

Т.М. Бойчук, Т.П. Савчук

Морфофункціональні зміни ендотелію судин проміжного мозку щурів при експериментальній ішемії–реперфузії на тлі цукрового діабету

Вивчено вплив двобічної каротидної ішемії–реперфузії на показники морфофункціонального стану ендотелію судин лімбако–гіпоталамічного комплексу мозку. Встановлено, що в контрольних щурів зниження щільності розташування ендотеліоцитів у ранньому ішемічно–реперфузійному періоді носить відносний характер, зумовлений набряком клітин, водночас на 12-ту добу зростала абсолютна щільність клітин. В обидва терміни спостереження в ендотеліоцитах капілярів усіх структур збільшений вміст загальної РНК. У тварин із цукровим діабетом рання реакція морфофункціонального стану ендотеліоцитів на ішемію–реперфузію відсутня, за винятком судин венстромедіального ядра гіпоталамуса, а пізня – обмежена зростанням у клітинах вмісту РНК.

Ключові слова: цукровий діабет, ішемія–реперфузія головного мозку, ендотеліоцити, РНК, морфологія.

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) є одним з основних факторів ризику виникнення інсульту і асоціюється з гіршим прогнозом щодо відновлення та виживання порівняно з пацієнтами без такого фонового захворювання [9, 13, 14, 24]. Серед причин, що зумовлюють схильність до інсультів, є пов'язані з діабетом судинні ускладнення [16, 23]. У свою чергу найбільш раннім індикатором судинних захворювань, у тому числі й діабетичного походження є ендотеліальна дисфункція [7, 17, 20]. Патогенез останньої у хворих на ЦД активно вивчається упродовж останнього десятиліття і нині налічуються десятки чинників, задіяних у її виникненні, однак тригерним механізмом вважається посилення окисного стресу [10, 11, 19]. Цей механізм є провідним і в ініціації змін у мозку під час його ішемічних ушкоджень [2, 5, 6, 8]. Однак характеристики морфофункціонального стану ендотелію при ускладненні ЦД ішемічно–реперфузійним пошкодженням головного мозку в літературі вкрай обмежені.

© Т.М. Бойчук, Т.П. Савчук

Нами встановлено, що реакція показників, які характеризують стан про- – антиоксидантної та нітрозоергічної систем мозку на експериментальне порушення кровообігу в сонних артеріях у щурів із ЦД суттєво відрізняється від такої у щурів контрольної групи [1]. Це дає змогу очікувати на відповідні модифікації функціонального стану ендотелію.

Мета нашої роботи – дослідити реакцію показників морфофункціонального стану ендотелію судин проміжного мозку щурів із ЦД у різні періоди ішемічно–реперфузійного пошкодження.

МЕТОДИКА

ЦД моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозоточину («Sigma», США) в дозі 60 мг/кг двомісячним самцям білих лабораторних щурів [2]. Тривалість діабету – 3 міс. Вміст глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом. В експеримент включали тварин із рівнем глікемії вище ніж 10 ммоль/л. По

досягненні 5 міс щурам контрольної та дослідної груп здійснювали 20-хвилинне припинення кровотоку по обох загальних сонних артеріях їх кліпсуванням [4]. Частину тварин виводили з експерименту декапітацією через годину після завершення ішемічного періоду, частину – на 12-ту добу. Оперативні втручання та забій тварин здійснювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг) із дотриманням основних положень біоетики, задекларованих Директивами ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Мозок виймали на холоді, користуючись атласом стереотаксичних координат [15] забирали зразки, що містили вентромедіальне ядро гіпоталамуса (ВМГ), преоптичну ділянку (ПОД), комплекс ядер перегородки мозку (ПМ) та мигдалеподібних ядер (МК) і поміщали їх у фіксатор Буена на 24 год. Після стандартної гістологічної проводки заливали в парафінові блоки, з яких готували серійні зрізи товщиною 5–6 мкм. Для виявлення РНК зрізи депарафінували, регідрували в низхідних концентраціях етанолу і фарбували галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсеном [3]. Ендотеліоцити ідентифікували за допомогою флуоресцентного мікроскопа AXIOSKOP. Зображення вводили в комп'ютерну систему цифрового аналізу VIDAS-386 («Kontron Elektronik», Німеччина). У площі зрізу судин забраних структур мозку визначали щільність розташування ендотеліоцитів (на 1 мм²), концентрацію в них РНК (в одиницях оптичної щільності, O_{опц}) і площу клітин (у мікрометрах квадратних).

Для електронно-мікроскопічних досліджень зразки мозку фіксували у 2,5%-му розчині глутаральдегіду (рН 7,3–7,4), через 60 хв переносили в буферний розчин на 20–30 хв і протягом 1 год фіксували 1%-м розчином чотириокису осмію на буфері Міллонга. Після дегідратації в спиртах і ацетоні матеріал заливали в суміш епоксидних смол і аралдиту. За допомогою ультрамікротома УМПТ-7 виготовляли ультратонкі зрізи, забарвлювали їх 1%-м водним розчином уранілацетату,

контрастували цитратом свинцю за методом Рейнольдса [21] та аналізували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К.

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за критерієм t Стьюдента для незалежних виборок. Результати представлені у вигляді середніх арифметичних і стандартного відхилення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення щільності розташування ендотеліоцитів, їх площі та вмісту в них РНК представлено в таблиці. Слід відмітити, що 20-хвилинна каротидна ішемія з одноденною реперфузією спричиняє зниження щільності розташування клітин у судинах усіх досліджених структур. Характерно, що це відбулося на тлі зростання площі клітин. Імовірно, зниження щільності розташування ендотеліоцитів у цей термін спостереження є наслідком їх набряку, що надалі дістало підтвердження при аналізі електронограм, на характеристиці яких ми зупинимося дещо пізніше.

Наприкінці одноденної реперфузії вміст РНК зріс в ендотеліоцитах усіх досліджених структур, за винятком ВМГ.

Згідно з даними літератури, за умов активації вільнорадикальних процесів чи зниження потужності антиоксидантного захисту однією з найбільш ранніх реакцій клітин є модифікація функціональних властивостей нуклеїнових кислот [18, 22]. Збільшення загального вмісту РНК у нейронах, на думку Ногі і співавт. [12] відображає зростання експресії генів, що беруть участь у реагуванні на ішемію–реперфузію.

На 12-ту добу спостереження в судинах усіх досліджених структур щільність розташування ендотеліоцитів зросла при незмінній, порівняно з контролем, площі. Це узгоджується з даними літератури стосовно підвищення експресії факторів росту судинної стінки і проліферації клітин у відповідь на ішемію–реперфузію [16, 17]. Виняток

Зміни щільності розташування, площі ендотеліоцитів та вмісту в них РНК у судинах лімбіко-гіпоталамічних структур мозку щурів зі стрептозоциніндукованим діабетом, ускладненим двобічною каротидною ішемією-реперфузією (M±m)

Група спостереження	Щільність клітин, у 1 мм ²	Площа клітини, мкм ²	Концентрація РНК, O _{ощ}
Вентромедіальне ядро гіпоталамуса			
Контроль	226,2±4,5	5,42±0,01	0,96±0,005
Каротидна ішемія-реперфузія 20 хв/ 1 год	181,3±6,1*	5,90±0,10*	0,95±0,005
Каротидна ішемія-реперфузія 12 діб	260,3±10,6*	5,52±0,11	1,19±0,01*
Діабет	173,6±7,3*	5,80±0,12*	1,01±0,004*
Діабет і каротидна ішемія-реперфузія 20 хв/ 1 год	151,3±8,1**	5,70±0,14	0,91±0,006**
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	189,3±8,8	5,71±0,13	1,10±0,01**
Преоптична ділянка			
Контроль	181,6±5,0	5,63±0,11	0,91±0,006
Каротидна ішемія-реперфузія 20 хв/ 1 год	143,2±7,8*	6,23±0,16*	1,03±0,01*
Каротидна ішемія-реперфузія 12 діб	149,3±7,4*	5,91±0,15	1,02±0,008*
Діабет	139,1±6,5*	6,19±0,16*	0,99±0,009*
Діабет і каротидна ішемія-реперфузія 20 хв/ 1 год	136,3±6,0	5,89±0,19	0,96±0,01
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	150,3±7,8	6,08±0,17	1,04±0,009**
Перегородка мозку			
Контроль	212,6±7,1	5,62±0,13	0,90±0,004
Каротидна ішемія-реперфузія 20 хв/ 1 год	163,1±5,3*	6,23±0,11*	1,12±0,008*
Каротидна ішемія-реперфузія 12 діб	249,2±8,4*	5,71±0,16	1,08±0,006*
Діабет	161,3±5,8*	5,98±0,11*	0,98±0,009*
Діабет і каротидна ішемія-реперфузія 20 хв/ 1 год	148,6±7,2	5,91±0,16	1,00±0,01
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	171,9±8,1	6,03±0,12	1,14±0,01**
Мигдалеподібний комплекс			
Контроль	200,3±5,7	5,32±0,12	0,90±0,005
Каротидна ішемія-реперфузія 20 хв/ 1 год	172,4±6,1*	5,89±0,11*	1,03±0,006*
Каротидна ішемія-реперфузія 12 діб	247,4±9,9*	5,49±0,15	1,06±0,005*
Діабет	169,5±9,0*	5,78±0,13*	0,94±0,005*
Діабет і каротидна ішемія-реперфузія 20 хв/ 1 год	159,1±8,2	6,01±0,14	0,93±0,007
Діабет та ішемія-реперфузія 12 діб	162,5±7,9	5,86±0,12	1,03±0,006**

* – вірогідність порівняно з контролем; ** – порівняно зі значеннями у тварин із цукровим діабетом.

становили судини ПОД, в яких щільність розташування ендотеліоцитів в цей термін спостереження залишалася зниженою.

У щурів без ЦД на 12-ту добу вміст РНК в ендотеліоцитах судин усіх досліджених структур був підвищеним, що свідчить про

незавершеність їх реакції на ішемію–реперфузію мозку.

ЦД тривалістю 3 міс знижував щільність розташування ендотеліоцитів у судинах усіх досліджених структур на тлі зростання їх площі. Набряк ендотеліоцитів, зафіксований на електронограмах, пояснює природу таких змін. У щурів цієї дослідної групи вміст РНК був підвищеним в ендотеліоцитах судин усіх структур, а 20-хвилинна ішемія з одногодинною реперфузією не вплинула на жодний із досліджених показників у всіх структурах, за винятком ВМГ, де виявлено зниження щільності розташування клітин та вмісту РНК. Слід гадати, що виснаження функціональних можливостей ендотелію основною патологією унеможливило його реакцію на ішемію–реперфузію або ж зумовлює зміну реагування цих показників.

Слід відмітити відмінності реакції ендотеліоцитів ВМГ на ішемію з одногодинною реперфузією як у контрольних, так і дослідних щурів (з ЦД) порівняно з рештою досліджених структур. Ці особливості, ймовірно, можна пов'язати з надзвичайно розвинутою капілярною сіткою цього відділу гіпоталамуса та участю капілярів у процесах нейросекреції [1], що зумовлено наявністю в даній ділянці значної кількості нейросекреторних клітин.

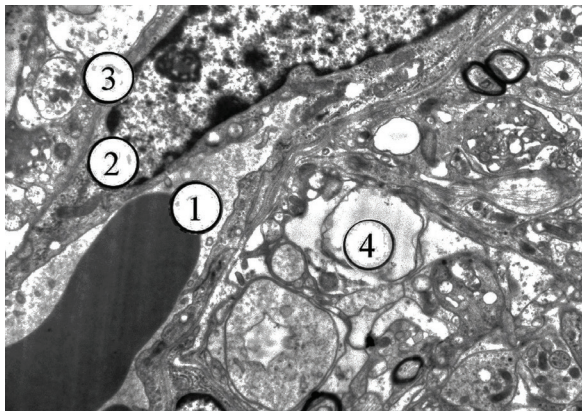


Рис. 1. Ультраструктура гемокапіляра преоптичної ділянки мозку інтактного щура. Просвіт капіляра (1), ендотелій (2), базальна мембрана (3), периваскулярний простір (4). 36. 10 000 \times

Характерно, що на 12-ту добу в ендотелії судин усіх структур збільшується вміст РНК при незмінних інших характеристиках клітин.

На рис. 1 представлена електронограма кровеносних капілярів ПОД інтактних щурів. Оскільки ультраструктурні зміни в досліджених відділах мозку у відповідних серіях досліджень суттєво не відрізнялися, ми наводимо їх характеристику на прикладі такої структури.

Субмікроскопічні дослідження кровеносних капілярів після 20-хвилинної ішемії/одногодинної реперфузії (рис. 2) показали, що вони мають вузькі просвіти внаслідок значного набряку цитоплазми ендотеліоцитів. Вона електронно-прозора, зі зменшеною кількістю деструктивно змінених органел. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки вакуолеподібні, короткі, рибосом мало, невеликі мітохондрії мають гомогенізований матрикс, в якому кристи не контуруються. Базальна мембрана неширока, світла, на окремих ділянках нечітка. Ядра неправильної форми, з переважанням гетерохроматину в каріоплазмі, інвагінаціями каріолеми, електронно-прозорими ділянками каріоплазми. Ядерна частина цитоплазми містить мало органел.

Для гемокапілярів тварин із ЦД характерні неширокі просвіти, набряк цитоплазми ен-

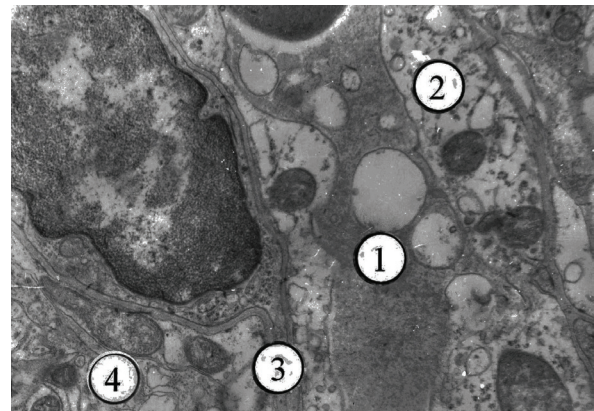


Рис. 2. Субмікроскопічний стан гемокапіляра преоптичної ділянки після ішемії–реперфузії. Неширокий просвіт (1), набряк цитоплазматичних ділянок ендотеліоцита (2), базальна мембрана (3), периваскулярний простір (4). 36. 15.000 \times

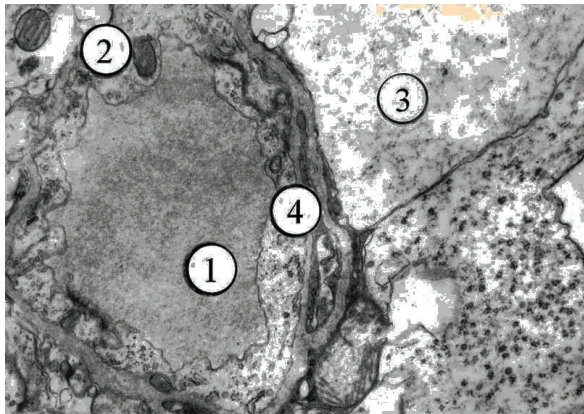


Рис. 3. Субмікроскопічні зміни кровоносного капіляра преоптичної ділянки при експериментальному цукровому діабеті. Просвіт капіляра (1), цитоплазма ендотеліоцита (2), розширений периваскулярний простір (3), базальна мембрана (4). Зб. 15000[×]

дотеліоцитів із наявністю в ній пошкоджених органел і зменшеною кількістю піноцитозних пухирців. Базальна мембрана нерівномірна, місцями потовщена, до неї прилягають широкі, світлі астроцитарні ніжки (рис. 3), які створюють збільшені периваскулярні простори.

При ускладненні ЦД каротидною ішемією–реперфузією більшість кровоносних капілярів мають вузькі просвіти й значні периваскулярні простори (рис. 4). Ядра ендотеліоцитів неправильної форми, їх каріолема має численні інвагінації. У цитоплазмі ендотеліальних клітин кількість піноцитозних пухирців та органел зменшена, більшість з останніх деструктивно змінені. Базальні мембрани мікросудин мають потовщені ділянки, місцями – нечіткі контури.

Отже, проведені дослідження свідчать, що в контрольних щурів каротидна ішемія–реперфузія спричиняє як ранні, так і відстрочені зміни морфофункціонального стану ендотелію судин проміжного мозку. Зниження щільності розташування ендотеліоцитів у ранньому ішемічно–реперфузійному періоді носить відносний харак-

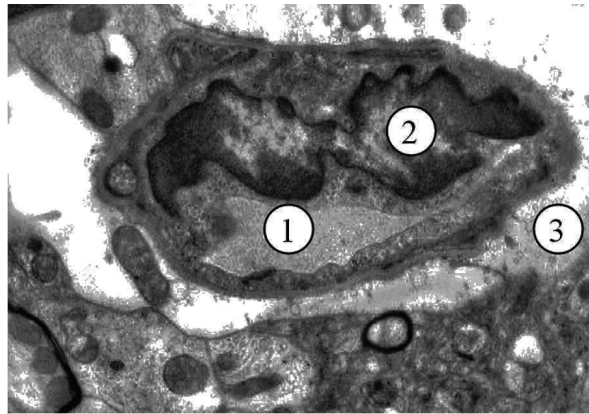


Рис. 4. Ультраструктурна характеристика гемокapіляра преоптичної ділянки при цукровому діабеті та ішемії–реперфузії. Вузький просвіт (1), неправильної форми ядро ендотеліоцита (2), периваскулярні простори (3). Зб. 12000[×]

тер, зумовлений набряком клітин, у той час як на 12-ту добу спостерігається зростання абсолютної щільності, ймовірно, пов'язаної з активацією проліферативних процесів. Вміст РНК в ендотеліоцитах збільшується в усі терміни спостереження. У тварин із ЦД рання реакція морфофункціонального стану ендотеліоцитів на ішемію–реперфузію відсутня, за винятком судин ВМГ, а пізня обмежується лише зростанням вмісту в клітинах РНК.

ВИСНОВКИ

1. У контрольних щурів не виявлено як ранні (після 20-хвилинної ішемії – одногодинної реперфузії), так і відстрочені (12-та доба після 20-хвилинної ішемії) зміни функціонального та морфологічного стану ендотелію судин проміжного мозку.

2. У щурів із тримісячним ЦД рання реакція морфофункціонального стану ендотеліоцитів судин проміжного мозку, притаманна контрольним тваринам, відсутня, а на 12-ту добу спостереження – суттєво обмежена, що може пояснюватися виснаженням функціональних резервів клітин основним захворюванням.

Т.Н. Бойчук, Т.П. Савчук

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРОМЕЖУТОЧНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НАРУШЕНИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В БАСЕЙНЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Изучено влияние двусторонней каротидной ишемии–реперфузии на показатели морфофункционального состояния эндотелия сосудов лимбико–гипоталамического комплекса мозга. Показано, что у контрольных крыс снижение плотности расположения эндотелиоцитов в раннем ишемически–реперфузионном периоде носит относительный характер, обусловленный отеком клеток, в то время как на 12–е сутки возрастает абсолютная плотность расположения клеток. В оба срока наблюдения в эндотелиоцитах капилляров всех структур увеличено содержание общей РНК. У животных с сахарным диабетом ранняя реакция морфофункционального состояния эндотелиоцитов на ишемию–реперфузию отсутствует, за исключением сосудов вентромедиального ядра гипоталамуса, а поздняя ограничивается только возрастанием содержания в клетках РНК.

Ключевые слова: сахарный диабет, ишемия–реперфузия головного мозга, эндотелиоциты, РНК, морфология.

Т.М. Boichuk, T.P. Savchuk

FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM OF DIENCEPHALON OF RATS IN AN EXPERIMENTAL CIRCULATORY DISORDERS IN THE BASIN OF THE CAROTID ARTERIES AGAINST A BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS

Abstract. We have studied the influence of bilateral carotid ischemia–reperfusion on the indices of the functional and morphological condition of the vascular endothelium of the brain hypothalamolimbic complex. It has been established that a decrease of the density of endothelial location in an early ischemic–reperfusion period in the control rats has a relative character stipulated by edema of cells whereas on the 12–th day of observation an increase of the absolute density of cells takes place. During both periods of observation there is an increased content of the total RNA in the capillary endotheliocytes of all the structures. An early reaction of the morpho–functional states of endotheliocytes to ischemic–reperfusion is absent in animal with diabetes mellitus, except the vessels of the ventromedial hypothalamus while a late one is restricted by a growth content in RNA cells.

Key words: diabetes mellitus, ischemia–reperfusion of the brain, endotheliocytes, RNA, morphology.

Bucovina State Medical University (Chernivtsi)

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акмаев И.Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. – М.: Наука, 1979. – 228 с.
2. Бойчук Т.М., Савчук Т.П. Нітросидергічний дисбаланс та вільнорадикальна модифікація білків у структурах проміжного мозку шурів з експериментальним цукровим діабетом за умов гострого порушення кровообігу в басейні сонних артерій // Тавр. медико–биол. вестник. – 2012. – **15**, №4. – С. 106–109.
3. Ленков О.М., Ткачук С.С. Вплив двобічної каротидної ішемії–реперфузії на вміст продуктів окиснювальної модифікації білків у корі головного мозку і гіпокампі при експериментальному цукровому діабеті в самців–шурів // Клін. та експерим. патологія. – 2009. – **VIII**, № 3. – С.37–39.
4. Пирс Э. Гистохимия. – М.: Изд–во ин. лит., 1962. – 962 с.
5. Скибо Г.Н. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга // Патология. – 2004. – **1**, №1. – С. 22–30.
6. Ткачук С.С., Бойчук Т.П. Порівняльний аналіз впливу двобічної каротидної ішемії–реперфузії на стан окиснювальної модифікації білків у структурах мозку дорослих та старих шурів // Клін. та експерим. патологія. – 2010. – **IX**, № 4. – С. 110–112.
7. Ткачук С.С., Бойчук Т.П. Стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в окремих структурах головного мозку старих шурів при неповній глобальній ішемії // Там само. – 2010. – **IX**, № 3. – С. 109–112.
8. Cheang W.S., Wong W.T., Tian X.Y., Yang Q., Lee H.K., He G.W., Yao X., Huang Y. Endothelial nitric oxide synthase enhancer reduces oxidative stress and restores endothelial function in db/db mice // Cardiovasc. Res. – 2011. – **92**, №2. – P. 267–275.
9. Drummond G.R., Selemidis S., Griending K.K., Sobey C.G. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets // Nat. Rev. Drug Discovery. – 2011. – **10**, №6. – P. 453–471.
10. Eriksson M., Carlberg B., Eliasson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study // Cerebrovasc. Dis. – 2012. – **34**, №2. – P.153–160.
11. Fatehi–Hassanabad Z., Chan C.B., Furman B.L. Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes // Eur. J. Pharmacol. – 2010. – 636, №1–3. – P. 8–17.
12. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ. Res. – 2010. – **107**, №9. – P. 1058–1070.
13. Hori M., Nakamachi T., Rakwal R., Shibato J., Nakamura K., Wada Y., Tsuchikawa D., Yoshikawa A., Tamaki K., Shioda S. Unraveling the ischemic brain transcriptome in a permanent middle cerebral artery occlusion mouse model by DNA microarray analysis // Dis. Model Mech.

- 2012. – **5**, №2. – P. 270–283.
14. Inagaki K., Nagao M., Oikawa S. Internal medicine and neurological diseases: progress in diagnosis and treatment. Topics: II neurological diseases related to diabetes mellitus; 2. Cerebral infarction, coma, hypoglycemia // Nihon Naika Gakkai Zasshi. – 2012. – **101**, №8. – P. 2180–2187.
15. Ji R., Schwamm L.H., Pervez M.A., Singhal A.B. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis // JAMA Neurol. – 2013. – **70**, №1. – P.51–57.
16. König J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem. – Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963.– 162 p.
17. Madonna R., De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes – part I: pathways of vascular disease in diabetes // Vascul. Pharmacol. – 2011. – **54**, №3-6. – P. 68–74.
18. Nacci C., Tarquinio M., Montagnani M. Molecular and clinical aspects of endothelial dysfunction in diabetes // Intern. Emerg. Med. – 2009. – **4**, №2. – P. 107–116.
19. Pácal L., Varvařovská J., Rušavý Z., Lacigová S., Stětina R., Racek J., Pomahačová R., Tanhäuserová V., Kaňková K. Parameters of oxidative stress, DNA damage and DNA repair in type 1 and type 2 diabetes mellitus // Arch. Physiol. Biochem. – 2011. – **117**, №4. – P. 222–230.
20. Pitocco D., Zaccardi F., Di Stasio E., Romitelli F. Oxidative Stress, Nitric Oxide, and Diabetes // Rev. Diabet. Stud. – 2010. – **7**, №1. – P. 15–25.
21. Potenza M.A., Gagliardi S., Nacci C., Carratu' M.R., Montagnani M. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets // Curr. Med. Chem. – 2009. – **16**, №1. – P. 94–112.
22. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy // E.S.Reynolds // J. Cell. Biol. – 1993. – **17**. – P.208–212.
23. Sliwinska A., Blasiak J., Kasznicki J., Drzewoski J. In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) // Chem. Biol. Interact. – 2008. – **173**, №3. – P.159–165.
24. Son S. M. Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Pathogenesis of Vascular Complications of Diabetes // Diabetes Metab. J. – 2012. – **36**, №3. – P. 190–198.
25. von Sarnowski B., Putaala J., Grittner U., Gaertner B., Schminke U., Curtze S., Huber R., Tanislav C., Lichy C., Demarin V., Basic-Kes V., Ringelstein E.B., Neumann-Haefelin T., Enzinger C., Fazekas F., Rothwell P.M., Dichgans M., Jungehulsing G.J., Heuschmann P.U., Kaps M., Norrving B., Rolfs A., Kessler C., Tatlisumak T. Lifestyle risk factors for ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults in the Stroke in Young Fabry Patients study // Stroke. – 2013. – **44**, №1. – P.119–125.

Буковин. мед. ун-т, Чернівці
E-mail: ajnora14@rambler.ru

Матеріал надійшов до
редакції 07.10.2013