

## ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ МІКРОБІОТОЮ КИШЕЧНИКУ ТА ПЕРЕБИГОМ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUZІЙНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

*С.С. Ткачук, М.А. Повар, В.І. Штефанюк, О.В. Ткачук*

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Мета роботи** – здійснити аналіз сучасних наукових даних щодо взаємовідносин у системі «мікробіота кишечнику – головний мозок» при ішемічно-реперфузійних ушкодженнях останнього.

**Висновки.**

1. Аналіз даних літератури засвідчує про суперечливість існуючих на сьогодні поглядів про роль дисбактеріозу (нейропротекторну чи нейродегенеративну) у перебігу ішемічних ушкоджень головного мозку.

2. Численними експериментальними дослідженнями обґрунтована роль мікробіоти кишечнику: у порушенні гомеостазу Т-клітин, яким належить визначальна роль при вторинному нейрозапаленні після ішемії мозку; у зміні співвідношення їх субпопуляцій Treg-Th17 та міграції лімфоцитів кишечнику в ішемізований головний мозок.

**Ключові слова:**

ішемічні ушкодження головного мозку, мікробіота кишечнику, механізми взаємозв'язку.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №4 (74). С.113-118.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.4.74.2020.17

E-mail:

tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

## ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ МИКРОБИОТОЙ КИШЕЧНИКА И ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*С.С. Ткачук, М.А. Повар, В.И. Штефанюк, А.В. Ткачук*

**Цель работы** – осуществить анализ современных научных данных относительно взаимоотношений в системе «микробиота кишечника – мозг» при ишемически-реперфузионных повреждениях последнего.

**Выводы.**

1. Анализ данных литературы свидетельствует о противоречивости существующих сегодня взглядов на роль кишечного дисбактериоза (нейропротекторную или нейродегенеративную) в течении ишемических повреждений головного мозга.

2. Многочисленными экспериментальными исследованиями обоснована роль микробиоты кишечника: в нарушении гомеостаза Т-клеток, которым принадлежит определяющая роль при вторичном нейровоспалении после ишемии мозга; в изменении соотношения их субпопуляций Treg-Th17 и миграции лимфоцитов кишечника в ишемизированный головной мозг.

**Ключевые слова:**

ишемические повреждения головного мозга, микробиота кишечника, механизмы взаимосвязи.

Клиническая и экспериментальная патология Т.19, №4 (74). С.113-118.

## CAUSATIVE-INVESTIGATORY RELATIONSHIPS BETWEEN BOWELS MICROBIOTA AND CLINICAL COURSE OF ISCHEMIA-REPERFUSION DAMAGE OF THE BRAIN

*S.S. Tkachuk, M.A. Povar, V.I. Shtefaniuk, O.V. Tkachuk*

**The purpose** – to carry out the analysis of the current data concerning relationships in the “bowels microbiota-brain” system at ischemia-reperfusion damages of the brain.

**Conclusions.**

1. The analysis of the literature data testify to the views discrepancy, existing today, on the role of the bowels dysbacteriosis (neuroprotective or neurodegenerative) in the clinical course of ischemic damages of the brain.

2. Numerous experimental investigations substantiated the bowels microbiota role: homeostasis derangements of T-cells, which have the determined role in the secondary neuroinflammation following cerebral ischemia; in the ratio change of their subpopulations Treg-Th17 and migration of the bowels lymphocytes into the ischemic brain.

**Key words:**

ischemic derangements of the brain, bowels microbiota, mechanisms of relationship.

Clinical and experimental pathology. Vol.19, №4 (74). P. 113-118.

### Вступ

Науковим надбанням останніх років є факти, які незаперечно свідчать, що мікрофлора кишечника є важливим регулятором багатьох нейрофізіологічних функцій у нормі і при ішемії мозку [1] та не залишають сумнівів у наявності причинно-наслідкових зв'язків між дисбактеріозом кишечної мікробіоти, гомеостазом Т-клітин, індукцією прозапальної відповіді та результатами інсульту. Однак досі немає чітко визначеної єдиної точки зору на характер порушень взаємовідносин між мікробіотою кишечника та перебігом і наслідками ішемічно-реперузійних ушкоджень головного мозку, тому щорічно з'являється значна кількість наукових доробок, присвячених цій проблемі, які потребують узагальнення.

### Мета роботи

Здійснити аналіз сучасних наукових даних щодо взаємовідносин у системі «мікробіота кишечника-головний мозок» при ішемічно-реперузійних ушкодженнях останнього.

### Основна частина

Незалежно від природи інсульту до 50 % пацієнтів страждають на шлунково-кишкові ускладнення: дисфагію, шлунково-кишкову кровотечу, закрепи або нетримання вмісту кишечника, що веде до погіршення стану хворих, подовження терміну відновлення, підвищення смертності та поглиблення неврологічної дисфункції [2, 3]. Ці симптоми значною мірою пов'язують із дисбактеріозом кишечника, що ґрунтується на суттєвих змінах мікробного розмаїття та кількості бактерій у зразках фекалій пацієнтів з інсультами та транзиторними ішемічними атаками [3, 4]. На підставі експериментальних досліджень виділено такі механізми постішемічного дисбалансу мікробіоти: пригнічення системного імунітету [5, 6], виділення прозапальних медіаторів пошкодженими ділянками мозку [7, 8], активацію симпатичної нервової системи [9, 110], індукцію стрес-реакції [11], порушення моторики кишечника [2, 3].

Дослідження на мишах вже через добу після оклюзії середньомозкової артерії (ОСМА) показали значні зміни складу мікробіоти слизової на всіх таксономічних рівнях: зменшення розмаїття видів мікробіоти та надмірний ріст окремих бактерій кишечника, переважно *Bacteroidetes*, а також *Firmicutes* та *Actinobacteria* [11]. Зменшення різних видів мікробіоти вказує на вибіркоче виснаження специфічних бактеріальних штамів та/або можливу транслокацію бактерій із кишечника. Останнє підтверджено наявністю відповідних бактерій у легеневій, бронхо-альвеолярній промивній рідині, печінці та селезінці [10, 12]. Транслокація мікроорганізмів із кишечника забезпечується суттєвим збільшенням судинної, епітеліальної та параклітинної проникності починаючи з 3-ї години від початку ішемії мозку [13, 14].

Небезпечним ускладненням інсультів, які часто закінчуються фатально, є бактеріальні пневмонії. Основним джерелом постінсультної легеневої

інфекції є транслокація комменсальних бактерій кишечника після порушення кишкових бар'єрів [15]. Більше 70 % бактерій у пацієнтів з інсультом та інфекційними ускладненнями представлені звичайними комменсальними бактеріями з ШКТ, такими як *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* та *Morganella morganii* [16].

Кишкову дисфункцію та дисбактеріоз кишечника після інсультів пов'язують також із дисбалансом симпатичної сигналізації в підслизовому сплетінні кишечника [9]. Щільність розташування холінергічних нейронів у цьому сплетінні в постінсультному періоді значно зменшувалася, що призводило до дисбалансу між адренергічною та холінергічною сигналізацією, а застосування  $\beta$ -адреноблокаторів відновлювало стан проникності кишечника та знижувало вміст транслокованих бактерій у легенях, бронхо-альвеолярній промивній рідині, печінці та селезінці [9]. Крім того, підвищення вмісту норадреналіну після інсульту порушувало мікробну композицію, утворення мукопротеїнів та кількість келихоподібних клітин у сліпій кишці [17]. Активація норадренергічної іннервації пригнічує здатність інваріантних НКТ-клітин у печінці ефективно реагувати на бактеріальну інфекцію після експериментального ішемічного інсульту [18].

Є багато підтверджень, що саме мікробіота кишки є ключовим регулятором гомеостазу Т-клітин [19-21], яким належить визначальна роль при вторинному нейрозапаленні після ішемії мозку [22, 23]. Субпопуляції Th клітин можуть мати різний вплив на результат інсульту: T1, T17 та  $\gamma\delta$ -T клітини сприяють прозапальним процесам і погіршенню наслідків ішемії, а Tregs-клітини мають стримуючий ефект щодо нейрозапальної реакції [21, 23].

Дисбактеріоз вважають причинно пов'язаним із погіршенням результатів інсульту, що підтверджено трансплантацією мікробіоти мишей з ОСМА первинно абіотичним мишам лінії GF, яким через 3 дні після трансплантації також здійснювали ОСМА. У мишей, які отримали мікробіоту від тварин з ішемією мозку, формувалися значно більші обсяги інфаркту та поглиблювалися функціональні неврологічні порушення порівняно з тими, які були в повторно колонізованих мікробіотою псевдооперованих тварин [24]. Аналіз експресії маркерів поляризації Th-клітин у мозку – цитокінів IL-17 та IFN- $\gamma$  і фактора транскрипції Foxp3 через 5 діб після моделювання ОСМА показав підвищену експресію прозапальних цитокінів IFN- $\gamma$  та IL-17 у реципієнтів мікробіоти від тварин з ішемією мозку, що свідчить про поляризацію в бік субпопуляцій Th1 та Th17 відповідно [25] і асоціюється з погіршеним перебігом інсульту [11, 22, 23, 26]. Експресія ж Foxp3 – маркера нейропротективних Treg-клітин – істотно не відрізнялася в реципієнтів мікробіоти псевдооперованих тварин і тих, яким моделювали ОСМА [24]. Дослідження впливу мікробіоти на поляризацію Т-клітин кишечника також показало збільшення експресії прозапальних Th17 (IL-17+) і Th1 (IFN- $\gamma$ +) клітин у реципієнтів мікробіоти від мишей, яким моделювали ОСМА, але не в

псевдооперованих тварин, що узгоджується з результатами, отриманими в мозку. Слід зазначити, що індукція прозапальної реакції Th1 та Th17 асоціювалася зі збільшенням об'єму інфаркту. Ці висновки відповідають результатам досліджень інших авторів, які встановили, що поляризація Т-клітин індукується окремими представниками Bacteroidetes та Firmicutes [27, 28].

Мікробні продукти впливають також і на активність вродженого імунітету і сприяють дозріванню та активації кишкових моноцитів / макрофагів [29]. Продемонстровано збільшення кількості мукозальних CD11b+ моноцитів у мишей-реципієнтів мікробіоти після ОСМА, а також міграцію моноцитів у мозок у гострій фазі після інсульту [30, 31].

Після ОСМА в GF-мишей із трансплантованою мікробіотою тварин, яким попередньо моделювали фокальну ішемію мозку, периферично активовані та/або поляризовані Т-клітини мігрують у периінфарктну тканину – принаймні 25 % Т-клітин, що надходять до мозку в гострій фазі інсульту, походять з імунної системи кишечника [24, 25]. Пересадка фекальної мікробіоти здорових тварин покращує перебіг інсульту – об'єм інфаркту мозку через 3 дні після ОСМА зменшується, а в ішемічній півкулі та селезінці зростає кількість клітин Foxp3+Treg порівняно з контролем [24]; ефект цієї процедури опосередковується лімфоцитами.

Однак не всі дослідники дотримуються точки зору щодо негативної ролі дисбактеріозу в перебігу ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку. Нещодавно було показано, що індукований антибіотиками дисбактеріоз кишечника мав нейрозахисний ефект зі зменшенням об'єму інфаркту та поліпшенням показників функціонального стану ЦНС через акцент поляризації Th клітин у бік індукції Treg [32]. У цьому дослідженні описано новий механізм взаємодії в осі «мікробіота кишечника-мозок», який ґрунтується на бактеріальному праймінгу кишкових дендритних клітин (ДК), що призводить до локального збільшення Treg клітин у тонкій кишці та пригніченні ефектів Т-клітин IL-17+γδ. Ефекторні Т-клітини мігрують із кишечника в мозок, де вони локалізуються в м'якій оболонці (leptomeninges), і посилюють ішемічне нейрозапалення шляхом секреції IL-17, що збільшує продукцію хемокинів у паренхімі мозку та її інфільтрацію цитотоксичними імунними клітинами. Відбираючи бактеріальні взірці вмісту кишечника ДК мігрують у мезентеріальні лімфовузли, де вони представляють антигени, індукуючи поляризацію Treg [33], які пригнічують активність Т-клітин IL-17+γδ. Автори вважають, що leptomeninges при постішемічному запаленні функціонує як своєрідний фільтр, оскільки за описаних експериментальних умов γδ Т-клітини після інсульту не надходили в головний мозок, їх міграція обмежувалася м'якою оболонкою, а зростання кількості цих клітин у пошкодженому мозку пояснюється їх надходженням екстравазально зі скомпроментованих менінгіальних судин [34]. Внаслідок цього менінгіальні Т-клітини IL-17+γδ

Клінічна та експериментальна патологія. 2020. Т.19, № 4 (74)

контролюють проникнення в паренхіму мозку моноцитів та нейтрофілів – основних популяцій лейкоцитів, що рекрутують в ішемізований мозок. Доказом цієї точки зору було зменшення IL-17+γδ Т-клітин у м'якій оболонці після інсульту в мишей із дисбактеріозом кишечника, пов'язане зі зниженням експресії IL-17-чутливого хемокину в паренхімі головного мозку.

## Висновки

1. Аналіз даних літератури свідчать про суперечливість існуючих сьогодні поглядів на роль дисбактеріозу (нейропротекторну чи нейродегенеративну) в перебігу ішемічних ушкоджень головного мозку.

2. Обґрунтовано численними експериментальними дослідженнями є роль мікробіоти кишечника в порушенні гомеостазу Т-клітин, яким належить визначальна роль при вторинному нейрозапаленні після ішемії мозку; у зміні співвідношення їх субпопуляцій Treg-Th17 та міграції лімфоцитів кишечника в ішемізований головний мозок.

## Список літератури:

1. Arya AK, Hu B. Brain-gut axis after stroke. *Brain Circ.* 2018;4(4):165–73. doi: 10.4103/bc.bc\_32\_18
2. Camara-Lemarroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):20-5. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.027
3. Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, Nomoto K, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2021 Jan 29];12(2):e0176062. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171521> doi: 10.1371/journal.pone.0171521
4. Zeng X, Gao X, Peng Y, Wu Q, Zhu J, Tan C, et al. Higher Risk of Stroke Is Correlated With Increased Opportunistic Pathogen Load and Reduced Levels of Butyrate-Producing Bacteria in the Gut. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019[cited 2021 Feb 11];9:4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369648/pdf/fcimb-09-00004.pdf> doi: 10.3389/fcimb.2019.00004
5. Shi K, Wood K, Shi FD, Wang X, Liu Q. Stroke-induced immunosuppression and poststroke infection. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;3(1):34–41. doi: 10.1136/svn-2017-000123
6. Shim R, Wong CH. Ischemia, Immunosuppression and Infection-Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016[cited 2021 Jan 29];17(1):E64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730309/pdf/ijms-17-00064.pdf> doi: 10.3390/ijms17010064
7. Liesz A, Dalpke A, Mraesko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci.* 2015;35(2):583-98. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2439-14.2015
8. Singh V, Roth S, Veltkamp R, Liesz A. HMGB1 as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke. *Antioxid Redox Signal.* 2016;24(12):635-51. doi: 10.1089/ars.2015.6397
9. Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med.* 2003;198(5):725-36. doi: 10.1084/jem.20021098



10. Cheng X, Boza-Serrano A, Turesson MF, Deierborg T, Ekblad E, Voss U. Galectin-3 causes enteric neuronal loss in mice after left sided permanent middle cerebral artery occlusion, a model of stroke. *Sci Rep* 2016;6:32893. doi: 10.1038/srep32893
11. Winek K, Meisel A, Dirnagl U. Gut microbiota impact on stroke outcome: Fad or fact? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(5):891-8. doi: 10.1177/0271678X16636890
12. Nie J, Xie L, Zhao BX, Li Y, Qiu B, Zhu F, et al. Serum trimethylamine N-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients. *Stroke*. 2018;49(9):2021-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021997
13. Hagiwara S, Yoshida A, Omata Y, Tsukada Y, Takahashi H, Kamewada H, et al. *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia in a patient hospitalized with acute cerebral infarction: Case report and review. *J Infect Chemother*. 2014;20:274-7. doi: 10.1016/j.jiac.2013.10.009
14. Tascilar N, Irkorucu O, Tascilar O, Comert F, Eroglu O, Bahadir B, et al. Bacterial translocation in experimental stroke: What happens to the gut barrier? *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(4):194-9.
15. Samary CS, Ramos AB, Maia LA, Rocha NN, Santos CL, Magalhães RF, et al. Focal ischemic stroke leads to lung injury and reduces alveolar macrophage phagocytic capability in rats. *Crit Care* [Internet]. 2018[cited 2021 Jan 27];22(1):249. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-018-2164-0.pdf> doi: 10.1186/s13054-018-2164-0
16. Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, Srikhanta YN, Lyras D, Prakash MD, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection. *Nat Med*. 2016;22(11):1277-84. doi: 10.1038/nm.4194
17. Houlden A, Goldrick M, Brough D, Vizi ES, Lenart N, Martinecz B, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun*. 2016;57:10-20. doi: 10.1016/j.bbi.2016.04.003
18. Wong CH, Jenne CN, Lee WY, Leger C, Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science*. 2011;334(6052):101-5. doi: 10.1016/j.bbi.2016.04.003
19. Ai TL, Solomon BD, Hsieh CS. T-cell selection and intestinal homeostasis. *Immunol Rev*. 2014;259(1):60-74. doi: 10.1111/immr.12171
20. Luu M, Weigand K, Wedi F, Breidenbend C, Leister H, Pautz S, et al. Regulation of the effector function of CD8+ T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2021 Feb 10];8(1):14430. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158259/pdf/41598\\_2018\\_Article\\_32860.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158259/pdf/41598_2018_Article_32860.pdf) doi: 10.1038/s41598-018-32860-x
21. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol*. 2013;32(5-6):511-25. doi: 10.3109/08830185.2013.839665
22. Selvaraj UM, Stowe AM. Long-term T cell responses in the brain after an ischemic stroke. *Discov Med*. 2017;24(134):323-33.
23. Gu L, Jian Z, Stary C, Xiong X. T Cells and Cerebral Ischemic Stroke. *Neurochem Res*. 2015;40(9):1786-91. doi: 10.1007/s11064-015-1676-0
24. Singh V, Sadler R, Heindl S, Llovera G, Roth S, Benakis C, et al. The gut microbiome primes a cerebroprotective immune response after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(8):1293-8. doi: 10.1177/0271678X18780130
25. Sadler R, Singh V, Benakis C, Garzettide D, Breac D, Stecherde B, et al. Microbiota differences between commercial breeders impacts the post-stroke immune response. *Brain Behav Immun*. 2017;66:23-30. doi: 10.1016/j.bbi.2017.03.011
26. Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, Velden J, Arunachalam P, Steinbach K, Orthey E, et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood*. 2012;120(18):3793-802. doi: 10.1182/blood-2012-02-412726
27. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:12204-9. doi: 10.1073/pnas.0909122107
28. Magrone T, Jirillo E. The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immun Ageing* [Internet]. 2013[cited 2021 Jan 24];10:31. Available from: <https://immunityageing.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1742-4933-10-31> doi: 10.1186/1742-4933-10-31
29. Liu YH, Ding Y, Gao CC, Li LS, Wang YX, Xu JD. Functional macrophages and gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2018;24(11):1181-95. doi: 10.3748/wjg.v24.i11.1181
30. Bain CC, Mowat AM. The monocyte-macrophage axis in the intestine. *Cell Immunol*. 2014;291(1-2):41-8. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.03.012
31. Ge R, Tornero D, Hirota M, Monni E, Laterza C, Lindvall O, et al. Choroid plexus-cerebrospinal fluid route for monocyte-derived macrophages after stroke. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2017[cited 2021 Feb 10];14:153. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12974-017-0909-3> doi: 10.1016/j.cellimm.2014.03.012
32. Benakis C, Brea D, Caballero S, Faraco G, Moore J, Murphy M, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma\delta$  T cells. *Nat Med*. 2016;22(5):516-23. doi: 10.1038/nm.4068
33. Shiokawa A, Kotaki R, Takano T, Nakajima-Adachi H, Hachimura S. Mesenteric lymph node CD11b-CD103+PD-L1High dendritic cells highly induce regulatory T cells. *Immunology*. 2017;152(1):52-64. doi: 10.1111/imm.12747
34. Enzmann G, Kargaran S, Engelhardt B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2018[cited 2021 Jan 27];11:1756286418794184. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1756286418794184> doi: <https://doi.org/10.1177/1756286418794184>

References

1. Arya AK, Hu B. Brain-gut axis after stroke. *Brain Circ*. 2018;4(4):165-73. doi: 10.4103/bc.bc\_32\_18
2. Camara-Lemarroy CR, Ibarra-Yruegas BE, Gongora-Rivera F. Gastrointestinal complications after ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2014;346(1-2):20-5. doi: 10.1016/j.jns.2014.08.027
3. Yamashiro K, Tanaka R, Urabe T, Ueno Y, Yamashiro Y, Nomoto K, et al. Gut dysbiosis is associated with metabolism and systemic inflammation in patients with ischemic stroke. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2021 Jan 29];12(2):e0176062. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0171521> doi: 10.1371/journal.pone.0171521
4. Zeng X, Gao X, Peng Y, Wu Q, Zhu J, Tan C, et al. Higher Risk of Stroke Is Correlated With Increased Opportunistic Pathogen Load and Reduced Levels of Butyrate-Producing Bacteria in the Gut. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2019[cited 2021 Feb 11];9:4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369648/pdf/fcimb-09-00004.pdf> doi: 10.3389/fcimb.2019.00004
5. Shi K, Wood K, Shi FD, Wang X, Liu Q. Stroke-induced immunosuppression and poststroke infection. *Stroke Vasc Neurol*. 2020. T.19, № 4 (74)

- 2018;3(1):34–41. doi: 10.1136/svn-2017-000123
6. Shim R, Wong CH. Ischemia, Immunosuppression and Infection-Tackling the Predicaments of Post-Stroke Complications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2016[cited 2021 Jan 29];17(1):E64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730309/pdf/ijms-17-00064.pdf> doi: 10.3390/ijms17010064
  7. Liesz A, Dalpke A, Mracsko E, Antoine DJ, Roth S, Zhou W, et al. DAMP signaling is a key pathway inducing immune modulation after brain injury. *J Neurosci*. 2015;35(2):583-98. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2439-14.2015
  8. Singh V, Roth S, Veltkamp R, Liesz A. HMGB1 as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke. *Antioxid Redox Signal*. 2016;24(12):635-51. doi: 10.1089/ars.2015.6397
  9. Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med*. 2003;198(5):725-36. doi: 10.1084/jem.20021098
  10. Cheng X, Boza-Serrano A, Turesson MF, Deierborg T, Ekblad E, Voss U. Galectin-3 causes enteric neuronal loss in mice after left sided permanent middle cerebral artery occlusion, a model of stroke. *Sci Rep* 2016;6:32893. doi: 10.1038/srep32893
  11. Winek K, Meisel A, Dirnagl U. Gut microbiota impact on stroke outcome: Fad or fact? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(5):891-8. doi: 10.1177/0271678X166636890
  12. Nie J, Xie L, Zhao BX, Li Y, Qiu B, Zhu F, et al. Serum trimethylamine N-oxide concentration is positively associated with first stroke in hypertensive patients. *Stroke*. 2018;49(9):2021–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021997
  13. Hagiwara S, Yoshida A, Omata Y, Tsukada Y, Takahashi H, Kamewada H, et al. *Desulfovibrio desulfuricans* bacteremia in a patient hospitalized with acute cerebral infarction: Case report and review. *J Infect Chemother*. 2014;20:274–7. doi: 10.1016/j.jiac.2013.10.009
  14. Tascilar N, Irkorucu O, Tascilar O, Comert F, Eroglu O, Bahadir B, et al. Bacterial translocation in experimental stroke: What happens to the gut barrier? *Bratisl Lek Listy*. 2010;111(4):194–9.
  15. Samary CS, Ramos AB, Maia LA, Rocha NN, Santos CL, Magalhães RF, et al. Focal ischemic stroke leads to lung injury and reduces alveolar macrophage phagocytic capability in rats. *Crit Care* [Internet]. 2018[cited 2021 Jan 27];22(1):249. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-018-2164-0.pdf> doi: 10.1186/s13054-018-2164-0
  16. Stanley D, Mason LJ, Mackin KE, Srikhanta YN, Lyras D, Prakash MD, et al. Translocation and dissemination of commensal bacteria in post-stroke infection. *Nat Med*. 2016;22(11):1277-84. doi: 10.1038/nm.4194
  17. Houlden A, Goldrick M, Brough D, Vizi ES, Lenart N, Martinecz B, et al. Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun*. 2016;57:10-20. doi: 10.1016/j.bbi.2016.04.003
  18. Wong CH, Jenne CN, Lee WY, Leger C, Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science*. 2011;334(6052):101-5. doi: 10.1016/j.bbi.2016.04.003
  19. Ai TL, Solomon BD, Hsieh CS. T-cell selection and intestinal homeostasis. *Immunol Rev*. 2014;259(1):60-74. doi: 10.1111/immr.12171
  20. Luu M, Weigand K, Wedi F, Breidenbend C, Leister H, Pautz S, et al. Regulation of the effector function of CD8+ T cells by gut microbiota-derived metabolite butyrate. *Sci Rep* [Internet]. 2018[cited 2021 Feb 10];8(1):14430. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158259/pdf/41598\\_2018\\_Article\\_32860.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158259/pdf/41598_2018_Article_32860.pdf) doi: 10.1038/s41598-018-32860-x
  21. Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol*. 2013;32(5-6):511-25. doi: 10.3109/08830185.2013.839665
  22. Selvaraj UM, Stowe AM. Long-term T cell responses in the brain after an ischemic stroke. *Discov Med*. 2017;24(134):323-33.
  23. Gu L, Jian Z, Stary C, Xiong X. T Cells and Cerebral Ischemic Stroke. *Neurochem Res*. 2015;40(9):1786-91. doi: 10.1007/s11064-015-1676-0
  24. Singh V, Sadler R, Heindl S, Llovera G, Roth S, Benakis C, et al. The gut microbiome primes a cerebroprotective immune response after stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(8):1293-8. doi: 10.1177/0271678X18780130
  25. Sadler R, Singh V, Benakis C, Garzettide D, Breac D, Stecherde B, et al. Microbiota differences between commercial breeders impacts the post-stroke immune response. *Brain Behav Immun*. 2017;66:23-30. doi: 10.1016/j.bbi.2017.03.011
  26. Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, Velden J, Arunachalam P, Steinbach K, Orthey E, et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood*. 2012;120(18):3793-802. doi: 10.1182/blood-2012-02-412726
  27. Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:12204–9. doi: 10.1073/pnas.0909122107
  28. Magrone T, Jirillo E. The interaction between gut microbiota and age-related changes in immune function and inflammation. *Immun Ageing* [Internet]. 2013[cited 2021 Jan 24];10:31. Available from: <https://immunityageing.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1742-4933-10-31> doi: 10.1186/1742-4933-10-31
  29. Liu YH, Ding Y, Gao CC, Li LS, Wang YX, Xu JD. Functional macrophages and gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol*. 2018;24(11):1181-95. doi: 10.3748/wjg.v24.i11.1181
  30. Bain CC, Mowat AM. The monocyte-macrophage axis in the intestine. *Cell Immunol*. 2014;291(1-2):41-8. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.03.012
  31. Ge R, Tornero D, Hirota M, Monni E, Laterza C, Lindvall O, et al. Choroid plexus-cerebrospinal fluid route for monocyte-derived macrophages after stroke. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2017[cited 2021 Feb 10];14:153. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12974-017-0909-3> doi: 10.1016/j.cellimm.2014.03.012
  32. Benakis C, Brea D, Caballero S, Faraco G, Moore J, Murphy M, et al. Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma\delta$  T cells. *Nat Med*. 2016;22(5):516-23. doi: 10.1038/nm.4068
  33. Shiokawa A, Kotaki R, Takano T, Nakajima-Adachi H, Hachimura S. Mesenteric lymph node CD11b-CD103+PD-L1High dendritic cells highly induce regulatory T cells. *Immunology*. 2017;152(1):52-64. doi: 10.1111/imm.12747
  34. Enzmann G, Kargaran S, Engelhardt B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2018[cited 2021 Jan 27];11:1756286418794184. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1756286418794184> doi: <https://doi.org/10.1177/1756286418794184>

**Відомості про авторів:**

Ткачук С.С. – д.мед.н., завідувачка кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Повар М.А. – к.мед.н., асистент кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Штефанюк В.І. – асистент кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

Ткачук О.В. – д.мед.н., доцент кафедри анестезіології та реаніматології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах:**

Ткачук С.С. – д.мед.н., заведующая кафедрой физиологии им. Я.Д.Киршенבלата, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Повар М.А. – к.мед.н., ассистент кафедры физиологии им. Я.Д.Киршенבלата, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Штефанюк В.И. – ассистент кафедры физиологии им. Я.Д.Киршенבלата, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

Ткачук А.В. – д.мед.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологи, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина.

**Information about authors:**

Tkachuk S.S. – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Povar M.A. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Shtefaniuk V.I. – Assistant of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

Tkachuk O.V. – Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 18.11.2020 р.*

*Рецензент – проф. Волошин О.І.*

*© С.С. Ткачук, М.А. Повар, В.І. Штефанюк, О.В. Ткачук, 2020*

