

Ованесян И.Г.¹, Ованесян Р.А.²

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА,
ПОКАЗАТЕЛЕЙ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ ИЛ-1 β И
ИЛ-4 В У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ИСХОДОМ ИШЕМИЧЕСКОГО
ИНСУЛЬТА**

¹Медицинский центр «Сурб Григор Лусаворич», Министерство здравоохранения, 0056,
Ереван, Республика Армения

²Ереванский государственный университет, Министерство образования и науки, 0025,
Ереван, Республика Армения

Hovhannesyan I.G.¹, Hovhannesyan R.A.²

¹Medical Center 'St. Gregory the Illuminator', Ministry of Health, 0056, Yerevan, Republic
of Armenia

²Yerevan State University, Ministry of Education and Science, 0025, Yerevan, Republic of
Armenia

Для корреспонденции: Ованесян Рубен Андреевич, доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой биомедицины Института фармации Ереванского
государственного университета, E-mail: hovrouben@gmail.com

For correspondence: Rouben A. Hovhannesyan, MD, PhD, Head of the Department of
Biomedicine, Institute of Pharmacy of Yerevan State University, E-mail:
hovrouben@gmail.com

Резюме

Ованесян И.Г., Ованесян Р.А.

**Сравнительная оценка неврологического статуса, показателей агрегации
тромбоцитов и интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 у больных с различным исходом
ишемического инсульта**

Цель исследования. Сравнительная оценка показателей неврологического статуса,
агрегации тромбоцитов (АТ) и интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 у выживших и
экзитировавших больных ишемическим инсультом (ИИ). **Материал и методы.** В

проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных ИИ. Соответственно исходу заболевания выделено 2 группы больных: 1-ая – выжившие; 2 – с летальным исходом. Исследования проводили в острейшем (1-е сутки госпитализации) и остром (7-е сутки госпитализации) периодах ИИ. Оценку неврологического статуса (НС) больных проводили согласно балльной шкале NIHSS. Уровень интерлейкинов в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Исследование АТ производили нефелометрическим методом. **Результаты.** Показатели НС, АТ и ИЛ-1 β у экзитировавших больных в острейшем периоде ИИ значительно выше чем у выживших. Показатели ИЛ-4 у выживших больных в остром периоде значительно выше чем у экзитировавших. В остром периоде ИИ у выживших больных происходит снижение уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-1 β и, наоборот, повышение уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 по сравнению с острейшим периодом, в то время как у экзитировавших больных происходит дальнейшее повышение уровня ИЛ-1 β и снижение уровня ИЛ-4. **Заключение.** У выживших больных ИИ в остром периоде положительная динамика показателей АТ, ИЛ-1 β и ИЛ-4 сопровождается улучшением неврологического статуса, в то время как у экзитировавших больных отрицательная динамика этих показателей сопровождается ухудшением неврологического статуса.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов; интерлейкины; ишемический инсульт; неврологический статус.

Summary

Hovhannesyan I.G., Hovhannesyan R.A.

Comparative assessment of neurological status, indicators of platelet aggregation and interleukins IL-1 β and IL-4 among patients with different outcomes of ischemic stroke

Objectives. Comparative assessment of neurological status, indicators of platelet aggregation (PA) and the level of interleukins IL-1 β and IL-4 among patients surviving and not surviving ischemic stroke (IS). **Materials and methods.** A prospective clinical cohort study involved 108 IS patients, classified into group 1 – surviving and group 2 – lethal outcomes. The studies were conducted in the extremely acute (1st day of hospitalization) and acute periods (7th day

of hospitalization). Evaluation of the neurologic status (NS) of patients was carried out according to the NIHSS scale. The level of interleukins in blood serum was defined by enzyme immunoassay method. The PA research was carried out by nephelometric method.

Results. NS, PA and IL-1 β indicators measured at the extremely acute phase among lethal outcomes of IS were significantly higher than those among the survivors. The IL-4 indicators among the surviving patients in acute phase were quite higher than those among the not surviving patients. A reduction of proinflammatory interleukins IL-1 β in the acute phase of the IS, and increase in anti-inflammatory interleukins IL-4 in the extremely acute phase occur in surviving patients; whereas the lethal outcomes showed continuous increase of IL-1 β and reduction of IL-4. **Conclusion.** The positive dynamics in PA, IL-1 β and IL-4 among surviving IS patients in acute phases is accompanied by improvement of the NS, meanwhile the negative dynamics of the mentioned indicators among the non-surviving patients is accompanied by aggravation of the NS.

Key words: interleukins; ischemic stroke; neurological status; platelet aggregation.

Введение. Проблема профилактики, лечения и реабилитации острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) является актуальной проблемой современной клинической неврологии. В Армении в 2015 г. инцидент ишемического инсульта (ИИ) составил 35,7, превалентс – 113,9, а смертность – 37,9 (на 100000 населения соответственно) [1]. В патогенезе ИИ значительную роль играют расстройства агрегатных свойств тромбоцитов [2-4]. Установлено также, что провоспалительные цитокины вызывают и поддерживают в очаге ишемии воспалительную реакцию, что приводит к неблагоприятному исходу заболевания [5-7].

В наших предыдущих работах было показано: в острейшем периоде ИИ расстройства агрегации тромбоцитов (АТ) сопровождаются повышением уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-1b; в остром периоде ИИ снижение АТ

сопровождается снижением уровня ИЛ-1b и повышением уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 [8, 9]. В связи с этим, определенный интерес представлял вопрос о том, насколько выявленная взаимосвязь между показателями АТ и интерлейкинов ИЛ-1b и ИЛ-4 коррелирует с тяжестью клинического состояния больных.

Цель исследования. Сравнительная оценка показателей неврологического статуса, АТ и интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 у выживших и экзитировавших больных ИИ.

Материал и методы. В настоящее проспективное клиническое когортное исследование включены 108 больных ИИ, находившихся на лечении в отделении сосудистой неврологии МЦ «Сурб Григор Лусаворич» в период с 2010 по 2013 гг.

Критерии включения: ИИ полушарной локализации; госпитализация больных в первые 24 часа развития инсульта; больные, выжившие к исходу 7-х суток госпитализации. Критерии исключения: госпитализация больных в сроки более 24-х часов; больные, экзитировавшие к исходу 7-х суток госпитализации; инфаркт миокарда; тяжелая форма сахарного диабета; печеночная недостаточность; почечная недостаточность; злокачественные опухоли; психические болезни; беременность.

В исследуемой когорте было 59 (54,6%) мужчин и 49 (45,4%) женщин. Возраст больных колебался от 30 до 90 лет, составляя в среднем $67,56 \pm 11,34$ лет. 93 (86,1%) больных выписались из клиники с улучшением состояния, а у 15-и (13,9%) отмечался летальный исход. Соответственно исходу заболевания было выделено 2 группы больных: 1-ая – выжившие; 2 – с летальным исходом.

Оценку неврологического статуса (НС) больных проводили согласно балльной шкале NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), с градацией соответственно выраженности неврологического дефицита: 1-ая степень (0 баллов) – состояние удовлетворительное; 2-ая степень (3–8 баллов) – неврологические нарушения легкой степени; 3-ья степень (9–12 баллов) – неврологические нарушения средней степени; 4-

ая степень (13–15 баллов) – тяжелые неврологические нарушения; 5-ая степень (16–34 балла) – неврологические нарушения крайней степени тяжести; 6-ая степень (34 балла) – кома. Уровень интерлейкинов ИЛ-1 β и ИЛ-4 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (Россия) и выражали в пг/мл. Исследование АТ, индуцированной АДФ, производили нефелометрическим методом при помощи анализатора агрегации «Биола» (Россия) и выражали в процентах. Исследования проводили на двух этапах: острейший период (1-е сутки госпитализации) и острый период (7-е сутки госпитализации). Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи программы SPSS-21,0. Проверку нормальности распределения переменных проводили согласно одновыборочному критерию χ^2 и критерию Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде частот (%), медиан (Me), 25% и 75% квартилей (Q₁ и Q₃) и 95% доверительных интервалов (ДИ).

Результаты. В табл. 1, 2, 3 и 4 представлена описательная статистика показателей НС, АТ, ИЛ-1 β и ИЛ-4 у больных 1-ой и 2-ой группы, а в табл. 5, 6, 7 и 8 – сравнение этих показателей согласно критерию χ^2 Пирсона и критерию Манна – Уитни.

Таблица 1

**Показатели неврологического статуса у больных 1-ой группы
в острейшем и остром периодах ишемического инсульта**

Градация неврологического дефицита	Острейший период		Острый период	
	абс. числа	%	абс. числа	%
1-ая степень	0	0	6	6,5
2-ая степень	10	10,8	82	88,2
3-ья степень	70	75,3	5	5,4
4-ая степень	13	14,0	0	0
Итого	93	100,0	93	100,0

Таблица 2

**Показатели агрегации тромбоцитов и интерлейкинов у больных 1-ой группы
в острейшем и остром периодах ишемического инсульта**

Показатели	n	Me	Q ₁	Q ₃	95% ДИ	
					нижняя граница	верхняя граница
АТ ¹	93	27,30	26,30	28,25	21,20	26,20
АТ ²	93	11,90	11,30	12,35	11,30	12,00
ИЛ-1b ¹	93	14,50	11,20	19,90	11,70	18,20
ИЛ-1b ²	93	10,00	9,00	11,00	9,20	10,10
ИЛ-4 ¹	93	1,10	1,08	1,20	1,09	1,10
ИЛ-4 ²	93	2,16	2,07	3,08	2,09	3,02

Примечание. Надстрочные цифры возле показателей обозначают: 1 – острейший период; 2 – острый период.

Таблица 3

**Показатели неврологического статуса у больных 2-ой группы
в острейшем и остром периодах ишемического инсульта**

Градация неврологического дефицита	Острейший период		Острый период	
	абс. числа	%	абс. числа	%
3-ья степень	7	46,7	0	0
4-ая степень	8	53,3	6	40,0
5-ая степень	0	0	9	60,0
Итого	15	100	15	100

Таблица 4

**Показатели агрегации тромбоцитов и интерлейкинов у больных 2-ой группы
в острейшем и остром периодах ишемического инсульта**

Показатели	n	Me	Q ₁	Q ₃	95% ДИ	
					нижняя граница	верхняя граница
AT ¹	15	28,20	27,40	28,40	27,40	28,40
AT ²	15	35,20	24,00	38,90	24,00	39,30
ИЛ-1b ¹	15	28,20	23,80	34,20	26,20	34,20
ИЛ-1b ²	15	28,40	24,80	34,80	26,30	34,80
ИЛ-4 ¹	15	1,09	1,07	1,10	1,07	1,10
ИЛ-4 ²	15	1,02	1,00	1,06	1,00	1,02

Таблица 5

**Сравнение неврологического статуса больных 1-ой и 2-ой групп в острейшем
периоде ишемического инсульта**

Критерий	Значение	Критическое значение	Степень свободы	Значимость
χ ² Пирсона	13,383	9,211	2	0,001

Как видно из табл. 5, критерий χ² Пирсона составляет: χ²₍₂₎ = 13,383 (p=0,001), что больше критического значения (9,211; α=0,05 при двух степенях свободы).

Таблица 6

**Сравнение показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов у больных 1-ой
и 2-ой группы в острейшем периоде ишемического инсульта**

Нулевая гипотеза	Статистика критерия	Стандартная ошибка	Стандартизованная статистика критерия	Значимость

Продолжение таблицы 6

Распределение АТ ¹ является одинаковым для 1-ой и 2-ой группы	927,500	112,486	2,045	0,041
Распределение ИЛ-1b ¹ является одинаковым для 1-ой и 2-ой группы	1282,000	112,451	5,198	0,000
Распределение ИЛ-4 ¹ является одинаковым для 1-ой и 2-ой группы	612,500	111,128	-0,765	0,444

Как видно из табл. 6, показатели АТ и ИЛ-1b у больных 2-ой группы в острейшем периоде выше таковых у больных 1-ой группы ($U = 2,045$ и $U = 5,198$ соответственно; $p=0,041$ и $p<0,000$ соответственно). Показатели ИЛ-4 у больных 1-ой и 2-ой групп в острейшем периоде практически не отличаются друг от друга ($U = -0,765$; $p=0,444$).

Таблица 7

**Сравнение неврологического статуса больных 1-ой и 2-ой групп в остром
периоде ишемического инсульта**

Критерий	Значение	Критическое значение	Степень свободы	Значимость
χ^2 Пирсона	108,000	13,277	4	0,000

Как видно из табл. 7, критерий χ^2 Пирсона составляет: $\chi^2_{(4)} = 108,000$ ($p<0,000$), что значительно больше критического значения (13,277; $\alpha=0,05$ при четырех степенях свободы).

Таблица 8

Сравнение показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов у больных 1-ой и 2-ой группы в остром периоде ишемического инсульта

Нулевая гипотеза	Статистика критерия	Стандартная ошибка	Стандартизованная статистика критерия	Значимость
Распределение АТ ¹ является одинаковым для 1-ой и 2-ой группы	1384,000	112,468	6,104	0,000
Распределение ИЛ-1b ¹ является одинаковым для 1-ой и 2-ой группы	1395,000	112,250	6,214	0,000
Распределение ИЛ-4 ² является одинаковым для 1-ой и 2-ой группы	13,500	112,474	-6,081	0,000

Как видно из табл. 8, в остром периоде показатели АТ и ИЛ-1b у больных 2-ой группы значительно выше таковых у больных 1-ой группы ($U = 6,104$ и $U = 6,214$ соответственно; $p < 0,000$). Показатели ИЛ-4 у больных 2-ой группы, напротив, в остром периоде значительно ниже таковых у больных 1-ой группы ($U = -6,081$; $p < 0,000$).

Обсуждение. Как видно из вышеприведенных таблиц, в острейшем периоде у больных ИИ 2-ой группы (эксцитированные больные) показатели НС значительно выше таковых показателей больных ИИ 1-ой группы (выжившие больные): $\chi^2_{(2)} = 13,383$ ($p = 0,001$). В остром периоде ИИ у больных 2-ой группы разница в показателях НС по сравнению с таковыми больных 1-ой группы углубляется: $\chi^2_{(4)} = 108,000$ ($p < 0,000$).

В острейшем периоде показатели АТ больных ИИ 2-ой группы выше таковых больных 1-ой группы: $U = 2,045$; $p = 0,041$. Показатели ИЛ-1b больных ИИ 2-ой группы

значительно выше таковых больных 1-ой группы: $U = 5,198$; $p < 0,000$. В остром периоде ИИ отмечается дальнейший рост показателей АТ и ИЛ-1b у больных 2-ой группы по сравнению с таковыми у больных 1-ой группы: $U = 6,104$ и $U = 6,214$ соответственно; $p < 0,000$.

Обратная картина отмечается при анализе показателей ИЛ-4. В острейшем периоде ИИ эти показатели у больных 1-ой и 2-ой групп практически не отличаются друг от друга: $U = -0,765$; $p = 0,444$. Однако в остром периоде отмечается снижение показателей ИЛ-4 у больных 2-ой группы по сравнению с таковыми больных 1-ой группы: $U = -6,081$; $p < 0,000$.

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают существующее мнение о том, что в острейшем периоде ИИ повышается АТ и увеличивается синтез провоспалительных интерлейкинов. Также выявлена существенная разница в показателях НС, АТ и ИЛ-1b в двух группах больных в острейшем периоде ИИ, а именно: эти показатели у экзитировавших больных значительно выше чем у выживших. Имеется также разница в показателях ИЛ-4: у выживших больных эти показатели в остром периоде значительно выше чем у экзитировавших.

Вместе с тем, результаты наших исследований показывают, что в остром периоде ИИ динамика показателей интерлейкинов имеет разнонаправленный характер: у выживших больных происходит снижение уровня провоспалительного интерлейкина ИЛ-1b и, наоборот, повышение уровня противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4 по сравнению с острейшим периодом, в то время как у экзитировавших больных происходит дальнейшее повышение уровня ИЛ-1b и снижение уровня ИЛ-4.

Заключение. Можно заключить, что у выживших больных ИИ в остром периоде положительная динамика показателей АТ, ИЛ-1b и ИЛ-4 сопровождается улучшением неврологического статуса, в то время как у экзитировавших больных отрицательная динамика этих показателей сопровождается ухудшением неврологического статуса.

Финансирование исследований производилось при содействии Государственного комитета по науке Министерства образования и науки Республики Армения (грант №11-3b496); источник финансирования не участвовал в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также принятии решения о публикации результатов.

Конфликт интересов при проведении настоящего исследования отсутствовал; конфликт интересов в связи с публикацией результатов исследования не предвидится.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистический ежегодник «Здоровье и здравоохранение». Ереван, 2015. (на армянском). Доступно по: http://www.moh.am/uploadfiles/Health_Stat_Book_2015_PDF.pdf
2. Tobin W.O., Kinsella J., Coughlan T., Collins D., O'Neill D., Murphy R. et al. High on-treatment platelet reactivity on commonly prescribed antiplatelet agents following transient ischaemic attack or ischaemic stroke: results from the Trinity Antiplatelet Responsiveness (TRAP) study. Eur J Neurol. 2013;20(2):344-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994699> (Accessed 17 July 2017).
3. Jover E., Rodriguez J., Bernal A., Arroyo A., Iniesta J., Guiu I. et al. High on-treatment platelet reactivity in patients with ischemic cerebrovascular disease: assessment of prevalence and stability over time using four platelet function tests. Blood Coagul Fibrinolysis. 2014;25(6):604-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717421> (Accessed 17 July 2017).
4. Lim S., Coughlan C., Murphy S., Fernandez-Cadenas I., Montaner J., Thijs V. et al. Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A comprehensive systematic review of the literature. Platelets. 2015;26(5):402-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042726> (Accessed 17 July 2017).
5. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта. Цитокины и воспаление. 2006;1:27-30. Доступно по: <http://www.cytokines.ru/2006/1/Art5.php> (Ссылка активна на 17.07.2017).
6. Скворцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х., Ефремова Н.М., Еремин И.И., Тимофеев В.Т. Провоспалительные цитокины у больных с острым ишемическим инсультом и инфарктом миокарда. Неврологический вестник им

- В.М. Бехтерева. 2007;1:22-25. Доступно по: <http://www.infamed.com/nb/index.htm> (Ссылка активна на 17.07.2017).
7. Никифорова (Постникова) Т.А., Доронин Б.М., Песков С.А. Содержание цитокинов в сыворотке крови как предикторов геморрагической трансформации ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(3) (прил. Инсульт): 20-26. Доступно по: <http://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/3/031997-72982014324> (Ссылка активна на 17.07.2017).
 8. Ованесян Р.А., Ованесян И.Г., Межлумян Р.Г. Взаимосвязь между показателями агрегатного состояния крови и интерлейкином IL-1 β в остром периоде ишемического инсульта. Тромбоз, гемостаз и реология. 2009;2(38):38-41.
 9. Ованесян И.Г., Ованесян Р.А. Связь показателей агрегации тромбоцитов и интерлейкинов -1 β и -4 в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;12(2) (прил. Инсульт):13-16. Доступно по: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2016/12/1199772982016122007> (Ссылка активна на 17.07.2017).

REFERENCES

1. Statistical Yearbook 'Health and health care'. Yerevan, 2015. (In Armenian). Available at: http://www.moh.am/uploadfiles/Health_Stat_Book_2015_PDF.pdf (Accessed 17 July 2017).
2. Tobin W.O., Kinsella J., Coughlan T., Collins D., O'Neill D., Murphy R. et al. High on-treatment platelet reactivity on commonly prescribed antiplatelet agents following transient ischaemic attack or ischaemic stroke: results from the Trinity Antiplatelet Responsiveness (TRAP) study. *Eur J Neurol.* 2013;20(2):344-352. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22994699> (Accessed 17 July 2017).
3. Jover E., Rodriguez J., Bernal A., Arroyo A., Iniesta J., Guiu I. et al. High on-treatment platelet reactivity in patients with ischemic cerebrovascular disease: assessment of prevalence and stability over time using four platelet function tests. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(6):604-11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717421> (Accessed 17 July 2017).
4. Lim S., Coughlan C., Murphy S., Fernandez-Cadenas I., Montaner J., Thijs V. et al. Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A comprehensive systematic review of the literature. *Platelets.* 2015;26(5):402-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042726> (Accessed 17 July 2017).
5. Zdanov G., Gerasimova M. Serum pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in acute phase of ischemic stroke. *Tsitokiny i vospalenie.* 2006;1:27-30. (In Russian). Available at: <http://www.cytokines.ru/english/2006/1/Art5.php> (Accessed 17 July 2017).
6. Skvortsova V.I., Konstantinova E.V., Shurdumova M.X., Efremova N.M., Eremin I.I., Timofejev V.T. Pro-Inflammatory cytokines in patients with acute ischemic insult and myocardial infarction. *Nevrologicheskii vestnik im V.M. Bekhtereva.* 2007;39(1):22-

25. (In Russian). Available at: <http://www.infamed.com/nb/index.htm> (Accessed 17 July 2017).
7. Nikiforova (Postnikova) T.A., Doronin B.M., Peskov S.A. Blood serum cytokines as predictors of hemorrhagic transformation of ischemic stroke. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2014; 114(3)(pril. Insul't):20-26. (In Russian). Available at: <http://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2014/3/031997-72982014324> (Accessed 17 July 2017).
8. Hovhanessyan R.A., Hovhannisyanyan I.G., Mezhlumyan R.G. The correlation between blood cells aggregation and interleukin IL-1 β in acute ischemic stroke. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2009;2(38):38-41. (In Russian).
9. Hovhannisyanyan I.G., Hovhannesyanyan R.A. Relationship between platelet aggregation indicators and interleukins IL-1 β and IL-4 in the early stage of ischaemic stroke. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2016;12(2)(pril. Insul't):13-16. (In Russian). Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova-2/2016/12/1199772982016122007> (Accessed 17 July 2017).

Информация для РИНЦ

Ованесян Ирен Гургеновна (Novhannesyian Iren) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии факультета послевузовского и непрерывного образования Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци, hirencho@gmail.com

Ованесян Рубен Андреевич (Novhanessyan Rouben) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биомедицины Института фармации Ереванского государственного университета, hovrouben@gmail.com