



УДК 616.831-005.4-06:616.831.311-018.82-02]-092.9

Т. І. Кметь, О. Г. Кметь

ВПЛИВ ДВОБІЧНОЇ КАРОТИДНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ НА СТРУКТУРУ ПОПУЛЯЦІЇ p53⁺-КЛІТИН У КОРИ ЛОБОВОЇ ЧАСТКИ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 616.831-005.4-06:616.831.311-018.82-02]-092.9

Т. І. Кметь, О. Г. Кметь

ВЛИЯНИЕ ДВУСТОРОННЕЙ КАРОТИДНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ НА СТРУКТУРУ ПОПУЛЯЦИИ p53⁺-КЛЕТОК В КОРЕ ЛОБНОЙ ДОЛИ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Исследовано в динамике влияние неполной глобальной ишемии-реперфузии головного мозга на активность проапоптотических процессов в нейронах и глиальных клетках коры лобной доли больших полушарий. Показано, что ишемия-реперфузия вызывает увеличение плотности расположения и процента p53⁺ нервных клеток в коре лобной доли полушарий головного мозга и процента p53⁺ глиальных клеток на 12-е сутки ишемически-реперфузионного периода. Ишемически-реперфузионное повреждение головного мозга нарушает морфометрические параметры p53⁺ нейро- и глиоцитов коры лобной доли как в раннем, так и в позднем периодах наблюдения.

Ключевые слова: кора лобной доли, ишемия-реперфузия, апоптоз.

UDC 616.831-005.4-06:616.831.311-018.82-02]-092.9

T. I. Kmet, O. G. Kmet

INFLUENCE OF BILATERAL CAROTID ISCHEMIA-REPERFUSION ON THE STRUCTURE OF p53⁺-CELLS POPULATION IN THE FRONTAL AREA OF THE CEREBRAL CORTEX OF RATS

The Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Introduction. One of the main causes of mortality and disability of people in the whole world is disorders of cerebral circulation. Meanwhile, against the ground of disorders of cerebral microcirculation energy deficiency, lactate acidosis, oxidative stress and cellular death occur. Although, genome reaction plays one of the main roles in pathogenesis of cerebral disorders; p53⁺ gene associated with triggering programmed cellular death is of special interest.

Objective. To study the influence of incomplete global cerebral ischemia in dynamics with further reperfusion of various duration on the peculiarities of apoptosis of the nerve and glia cells of the frontal area of the cerebral cortex in male rats.

Materials and methods. Ischemia-reperfusion was modeled in laboratory rats. After that the cortex of the frontal cerebral area was taken, fixed in 10% Bouin's solution, coated with paraffin blocks, and histological cuts were prepared 5 mcm thick and incubated with monoclonal antibodies to p53⁺ gene. The processed histological cuts were examined by means of the computed system of digital analysis of VIDAS-386 image.

Results of the research. Bilateral carotid ischemia-reperfusion was found to cause the increase of location density and percentage of p53⁺ nerve cells in the cortex of the frontal cerebral area, and the percentage of p53⁺ glia cells on the 12th day of ischemic-reperfusion period. Ischemic-reperfusion lesion of the brain disturbs morphometric parameters of p53⁺ nerve and glia cells of the cortex in the frontal cerebral area both in early and late periods of observation.

Key words: cortex of the frontal area, ischemia-reperfusion, apoptosis.

Однією з основних причин смертності й інвалідизації людей у всьому світі є порушення мозкового кровообігу [1]. Щороку на планеті, згідно з даними ВООЗ, ця патологія уражає близько 15 млн людей [2]. У

зв'язку зі зміною демографічної ситуації та збільшенням тривалості життя населення інсульт становитиме значну медико-соціальну проблему упродовж наступних 20 років [3]. Серед різних видів пору-

шення мозкового кровообігу переважають ішемічні, частка яких становить 87 % від загальної кількості інсультів [4]. За сучасною уявою, ішемічний інсульт — це зниження інтенсивності кровопостачання тка-



нин головного мозку, у результаті якого спостерігається зменшення доставки до нервових і гліальних клітин необхідної кількості глюкози та кисню [5–7]. При цьому на фоні порушень мікроциркуляції розвивається енергетичний дефіцит, формується глутамат-кальцієвий каскад із надмірним внутрішньоклітинним нагромадженням іонів Ca^{2+} та явищами ексайтотоксичності, лактатацидозу, оксидативного стресу і загибелі клітин шляхом некрозу або апоптозу [8]. Проте одну з основних ролей у патогенезі ішемічного ушкодження структур головного мозку відіграє реакція геному. Особливу зацікавленість викликає ген p53⁺, який пов'язаний із запуском запрограмованої клітинної смерті [9].

Порушення апоптичної активності нейрональних клітин за умов ішемії з одногодинною реперфузією в гіпокампі головного мозку підтверджені експериментально [10; 11]. Однак динаміка цих процесів у корі півкуль головного мозку за умов двобічної каротидної ішемії з реперфузією (ДКІР) різної тривалості вивчена недостатньо.

Мета роботи — вивчити в динаміці вплив неповної глобальної ішемії головного мозку з подальшою реперфузією різної тривалості на особливості апоптозу нервових і гліальних клітин кори лобової частки півкуль у щурів-самців.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні використано шестимісячних білих нелінійних щурів-самців таких експериментальних груп: 1-ша — контрольні; 2-га — щури, яких виводили з експерименту через 1 год після 20-хвилинної ДКІР; 3-тя — тварини, яких виводили з експерименту на 12-ту добу після моделювання 20-хвилинної ДКІР.

Контролем слугували хибнооперовані щури, яким прово-

дили пошарово розтин шкіри та підшкірно-жирової клітковини і виділення загальних сонних артерій, але без перетискання судин.

Неповну глобальну ішемію мозку моделювали 20-хвилинним кліпсуванням загальних сонних артерій [12], після чого кровотік по цих судинах відновлювали. Для вивчення ранніх наслідків ішемії-реперфузії мозку частину тварин виводили з експерименту через 1 год після завершення реперфузійного періоду, а решту — на 12-ту добу. Моделювання каротидної ішемії та декапітацію здійснювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла). Користуючись атласом стереотаксичних координат [13], на холоді брали кору лобової частки (КЛЧ) півкуль головного мозку, упродовж доби фіксували її в 10 % розчині Буена і заливали в парафінові блоки, з яких готували гістологічні зрізи завтовшки 5 мкм. Серійні зрізи депарафінували у ксилолі, регідували в низхідних концентраціях етанолу, тричі по 10 хв відмивали в 0,1 М фосфатному буфері (pH=7,4). Експресію білка p53⁺ виявляли методом подвійної імуофлуоресценції. Для цього регідровані гістологічні зрізи інкубували впродовж 18 год у вологій камері при температурі 4 °C із первинними кролячими моноклональними антитілами до білка p53 щурів (Santa Crus Biotechnology, США) у розведенні 1 : 1000. Після відмивання надлишку первинних антитіл в 0,1 М фосфатному буфері проводили інкубацію зрізів упродовж 60 хв (T=37 °C) із вторинними антитілами в розведенні 1 : 64. Як вторинні антитіла використовували козячі антитіла до повної молекули IgG кроля, кон'юговані з флуоресцеїну ізотіоціанатом (Santa Crus Biotechnology, США). Після інкубації зрізи промивали в 0,1 М фосфатному буфері, поміщали у суміш гліцерину та фосфатного буфера (9 : 1)

для подальшої люмінесцентної мікроскопії. Оброблені гістологічні зрізи досліджували за допомогою комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина).

Усі тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію, при природній зміні дня і ночі. Експериментальні втручання здійснювали відповідно до основних положень GLP (1981) Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, яких використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Цифрові результати експериментальних досліджень оброблені на персональному комп'ютері в прикладній програмі "Statistica 6.0". Статистичну значущість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних і стандартного відхилення.

Результати дослідження та їх обговорення

Вивчення серійних зрізів КЛЧ півкуль головного мозку контрольних тварин, попередньо інкубованих з моноклональними антитілами до p53⁺, показало (табл. 1), що щільність розташування p53⁺ гліальних клітин у досліджуваній частці утричі вища, ніж p53⁺-нейроцитів, що зумовлено більш інтенсивним рівнем апоптозу гліоцитів.

Каротидна ішемія з одногодинною реперфузією не привела до вірогідних змін щільності p53 позитивних нервових і гліальних клітин КЛЧ. Проте у пізньому постішемичному періоді (12-та доба) у досліджуваній частці кори спостерігалося вірогідне зростання щільності p53⁺-нейроцитів удвічі щодо показника в контрольних щурих і у 2,4 разу — по відно-



Таблиця 1

Кількість р53⁺-нейроцитів і гліоцитів у корі лобової частки півкуль щурів з ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку (на 1 мм²), М±m

Група спостереження	Кількість р53 ⁺ -нейроцитів на 1 мм ²	Кількість р53 ⁺ -гліоцитів на 1 мм ²
Контроль, n=11	21,89±2,13 25,88±2,51	62,48±5,06 74,12±2,51
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год), n=11	17,64±1,87 20,05±2,03	64,42±5,60 79,95±2,03
Ішемія-реперфузія (12 діб), n=11	42,11±4,69* [^] 42,45±3,45* [^]	58,01±5,65 57,54±3,45* [^]

Примітка. У чисельнику — сумарна щільність різних класів клітин на 1 мм² кори лобової частки; у знаменнику — відсоток різних класів клітин; вірогідність різниці: * — порівняно з контролем; [^] — порівняно з ішемією-реперфузією (20 хв/1 год)

шенню до раннього постішемічного періоду.

Аналіз відсоткового співвідношення різних класів р53⁺-клітин КЛЧ показав, що у ранньому постішемічному періоді вірогідних змін не відбулося. Однак на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду виявлено зростання частки р53⁺-нейроцитів як щодо показника в контролі, так і щодо раннього терміну спостереження (на 64 та 111 % відповідно). Незважаючи на відсутність достовірних змін щільності розта-

шування р53⁺ гліальних клітин, їх частка достовірно зменшилася на 22 % порівняно з показником у контрольній групі тварин і на 28 % — щодо раннього постішемічного періоду.

У динаміці спостереження співвідношення р53⁺-нейрони/гліальні клітини мало такий вигляд: контроль — 2,86; ранній постішемічний період — 3,99; пізній — 1,36. Це дозволяє дійти висновку, що в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді більш виражених апоптичних змін зазнають нервові

клітини, а на 12-ту добу ішемії-реперфузії — гліальні клітини.

Вивчення морфометричних параметрів даних клітин КЛЧ у ранньому постішемічному періоді показало, що площа р53⁺ нервових клітин вірогідно зменшилася на 18 % щодо контролю, тимчасом як досліджуваний параметр р53⁺ гліальних клітин змін не зазнав (табл. 2).

У пізньому ішемічно-реперфузійному періоді площа р53⁺-гліоцитів вірогідно підвищилася на 36 % щодо показника в контрольних щурів і на 27 % — щодо раннього терміну спостереження.

У ранньому періоді ішемічно-реперфузійного ушкодження КЛЧ півкуль головного мозку виявлено вірогідне зростання коефіцієнта форми р53⁺ нервових клітин на 16 % порівняно з контролем. В умовах пізнього терміну спостереження досліджуваний параметр підвищився на 27 % щодо контролю і на 9 % — щодо раннього ішемічно-реперфузійного періоду. Коефіцієнт елонгації р53⁺-нейроцитів за умов ранньої ішемії-реперфузії змін

Таблиця 2

Морфометричні параметри р53⁺ нервових і гліальних клітин кори лобової частки півкуль щурів з ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку, М±m

Група спостереження	Площа, мкм ²	Коефіцієнт форми	Коефіцієнт елонгації	Концентрація IPM E _{іф}	Вміст IPM E _{іф}	Дисперсія розподілу IPM
Нервові клітини						
Контроль, n=11	116,03±7,08	0,453±0,016	0,571±0,014	0,408±0,006	2,37±0,03	56,54±1,99
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год), n=11	94,90±6,86 p ₁ <0,05	0,526±0,016 p ₁ <0,01	0,577±0,014 —	0,403±0,006 —	2,28±0,03 p ₁ <0,05	64,42±2,17 p ₁ <0,01
Ішемія-реперфузія (12 діб), n=11	103,66±7,08 — —	0,574±0,018 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	0,618±0,014 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,365±0,005 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,29±0,03 p ₁ <0,05 —	62,83±1,54 p ₁ <0,05 —
Гліальні клітини						
Контроль, n=11	8,90±0,32	0,807±0,007	0,661±0,006	0,381±0,003	1,25±0,01	56,19±1,27
Ішемія-реперфузія (20 хв/1 год), n=11	9,52±0,34 —	0,814±0,007 —	0,669±0,006 —	0,375±0,002 —	1,26±0,01 —	64,27±1,16 p ₁ <0,001
Ішемія-реперфузія (12 діб), n=11	12,07±0,73 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,793±0,012 — —	0,653±0,010 — —	0,332±0,003 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,32±0,03 p ₁ <0,05 —	56,67±1,23 — p ₂ <0,001

Примітка. Вірогідність різниці порівняно з p₁ — контролем (p₁<0,05; p₁<0,01; p₁<0,001); p₂ — ішемією-реперфузією (20 хв/1 год) у контрольних тварин (p₂<0,05; p₂<0,01; p₂<0,001).



не зазнав, однак у пізньому постішемичному періоді відмічалось його зростання на 8 % порівняно з показниками інтактної групи тварин і на 7 % — порівняно з попереднім терміном спостереження.

В обох термінах ішемічно-реперфузійного ураження КЛЧ півкуль не виявлено достовірних змін коефіцієнта форми та елонгації p53⁺ гліальних клітин.

У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді в клітинах досліджуваного відділу головного мозку достовірних змін концентрації p53 імунореактивного матеріалу (IPM) не зафіксовано. Аналіз результатів вивчення пізнього впливу ішемії-реперфузії головного мозку на концентрацію p53-IPM показав, що даний показник у нервових клітинах знижується на 11 % щодо контролю і на 10 % — щодо показника в ранньому терміні спостереження, а в гліальних клітинах — на 13 та 12 % відповідно.

За умов раннього та пізнього ішемічно-реперфузійного ураження КЛЧ півкуль головного мозку в нейронах спостерігалось зменшення загального вмісту p53-IPM на 4 % щодо контролю. Проте в гліюцитах досліджуваної частки кори тварин, яким виконано ДКІР, на 12-ту добу, навпаки, відмічалось зростання вмісту p53-IPM на 5 % щодо контролю.

Каротидна ішемія з одно-годинною реперфузією призвела також до підвищення в КЛЧ півкуль на 14 % дисперсії розподілу p53-IPM у нервових і гліальних клітинах. Однак на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду даний параметр у гліюцитах зменшився на 12 % щодо контролю, а в нейронах, навпаки, зріс на 11 %.

За даними літератури відомо, що ініціація програмованої клітинної загибелі регулюється проапоптотичним білком p53 [14]. Цей фактор знаходиться в неактивному стані за відсутності ушкоджень генетичного апарату, але активується при

появі порушень, зокрема ішемії-реперфузії. Активація полягає в набуванні здатності взаємодіяти з ДНК і запускати транскрипцію генів, що містять у регуляторній ділянці нуклеотидну послідовність — ділянку ДНК, з якою зв'язується білок p53 [15]. Тому активація цього фактора сигналізує про стресовий стан клітин. Одержані нами результати підтверджуються даними інших досліджень, у яких показано [16], що більш суттєвих проапоптотичних змін за умов ішемічного ушкодження головного мозку зазнають нервові клітини.

Висновки

1. Двобічна каротидна ішемія-реперфузія зумовлює зростання щільності розташування і відсотка p53⁺ нервових клітин у корі лобової частки півкуль головного мозку та відсотка p53⁺ гліальних клітин на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду.

2. Ішемічно-реперфузійне ураження головного мозку порушує морфометричні параметри p53⁺-нейроцитів і гліюцитів кори лобової частки як у ранньому, так і пізньому періодах спостереження.

Перспективи подальших досліджень. Результати свідчать про доцільність вивчення продуктів експресії інших генів, які реагують на ішемічно-реперфузійне ушкодження головного мозку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пономарев Э. А. Морфологические параметры нейротекции при ишемии-реперфузии головного мозга у крыс / Э. А. Пономарев, В. В. Новочадов, Н. Н. Стрелетов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 1 (33). — С. 103–106.
2. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1 / Е. В. Шляхто, Е. П. Баранцевич, Н. С. Щербак [и др.] // Вестник РАМН. — 2012. — № 6. — С. 42–50.
3. Stroke / G. A. Donnan, M. Fisher, M. Macleod [et al.] // Lancet. — 2008. — Vol. 371, N 9624. — P. 1612–1623.

4. Mitochondria and reactive oxygen and nitrogen species in neurological disorders and stroke: therapeutic implications / J. P. Bolaños, M. A. Moro, I. Lizasoain [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. — 2009. — Vol. 61, N 14. — P. 1299–1315.

5. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons / P. Lipton // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79, N 4. — P. 1431–1568.

6. Lo E. H. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke / E. H. Lo, T. Dalkara, M. A. Moskowitz // Nat. Rev. Neurosci. — 2003. — Vol. 4, N 5. — P. 399–415.

7. Rami A. Exploiting endogenous anti-apoptotic proteins for novel therapeutic strategies in cerebral ischemia / A. Rami, I. Bechmann, J. H. Stehle // Progress in Neurobiology. — 2008. — Vol. 85, N 3. — P. 273–296.

8. Беридзе М. З. Динамика азот-зависимого оксидантного стресса в острой стадии ишемического инсульта / М. З. Беридзе, М. К. Мергешвили, Р. Р. Шакаришвили // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»). — 2005. — № 13. — С. 58–62.

9. Rozan L. p53 downstream target genes and tumor suppression: a classical view in evolution / L. Rozan, W. El-Deiry // Cell Death and Differentiation. — 2007. — Vol. 14. — P. 3–9.

10. p53 potentiates hippocampal neuronal death caused by global ischemia / Yonekura Ichiro, Takai Keisuke, Asai Akio [et al.] // J. Cerebral Blood Flow & Metabolism. — 2006. — Vol. 26. — P. 1332–1340.

11. Liu H. M. Ischemic preconditioning relieves ischemia/reperfusion injury of hippocampus neurons in rat by inhibiting p53 and bax expressions / H. M. Liu, J. X. Li, L. B. Chen // Chin. Med. Sci. J. — 2007. — Vol. 22, N 2. — P. 123–127.

12. Скибо Г. Г. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г. Г. Скибо // Патология. — 2004. — Т. 1, № 1. — С. 22–30.

13. Konig J. F. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem / J. F. Konig, P. A. Klippel. — Baltimore : The Williams and Wilkins Company, 1963. — 162 p.

14. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. М. Чумаков // Успехи биологической химии. — 2007. — Т. 47. — С. 3–52.

15. Hammond E. M. The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis / E. M. Hammond, A. J. Giaccia // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2005. — N 331. — P. 718–725.



16. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 2 / Е. В. Шлякто, Е. Р. Баранцевич, Н. С. Щербак [и др.] // Вестник РАМН. – 2012. – № 7. – С. 20–29.

REFERENCES

1. Ponomaryov E.A., Novochadov V.V., Strepetov N.N. Morphological neuroprotection parameters of rat brain with ischemia-reperfusion. *Journal of VolgSMU* 2010; 1 (33): 103-106.

2. Shlyakhto E.V., Barantsevitch E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia. Part 1. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012; 6: 42-50.

3. Donnan G.A., Fisher M., Macleod M., Davis S.M. Stroke. *Lancet*. 2008; 371 (9624): 1612-1623.

4. Bolaños J.P., Moro M.A., Lizasoain I., Almeida A. Mitochondria and reactive oxygen and nitrogen species in neurological disorders and stroke: therapeutic implications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2009; 61 (14): 1299-1315.

5. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol. Rev.* 1999; 79 (4): 1431-1568.

6. Lo E.H., Dalkara T., Moskowitz M.A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4 (5): 399-415.

7. Rami A., Bechmann I., Stehle J.H. Exploiting endogenous anti-apoptotic proteins for novel therapeutic strategies in cerebral ischemia. *Progress in Neurobiology*. 2008; 85 (3): 273-296.

8. Beridze M.Z., Megreshvili M.K., Shakarishvili R.R. Dynamics of Nitrogen-Dependent Oxidative Stress in Acute Stage of Ischemic Stroke. *S. S. Korsakov Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii (Supplement "Stroke")*. 2005; 13: 58-62.

9. Rozan L., El-Deiry W. p53 downstream target genes and tumor suppression: a classical view in evolution. *Cell Death and Differentiation*. 2007; 14: 3-9.

10. Ichiro Yonekura, Keisuke Takai, Akio Asai, Nobutaka Kawahara, Takaki Kirino. p53 potentiates hippocampal neuronal death caused by global ischemia. *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2006; 26: 1332-1340.

11. Liu H.M., Li J.X., Chen L.B. Ischemic preconditioning relieves ischemia/reperfusion injury of hippo-

campus neurons in rat by inhibiting p53 and bax expressions. *Chin. Med. Sci. J.* 2007; 22 (2): 123-127.

12. Skibo G.G. The use of various experimental models to study cellular mechanisms of cerebral ischemic lesions. *Pathology*. 2004; 1 (1): 22-30.

13. Konig 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.

14. Tchumakov P.M. Protein p53 and its universal function in the multicellular. *Uspekhi biologicheskoi khimii*. 2007; 47: 3-52.

15. Hammond E.M., Giaccia A.J. The role of p53 in hypoxia-induced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 331: 718-725.

16. Shlyakhto E.V., Barantsevitch E.R., Shcherbak N.S., Galagudza M.M. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia. Part 2. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2012; 7: 20-29.

Надійшла 16.01.2015

Рецензент проф. О. А. Шандра

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

