

УДК 616.858-008.6-089.168:611-018.46(048.8)

Отдаленные результаты лечения больных паркинсонизмом с помощью аутологичных нейроиндуцированных стромальных клеток

Пятикоп В.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Рассмотрены отдаленные результаты лечения 93 больных с разными формами паркинсонизма с помощью нейроиндуцированных стромальных аутоклеток, как изолированного введения, так и в сочетании с хирургическим лечением. Доказано увеличение эффективности комбинированного лечения больных с дрожательно-ригидной и ригидно-дрожательной формами в отдаленном периоде, происходящее за счет функциональной активности введенных нейроиндуцированных стромальных аутоклеток. Определена эффективность лечения больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма путем введения нейроиндуцированных стромальных аутоклеток в субталамическую область.

Ключевые слова: паркинсонизм, лечение, нейроиндуцированные стромальные аутоклетки.

Данные современных многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что существующие на сегодняшний день протоколы нейрохирургической коррекции и стандарты консервативной медикаментозной терапии нейродегенеративных заболеваний вообще, а паркинсонизма, в частности, не всегда могут привести к полному восстановлению структуры и функции ЦНС [2, 7]. Наряду с тем, именно эти группы заболеваний в настоящее время составляют основную патологию ЦНС, которая зачастую приводит к серьезным медико-социальным последствиям. В связи с этим применение методов клеточной терапии как факторов, направленно стимулирующих структурно-функциональное восстановление ЦНС, приобретает особую актуальность [1, 3, 5, 8].

Применение эмбриональных нервных клеток (ЭНК), с выделения и культивирования которых начиналась экспериментальная и клиническая нейротрансплантология, связано с морально-этическими и правовыми проблемами, что потребовало расширенного изучения свойств альтернативного материала - постнатальных стволовых и прогениторных клеток, которые лишены этого недостатка. Одним из потенциальных патогенетических подходов в лечении нейродегенеративных заболеваний является использование аутологичных клеток полученных из костного мозга [6]. Последние исследования показали, что эндогенные клетки в костном мозге обладают способностью включаться в дефектные ткани и репрограммироваться [9].

Стромальные стволовые клетки обладают следующими преимуществами:

- высокий пролиферативный потенциал;
- высокая способность к адгезии;
- образование колоний в культуре;
- легко индуцируемая дифференцировка;
- использование собственных стволовых клеток гарантирует их полную совместимость с организмом реципиента и отсутствие риска реакций отторжения;
- при использовании собственных стволовых клеток исключен риск инфицирования (СПИД, гепатиты, венерические болезни и др.);

- возможность повторного (двух-трехкратного) введения криоконсервированных клеток без дополнительного их забора у пациента;

- велика вероятность, что при необходимости стволовые клетки подойдут для пересадки близким (кровным) родственникам донора;

- отсутствие морально-этических и правовых проблем.

Клиническому применению аутологичных клеток стромы костного мозга (КСКМ) предшествовали экспериментальные исследования, проведенные нами на моделях паркинсоноподобного синдрома (ПС) у крыс, которые показали высокую эффективность введенных стереотаксически КСКМ, индуцированных нейрональным путем, проявляющуюся восстановлением двигательных нарушений не за счет нормализации уровня дофамина в структурах головного мозга крысы, а благодаря действию нейротрофических факторов, нейропротекторному эффекту введенных клеток, улучшению микроциркуляции в зоне введения [4].

Целью работы явилось изучение отдаленных результатов применения аутологичных нейроиндуцированных стромальных аутоклеток при паркинсонизме.

Материалы и методы исследования. Работа является фрагментом научно-исследовательской темы Харьковского государственного медицинского университета «Нейротрансплантация в лечении экстрапирамидных расстройств, спинальных и церебральных травм и инсультов» (государственный регистрационный номер 0105U002758) в течение 2005-2007 гг.

Получение, культивирование и маркировка НСК человека.

Кусочек губчатой кости с костным мозгом размером 1 см³ извлекали из подвздошного гребня больного и транспортировали в лабораторию в физиологическом растворе при температуре 0°C. Суспензию клеток костного мозга выделяли в раствор Хэнкса и отмывали в нем центрифугированием при 1000 об./мин в течение 10 мин при температуре 20°C Костногубчатый трансплантат переносили в чашку Петри с теплым раствором Хэнкса (10мл) и с помощью пинцета и щипцов тщательно выдавливали из него костный мозг. Костную ткань удаляли, а полученную суспензию переносили в центрифужную пробирку с помощью автоматической пипетки.

КСКМ осаждали путем центрифугирования при 1000 об./мин в течение 10 мин на лабораторной цент-

рифуге (ОПН-3М) при 20°C. Осадок еще раз отмывали в свежем растворе Хэнкса.

Осадок ресуспендировали в среде а-MEM (Sigma) с добавлением 20% фетальной бычьей сыворотки (Sigma), 2 ммоль L-Глютамина (Sigma), 20 нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF, Sigma) и 50 мкг/мл гентамицина (KRKA). Концентрацию клеток подсчитывали в камере Горяева с помощью светового микроскопа. Клетки рассеивали в культуральные флаконы (Nunc, 80 см²) в 12 мл культуральной среды по 1,5×10⁶ клеток на 1 см² поверхности. Через 24 ч культивирования среду сливали и дважды промывали клетки раствором Хэнкса. К прикрепленным ко дну клеткам добавляли свежую культуральную среду и культивировали стромальные клетки при 37°C и 5% CO₂ в течение 14 сут до образования клеточного монослоя, меняя среду каждые 3 сут (рис. 1).

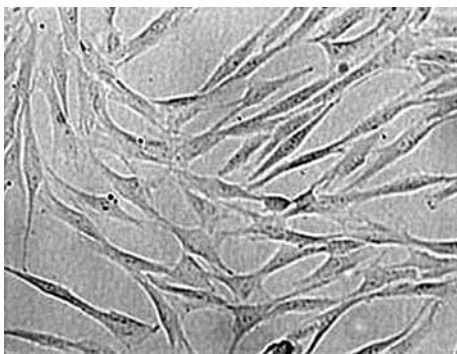


Рис. 1. Первичная культура КСКМ человека. Фазовый контраст. 10-е сутки культивирования. Ув. ×400.

Клиническую базу исследования составили 93 больных паркинсонизмом, находившихся под нашим наблюдением в течение 1989–2008 гг. По преобладанию тех или иных симптомов больные распределены на три группы: с ригидно-дрожательной (РД), дрожательно-ригидной (ДР) и акинетико-ригидной (АР) формой паркинсонизма. Возраст больных составил в среднем 54,8±9,5 года, мужчин было 60,2%, женщины — 39,8%. Мужчины преобладали во всех группах (рис. 2).

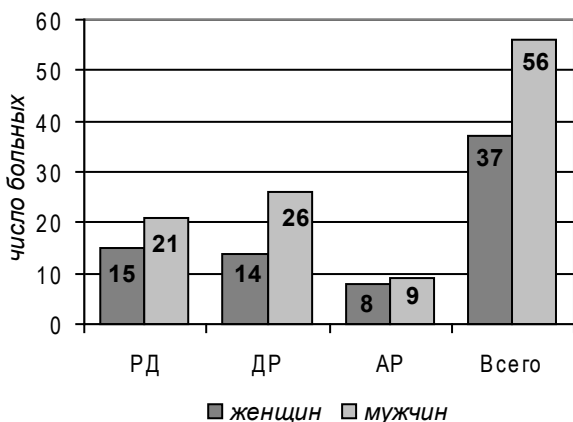


Рис.2 Распределение больных по формам паркинсонизма и полу

На основе имеющихся данных нами проведена оценка достоверности различий в группах женщин и мужчин по методу «хи-квадрат (χ^2)» (табл. 1).

Таблица 1. Распределение больных по формам паркинсонизма и полу

Форма паркинсонизма	Число больных				Всего	
	женщин		мужчин		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
ригидно-дрожательная	15	41,7	21	58,3	36	100
дрожательно-ригидная	14	35,0	26	65,0	40	100
акинетико-ригидная	8	47,1	9	52,9	17	100
Итого	37	39,8	56	60,2	93	

Расчитанный $\chi^2=0,779$ значительно ниже χ^2 критического=7,815 при $p<0,05$. Таким образом, с вероятностью ошибки в 5% мы можем утверждать, что пол больного достоверно не влияет на форму паркинсонизма.

Совокупность больных по возрасту достаточно однородна, как среди мужчин, так и среди женщин (табл. 2).

Таблица 2. Распределение больных по формам паркинсонизма, полу и среднему возрасту

Форма паркинсонизма	Средний возраст, лет		
	женщин	мужчин	обоого пола
ригидно-дрожательная	56,1±6,9	56,8±8,0	56,5±7,6
дрожательно-ригидная	55,5±6,4	54,8±10,5	55±9,3
акинетико-ригидная	56,1±7,4	54,4±10,8	55,2±8,9
Итого	55,9±6,9	55,5±9,8	55,6±9,1

С целью объективизации состояния больных на разных этапах лечения и оценки эффективности проведенных лечебных мероприятий мы использовали шкалу Hoehn & Yahr в модификации Lindvall и соавт. (1989), представленную в табл. 3.

Таблица 3. Шкала Hoehn & Yahr в модификации Lindvall и соавт. (1989)

Стадия	Симптомы
1,0	только односторонние проявления
1,5	односторонние проявления в сочетании с вовлечением аксиальной мускулатуры
2,0	двухсторонние проявления без постуральной неустойчивости
2,5	двусторонние проявления, постуральная неустойчивость, которую больной способен преодолевать
3,0	то же, но эпизодически нуждается в посторонней помощи
4,0	тяжелое ограничение подвижности, но в «хорошие» дни (или часы) может стоять или ходить без поддержки
5,0	без посторонней помощи прикован к постели.

Результаты и их обсуждение. Оценку эффективности нейрохирургического лечения больных паркинсонизмом проводили в ранний послеоперационный период (2–3 нед после операции) и в отдаленный послеоперационный период (до 3 лет после операции)

На основании полученных данным нами проведена оценка достоверности различий в группах с разной формой и тяжестью паркинсонизма по методу «хи-квадрат (χ^2)» (табл. 4).

Таблица 4. Распределение больных по формам паркинсонизма и степени тяжести до лечения по шкале Hoehn & Yahr в модификации Lindvall и соавт. (1989)

Форма паркинсонизма	Количество больных до лечения, в стадии			Всего	Стадия, в среднем
	2,5	3,0	4,0		
ригидно-дрожательная	7	28	1	36	2,93±0,27
дрожательно-ригидная	5	29	6	40	3,09±0,42
акинетико-ригидная	7	10	—	17	2,79±0,25
Общий итог	19	67	7	93	2,97±0,35

Рассчитанный $\chi^2=9,445$ незначительно, но все же ниже χ^2 критического=9,488 при $p<0,05$. Таким образом, с вероятностью ошибки в 5% мы можем утверждать, форма паркинсонизма не влияет на тяжесть состояния больного. Приведенные в **табл. 4** средние показатели тяжести состояния больных паркинсонизмом при каждой форме отличаются незначительно, что подтверждает наш вывод.

Во всех трех группах преобладают больные в стадии 3,0 по шкале Hoehn & Yahr в модификации Lindvall и соавт., 1989 (**рис. 3**).

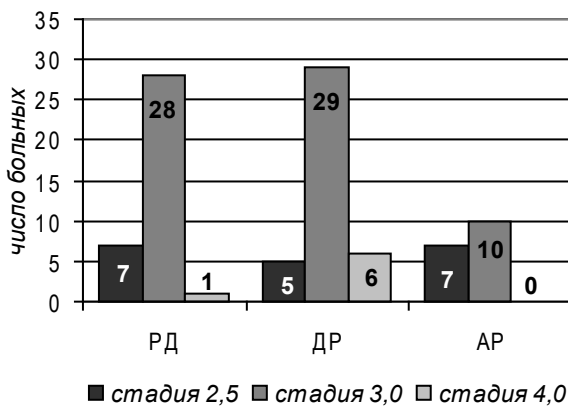


Рис. 3. Распределение больных по формам паркинсонизма и степени тяжести до лечения по шкале Hoehn & Yahr в модификации Lindvall и соавт. (1989).

Эффективность нейрохирургического лечения больных паркинсонизмом оценивали по шкале Э.И. Канделя (1981) (**табл. 5**).

В зависимости от способа лечения, больные были распределены следующим образом.

I группа — 51 больной, которым проведена криоталамотомия (КТ), 11 из них — двусторонняя;

II группа — 18 больных, которым проведена изолированная имплантация КСКМ, индуцированных по нейрональному пути, в субталамическую область (НТ), 8 из них — двусторонняя;

III группа — 24 больных, была проведено комбинированное нейрохирургическое лечение (КТ + НТ), 6 из них — двустороннее.

В **табл. 6** представлены сводные данные эффективности всех видов оперативного лечения больных со всеми формами паркинсонизма.

В отдаленный период после оперативного вмешательства результаты лечения отличаются от результатов лечения в ближайший период. Так, после криоталамотомии состояние больных с ригидно-дрожательной и дрожательно-ригидной формами

Таблица 5. Классификация критериев эффективности стереотаксической криодеструкции и нейротрансплантации КСКМ, индуцированных по нейрональному пути, у больных паркинсонизмом (Кандель, 1981)

	Результат	Характеристика результата
I	хороший	полное исчезновение тремора и ригидности, восстановление функциональных возможностей (ходить, писать, одеваться и т.д.), восстановление трудоспособности, продолжение возможности работать
II	значительное улучшение	значительное облегчение после операции в виде резкого снижения тремора, уменьшения ригидности, практически полное восстановление способности к самообслуживанию
III	небольшое улучшение	незначительное улучшение функциональных возможностей на уровне элементарных движений при уменьшении тремора и ригидности
IV	без изменений	отсутствие какого-либо эффекта после операции
V	ухудшение	наличие интраоперационных осложнений, быстрое прогрессирование заболевания

паркинсонизма ухудшилось: хороший результат отмечен у 7 из 50, значительное улучшение — у 16 из 50, небольшое улучшение у 25 из 50, в ближайший послеоперационный период таких было всего 3. Состояние вернулось к дооперационному у 2 больных, в ближайший послеоперационный период таких не было. После нейротрансплантации в отдаленный период все 9 больных с ригидно-дрожательной и дрожательно-ригидной формами вернулись к дооперационному состоянию. При акинетико-ригидной форме таких было 2. Комбинированные операции в отдаленный период эффективнее при ригидно-дрожательной и дрожательно-ригидной — хороших и значительных результатов 14 против 13 в ближайший период. Кроме того, эффект оперативного лечения зависит от формы паркинсонизма.

Таблица 6. Распределение больных паркинсонизмом по эффективности оперативного лечения (по Канделю) в зависимости от формы паркинсонизма и метода лечения в отдаленный период после одностороннего вмешательства (n=93)

Форма паркинсонизма и лечение	Результат лечения				Всего
	хороший	значительное улучшение	небольшое улучшение	без изменений	
КТ	7	16	25	3	51
ригидно-дрожательная	4	11	10	2	27
дрожательно-ригидная	3	5	15	—	23
акинетико-ригидная	—	—	—	1	1
НТ	—	1	6	11	18
ригидно-дрожательная	—	—	—	2	2
дрожательно-ригидная	—	—	—	7	7
акинетико-ригидная	—	1	6	2	9
КТ + НТ	9	7	6	2	24
ригидно-дрожательная	2	3	2	—	7
дрожательно-ригидная	6	3	1	—	10
акинетико-ригидная	—	1	4	2	7
Итого	15	24	38	16	93

Эффективность лечения больных с ригидно-дрожательной формой паркинсонизма методом криоталамотомии представлена на **рис. 4**, комбинированным методом — на **рис. 5**.

На **рис. 4** видно, что эффект криоталамотомии при ригидно-дрожательной форме паркинсонизма имеет тенденцию к снижению. Так в отдаленный послеоперационный период значительно снизилось количество больных с хорошим результатом, в то время как у части больных состояние ухудшилось до небольшого улучшения по сравнению с дооперационным состоянием. В то же время в группе больных, которым применили комбинированное лечение (**рис. 5**), эффект от операции со временем улучшился: в отдаленный период после операции по сравнению с ближайшим увеличилось число больных с хорошим и значительным эффектом. Можно думать, что это является свидетельством продолжения функционирования и дифференцировки введенных аутоклеток пациента.

Динамика эффективности лечения больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма методом криоталамотомии представлена на **рис. 6**, методом нейротрансплантации — на **рис. 7**, комбинированным методом — на **рис. 8**.

Криоталамотомия при дрожательно-ригидной форме (**рис. 6**) дает высокий результат в ближайший послеоперационный период (у 20 из 23 больных). В отдаленный послеоперационный период состояние этих больных ухудшается и в отдаленный период после операции состояние большинства из них можно

дрожательно-ригидная форма, КТ

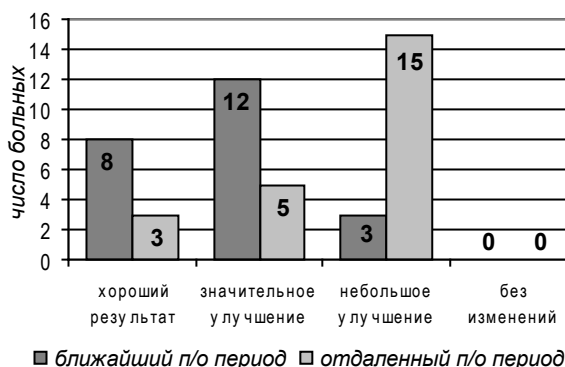


рис. 6. Показатели эффективности (по Канделю) одно-сторонней криоталамотомии у больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма в ближайший и отдаленный послеоперационный периоды.

ригидно-дрожательная форма, КТ

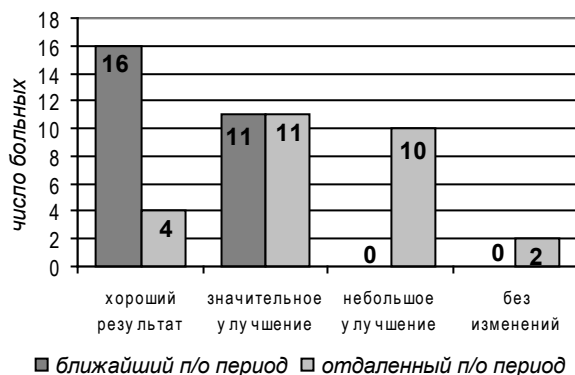


рис. 4. Показатели эффективности (по Канделю) одно-сторонней криоталамотомии у больных с ригидно-дрожательной формой паркинсонизма в ближайший и отдаленный послеоперационный периоды.

дрожательно-ригидная форма, НТ

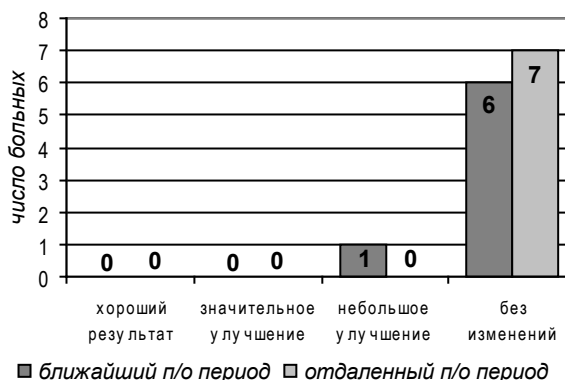


рис. 7. Показатели эффективности (по Канделю) одно-сторонней нейротрансплантации у больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма в ближайший и отдаленный послеоперационный периоды.

ригидно-дрожательная форма, КТ+НТ

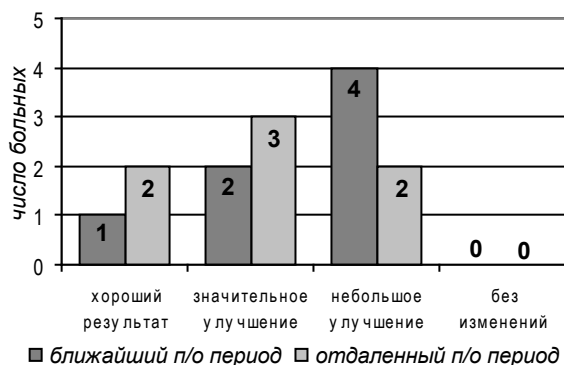


рис. 5. Показатели эффективности (по Канделю) одно-стороннего комбинированного вмешательства (криоталамотомия + нейротрансплантация) у больных с ригидно-дрожательной формой паркинсонизма в ближайший и отдаленный послеоперационный периоды.

дрожательно-ригидная форма, КТ+НТН

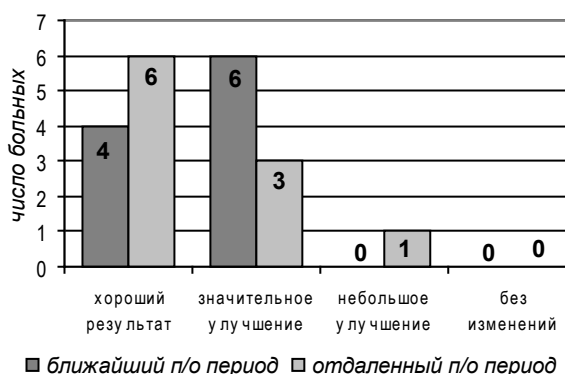


рис. 8. Показатели эффективности (по Канделю) одно-стороннего комбинированного вмешательства (криоталамотомия + нейротрансплантация) у больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма в ближайший и отдаленный послеоперационный периоды.

оценить как небольшое улучшение по сравнению с состоянием до операции.

Нейротрансплантация при дрожательно-ригидной форме (рис. 7.) не показана. После операции только у 1 из 7 произошло небольшое улучшение, в отдаленный период все 7 больных вернулись в состояние до операции.

Комбинированная операция при дрожательно-ригидной форме (рис. 8) привела к высоким результатам в ближайший послеоперационный период (у всех 10 больных). В отдаленный послеоперационный период число больных с хорошим результатом увеличилось на 2, со значительным — уменьшилось на 3 (2 случая — переход в группу с хорошим результатом, у 1 больного состояние немного ухудшилось).

Показатели эффективности лечения больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма методом нейротрансплантации представлены на рис. 9, комбинированным методом — на рис. 10.

Показатели эффективности лечения методом нейротрансплантации (рис. 9) и комбинированным (рис.10) больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма и их изменения в отдаленный период после операции по сравнению с ближайшим сходны: хороший и значительный результаты у всех больных



Рис. 9. Показатели эффективности (по Канделю) односторонней нейротрансплантации у больных с акинетико-ригидной формой паркинсонизма в ближайший и отдаленный послеоперационный периоды



Рис. 10. Показатель эффективности (по Канделю) одностороннего комбинированного вмешательства (криоталамотомия + нейротрансплантация) у больных с дрожательно-ригидной формой паркинсонизма в ближайший и отдаленный послеоперационный периоды.

через 2–3 недели после операции с постепенным ухудшением состояния.

Более показательными результаты эффективности того или иного метода лечения большого паркинсонизмом представлены на рис. 11–13.

Из представленных рисунков следует, что криоталамотомия в отдаленном периоде характеризуется незначительным ухудшением состояния больных ригидно-дрожательной и дрожательно-ригидной формами паркинсонизма.

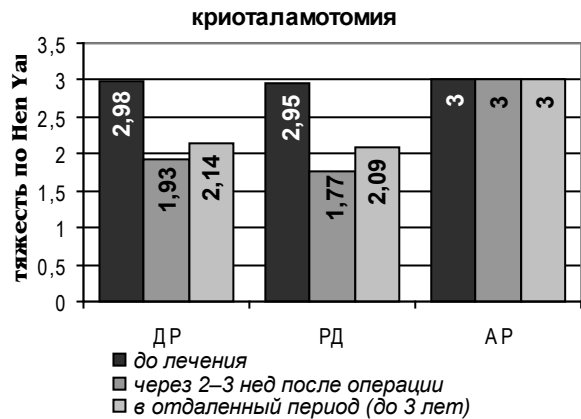


Рис.11. Показатели эффективности (по Hoehn & Yahr) криоталамотомии у больных паркинсонизмом.

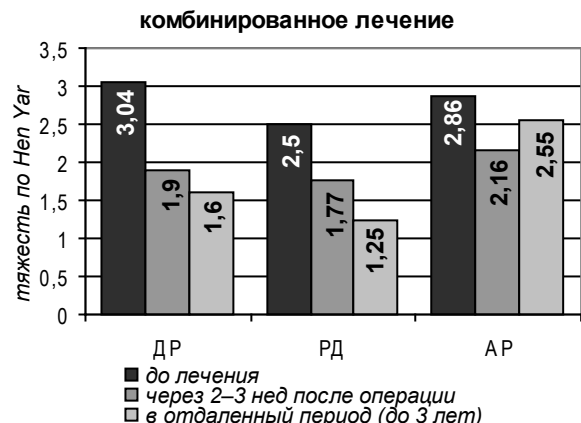


Рис.12. Показатели эффективности (по Hoehn & Yahr) комбинированного лечения у больных паркинсонизмом.

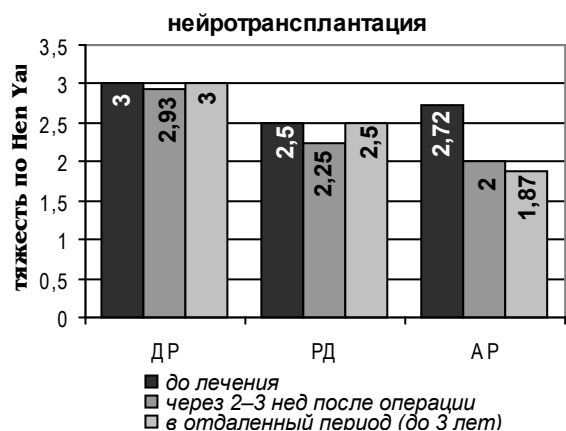


Рис.13. Показатели эффективности (по Hoehn & Yahr) изолированной нейротрансплантации у больных паркинсонизмом.

При акинетико-ригидной форме произведена всего одна операция.

Выраженный послеоперационный эффект в отдаленном периоде отмечен при выполнении комбинированного лечения, что выражалось в снижении тяжести заболевания у больных дрожательно-ригидной и ригидно-дрожательной формами почти в 2 раза. Менее эффективным комбинированное лечение оказалось у больных акинетико-ригидной формой, у которых лучше всего проявила себя изолированная нейротрансплантация – снижение тяжести заболевания на 70%.

Выводы.

1. Анализ эффективности нейрохирургического лечения больных паркинсонизмом указывает на эффективность комбинированного лечения при дрожательно-ригидной и ригидно-дрожательной формах в отдаленном периоде.

2. Повышение эффективности комбинированного лечения у больных с дрожательно-ригидной и ригидно-дрожательной формами паркинсонизма в отдаленном периоде обусловлено функциональной активностью введенных нейроиндуцированных стромальных аутоклеток.

3. Методом выбора нейрохирургического лечения больных с акинетико-ригидной формой следует считать изолированное введение нейроиндуцированных стромальных аутоклеток в субталамическую область.

Список литературы

1. Вплив трансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин на показники апоморфінового тесту — результати дев'ятимісячного спостереження / О. Л. Кухарук, В. В. Радченко, В. М. Сірман, В. Ф. Сагач // Трансплантологія. — 2005. — Т. 8, № 1. — С. 59–62.
2. Кандель Э. И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия / Э. И. Кандель. — М.: Медицина, 1981. — 367, [1] с.
3. Нейротрансплантация в лечении болезни Паркинсона (катамнез) / В. А. Шабалов, Н. В. Федорова, М. В. Угрюмов [и др.] // Журн. Вопр. нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. — 2002. — № 2. — С. 29–33.
4. Пятикоп В.А. Сравнительная характеристика динамики двигательных нарушений и их сопоставления с морфофункциональными особенностями при экспериментальном паркинсонизме после введения криоконсервированных эмбриональных нервных клеток и нейроиндуцированных *in vitro* стромальных клеток / В.А.Пятикоп, И.А. Григорова // Український вісник психоневрології. — 2007. — Том 15, вип. 1. — С. 51-53.

5. Цымбалюк В. И. Нейрогенные стволовые клетки / В. И. Цымбалюк, В. В. Медведев. — К.: Изд-во Коваль, 2005. — 595, [1] с.
6. Щегельская Е. А. Стромальные клетки костного мозга и перспективы их использования в регенеративной медицине / Е. А. Щегельская, Ю. Е. Микулинский // Трансплантологія. — 2004. — Т. 7, № 3, (додаток). — Матеріали III з'їзду трансплантологів України, 6–8 жовт. 2004 р., м. Донецьк. — С. 108–114.
7. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / [под ред. В. Н. Штока, И. А. Ивановой–Смоленской, О. С. Левина]. — М.: МЕД-пресс-информ, 2002. — 606, [1] с.
8. Bjorklund A. Neural Grafting in Animal Models of Neurodegenerative Diseases / A. Bjorklund, F. H. Gage // Ann. NY Acad. Sci. — 1985. — N1. - P. 53–81.
9. Pomerantz J. Nuclear reprogramming: a key to stem cell function in regenerative medicine / Pomerantz J. Blau H.M. // Nat Cell Biol. 2004. — V.6, N9. — P. 810–816.

Віддалені результати лікування хворих на паркинсонізм за допомогою аутологічних нейроіндукованих стромальних клітин П'ятикоп В.О.

Розглянуті віддалені результати лікуванні 93 хворих на різні форми паркинсонізму за допомогою аутологічних нейроіндукованих стромальних клітин, як ізольованого введення, так і в поєднанні з хірургічним лікуванням. Доведене підвищення ефективності комбінованого лікування хворих з тремтливо-ригідною і ригідно-тремтливою формами у віддаленому періоді, що відбувається за рахунок функціональної активності введених нейроіндукованих стромальних аутоклітин. Визначена ефективність лікування хворих з акинетико-ригідною формою паркинсонізму шляхом введення нейроіндукованих стромальних аутоклітин в субталамічну ділянку мозку.

Remote results of Parkinson disease patients treating by autological neuroinduced stromal cells Pyatikop V.

Remote results of treating 93 patients with different forms of Parkinson disease by autological neuroinduced stromal cells both by injection alone and combined with neurosurgical treatment have been considered. It has been proved that the efficiency increase of combined treatment of the patients with tremor-rigidity and rigidity-tremor forms in remote period occurs due to functional activity of autological neuroinduced stromal cells. The effective treatment of patients with akinesic-rigidity form of Parkinson disease has been found to be the injection of autological neuroinduced stromal cells into subthalamic area.

Комментарий

к статье Пятикопа В.А. «Отдаленные результаты лечения больных паркинсонизмом с помощью аутологичных нейроиндуцированных стромальных клеток»

Работа посвящена одной из актуальных проблем — применению стволовых клеток в клинической практике. Клинический материал, изученный автором, разделен на три группы больных паркинсонизмом в зависимости от вида нейрохирургического лечения: I — группа больных, которым была произведена криоталамотомия; II — группа больных, которым проводили изолированное введение нейроиндуцированных стромальных клеток в субталамическую область; III — группа больных, которым было проведено комбинированное лечение, заключающееся в криоталамотомии в сочетании с введением нейроиндуцированных стромальных клеток в субталамическую область.

Автором проведен тщательный статистический анализ полученных результатов в отдаленном периоде после проведенного лечения.

На приведенных графиках достаточно убедительно продемонстрирована эффективность комбинированного лечения больных с ригидно-дрожательной и дрожательно-ригиной формами паркинсонизма, а также показана эффективность изолированной трансплантации клеток стромы костного мозга пациента, индуцированных по нейрональному пути, в субталамическую область.

В дальнейшем необходимо продолжение изучения эффективности комбинированного специфического медикаментозного и нейрохирургического лечения нейродегенеративных заболеваний.

*В.И. Сипитый, доктор мед. наук,
профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины,
заведующий кафедрой нейрохирургии
Харьковского государственного медицинского университета*