТ и кумулятивной доли пациентов, выживших и умерших, у больных с ИИ с указанием критического порогового значения концентрации оротовой кислоты.

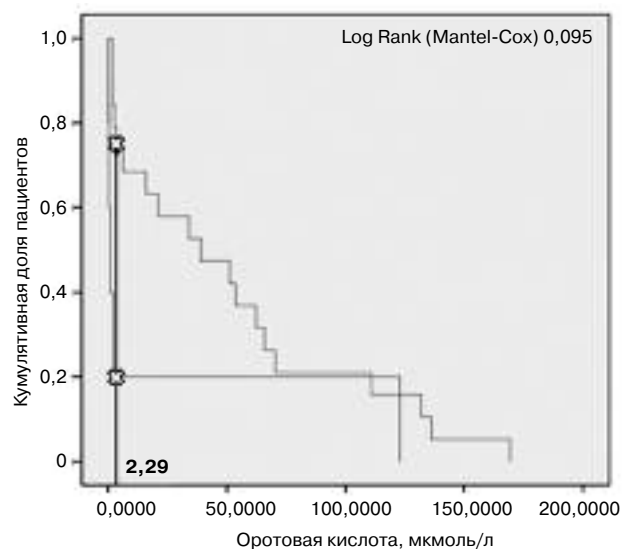
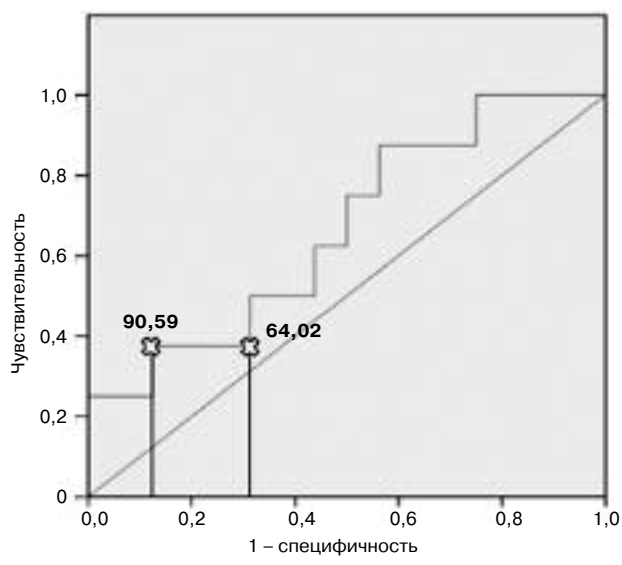


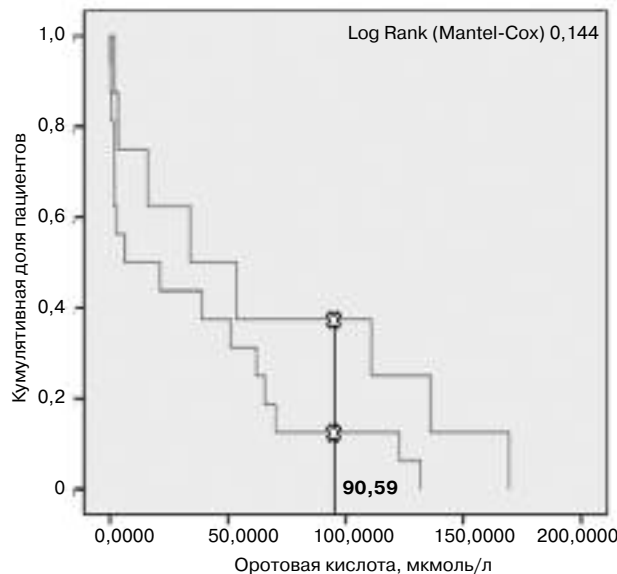
Рис. 5. Характеристическая (ROC) кривая концентрации оротовой кислоты до проведения ТЛТ у больных с ИИ в прогнозе ГТ без ЛИ с указанием критических пороговых значений концентрации оротовой кислоты.



не происходит окисление гипоксантина с накоплением ксантина, а также гуанина как исходного вещества. Однако следует учесть длительность гипоксического повреждения тканей у больных с ЛИ и повышенное содержание у них мочевой кислоты – конечного продукта распада пуринов. Усиление распада пуриновых оснований, сопряженное с активацией апоптоза и свободно-радикального окисления вследствие длительности гипоксического повреждения тканей у пациентов с ЛИ, отражает общую тяжесть состояния организма и в итоге объясняет отсутствие в сыворотке ксантина.

На основании полученных данных и проведенного статистического анализа установлено, что концентрация оротовой кислоты в острейшем периоде ИИ ассоциирована с исходами/осложнениями ТЛТ – нелетальной ГТ и ЛИ. Пороговое значение концентрации оротовой кислоты в прогнозе выживаемости составило 2,29 мкмоль/л. Концентрация оротовой кислоты выше 90,6 мкмоль/л ассоциирована с риском развития нелетальной ГТ.

Рис. 6. Кривые зависимости концентрации оротовой кислоты до проведения ТЛТ и кумулятивной доли пациентов с наличием и отсутствием ГТ без ЛИ у больных с ИИ с указанием критического порогового значения концентрации оротовой кислоты.



Оротовая кислота участвует в биосинтезе пиримидиновых нуклеотидов в качестве их предшественника. Отмечено, что данное соединение является стимулятором обменных процессов, синтеза нуклеиновых кислот, усиливает репаративные и регенеративные процессы, образование альбуминов в печени, особенно в условиях длительной гипоксии, а также участвует в синтезе метионина, обмене фолиевой и пантотеновой кислот.

Биосинтез оротовой кислоты осуществляется из аспарагиновой кислоты и является АТФ-зависимым. На одном из этапов синтеза происходит дегидрогенирование дигидрооротовой кислоты с использованием никотинамидаденин-динуклеотида (NAD) в качестве кофактора и образованием оротовой кислоты. В условиях гипоксического повреждения тканей ингибируется NAD/NADH-зависимый путь (NADH – восстановленный никотинамидаденин-динуклеотид) окисления, накапливается NADH и как следствие – увеличивается уровень восстановленных форм пиримидин-нуклеотидов, наступает «субстратный голод». Кроме того, активность дигидроротат-дегидрогеназы (фермента, катализирующего реакцию дегидрогенирования) также зависит от содержания кислорода. Таким образом, снижение концентрации оротовой кислоты у больных с ЛИ может отражать нарастание уровня гипоксии, интенсификацию свободно-радикального окисления и апоптоза. Повышение концентрации оротовой кислоты у выживших больных, вероятно, способствует меньшей выраженности гипоксического повреждения тканей, активации обменных и регенерационных процессов.

Заключение

Таким образом, особенностью спектра пуриновых и пиримидиновых оснований у пациентов с ЛИ в острейшем периоде ИИ до проведения ТЛТ является отсутствие таких соединений, как аденозин, дезоксигуанозин, ксантин. Концентрация оротовой кислоты в острейшем периоде ИИ ассоциирована с исходами ТЛТ – нелетальной ГТ и ЛИ. Концентрация оротовой кислоты менее 2,29 мкмоль/л была ассоциирована с риском развития ЛИ, а выше 90,6 мкмоль/л – с наличием нелетальной ГТ, т.е. высокой вероятностью выживания.

Конфликт интересов и источники финансирования написания данной статьи отсутствуют.

Литература/References

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор.Ру. 2013; 5 (83): 7–12. / Gusev E.I., Martynov M.Yu., Kamchatnov P.R. Ishemicheskii insult. Sovremennoe sostoianie problemy. Doktor.Ru. 2013; 5 (83): 7–12. [in Russian]
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2010). Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2013; 113 (5): 4–10. / Stakhovskaia L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiologiya insulta v Rossii po rezul'tatam territorial'no-populatsionnogo registra (2009–2010). Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2013; 113 (5): 4–10. [in Russian]
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2013; 127 (1): e6–e245.
4. Шамалов Н.А., Кустова М.А., Толмачев А.П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности. Эффективная фармакотерапия. 2015; 39: 4–10. / Shamalov N.A., Kustova M.A., Tolmachev A.P. Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insulte: prediktory bezopasnosti i effektivnosti. Effektivnaia farmakoterapiia. 2015; 39: 4–10. [in Russian]
5. Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC et al. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator. A science advisory from the American Heart Association. American Stroke Association. Stroke 2009; 40: 2945–8.
6. Aragiannis A, Mikhailidis D, Tziomalos K et al. Serum Uric Acid as an Independent Predictor of Early Death After Acute Stroke. Circ J 2007; 71: 1120–7.
7. Bos MJ. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. Stroke 2006; 6: 1503–7.
8. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. Free Radic Biol Med 2005; 39 (7): 841–52.
9. Hsiao G, Lin KH, Chang Y et al. Protective mechanisms of inosine in platelet activation and cerebral ischemic damage. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25 (9): 1998–2004.
10. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Методические рекомендации. НИИ инсульта РГМУ. Авт.-сост. Н.А.Шамалов. Под ред. В.И.Скворцовой. М., 2007. / Sistemnaia tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insulte. Metodicheskie rekomendatsii. NII insulta RGMU. Avt.-sost. N.A.Shamalov. Pod red. V.I.Skvortsovoi. M., 2007. [in Russian]
11. Hacke W et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med 2008; 13: 1317–29.
12. Brott T et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989; 20: 864–70.
13. СПСС (SPSS): искусство обработки информации. Под ред. А.Бююль, П.Цефел. М.-СПб.-Киев: DiaSoft, 2005. / SPSS (SPSS): iskusstvo obrabotki informatsii. Pod red. A.Biuiul', P.Tsefel'. M.-SPb.-Kiev: DiaSoft, 2005. [in Russian]
14. Орешникова С.Ф., Орешников Е.В. Особенности мочекишечного обмена при развитии острой мозговой ишемии. Казанский мед. журн. 2008; 89 (1): 15–21. / Oreshnikova S.F., Oreshnikov E.V. Osobennosti mocheekislogo obmena pri razvitiio stroi mozgovoio ishemii. Kazanskii med. zhurn. 2008; 89 (1): 15–21. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лянг Ольга Викторовна – канд. биол. наук, науч. сотр. отд. экспериментально-теоретических исследований НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

E-mail: o.lyang@fedlab.ru

Федоров Владимир Николаевич – канд. мед. наук, науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Кочетов Анатолий Глебович – д-р мед. наук, зав. отд. экспериментально-теоретических исследований НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, зав. отд. диагностики и лечения инсульта НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Стаховская Людмила Витальевна – д-р мед. наук, проф., дир. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова