

**ЗМІНИ ВМІСТУ СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ
В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

У 80 хворих у гострому періоді ішемічного інсульту (II) визначено вміст стабільних метаболітів оксиду азоту (NO). Встановлено, що у 47,5–55,0 % хворих рівень NO підвищується, в 36,5–40,0 % – знижується та у 6,2–12,5 % – достовірно не відрізняється від значень контрольної групи. Вміст NO_3^- та загального NO_2^- достовірно частіше зростає у хворих віком від 45 до 60 років порівняно з пацієнтами, старшими 60 років. Достовірно вищі показники стабільних метаболітів NO у гострому періоді II виявлено при атеротромботичному та кардіоеMBOLІЧНОМУ II відносно хворих з гемодинамічним і лакунарним II.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: підтипи ішемічного інсульту, гострий період інсульту, оксид азоту.

ВСТУП. Оксид азоту (NO) було визначено як одну з найбільш універсальних і унікальних молекул людини. Він відіграє важливу роль у контролі мозкового кровообігу, тромбоутворенні й модулює активність нейронів. NO є посередником у багатьох фізіологічних процесах, зокрема в підтримці судинного тонуусу і запалення. Крім цих фізіологічних функцій, NO також бере участь у патофізіології різних розладів, зокрема тих, в яких регуляція кровотоку і запалення відіграє ключову роль [12].

NO утворюється в ендотеліальних клітинах, нейронах, глії і макрофагах під дією 3 різних ізоформ ферменту синтази оксиду азоту (NOS). Церебральна ішемія ініціює всі ізоформи NOS. Високі концентрації NO, генеровані кальцієзалежною активацією нейрональної конституційної NOS та індукційної форми NOS у макрофагах та інших типах клітин, беруть участь у запальних і цитотоксичних реакціях, які призводять до смерті нейронів [1]. На противагу цьому, NO, генерований активацією ендотеліальної конституційної NOS, можливо, має захисний ефект, що знижує здатність тромбоцитів до агрегації, запобігає адгезії лейкоцитів до ендотелію, підвищує судинну дилатацію і церебральний кровотік. Роль NO в пошкодженні мозкової речовини при ішемічному інсульті (II) є комплексною [11]. Надмірна кількість сполук NO може бути цитотоксичною через пряме пригнічення ферментів, що каталізують життєво важливі клітинні функції, які беруть

участь в енергетичному метаболізмі та синтезі ДНК. Шкідливі ефекти NO можуть бути пов'язані з його відомою спорідненістю до заліза та тіолових груп [9]. NO також сприяє вивільненню вільних радикалів через утворення пероксинітританіона, який потім формує цитотоксичні гідроксильні радикали і супероксиданіон [10].

Окрім конституційних та індукційних форм NOS, виділено особливу ізоформу – мітохондріальну (mNOS), яка розміщена на внутрішній мембрані мітохондрії [8]. Результати досліджень підтвердили існування mNOS як незалежної форми NOS. mNOS постійно контролює мітохондріальне дихання [4], її вважають ключовим ферментом у реперфузійному пошкодженні [7], вона може бути пов'язана з апоптозом після інсульту.

Останні дослідження також показують, що нітрозативний стрес може викликати ексайтотоксичність через неправильне згорання білка, агрегацію та мітохондріальну фрагментацію [6]. S-нітрозолування, ковалентна реакція NO зі специфічними тіоловими групами сприяє NO-індукованому згоранню білків і їх агрегації, що компрометує динаміку мітохондріального процесу поділу–зчеплення та призводить до нейротоксичності [6].

Разом із тим, NO визначено як ендотелій-розслаблюючий фактор, який відіграє важливу роль у підтримці та регуляції судинного тонуусу і відповідного периферичного судинного опору [2].

© Н. Р. Сохор, С. І. Шкробот, О. Ю. Бударна, 2013.

Ця подвійна роль NO в церебральній ішемії, нейротоксична і нейропротекторна, викликає значні наукові дискусії та суперечливі результати експериментальних моделей інсульту.

Тому метою даного дослідження було вивчити вміст NO у гострому періоді II залежно від віку хворих та підтипу II.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Спостерігали 80 хворих з II, які перебували на стаціонарному лікуванні в інсультному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні. Вік пацієнтів склав від 45 до 75 років (у середньому – $(58,1 \pm 7,2)$ року). Відповідно до віку хворих поділили на дві групи: до 1-ї ввійшло 42 (52,5 %) пацієнти віком 45–60 років, до 2-ї – 38 (47,53 %) хворих, старших 60 років, серед них чоловіків було 43 (53,8 %), жінок – 37 (46,2 %). Обстежували тих пацієнтів, яких приймали в стаціонар у перші 24 год від початку мозкового інфаркту. Критеріями виключення були: наявність повторних II, порушення свідомості, глибше за сопор (за шкалою Глазго менше 9–10 балів), та пацієнти з поліорганною недостатністю (серцево-легеневою декомпенсацією, хронічною нирковою патологією). Діагноз мозкового інфаркту верифікували за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (Asteion 4, Toshiba). Тяжкість стану хворих та ступінь неврологічного дефіциту оцінювали на 1-шу добу: за наявності II в каротидному басейні – за шкалою NIHSS, вертебробазиллярного – за шкалою Hofferberth B. і співавт. (1990).

Вміст стабільних метаболітів NO визначали у сироватці крові на 1-шу добу II методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів виробництва компанії "R&D System". Середня тривалість життя оксиду азоту в організмі людини становить декілька секунд. NO, який не брав участі в хімічних реакціях, швидко окиснюється до неактивних сполук – нітритів і нітратів. Це стабільні метаболіти NO, які слугують методом оцінки інтенсивності його синтезу [5]. Даний набір Total NO/Nitrite/Nitrate Assay має дві аналітичні опції. Перша полягає у визначенні ендogenous нітриту (NO_2^-). Під час другої нітрат перетворюється в нітрит з використанням нітрат-редуктази і проводиться вимірювання загального нітриту. Для отримання

концентрації нітрату (NO_3^-) від значення загального NO_2^- віднімали концентрацію ендogenous NO_2^- .

Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб, за віком і статтю репрезентативних щодо хворих основної групи.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакета статистичного аналізу "Statistica 8". Визначали такі показники, як: середнє значення (M), стандартна помилка (m).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Гемодинамічний ішемічний інсульт (ГДІ) діагностовано у 24 (30,0 %) обстежуваних хворих, атеротромботичний (АТІ) – у 17 (21,3 %), кардіоемболічний (КЕІ) – у 21 (26,2 %) та лакунарний (ЛІ) – у 18 (22,3 %). Ішемічний інсульт у каротидному басейні спостерігали в 62 (77,5 %) пацієнтів, у вертебробазиллярному – в 18 (22,5 %). Середній вік хворих з ГДІ складав $(60,3 \pm 3,2)$ року, з АТІ – $(66,5 \pm 2,2)$ року, з КЕІ – $(63,8 \pm 3,7)$ року та з ЛІ – $(61,1 \pm 3,8)$ року.

Відповідно до тяжкості стану і ступеня неврологічного дефіциту легкий II було відмічено у 28 (35,0 %) хворих, середнього ступеня тяжкості – у 37 (46,25 %), тяжкий – у 15 (18,75 %). Розподіл хворих з II у різних судинних басейнах відображено в таблиці 1.

Легкий II діагностовано у 10 (41,7 %) пацієнтів з ГДІ, одного (5,9 %) хворого з АТІ, 3 (14,3 %) пацієнтів з КЕІ та 14 (77,8 %) пацієнтів з ЛІ. Інсульт середньої тяжкості відзначено в 11 (45,8 %) пацієнтів з ГДІ, 9 (52,9 %) хворих з АТІ, 13 (61,9 %) пацієнтів з КЕІ та 4 (22,2 %) пацієнтів з ЛІ. Тяжкий ступінь неврологічного дефіциту виявлено у 3 (12,5 %) хворих з ГДІ, 7 (41,2 %) хворих з АТІ та 5 (43,8 %) хворих з КЕІ. У пацієнтів з ГДІ середній бал за шкалою NIHSS становив $(7,4 \pm 0,6)$ бала, АТІ – $(11,9 \pm 0,9)$ бала, КЕІ – $(9,1 \pm 1,2)$ бала та ЛІ – $(5,5 \pm 0,7)$ бала.

При аналізі вмісту стабільних метаболітів NO виявлено різноспрямовані зміни нітратів та нітритів у хворих з II (табл. 2). Відповідно до цих змін було виділено 3 групи хворих: з підвищеним вмістом стабільних сполук NO, зі зниженим їх вмістом та пацієнти, в яких рівень цих показників достовірно не відрізнявся від значень КГ.

Таблиця 1 – Розподіл хворих за ступенем тяжкості та судинним басейном

Ступінь тяжкості II	Судинний басейн			
	каротидний		вертебробазиллярний	
	абс.	%	абс.	%
Легкий	21	33,9	7	38,9
Середньої тяжкості	29	46,8	8	44,4
Тяжкий	12	19,3	3	16,7

Таблиця 2 – Вміст стабільних метаболітів NO у гострому періоді II (M±m)

Показник	Контрольна група	Хворі з II з підвищеним вмістом метаболітів NO	Хворі з II зі зниженим вмістом метаболітів NO
NO ₃ ⁻	61,3±5,1	140,9±6,8*	39,6±5,0*
Ендогенний NO ₂ ⁻	37,8±5,9	61,1±6,1*	25,5±4,1*
Загальний NO ₂ ⁻	99,1±8,4	198,3±10,5*	57,0±5,8*

Примітка. * – показники достовірно відрізняються від значень КГ (p<0,05).

Було встановлено, що у 44 (55,0 %) пацієнтів рівень NO₃⁻ достовірно (p<0,05) зростає, у 30 (37,5 %) – достовірно (p<0,05) знижується та ще в 6 (7,5 %) хворих – достовірно не відрізняється від КГ. Вміст ендогенного NO₂⁻ у 38 (47,5 %) хворих був достовірно (p<0,05) підвищеним, у 32 (40,0 %) – достовірно нижчим та у 10 (12,5 %) – близьким до значень КГ. Загальний NO₂⁻ у 46 (57,5 %) пацієнтів достовірно перевищував, у 29 (36,3 %) – був достовірно (p<0,05) нижчим та у 5 (6,2 %) – наближався до рівня КГ.

У хворих 45–60 років у середньому по групі відмічали достовірно (p<0,05) вищі значення NO₃⁻ і загального NO₂⁻ та була відсутня достовірна різниця між вмістом ендогенного NO₂⁻ порівняно з пацієнтами, старшими 60 років (табл. 3). Виявлено, що у хворих 1-ї групи вміст NO₃⁻ збільшувався частіше, ніж у пацієнтів 2-ї групи. Так, рівень нітратів був достовірно (p<0,05) вищим відносно КГ у 28 (66,7 %) із 42 хворих 45–60 років. В 11 (26,2 %) пацієнтів цього віку він знижувався та ще у 3 (7,1 %) хворих був близьким до значень КГ. У хворих 2-ї групи частіше відмічали зменшення вмісту NO₃⁻ – 20 (52,6 %), у 15 (39,5 %) – зростання та у 3 (7,9 %) – рівень NO₃⁻ значно не відрізнявся від показників КГ. Ендогенний NO₂⁻ у 24 (57,1 %) хворих 1-ї групи підвищувався, в 15 (35,7 %) – знижувався та у 3 (7,1 %) – був близьким до значень КГ. Відносно осіб 2-ї групи відмічено, що в 19 (50,0 %) пацієнтів

ендогенний нітрит був зменшеним, у 14 (36,8 %) – зростає, у 5 (13,2 %) – суттєво не змінювався. Загальний NO₂⁻ у 28 (66,7 %) хворих 1-ї групи був значно підвищеним, у 13 (31,0 %) – зниженим та в одного (2,4 %) – близьким до показників КГ. У 20 (52,6 %) хворих, старших 60 років, вміст загального NO₂⁻ зростає, у 14 (36,8 %) – зменшувався та ще у 4 (7,9 %) – достовірно не відрізнявся від КГ. Таким чином, у пацієнтів 45–60 років у гострому періоді II, порівняно з пацієнтами похилого віку, частіше збільшувався вміст NO₃⁻ та загального NO₂⁻. У відповідь на зростання активності NOS закономірно підвищувався вміст нітритів. Це може свідчити як про більш виражені цитотоксичні ефекти NO, так і про суттєвішу вазорелаксуючу дію оксиду азоту в цієї групи хворих. У хворих, старших 60 років, достовірно (p<0,05) частіше рівень NO₃⁻ та загального NO₂⁻ знижувався порівняно з пацієнтами середнього віку.

Аналіз вмісту стабільних метаболітів NO у пацієнтів з різними патогенетичними варіантами II показав, що у хворих з АТІ діагностовано достовірно (p<0,05) вищий рівень NO₃⁻ в сироватці крові порівняно з КГ і відносно пацієнтів з іншими підтипами мозкового інфаркту (табл. 4). Так, саме в цієї категорії хворих виявлено достовірне збільшення вмісту ендогенного та загального NO₂⁻ – (81,2±5,8) та (234,2±11,6) мкмоль/л відповідно. Достовірно (p<0,05) вищі значення нітрату та за-

Таблиця 3 – Вміст стабільних метаболітів у хворих з II різного віку (M±m)

Показник	Вік хворих	
	1-ша група (45–60 років) (n=42)	2-га група (старші 60 років) (n=38)
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	104,9±6,5	90,1±7,4*
Ендогенний NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	46,7±8,7	47,3±3,9
Загальний NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	156,6±7,2	135,5±10,6*

Примітка. * – показники достовірно відрізняються відносно значень хворих 45–60 років (p<0,05).

Таблиця 4 – Вміст стабільних метаболітів у хворих з підтипами II (M±m)

Показник	Підтип II			
	ГДІ	АТІ	КЕІ	ЛІ
NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	96,9±6,5*	153,7±8,9*	114,0±7,4*	93,4±9,8*
Ендогенний NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	40,3±4,3	81,2±5,8*	48,8±3,9*	42,6±4,2
Загальний NO ₂ ⁻ , мкмоль/л	136,9±7,2*	234,2±11,6*	162,1±10,6*	128,9±10,1*

Примітка. * – показники достовірно відрізняються від аналогічних у КГ (p<0,05).

гального нітриту відносно пацієнтів з ГДІ та ЛІ виявлено у хворих з КЕІ. Достовірної різниці між вмістом ендogenousного нітриту в пацієнтів з КЕІ та ГДІ й ЛІ не відмічено. Не спостерігали достовірної різниці між рівнем стабільних метаболітів NO у хворих з ГДІ та ЛІ.

У пацієнтів з ГДІ та ЛІ вміст ендogenousного NO₂⁻ достовірно не відрізнявся відносно показників КГ. Проте відмічали достовірне (p<0,05) підвищення NO₃⁻, що вказувало на зростаючий вплив NOS та достовірне (p<0,05) збільшення вмісту загального NO₂⁻.

Проаналізовано особливості змін стабільних метаболітів NO при підтипах ІІ. Встановлено, що вміст нітратів при різних патогенетичних варіантах мозкового інфаркту змінювався таким чином. При ГДІ рівень NO₃⁻ у 10 (41,7 %) пацієнтів був підвищеним, у 14 (58,3 %) хворих – зниженим. При АТІ у більшості випадків вміст NO₃⁻ зростав – у 12 (70,6 %) хворих, у 2 (11,8 %) – зменшувався та у 3 (17,6 %) – був наближеним до КГ. У 13 (61,9 %) пацієнтів з КЕІ виявлено достовірне (p<0,05) підвищення нітратів, у 7 (33,3 %) – їх зниження, в одного (4,8 %) хворого достовірної відмінності від значень КГ не спостерігали. При ЛІ у 8 (44,4 %) хворих вміст NO₃⁻ збільшувався, ще у 8 (44,4 %) – був достовірно меншим та у 2 (11,1 %) – достовірно не відрізнявся від КГ.

Вміст ендogenousного NO₂⁻ при ГДІ був таким: в 11 (45,8 %) – підвищеним, у 9 (36,5 %) – достовірно нижчим та у 4 (16,7 %) – близьким до КГ. При АТІ у всіх хворих відмічали достовірне зростання ендogenousного NO₂⁻. При КЕІ у 12 (57,1 %) пацієнтів вміст ендogenousного NO₂⁻ був достовірно збільшеним, у 4 (19,0 %) – достовірно меншим та у 5 (23,8 %) – достовірно не відрізнявся від КГ. У хворих з ЛІ у 8 (44,4 %) випадках виявлено достовірне підвищення цього показника та ще у 10 (55,6 %) – його зниження.

Відносно змін загального NO₂⁻ у хворих з ГДІ у 13 (54,2 %) випадках виявлено його підвищення, в 11 (45,8 %) – зниження. При АТІ у всіх пацієнтів загальний NO₂⁻ достовірно збільшувався. При КЕІ у 14 (66,7 %) хворих відмічали

підвищені значення, в 7 (33,3 %) – знижені. При ЛІ у 6 (33,3 %) випадках виявлено збільшення вмісту загального NO₂⁻, у 7 (38,9 %) – зниження та у 5 (27,8 %) – його рівень достовірно не відрізнявся від значень КГ.

Найвищі показники стабільних метаболітів при АТІ та КЕІ можна пояснити більш вираженими цитотоксичними ефектами NO у хворих з вищим ступенем неврологічного дефіциту і тяжчим станом. Активація NO при гострих запальних процесах виконує певною мірою і захисну функцію, забезпечуючи максимальну перфузію тканин. Проте надлишок NO інгібує білки-ферменти дихального ланцюжка мітохондрій і циклу Кребса, знижує синтез аденозинтрифосфату, що призводить до некрозу та посилення процесів апоптозу. При ЛІ достовірно нижчий вміст метаболітів NO пов'язаний з легшим станом хворих та малими вогнищами ІІ. Зокрема, в деяких дослідженнях показано залежність рівня NO-синтази від розміру інфарктного вогнища [3]. Одночасно порушення NO при ЛІ можуть бути зумовлені також розладами синтезу ендотелієм вазодилатуючих факторів.

ВИСНОВКИ. 1. У гострому періоді ІІ відмічають різноспрямовані зміни стабільних метаболітів NO: у 47,5–55,0 % хворих – підвищення, у 36,5–40,0 % – зниження та у 6,2–12,5 % – показники близькі до значень контрольної групи.

2. У хворих віком від 45 до 60 років достовірно частіше зростає вміст NO₃⁻ та загального NO₂⁻, що може бути зумовлено як підвищенням активності NOS (посилення синтезувальної функції ендотелію) за умов гіпоксії та вазоспазму, так і вираженими запальними та цитотоксичними розладами.

3. У гострому періоді АТІ та КЕІ виявлено достовірно вищі показники стабільних метаболітів NO порівняно з хворими з ГДІ й ЛІ.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на вивчення кореляційних зв'язків між порушеннями цитокінового статусу та вмісту стабільних метаболітів NO у гострому періоді різних підтипів ІІ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Anti-inflammatory activity of nerve growth factor in experimental autoimmune encephalomyelitis inhibition of monocyte trans-endothelial migration / A. Flugel, K. Matsumuro, H. Neumann [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2001. – **31**. – P. 11–22.

2. Bauer V. Nitric oxide – the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions / V. Bauer, Sotnikova R. // Gen. Physiol. Biophys. – 2010. № 29(4). – P. 319–340.

3. Castillo J. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke / J. Castillo // Stroke. – 2000. – № 31. – P. 852–857.

4. Giulivi C. A production of nitric oxide by mitochondria / C. Giulivi, J. J. Poderoso, A. Boveris // J. Biol. Chem. – 1998. – **273**. – P. 11038–11043.
5. Guevara I. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction / I. Guevara, J. Iwanejko, A. Dembinska-Kiec // Clin. Chim. Acta. – 1998. – № 274(2). – P. 177–188.
6. Gu Z. Redox reactions induced by nitrosative stress mediate protein misfolding and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases / Z. Gu, T. Nakamura, S. A. Lipton // Mol. Neurobiol. – 2010. – **41**. – P. 55–72.
7. Ignarro L. J. Heart mtNOS, a key mediator of oxidative injury in ischemia/reperfusion / L. J. Ignarro // J. Mol. Cell. – Cardiol. – 2007. – **43**. – P. 490–410.
8. Kanai A. Peterson Function and regulation of mitochondrially produced nitric oxide in cardiomyocytes / A. Kanai, J. Kanai // Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol. – 2004. – № 286. – P. 11–12.
9. Lipton S. A. Neuronalprotectin and destruction by NO / S. A. Lipton // Cell Death Differ. – 1999. – № 6. – P. 943–951.
10. Neurovascular protection by ischemic tolerance: role of nitric oxide and reactive oxygen species / A. Kunz, L. Park, T. Abe [et al.] // J. Neurosci. – 2007. – № 27. – P. 7083–7093.
11. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia / Shang-Der Chen, Ding-I Yang, Tsu-Kung Lin [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – № 12. – P. 7199–7215.
12. Terpolilli N. A. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. / N. A. Terpolilli, M. A. Moskowitz, N. Plesnila // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2012. – **32**(7). – P. 1332–1346.

Н. Р. Сохор, С. И. Шкробот, О. Ю. Бударная

ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО

ИЗМЕНЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Резюме

У 80 больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) определено содержание стабильных метаболитов оксида азота (NO). Установлено, что у 47,5–55,0 % больных уровень NO повышается, в 36,5–40,0 % – снижается и у 6,2–12,5 % – достоверно не отличается от значений контрольной группы. Содержание NO_3^- и общего NO_2^- достоверно чаще возрастает у больных в возрасте от 45 до 60 лет по сравнению с пациентами старше 60 лет. Достоверно более высокие показатели стабильных метаболитов NO в остром периоде ИИ обнаружено при атеротромботическом и кардиоэмболическом ИИ по отношению к больным с гемодинамическим и лакунарным ИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подтипы ишемического инсульта, острый период инсульта, оксид азота.

N. R. Sokhor, S. I. Shkrobot, O. Yu. Budarna

I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

CHANGES OF STABLE METABOLITES OF NITRIC OXIDE IN AN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

Summary

In 80 patients in an acute period of ischemic stroke (II) the stable metabolites of nitric oxide (NO) were investigated. It was observed that in 47,5–55,0 % patients the NO level was increased, in 36,5–40,0% – was reduced and in 6,2–12,5 % was not significantly different from the values of the control group. The content of NO_3^- and general NO_2^- was increased significantly higher in 45–60 aged patients, compared with patients older than 60 years. Higher levels of stable NO metabolites in an acute period II was detected in patients with atherothrombotic and cardioembolic II relative to patients with hemodynamic and lacunar II.

KEY WORDS: subtypes of ischemic stroke, acute period of stroke, nitric oxide.

Отримано 04.04.13

Адреса для листування: Н. Р. Сохор, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.