

УДК 616.831-005.1-053.7-575.191

*О. А. Мьяловицька, Я. Я. Небор*  
**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА РОЛЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ  
 У ПАТОГЕНЕЗІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ  
 (огляд літератури)**

*О. А. Мьяловицкая, Я. Я. Небор*  
**Молекулярно-генетические аспекты и роль гомоцистеина  
 в патогенезе ишемического инсульта у лиц молодого возраста  
 (обзор литературы)**

*О. А. Mialovytska, Ya. Ya. Nebor*  
**Molecular genetic aspects and the role of homocysteine  
 in the pathogenesis of ischemic stroke in young people  
 (review of literature)**

Протягом останніх трьох десятиліть опубліковано велику кількість досліджень щодо частоти інсульту у осіб молодого віку. Результати цих досліджень були досить різноманітними з погляду методології та етнічності. Як показав аналіз літературних джерел, етіологія ішемічного інсульту у людей молодого віку різноманітна і залежить від віку пацієнтів та географічного регіону. У статті розглянуто особливості етіопатогенезу і діагностики ішемічного інсульту у осіб молодого віку. Проблема цереброваскулярних захворювань залишається однією з найактуальніших в сучасній клінічній медицині. Мозковий інсульт належить до найважчих форм цереброваскулярних захворювань і є основним чинником, що спричиняє смертність та інвалідизацію населення.

Проведений аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури свідчить про те, що гіпергомоцистеїнемія є важливим фактором, що впливає на виникнення і перебіг ішемічного інсульту у осіб молодого віку. Ішемічний інсульт в молодому віці є гетерогенним захворюванням, проте серед численних факторів ризику важливу роль відіграє поліморфізм генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR), які мають провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну. Наведені дані вказують на доцільність включення генетичного обстеження у стандартний діагностичний алгоритм ведення ішемічного інсульту у осіб молодого віку, що дозволить оптимізувати методи діагностики і розробити засоби профілактики повторних випадків захворювання.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, молодий вік, гіпергомоцистеїнемія, генетичний поліморфізм, метилентетрагідрофолатредуктаза, метіонін синтаза

В течение последних трех десятилетий опубликовано большое количество исследований по частоте инсульта у лиц молодого возраста. Результаты этих исследований были довольно разнообразными с точки зрения методологии и этничности. Как показал анализ литературных источников, этиология ишемического инсульта у людей молодого возраста разнообразна и зависит от возраста пациентов и географического региона. В статье рассматриваются особенности этиопатогенеза и диагностики ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Проблема цереброваскулярных заболеваний остается одной из самых актуальных в современной клинической медицине. Мозговой инсульт принадлежит к самым тяжелым формам цереброваскулярных заболеваний и является основным фактором, вызывающим смертность и инвалидизацию населения.

Проведенный анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что гипергомоцистеинемия является важным фактором, влияющим на возникновение и течение ишемического инсульта у лиц молодого возраста. Ишемический инсульт в молодом возрасте является гетерогенным заболеванием, однако среди многочисленных факторов риска важную роль играет полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу (C677T и A1298C гена MTHFR) и метионин синтазу (A2756G гена MTR), которые имеют ведущее значение в метаболизме гомоцистеина. Приведенные данные указывают на целесообразность включения генетического обследования в стандартный диагностический алгоритм ведения ишемического инсульта у лиц молодого возраста, что позволит оптимизировать методы диагностики и разработать средства профилактики повторных случаев заболевания.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, молодой возраст, гипергомоцистеинемия, генетический полиморфизм, метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин синтаза

Over the past three decades, a large number of studies have been published on the incidence of stroke in young people. The results of these studies vary a lot in terms of methodology and ethnicity. As shown by the analysis of literary sources, the etiology of ischemic stroke in young people varies depending on the age of patients and the geographical region. The article deals with the features of etiopathogenesis and diagnosis of etiopathogenesis and diagnosis of ischemic stroke in young people. The problem of cerebrovascular diseases remains one of the most urgent in modern clinical medicine. Brain stroke is one of the most severe forms of cerebrovascular diseases and is the main factor causing mortality and disability of the population.

The analysis of domestic and foreign literature shows that hyperhomocysteinemia is an important factor affecting the onset and progression of ischemic stroke in young people. The ischemic stroke at young age is a heterogeneous disease, but polymorphism of the genes which code methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C gene of MTHFR) and methionine synthase (A2756G gene of MTR) playing a major role in metabolism of homocysteine, is one of the multiple risk factors. The given data indicate the necessity of incorporating a genetic survey into a standard diagnostic algorithm for ischemic stroke treatment in young people, which will optimize diagnostic methods and develop preventive measures for recurrent cases of the disease.

**Keywords:** ischemic stroke, young age, hyperhomocysteinemia, genetic polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase

### Епідеміологія ішемічного інсульту у осіб молодого віку

Щорічно в світі реєструється близько 6 млн нових випадків інсульту. Зокрема, в Європейському союзі щороку реєструється 1,75 млн інсультів, у США — 700 тис. [1].

© Мьяловицька О. А., Небор Я. Я., 2018

Згідно з останніми літературними даними, інсульт залишається провідною причиною смертності та інвалідності у світі [13] та складає 10 % від усіх смертей [3], а згідно з нещодавніми статистичними даними, 87 % всіх інсультів складає саме ішемічний інсульт [2, 4].

Поширеність інсульту в молодому віці, отримана в різних дослідженнях [5], варіює від 3 до 23 на 100 тис.

населення і збільшується дотепер [6]. За останні 5 років третину від загальної кількості хворих на порушення мозкового кровообігу становили особи віком до 50 років. Середня щорічна захворюваність на інсульт у осіб 15—49 років становить 11,4 на 100 тис. населення, а у віці 15—44 роки — 6,9 на 100 тис. населення. Приблизно 33 % від усіх пацієнтів із мозковим інсультом — це люди молодого віку [7]. Відповідно до класифікації ВООЗ (1963 р.), молодий вік — 18—44 роки [8]. У людей молодого віку судинні захворювання є найпоширенішою причиною смертності, а підвищують її ризик відомі чинники, як-от важкий перебіг інсульту, віковий фактор, наявність хронічної ішемічної хвороби серця, зокрема інфаркт міокарда в анамнезі, вживання алкоголю, цукровий діабет I типу, повторний інсульт, лейкоареоз за даними МРТ головного мозку та поєднання декількох чинників одночасно [9].

Відповідно до класифікації TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [14], розрізняють 5 підтипів ішемічного інсульту: атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний, гемодинамічний та інсульт за типом гемореологічної мікрооклюзії. Атеротромботичний та кардіоемболічний етіологічні підтипи ішемічного інсульту у пацієнтів молодого віку спостерігаються з частотою 24 % і 17 % відповідно [15]. У проведених дослідженнях відзначений широкий діапазон чинників, які спричиняють інсульт в молодому віці, що відрізняються в різних країнах і в різних медичних центрах. Більшість робіт вказують, що криптогенний інсульт спостерігається у 24—36 % випадків [16]. Миготлива аритмія спостерігалась у 2—20 % пацієнтів молодого віку з кардіоемболічним варіантом ішемічного інсульту [17]. Іншими причинами були захворювання мітрального клапана, зумовлені перенесеним ревматизмом та наявністю відкритого овального вікна [18]. Хвороба Мюммія уражає в основному азіатське населення (що становить 6—15 % випадків неатеросклеротичної васкулопатії), але описана також у всьому світі. Зв'язок мігрень з ішемічним інсультом відомий протягом багатьох років. Мігрень з аурую асоціюється із підвищеним ризиком розвитку інсульту у 6—8 разів у пацієнтів віком до 45 років [19, 40]. Ризик особливо виражений серед молодих жінок з мігренью з аурую та збільшується серед тих пацієнтів, які палять та приймають оральні контрацептиви [20]. Спадкові порушення згортання крові не відіграють великої ролі в етіології ішемічних інсультів серед осіб молодого віку, за винятком антифосфоліпідного синдрому. Отже, проблема ішемічного інсульту у осіб молодого віку зумовлена недостатньою вивченістю цього питання, складністю медичних та діагностичних аспектів, відмінністю причин інсультів від таких в старших вікових групах, соціально-економічними факторами, пов'язаними з працездатним віком хворих [21].

### Роль гомоцистеїну в патогенезі ішемічного інсульту

Протягом десятиліть з моменту відкриття гомоцистеїну проведено безліч клінічних та епідеміологічних досліджень, спрямованих на визначення ролі порушення його обміну в розвитку кардіо- та цереброваскулярної патології [10]. McCully висунув теорію про наявність патогенетичного зв'язку між гомоцистеїнемією й атеросклерозом [22]. Гомоцистеїн є потужним чинником ураження гладком'язових клітин судин і специфічно бере участь у розвитку атеросклерозу завдяки посиленій їх проліферації [24].

Відповідно до сучасних уявлень, крім фізіологічної функції, гомоцистеїн має також багатокомпонентну пато-

генетичну дію. Зокрема, він пошкоджує тканинні структури артерій, ініціюючи вивільнення цитокінів та інших медіаторів запалення. Його накопичення призводить також до пошкодження артеріальних стінок, утворення локальних дефектів в ендотелії, що, насамперед, веде до осідання на судинну стінку холестерину і кальцію [25]. Отже, при гіпергомоцистеїнемії відбувається пошкодження ендотелію судинної стінки і запуск процесів раннього атерогенезу, а також підвищення схильності до розвитку венозних і артеріальних тромбозів [23]. На сьогодні доведено, що підвищення рівня гомоцистеїну в крові у 2,2 раза збільшує ризик цереброваскулярної патології у чоловіків та жінок молодого віку [27]. Також було доведено, що збільшення рівня гомоцистеїну на кожні 5 мкмоль/л супроводжується підвищенням ризику інсульту на 24 % [28].

Враховуючи все вище сказане, не виникає сумнівів, що гіпергомоцистеїнемія є чинником ризику судинних захворювань, вищенаведені факти і зумовили необхідність вивчення ролі порушення обміну гомоцистеїну як вагової ланки патогенезу ішемічного інсульту у осіб молодого віку.

### Молекулярно-генетичні аспекти ішемічного інсульту у осіб молодого віку

В останні десятиріччя у зв'язку з інтенсивним розвитком молекулярної генетики були відкриті спадково детерміновані причини гіпергомоцистеїнемії — мутації в генах, що кодують ферменти метаболізму цієї амінокислоти [12]. На сьогодні вже достатньо добре вивченими є нуклеотидні заміни в гені метилентетрагідрофолатредуктази, що супроводжуються зниженням активності ферменту і зміною його термостабільності [11].

Генетична схильність до ішемії головного мозку реалізується як наслідок прояву поліморфізму генів, що кодують метилентетрагідрофолатредуктазу (C677T та A1298C гену MTHFR) та метіонін синтазу (A2756G гену MTR) [39], які мають провідне значення у метаболізмі гомоцистеїну [30].

Враховуючи вагомий етіопатогенетичний вплив підвищеного рівня гомоцистеїну на ризик розвитку ішемічного інсульту, були навіть певні спроби виявити прогностичні чинники розвитку цього стану. Отже, найбільш вагомим незалежним предиктором гіпергомоцистеїнемії у пацієнтів з ішемічним інсультом є вік, мутації C677T гену MTHFR та стать, тоді як поліморфізм гену MTR, наявність артеріальної гіпертензії та діабету не є прогностичними чинниками ризику розвитку гіпергомоцистеїнемії [31, 32].

Генетичний вплив на ризик розвитку інсульту залежить від віку — при цьому він значніший при розвитку хвороби в молодому віці [33]. Більшість досліджень зосереджувались на C677T поліморфізмі гену MTHFR та ризику розвитку ішемічного інсульту [34]. Було чітко встановлено синергічний ефект між підвищеним рівнем гомоцистеїну та поліморфізмом гену MTHFR, а також підтверджено, що MTHFR C677T можна вважати генетичним чинником ризику розвитку ішемічного інсульту [35].

Деякі дослідження показали взаємозв'язок між поліморфізмом C677T гену MTHFR і ризиком ішемічного інсульту у осіб молодого віку [36]. Isordia-Salas et al. у своїх працях доводять, що T-алель поліморфізму C677T гена MTHFR є незалежним фактором ризику для ішемічного інсульту осіб молодого віку [37]. Дослідження випадків мозкових інсультів та їх зв'язок з C677T та A1298C поліморфізмами гена MTHFR дало можливість дійти

висновку, що ці зміни генома є самостійними факторами ризику для ішемічного інсульту, незалежно від інших атеротромботичних факторів [38]. Узагальнювальний висновок, зроблений колективом Kumar et al. після проведеного метааналізу, також підтверджує асоціацію C667T-поліморфного гена MTHFR із ризиком розвитку ендотеліальної дисфункції, а відтак — з розвитком ішемічного атеротромботичного інсульту у осіб молодого віку [39].

Усе вище наведене обґрунтовує доцільність подальшого вивчення поліморфізму генів у хворих на ішемічний інсульт, асоційованих з виникненням ішемічного інсульту, що зумовлює можливість планувати комплекс діагностичних заходів у кожному конкретному випадку, що може істотно поліпшити якість лікування цієї важкої патології та зменшити летальність серед пацієнтів молодого віку. Виявлення біохімічних та генетичних маркерів ішемічного інсульту дозволить суттєво підвищити можливість проведення адекватного патогенетичного лікування і профілактики цього захворювання, і передусім, у осіб молодого працездатного віку, що має велике медичне та соціальне значення.

### Список літератури

1. Реверук Е. А., Карпов С. М. Распространенность ОНМК среди лиц молодого возраста // Успехи современного естествознания. 2012. № 5. С. 61—62.
2. Пизов Н. А., Пизова Н. В. Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области) // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 2 (99). С. 28—32.
3. Мищенко Т. С., Овсянникова Н. В., Лебединец В. В. Факторы риска и клинические особенности у больных с различными подтипами ишемического инсульта // Международный медицинский журнал. 2011. № 3. С. 27—32.
4. Ларина Н. В., Самохвалова В. В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты (обзор литературы) // Проблемы старения и долголетия. 2012. Т. 21. № 1. С. 73—96.
5. Мищенко Т. С., Бокатуева В. В., Лебединец В. В. Особливості структурно-функціональних змін головного мозку у хворих з фатальними кардіоемболічними інсультами // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 1 (74). С. 12—15.
6. Парфенов В. А., Хасанова Д. Р. Ишемический инсульт. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 214 с.
7. Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. 2011. Т. 5 (85). С. 38—41.
8. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 т. Т. 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 31. URL: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970416877.html>.
9. Литвиненко Н. В., Мелашенко Г. В., Гапонюк А. П. Диференційні підходи до діагностики різних патогенетичних варіантів ішемічних інсультів у гострий період // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2013. № 3 (43). С. 172—176.
10. Зозуля І. С., Шевчук В. І., Безсмертна Г. В. Гіпергомоцистеїнемія та інші метаболічні предиктори розвитку та перебігу ішемічного інсульту: монографія. К.: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2011. С. 34—36.
11. Аналіз впливу поліморфізму C677T гена N5, N10-метилентетрагідрофолатредуктази на розвиток ішемічного інсульту у людей з різними факторами його ризику / Гарбузова В. Ю., Полоніков О. В., Строй Д. О. [та ін.] // Фізіологічний журнал. 2014. Т. 60, № 2. С. 18—24.
12. Изучение ассоциаций полиморфных вариантов генов липидного и углеводного обменов, сосудистого воспаления и нейротрансмиссивных систем с развитием первого ишемического инсульта / Шишкова В. Н., Ременник А. Ю., Валяева В. Н. [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017. Т. 16, № 5. С. 27—33. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-5-27-33>.
13. Forecasting the future of stroke in the united states: A policy statement from the American Heart Association and American Stroke Association / Ovbiagele B., Goldstein L. B., Higashida R. T. [et al.] // Stroke. 2013; 44: 2361—2375.
14. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / Adams H. P., Bendixen B. H., Kappelle L. J. [et al.] // Ibid. 1993. Vol. 24. P. 35—41.
15. The role of classic risk factors and prothrombotic factor gene mutations in ischemic stroke risk development in young and middle-aged individuals / Supanc V., Sonicki Z., Vukasovic I. [et al.] // Stroke Cerebrovasc. Dis. 2014. 23(3). P. 171—176.
16. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke / Dubuc V., Moore D. F., Gioia L. C. [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013; 22: 1288—92.
17. Boehme Amelia K., Esenwa Charles, Elkind Mitchell S. V. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention // Circ Res. 2017 February 03; 120(3): 472—495. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
18. Dževdet Smajlović. Strokes in young adults: epidemiology and prevention // Vasc Health Risk Manag. 2015 Feb 24; 11: 157—164. DOI: 10.2147/VHRM.S53203.
19. Sacco S. and Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease // Curr Cardiol Rep 2014; 16: 524. DOI: 10.1007/s11886-014-0524-1.
20. Harriott A. M. and Barrett K. M. Dissecting the association between migraine and stroke // Curr Neurol Neurosci Rep. 2015; 15: 5. DOI: 10.1007/s11910-015-0530-8.
21. Putaala J., Haapaniemi E., Kaste M., Tatlisumak T. How does number of risk factors affect prognosis in young patients with ischemic stroke? // Stroke. 2012; 43: 356—361. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.635276.
22. Pugliese G., Iacobini C., Fantauzzi C. B., Menini S. The dark and bright side of atherosclerotic calcification // Atherosclerosis. 2015; 238: 220—30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.011.
23. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance / Lehotský J., Tothová B., Kovalská M. [et al.] // Front Neurosci. 2016 Nov 23; 10: 538. DOI: 10.3389/fnins.2016.00538.
24. Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease // Nutr J. 2015 Jan 10; 14: 6. URL: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>.
25. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study / Han L., Wu Q., Wang C. [et al.] // Stroke. 2015. 46, 1777—1786. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009111.
26. Jeon, S. B., Kang D. W., Kim J. S., Kwon S. U. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients // Neurology. 2014. 83(8): 695—701. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000720.
27. Effect of genetic variants associated with plasma homocysteine levels on stroke risk / Cotlarciuc I., Malik R., Holliday E. G. [et al.] // Stroke. 2014. 45(7): 1920—1924. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005208.
28. Homocysteine, heat shock proteins, genistein and vitamins in ischemic stroke — pathogenic and therapeutic implications / Banecka-Majkutewicz Z., Sawula W., Kadzinski L. [et al.] // Acta Biochim Pol. 2012; 59(4): 495.
29. Homocysteine Metabolism Gene Polymorphisms (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G and MTRR A66G) Jointly Elevate the Risk of Folate Deficiency / Wen-Xing Li, Shao-Xing Dai, Jun-Juan Zheng [et al.] // Nutrients. 2015, 7, 6670—6687. DOI: 10.3390/nu7085303.
30. Kwon H. M., Lee Y. S., Bae H. J., Kang D. W. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke // Stroke. 2014; 45: 871—873. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004099.
31. Methylene tetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic stroke in Tunisian patients / Fekih-Mrissa N., Mrad M., Klai S. [et al.] // Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 May; 22(4): 465—469. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.011.

32. Santilli F.; Davi G.; Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective // *Vascul Pharmacol*. 2016 Mar; 78: 1—9. DOI: 10.1016/j.vph.2015.06.009.
33. Sharma P., Yadav S., Meschia J. F. Genetics of ischaemic stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 1302—1308. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304834.
34. Association of C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR gene) with ischemic stroke: a meta-analysis / Kumar A., Kumar P., Prasad M. [et al.] // *Neurol. Res*. 2015. Vol. 37 (7). P. 568—577. DOI: 10.1179/1743132815Y0000000008.
35. MTHFR C677T genotype and cardiovascular risk in a general population without mandatory folic acid fortification / Husemoen L. L., Skaaby T., Jorgensen T. [et al.] // *Eur J Nutr*. 2014; 53: 1549—59. DOI: 10.1007/s00394-014-0659-2.
36. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population / Yakub M., Moti N., Parveen S. [et al.] // *PLoS One*. 2012; 7: e33222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033222>.
37. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with idiopathic ischemic stroke in the young Mexican-Mestizo population / Isordia-Salas I., Barinagarrementeria-Aldatz F., Leñanos-Miranda A. [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(5): 454—459. DOI: 10.1159/000289349.
38. Li P., Qin C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and susceptibility to ischemic stroke: a meta-analysis // *Gene*. 2014; 535: 359—64. DOI: 10.1016/j.gene.2013.09.066.
39. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G gene polymorphisms and associated risk of cardiovascular diseases: A study from Jammu region / Raina J. K., Sharma M., Panjalya R. K. [et al.] // *Indian Heart J*. 2016 May-Jun; 68(3): 421—430. DOI: 10.1016/j.ihj.2016.02.009.
40. Sacco S. and Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease // *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 524. DOI: 10.1007/s11886-014-0524-1.

Надійшла до редакції 03.09.2018 р.

**МЯЛОВИЦЬКА Олена Анатоліївна**, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Національного медичного університету (НМУ) імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: salyuk@i.ua

**НЕБОР Ярослав Ярославович**, аспірант кафедри неврології НМУ імені О. О. Богомольця, лікар-невролог Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна; e-mail: horyhliady@ukr.net

**MIALOVYTSKA Olena**, Doctor of Medical Science, Professor at the Department of Neurology of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: salyuk@i.ua

**NEBOR Yaroslav**, Postgraduate Student of neurology Department of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Physician-neurologist of the Kyiv city clinical hospital of emergency medical care, Kyiv, Ukraine; e-mail: horyhliady@ukr.net