

# СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ, СЕЛЕЗІНКИ ТА ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ОСТАННЬОГО

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

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №4 (70). С.120-126.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.302

E-mail: physiology@bsmu.edu.ua

**Мета роботи** - проаналізувати дані літератури стосовно взаємозв'язків між ішемічно-реперфузійними пошкодженнями головного мозку та морфофункціональним станом печінки і селезінки.

**Висновок.** Аналіз наявних у літературі наукових фактів переконливо доводить наявність двобічних взаємозв'язків між ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку та морфофункціональним станом печінки і селезінки.

**Ключові слова:** церебральна ішемія-реперфузія, печінка, селезінка.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №4 (70). С.120-126.

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ВЗАИМОСВЯЗИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЕНКИ И ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОСЛЕДНЕГО

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

**Цель работы** - проанализировать данные литературы касательно взаимосвязей между ишемически-реперфузионным повреждением головного мозга и морфофункциональным состоянием печени и селезенки.

**Вывод.** Анализ имеющихся в литературе научных фактов убедительно доказывает наличие двусторонних взаимосвязей между ишемически-реперфузионным повреждением головного мозга и морфофункциональным состоянием печени и селезенки.

**Ключевые слова:** церебральная ишемия-реперфузия, печень, селезенка.

Clinical and experimental pathology. Vol. 18, №4 (70). P.120-126.

## MODERN VIEWS ON INTERDEPENDENCE OF MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER, SPLEEN AND BRAIN UNDER CONDITIONS OF ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE BRAIN

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

**Objective** - to analyze the literature data concerning correlations between ischemic-reperfusion brain damages and morphofunctional state of the liver and spleen.

**Conclusion.** The analysis of the scientific facts available in the literature convincingly demonstrates the presence of the duplex correlations between ischemic-reperfusion brain damage and morphofunctional state of the liver and spleen.

**Key words:** cerebral ischemia-reperfusion, liver, spleen.

### Вступ

За даними літератури навіть нетривалі гіпоксичні стани головного мозку призводять до суттєвих патогістологічних змін у печінці та селезінці, які стають причиною порушення їх функціонального стану, імунного статусу і, у свою чергу, обтяжують перебіг основного захворювання. Протягом останніх років накопичено достатню кількість наукових фактів щодо характеру взаємозв'язків між морфофункціональним станом печінки, селезінки й інших внутрішніх органів та головним мозком за умов його ішемічно-реперфузійного ушкодження.

### Мета роботи

Проаналізувати дані літератури стосовно взаємозв'язків між ішемічно-реперфузійними пошкодженнями головного мозку та морфофункціональним станом печінки і селезінки.

### Основна частина

Продемонстровано, що дисфункція печінки відноситься до основних системних ускладнень гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), а її розвиток пов'язаний із підвищенням ризику летального наслідку та погіршенням прогнозу - смертність серед таких хворих становить 40,3 % [1]. Ішемія-реперфузія головного мозку призводить до пошкодження та дисфункції печінки внаслідок надмірного накопичення активних форм кисню [1], енергетичного дефіциту та активації апоптозу [2] і запальної реакції [3].

У щурів з ішемією-реперфузією головного мозку виявлена посилена індукція цитохрому P450 2E1 (CYP2E1), збільшення вмісту TNF- $\alpha$ , IL-1 в сироватці крові, малонового альдегіду (МА) - в мітохондріальній фракції печінки та зниження в печінці активності СОД і ГПО [4]. Відповідно до змін МДА також виявлено збільшення мітохондріального вмісту Ca<sup>2+</sup>, що є пато-

генетичною ланкою пошкодження гепатоцитів, оскільки перевантаження мітохондрій і клітин у цілому цим іоном посилює ПОЛ і призводить до зниження окиснювального фосфорилування в мітохондріях із подальшим пошкодженням їх структури та функції і зниженням синтезу АТФ. З іншого боку, ПОЛ, у свою чергу, посилює перевантаження  $Ca^{2+}$ , діючи на структуру мембрани [4]. Отже, перевантаження мітохондрій гепатоцитів  $Ca^{2+}$  тісно пов'язане з ПОЛ, і разом цим чинникам належить важлива роль у пошкодженні печінки після ішемії-реперфузії головного мозку.

Взаємозв'язок ішемічного ушкодження мозку та дисфункції печінки продемонстровано також дослідженнями інших авторів [5], які показали, що в шурів після ішемії-реперфузії головного мозку активність ксантиноксидази, АЛТ, АСТ, рівень NO у сироватці крові та рівень NO і МДА в печінці були підвищені. Активність СОД та ГПО в цитозольній фракції суттєво зменшувалася. Крім того, після ішемії-реперфузії головного мозку в печінці шурів було виявлено втрату активності СYP3A, але не було змін в активності СYP1A1, СYP1A2 та СYP2E1, що демонструє пошкодження клітин печінки за цих умов переважно за рахунок зниження антиоксидантної активності.

Одним із шляхів реагування печінки на ішемію-реперфузію головного мозку вважається посилення синтезу печінкою ферментів, причетних до метаболізму токсичного глутамату, який, як відомо, у надмірних кількостях утворюється в ішемізованій зоні внаслідок активації глутаматного каскаду [6, 7].

Спостереження в динаміці ішемічного інсульту показали, що протягом першого тижня активність глутаматоксалоацетаттрансферази (ГОТ), глутамат-піруват-трансамінази (ГПТ),  $\gamma$ -глутамілтрансферази ( $\gamma$ -ГТ) та вміст СРБ зростали з наступним виходом на плато, а рівні некон'югованого білірубину, еритроцитів та гемоглобіну достовірно знижувалися [8]. Встановлено також тісні кореляційні зв'язки між розміром зони інфаркту мозку та вмістом СРБ, лейкоцитів, ГОТ,  $\gamma$ -ГТ і прямим білірубіном. Зростання СРБ, лейкоцитів і  $\gamma$ -ГТ і зменшення гемоглобіну та некон'югованого білірубину розцінюються як результат запалення, а збільшення рівнів ГОТ і ГПТ, на думку авторів, опосередковується сигнальним шляхом, незалежним від запалення [8]. Отже, печінка бере участь у гострій фазі ішемічного інсульту, виробляючи ферменти у відповідь на сигнали, що надходять від пошкодженої тканини мозку, причому їх виділення пропорційне розмірам пошкодження. Вважають, що вироблення реагентів гострої фази, таких як СРБ і  $\gamma$ -ГТ, спричиняють прозапальні цитокіни, а токсичний глутамат викликає синтез ГОТ і ГПТ. Кореляційний аналіз показав, що ГОТ є єдиним ферментом печінки, який безпосередньо пов'язаний з ішемічним пошкодженням мозку незалежно від запалення. Вважають, що цей фермент, який нейтралізує токсичний глутамат, може відігравати нейпротекторну роль при ішемічному пошкодженні і має сприятливе прогностичне значення [8, 9].

Сьогодні увагу дослідників привертає наявність у печінці захисних механізмів, які швидко реагують на

механічні та хімічні пошкоджувальні впливи, а також високий регенераторний потенціал гепатоцитів, біліарних епітеліальних, ендотеліальних клітин, клітин Купфера та Іто [10-12]. Однак печінка здатна ініціювати не лише механізми самозахисту, але й нейропротекторні антиішемічні [13], одним з яких при ішемії-реперфузії мозку є посилена продукція трифосфоліпоїдного пептиду (TFF3) [14]. За умов генетично обумовленого його дефіциту в мишей зростає зона ішемічного ушкодження мозку та поглиблюється неврологічний дефіцит, а введення рекомбінантного TFF3 таким мишам усуває ці ускладнення. Надходження TFF3 у системний кровообіг і через порушений ГЕБ у мозок послаблює активність каспази 3 - пускового чинника апоптозу нейронів, що свідчить про залучення пригнічення каспазного шляху до механізмів нейропротекторної дії цього пептиду [15]. Даний чинник зменшує частоту та розміри інфарктів мозку та неврологічний дефіцит, ступінь дезорганізації мікротрубочкових білків 2 в ушкоджених ішемією-реперфузією нейронах [14]. Вважають, що посилення експресії TFF3 в печінці при ішемії-реперфузії головного мозку відбувається під впливом рекрутованих у мозок лейкоцитів, медіаторів запалення, що вивільняються з ішемізованої тканини та активуються гліальними клітинами. Взаємодіючи зі своїми рецепторами в пошкоджених нейронах TFF3 активує мережі сигнальних факторів, що здійснюють нейрозахист.

Про тісний взаємозв'язок стану печінки та головного мозку свідчать показники ушкодження печінки при загибелі мозку. Встановлено, що в механізмах ураження печінки за таких умов важлива роль на ранніх стадіях належить автономній денервації, гемодинамічним порушенням, а в подальшому - активації прозапальних чинників. Активація клітин Купфера, наслідком якої є ампліфікація TNF- $\alpha$ , TLR4 та надмірна продукція прозапальних цитокінів, таких як IL 1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\beta$  та MIP-1 $\alpha$ , призводить до фіброзу і пошкодження печінки [16].

Однак не лише ішемічно-реперфузійні ушкодження головного мозку можуть впливати на показники морфологічного стану печінки, але й ішемія-реперфузія печінки здатна впливати на активність окремих нейрональних фенотипів у мозку шурів. Перетискання печінкової артерії або порталної триади (печінкова артерія, портална вена, загальна жовчна протока) за показниками експресії гена раннього реагування C-Fos впливає на активність нейронів катехоламініргічних структур мозку, субфоребрального органа, аркуатного, супрахіазматичного, паравентрикулярного, супраоптичного та вентромедіального гіпоталамічних ядер, нейронів locus coeruleus, ядра одиночного тракту, а також групи катехоламініргічних клітин A1 / C1 [17]. Таке збільшення активності нейронів розцінюється, принаймні частково, як результат пошкодження печінки. Подальші дослідження з визначенням нейросекретів окремих ядер або ж ферментів обміну катехоламінів підтвердили цю точку зору. Показано, що збільшення кількості C-Fos-позитивних клітин у переважній кількості досліджених структур мозку відбулося через 90 хв після реперфузії печінки. При цьому визначалася

посилена експресія вазопресину і окситоцину в сомі нейронів паравентрикулярних і супраоптичних ядер гіпоталамуса, а тирозингідроксилази, нейропептиду Y та фенілетаноламін-N-метилтрансферази - в перикаріонах катехоламінергічної вентролатеральної ділянки довгастого мозку [18]. Отже, ішемія-реперфузія печінки активує функціонально різні типи нейронів.

Селезінка належить до лімфоїдних органів із найбільшій пулом імунологічних клітин, тому зрозуміло, що після ішемії-реперфузії головного мозку останні спрямовуються до ділянок запалення в ушкоджених тканинах мозку [19-21]. Активація селезінки за цих умов відбувається за участі симпатичної нервової системи [84]. Підвищення тонуусу симпато-адреналової системи після оклюзії середньомозкової артерії (ОСМА) забезпечує зростання в селезінці та системному кровообігові рівнів катехоламінів, які діють через  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори селезінки. Дослідження на самцях щурів із денервацією селезінки за 2 тижні до ОСМА та тих, які отримували блокатори  $\alpha_1$ - та  $\beta$ -рецепторів продемонстрували участь обох типів адренорецепторів у регуляції відповіді селезінки на ішемічне ушкодження мозку [22, 23].

Іншим проявом активації селезінки після ішемії мозку є продукція активованих прозапальних цитокінів, хемокінів та їх рецепторів, які проникають через пошкоджений ГЕБ і поглиблюють постішемічні зміни в нервовій тканині [24, 25]. Крім того, селезінка бере участь в активації автоімунної реакції на пошкоджені тканини мозку, що набувають антигенних властивостей [26, 27].

Підтвердженням ролі селезінки в механізмах ішемічно-реперфузійного ушкодження нервової тканини є дослідження, які демонструють, що спленектомія перед моделюванням ішемії зменшує реакцію імунної системи на пошкодження головного мозку, ступінь нейродегенерації та обсяг зони інфаркту, знижує активацію мікроглії, кількість макрофагів та нейтрофілів у тканинах мозку [28-30].

Порушення морфофункціонального стану селезінки шляхом опромінення до моделювання ішемії мозку або протягом перших 3-4-х годин постішемічного періоду знижує рівні лімфоцитів у крові після ОСМА, обсяг зони некрозу, виміряні через 48 годин і 7 днів відповідно. На 7-й день постішемічного періоду в опроміненіх щурів зменшується відсоток мікроглії, проникнення Т-клітин у мозок та апоптоз нейронів порівняно з тваринами без опромінення [19]. Встановлена кореляція між масою селезінки та кількістю лімфоцитів, що надходять до ішемізованого мозку, а також негативна кореляція між масою селезінки та кількістю в ній апоптичних клітин: після опромінення селезінки в мозку зменшувалася не лише зона некрозу, але й кількість нейро- та астроцитів з ознаками апоптозу.

Спленектомія, виконана в більш пізні терміни після МСАО, призводила до тривалого зниження відсотка CD3+ CD4+ і CD3+ CD8+ Т-клітин та підвищення відсотка В-клітин із фенотипом CD3-CD45RA+, внаслідок чого співвідношення Т / В-клітин у цій групі достовірно зменшилося, що спричиняло втрату нейрозахисного ефекту, досягнутого ранньою спленектомією після

інсульту [31].

У свою чергу, у тварин з експериментальними інсультами селезінка зазнає суттєвих змін. У щурів після тривалої ОСМА розміри селезінки тимчасово зменшувалися з максимумом через 48 годин і поверненням до норми на 72 годину. Саме під час скорочення селезінки під впливом підвищеного рівня катехоламінів спленоцити виділялися в системний кровообіг і мігрували до пошкодженої півкулі мозку. Спленоцити, що забезпечують вроджений імунітет, були знайдені в мозку через 48 годин, а ті, що відповідають за адаптивний - через 96 годин після ішемії [32]. Як правило, спостерігається негативна кореляція між розміром селезінки та об'ємом інфаркту [19, 33].

У мишей в постішемічному періоді також виявлено зменшення кількості клітин і розміру селезінки після ОСМА. Однак ці зміни носили довготривалий характер, який пояснюють апоптозом спленоцитів та структурними змінами селезінки, включаючи фолікули, що містять В-клітини. Через 96 годин після ОСМА кількість спленоцитів у мишей зменшувалася на 90 % порівняно з псевдооперованими мишами за рахунок В-клітин, а кількість Т-клітин, особливо регуляторних Т-клітин, зростала [33]. Пізніше було показано, що розміри селезінки мишей продовжували зменшуватися навіть на 7-й день після ОСМА [34]. На відміну від щурів, у мишей селезінка не скорочується, незважаючи на наявність в її капсулі  $\alpha_1$ -адренорецепторів, проте імунні клітини селезінки мають катехоламінергічну іннервацію, яка при масивній стимуляції негативно впливає на деякі з цих клітин, що призводить до їх загибелі [35] і стає причиною зменшення розмірів органу.

Ультразвукове дослідження селезінки в пацієнтів з ішемічним інсультом показало, що її розмір в ранньому постінсультному періоді зменшувався, а потім починав відновлюватися [36]. В іншому дослідженні на підставі КТ-сканування, в пацієнтів з ішемічним та геморагічним інсультом було показано, що селезінка зазнає двофазної реакції на інсульт із тимчасовим зменшенням розміру, який досягає свого мінімуму через 48 год, та поступовим поверненням до нормальних розмірів до 5-ї доби постішемічного періоду [37]. Однак у пацієнтів, стан яких погіршувався, селезінка продовжувала зменшуватися.

Нейропротекторна роль спленектомії зберігається і в людей та тварин похилого віку, для яких характерні вікові зміни імунної системи, відновлення після інсультів є більш проблематичним, а смертність - вищою порівняно з особами молодого віку [38].

У новонароджених щурів також продемонстровано захисну роль спленектомії [39]. Видалення селезінки достовірно зменшувало об'єм інфаркту мозку через 72 години після ішемії/гіпоксії, втрату маси тіла, атрофію мозку та периферичних органів і неврологічний дефіцит через 3 тижні спостереження.

Ці дослідження переконливо демонструють, що селезінка ініціює імунні реакції, які посилюють ішемічне ушкодження мозку.

У тварин з експериментальними інсультами встановлена наявність сильних кореляційних зв'язків між Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4 (70)

післяінсультною активацією імунної системи та змінами селезінки [20, 24, 40], які проявлялися зменшенням числа апоптичних клітин на тлі збільшення їх некрозу, змінами фенотипу спленцитів та атрофією селезінки [24, 25, 27, 40-43]. Характерно, що в пацієнтів зі зменшенням розмірів селезінки були достовірно підвищені профілі  $\text{INF}\gamma$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-10}$ ,  $\text{IL-12}$  та  $\text{IL-13}$  [30]. Було помічено, що при нейродегенеративних змінах у тварин з експериментальними інсультами одним з основних медіаторів, які продукує селезінка, є  $\text{INF}\gamma$  [30, 44]. Лімфоцити, що вивільняються селезінкою при ішемічному інсульті, залучені у розвиток нейрозапалення, тромбозу та неврологічних порушень [21], а  $\text{INF}\gamma$  посилює реакцію селезінки, а відтак - наслідки ОСМА. Одним із механізмів такого посилення є активація під впливом  $\text{INF}\gamma$  експресії запального хемокіну - білка 10 (IP-10) [24]. Показано, що після фокальної ішемії експресія цього білка зростає як у мозку, так і в селезінці, а спленектомія пригнічує зростання IP-10 в мозку. Уведення рекомбінантного  $\text{INF}\gamma$  спленектомованим щурам повертало вміст IP-10 у мозку до постішемічного рівня. Роль цього цитокіну в механізмах лімфоцитарної інфільтрації мозку при його ішемії була підтверджена дослідженнями з введенням антитіл до  $\text{INF}\gamma$ , внаслідок чого Т-клітинна інфільтрація в ділянці ішемії зменшувалася [25, 44].

Відомий фактор поглиблення постішемічних змін у мозку - рекрутування моноцитів до зони ішемії - співвідноситься зі змінами їх кількості в селезінці: в гострому періоді інсульту вміст про- і протизапальних моноцитів у селезінці знижується, а в мозку - зростає [45], при цьому спленектомія, виконана до моделювання ОСМА, зменшує ступінь інфільтрації нервової тканини [46].

### Висновок

Сукупність цих фактів переконливо доводить наявність тісних взаємозв'язків між ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку та морфофункціональним станом печінки і селезінки.

### Список літератури:

- Niu WM, Liu ZB, Yang XH, Wang Y, Shi HL. Effect on CATmRNA expression in cerebral ischemia reperfusion rat with hepatic injury treated by protecting liver to nourish brain therapy. *Liaoning J Tradit Chin Med*. 2013;40:342-4.
- Zhao W, Li FJ, Wang S. Protective effects of chrysothanol on liver injury induced by cerebral ischemia-reperfusion in mice. *Acta Neuropharmacol*. 2014;4:1-9.
- Zhong WH, Qian KJ, Xiong JB, Ma K, Wang AZ, Zou Y. Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/AKT and NF- $\kappa$ B related signaling. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:302-13. doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.036
- Lin MS, Miao HL, Gong XG, Bao ST. Effect of L-arginine on calcium in hepatic mitochondrion in rats with obstructive jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5(3):432-5.
- Yang XF, He W, Lu WH, Zeng FD. Effects of scutellarin on liver function after brain ischemia/reperfusion in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2003;24(11):1118-24.
- Chen J, Li Z, Hatcher JT, Chen QH, Chen L, Wurster RD, et al. Deletion of TRPC6 Attenuates NMDA Receptor-Mediated  $\text{Ca}^{2+}$  Entry and  $\text{Ca}^{2+}$ -Induced Neurotoxicity Following Cerebral Ischemia and Oxygen-Glucose Deprivation. *Front Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2019 Jan 19];11:138. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368256/pdf/fnins-11-00138.pdf>

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4(70)

doi: 10.3389/fnins.2017.00138

7.You J, Feng L, Xin M, Ma D, Feng J. Cerebral Ischemic Postconditioning Plays a Neuroprotective Role through Regulation of Central and Peripheral Glutamate. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018[cited 2019 Feb 11];2018:6316059. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/6316059/> doi: 10.1155/2018/6316059

8.Campos F, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Arias S, Pérez-Mato M, Sobrino T, et al. Blood levels of glutamate oxaloacetate transaminase are more strongly associated with good outcome in acute ischaemic stroke than glutamate pyruvate transaminase levels. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121(1):11-7. doi: 10.1042/CS20100427

9.Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, Castellanos M, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, et al. High blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(6):1387-93. doi: 10.1038/jcbfm.2011.4

10.Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New concepts in liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 1):203-12. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06539.x

11.Zhou W, Chen X, Zhao G, Xu D, Jiang Z, Zhang L, et al. Psoralen Induced Liver Injury by Attenuating Liver Regenerative Capability. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018[cited 2019 Feb 11];9:1179. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232894/pdf/fphar-09-01179.pdf> doi: 10.3389/fphar.2018.01179

12.Böhm F, Köhler UA, Speicher T, Werner S. Regulation of liver regeneration by growth factors and cytokines. *EMBO Mol Med*. 2010;2(8):294-305. doi: 10.1002/emmm.201000085

13.Liu SQ, Tefft BJ, Roberts DT, Zhang LQ, Ren Y, Li YC, et al. Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2012[cited 2019 Jan 17];303(12):H1446-58. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00362.2012> doi: 10.1152/ajpheart.00362.2012

14.Liu SQ, Roberts D, Zhang B, Ren Y, Zhang LQ, Wu YH. Trefoil factor 3 as an endocrine neuroprotective factor from the liver in experimental cerebral ischemia/reperfusion injury. *PLoS One* [Internet]. 2013[cited 2019 Jan 17];8(10):e77732. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799633/pdf/pone.0077732.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0077732

15.Aboutaleb N, Shamsaei N, Rajabi H, Khaksari M, Erfani S, Nikbakht F, et al. Protection of Hippocampal CA1 Neurons Against Ischemia/Reperfusion Injury by Exercise Preconditioning via Modulation of Bax/Bcl-2 Ratio and Prevention of Caspase-3 Activation. *Basic Clin Neurosci*. 2016;7(1):21-9.

16.Dziodzio T, Biebl M, Pratschke J. Impact of brain death on ischemia/reperfusion injury in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(2):108-14. doi: 10.1097/MOT.0000000000000061

17.Pirnik Z, Bundzikova J, Francisty T, Cibulova E, Lackovicova L, Mravec B, et al. Effect of liver ischemia-reperfusion injury on the activity of neurons in the rat brain. *Cell Mol Neurobiol*. 2009;29(6-7):951-60. doi: 10.1007/s10571-009-9381-7

18.Bundzikova J, Pirnik Z, Lackovicova L, Mravec B, Kiss A. Activation of Different Neuronal Phenotypes in the Rat Brain Induced by Liver Ischemia-Reperfusion Injury: Dual Fos/Neuropeptide Immunohistochemistry. *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31(2):293-301. doi: 10.1007/s10571-010-9621-x

19.Ostrowski RP, Schulte RW, Nie Y, Ling T, Lee T, Manaenko A, et al. Acute splenic irradiation reduces brain injury in the rat focal ischemic stroke model. *Transl Stroke Res*. 2012;3(4):473-81. doi: 10.1007/s12975-012-0206-5

20.Offner H, Vandenbark AA, Hurn PD. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression. *Neuroscience*. 2009;158(3):1098-111. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.05.033

21.Marcet P, Santos N, Borlongan CV. When friend turns foe: central and peripheral neuroinflammation in central nervous system injury. *Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4:82-92. doi: 10.20517/2347-8659.2017.07

22.Ajmo CT Jr, Collier LA, Leonardo CC, Hall AA, Green SM, Womble TA, et al. Blockade of adrenoceptors inhibits the splenic

- response to stroke. *Exp Neurol.* 2009;218(1):47-55. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.044
23. Rasouli J, Lekhraj R, Ozbalik M, Lalezari P, Casper D. Brain-spleen inflammatory coupling: a literature review. *Einstein J Biol Med.* 2011;27(2):74-7. doi: 10.23861/EJBM20112768
24. Offner H, Subramanian S, Parker SM, Afentoulis ME, Vandenbark AA, Humrath PD. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(5):654-65. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600217
25. Seifert HA, Leonardo CC, Hall AA, Rowe DD, Collier LA, Benkovic SA, et al. The spleen contributes to stroke induced neurodegeneration through interferon gamma signaling. *Metab Brain Dis.* 2012;27(2):131-41. doi: 10.1007/s11011-012-9283-0
26. Черных ЕР, Шевела ЕЯ, Морозов СА, Останин АА. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология*, 2018;20(1):19-34.
27. Planas AM, Gomez-Choco M, Urrea X, Gorina R, Caballero M, Chamorro A. Brain-derived antigens in lymphoid tissue of patients with acute stroke. *J Immunol.* 2012;188(5):2156-63. doi: 10.4049/jimmunol.1102289
28. Dotson AL, Wang J, Saugstad J, Murphy SJ, Offner H. Splenectomy reduces infarct volume and neuroinflammation in male but not female mice in experimental stroke. *J Neuroimmunol.* 2015;278:289-98. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.020
29. Zhang BJ, Men XJ, Lu ZQ, Li HY, Qiu W, Hu XQ. Splenectomy protects experimental rats from cerebral damage after stroke due to anti-inflammatory effects. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(12):2354-60.
30. Vahidy FS, Parsha KN, Rahbar MH, Lee M, Bui TT, Nguyen C, et al. Acute splenic responses in patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(6):1012-21. doi: 10.1177/0271678X15607880
31. Ran Y, Liu Z, Huang S, Shen J, Li F, Zhang W, et al. Splenectomy Fails to Provide Long-Term Protection Against Ischemic Stroke. *Aging Dis.* 2018;9(3):467-9. doi: 10.14336/AD.2018.0130
32. Seifert HA, Hall AA, Chapman CB, Collier LA, Willing AE, Pennypacker KR. A transient decrease in spleen size following stroke corresponds to splenocyte release into systemic circulation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012;7(4):1017-24. doi: 10.1007/s11481-012-9406-8
33. Offner H, Subramanian S, Parker SM, Wang C, Afentoulis ME, Lewis A, et al. Splenic atrophy in experimental stroke is accompanied by increased regulatory T cells and circulating macrophages. *J Immunol.* 2006;176(11):6523-31.
34. Bao Y, Kim E, Bhosle S, Mehta H, Cho S. A role for spleen monocytes in post-ischemic brain inflammation and injury. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2010[cited 2019 Jan 20];7:92. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1742-2094-7-92> doi: 10.1186/1742-2094-7-92
35. Grisanti LA, Perez DM, Porter JE. Modulation of immune cell function by alpha(1)-adrenergic receptor activation. *Curr Top Membr.* 2011;67:113-38. doi: 10.1016/B978-0-12-384921-2.00006-9
36. Chiu NL, Kaiser B, Nguyen YV, Welbourne S, Lall C, Cramer CC. The volume of the spleen and its correlates after acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2958-61. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.012
37. Famakin BM. The immune response to acute focal cerebral ischemia and associated post-stroke immunodepression: a focused review. *Aging Dis.* 2014;5(5):307-26. doi: 10.14336/AD.2014.05.00307
38. Chauhan A, Al Mamun A, Spiegel G, Harris N, Zhu L, McCullough LD. Splenectomy protects aged mice from injury after experimental stroke. *Neurobiol Aging.* 2018;61:102-11. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.022
39. Fathali N, Ostrowski RP, Hasegawa Y, Lekic T, Tang J, Zhang JH. Splenic immune cells in experimental neonatal hypoxia-ischemia. *Transl Stroke Res.* 2013;4(2):208-19. doi: 10.1007/s12975-012-0239-9
40. Pennypacker KR, Offner H. The role of the spleen in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(2):186-7. doi: 10.1038/jcbfm.2014.212
41. Wang Z, He D, Zeng YY, Zhu L, Yang C, Lu YJ, et al. The spleen may be an important target of stem cell therapy for stroke. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2019[cited 2019 Feb 27];16(1):
20. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12974-019-1400-0> doi: 10.1186/s12974-019-1400-0
42. Vendrame M, Gemma C, Pennypacker KR, Bickford PC, Davis Sanberg C, Sanberg PR, et al. Cord blood rescues stroke-induced changes in splenocyte phenotype and function. *Exp Neurol* 2006;199:191-200. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.03.017
43. Liu ZJ, Chen C, Li FW, Shen JM, Yang YY, Leak RK, et al. Splenic responses in ischemic stroke: new insights into stroke pathology. *CNS Neurosci Ther.* 2015 21(4):320-6. doi: 10.1111/cns.12361
44. Seifert HA, Collier LA, Chapman CB, Benkovic SA, Willing AE, Pennypacker KR. Pro-inflammatory interferon gamma signaling is directly associated with stroke induced neurodegeneration. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014;9(5):679-89. doi: 10.1007/s11481-014-9560-2
45. McCulloch L, Alfieri A, McColl BW. Experimental Stroke Differentially Affects Discrete Subpopulations of Splenic Macrophages. *Front Immunol* [Internet]. 2018[cited 2019 Feb 14]; 9:1108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972287/pdf/fimmu-09-01108.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2018.01108
46. Kim E, Yang J, Beltran CD, Cho S. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(8):1411-9. doi: 10.1038/jcbfm.2014.101

**References:**

1. Niu WM, Liu ZB, Yang XH, Wang Y, Shi HL. Effect on CATmRNA expression in cerebral ischemia reperfusion rat with hepatic injury treated by protecting liver to nourish brain therapy. *Liaoning J Tradit Chin Med.* 2013;40:342-4.
2. Zhao W, Li FJ, Wang S. Protective effects of chrysochanol on liver injury induced by cerebral ischemia-reperfusion in mice. *Acta Neuropharmacol.* 2014;4:1-9.
3. Zhong WH, Qian KJ, Xiong JB, Ma K, Wang AZ, Zou Y. Curcumin alleviates lipopolysaccharide induced sepsis and liver failure by suppression of oxidative stress-related inflammation via PI3K/AKT and NF- $\kappa$ B related signaling. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:302-13. doi: 10.1016/j.biopha.2016.06.036
4. Lin MS, Miao HL, Gong XG, Bao ST. Effect of L-arginine on calcium in hepatic mitochondrion in rats with obstructive jaundice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5(3):432-5.
5. Yang XF, He W, Lu WH, Zeng FD. Effects of scutellarin on liver function after brain ischemia/reperfusion in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2003;24(11):1118-24.
6. Chen J, Li Z, Hatcher JT, Chen QH, Chen L, Wurster RD, et al. Deletion of TRPC6 Attenuates NMDA Receptor-Mediated Ca<sup>2+</sup> Entry and Ca<sup>2+</sup>-Induced Neurotoxicity Following Cerebral Ischemia and Oxygen-Glucose Deprivation. *Front Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2019 Jan 19];11:138. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5368256/pdf/fnins-11-00138.pdf> doi: 10.3389/fnins.2017.00138
7. You J, Feng L, Xin M, Ma D, Feng J. Cerebral Ischemic Postconditioning Plays a Neuroprotective Role through Regulation of Central and Peripheral Glutamate. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018[cited 2019 Feb 11];2018:6316059. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/6316059/> doi: 10.1155/2018/6316059
8. Campos F, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Arias S, Pérez-Mato M, Sobrino T, et al. Blood levels of glutamate oxaloacetate transaminase are more strongly associated with good outcome in acute ischaemic stroke than glutamate pyruvate transaminase levels. *Clin Sci (Lond).* 2011;121(1):11-7. doi: 10.1042/CS20100427
9. Campos F, Sobrino T, Ramos-Cabrer P, Castellanos M, Blanco M, Rodríguez-Yáñez M, et al. High blood glutamate oxaloacetate transaminase levels are associated with good functional outcome in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(6):1387-93. doi: 10.1038/jcbfm.2011.4
10. Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New concepts in liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(Suppl 1):203-12. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06539.x
11. Zhou W, Chen X, Zhao G, Xu D, Jiang Z, Zhang L, et al. Psoralen Induced Liver Injury by Attenuating Liver Regenerative

- Capability. *Front Pharmacol* [Internet]. 2018[cited 2019 Feb 11];9:1179. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232894/pdf/fphar-09-01179.pdf> doi: 10.3389/fphar. 2018.01179
12. Böhm F, Köhler UA, Speicher T, Werner S. Regulation of liver regeneration by growth factors and cytokines. *EMBO Mol Med.* 2010;2(8):294-305. doi: 10.1002/emmm.201000085
13. Liu SQ, Tefft BJ, Roberts DT, Zhang LQ, Ren Y, Li YC, et al. Cardioprotective proteins upregulated in the liver in response to experimental myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2012[cited 2019 Jan 17];303(12):H1446-58. Available from: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00362.2012> doi: 10.1152/ajpheart.00362.2012
14. Liu SQ, Roberts D, Zhang B, Ren Y, Zhang LQ, Wu YH. Trefoil factor 3 as an endocrine neuroprotective factor from the liver in experimental cerebral ischemia/reperfusion injury. *PLoS One* [Internet]. 2013[cited 2019 Jan 17];8(10):e77732. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799633/pdf/pone.0077732.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0077732
15. Aboutaleb N, Shamsaei N, Rajabi H, Khaksari M, Erfani S, Nikbakht F, et al. Protection of Hippocampal CA1 Neurons Against Ischemia/Reperfusion Injury by Exercise Preconditioning via Modulation of Bax/Bcl-2 Ratio and Prevention of Caspase-3 Activation. *Basic Clin Neurosci.* 2016;7(1):21-9.
16. Dziodzio T, Biebl M, Pratschke J. Impact of brain death on ischemia/reperfusion injury in liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(2):108-14. doi: 10.1097/MOT.000000000000061
17. Pirmik Z, Bundzikova J, Francisty T, Cibulova E, Lackovicova L, Mravec B, et al. Effect of liver ischemia-reperfusion injury on the activity of neurons in the rat brain. *Cell Mol Neurobiol.* 2009;29(6-7):951-60. doi: 10.1007/s10571-009-9381-7
18. Bundzikova J, Pirmik Z, Lackovicova L, Mravec B, Kiss A. Activation of Different Neuronal Phenotypes in the Rat Brain Induced by Liver Ischemia-Reperfusion Injury: Dual Fos/Neuro-peptide Immunohistochemistry. *Cell Mol Neurobiol.* 2011;31 (2): 293-301. doi: 10.1007/s10571-010-9621-x
19. Ostrowski RP, Schulte RW, Nie Y, Ling T, Lee T, Manaenko A, et al. Acute splenic irradiation reduces brain injury in the rat focal ischemic stroke model. *Transl Stroke Res.* 2012;3(4):473-81. doi: 10.1007/s12975-012-0206-5
20. Offner H, Vandenbark AA, Hurn PD. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression. *Neuroscience.* 2009;158(3):1098-111. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.05.033
21. Marcet P, Santos N, Borlongan CV. When friend turns foe: central and peripheral neuroinflammation in central nervous system injury. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017; 4:82-92. doi: 10.20517/2347-8659.2017.07
22. Ajmo CT Jr, Collier LA, Leonardo CC, Hall AA, Green SM, Womble TA, et al. Blockade of adrenoceptors inhibits the splenic response to stroke. *Exp Neurol.* 2009;218(1):47-55. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.03.044
23. Rasouli J, Lekhray R, Ozbalik M, Lalezari P, Casper D. Brain-spleen inflammatory coupling: a literature review. *Einstein J Biol Med.* 2011;27(2):74-7. doi: 10.23861/EJBM20112768
24. Offner H, Subramanian S, Parker SM, Afentoulis ME, Vandenbark AA, Hurn PD. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26(5):654-65. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600217
25. Seifert HA, Leonardo CC, Hall AA, Rowe DD, Collier LA, Benkovic SA, et al. The spleen contributes to stroke induced neurodegeneration through interferon gamma signaling. *Metab Brain Dis.* 2012;27(2):131-41. doi: 10.1007/s11011-012-9283-0
26. Chernykh YeR, Shevela YeYa, Morozov SA, Ostanin AA. Immunopatogeneticheskiye aspekty ishemičeskogo insulta [Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke]. *Meditinskaya immunologiya,* 2018;20(1):19-34. (in Russian)
27. Planas AM, Gomez-Choco M, Urra X, Gorina R, Caballero M, Chamorro A. Brain-derived antigens in lymphoid tissue of patients with acute stroke. *J Immunol.* 2012;188(5):2156-63. doi: 10.4049/jimmunol.1102289
28. Dotson AL, Wang J, Saugstad J, Murphy SJ, Offner H. Splenectomy reduces infarct volume and neuroinflammation in male but not female mice in experimental stroke. *J Neuroimmunol.* 2015;278:289-98. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.11.020
29. Zhang BJ, Men XJ, Lu ZQ, Li HY, Qiu W, Hu XQ. Splenectomy protects experimental rats from cerebral damage after stroke due to anti-inflammatory effects. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(12):2354-60.
30. Vahidy FS, Parsha KN, Rahbar MH, Lee M, Bui TT, Nguyen C, et al. Acute splenic responses in patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016; 36(6):1012-21. doi: 10.1177/0271678X15607880
31. Ran Y, Liu Z, Huang S, Shen J, Li F, Zhang W, et al. Splenectomy Fails to Provide Long-Term Protection Against Ischemic Stroke. *Aging Dis.* 2018;9(3):467-9. doi: 10.14336/AD.2018.0130
32. Seifert HA, Hall AA, Chapman CB, Collier LA, Willing AE, Pennypacker KR. A transient decrease in spleen size following stroke corresponds to splenocyte release into systemic circulation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2012;7(4):1017-24. doi: 10.1007/s11481-012-9406-8
33. Offner H, Subramanian S, Parker SM, Wang C, Afentoulis ME, Lewis A, et al. Splenic atrophy in experimental stroke is accompanied by increased regulatory T cells and circulating macrophages. *J Immunol.* 2006;176(11):6523-31.
34. Bao Y, Kim E, Bhosle S, Mehta H, Cho S. A role for spleen monocytes in post-ischemic brain inflammation and injury. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2010[cited 2019 Jan 20];7:92. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1742-2094-7-92> doi: 10.1186/1742-2094-7-92
35. Grisanti LA, Perez DM, Porter JE. Modulation of immune cell function by alpha(1)-adrenergic receptor activation. *Curr Top Membr.* 2011;67:113-38. doi: 10.1016/B978-0-12-384921-2.00006-9
36. Chiu NL, Kaiser B, Nguyen YV, Welbourne S, Lall C, Cramer CC. The volume of the spleen and its correlates after acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2958-61. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.012
37. Famakin BM. The immune response to acute focal cerebral ischemia and associated post-stroke immunodepression: a focused review. *Aging Dis.* 2014;5(5):307-26. doi: 10.14336/AD.2014.050307
38. Chauhan A, Al Mamun A, Spiegel G, Harris N, Zhu L, McCullough LD. Splenectomy protects aged mice from injury after experimental stroke. *Neurobiol Aging.* 2018;61:102-11. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.022
39. Fathali N, Ostrowski RP, Hasegawa Y, Lekic T, Tang J, Zhang JH. Splenic immune cells in experimental neonatal hypoxia-ischemia. *Transl Stroke Res.* 2013;4(2):208-19. doi: 10.1007/s12975-012-0239-9
40. Pennypacker KR, Offner H. The role of the spleen in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(2):186-7. doi: 10.1038/jcbfm.2014.212
41. Wang Z, He D, Zeng YY, Zhu L, Yang C, Lu YJ, et al. The spleen may be an important target of stem cell therapy for stroke. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2019[cited 2019 Feb 27];16(1): 20. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12974-019-1400-0> doi: 10.1186/s12974-019-1400-0
42. Vendrame M, Gemma C, Pennypacker KR, Bickford PC, Davis Sanberg C, Sanberg PR, et al. Cord blood rescues stroke-induced changes in splenocyte phenotype and function. *Exp Neurol* 2006;199:191-200. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.03.017
43. Liu ZJ, Chen C, Li FW, Shen JM, Yang YY, Leak RK, et al. Splenic responses in ischemic stroke: new insights into stroke pathology. *CNS Neurosci Ther.* 2015 21(4):320-6. doi: 10.1111/cns.12361
44. Seifert HA, Collier LA, Chapman CB, Benkovic SA, Willing AE, Pennypacker KR. Pro-inflammatory interferon gamma signaling is directly associated with stroke induced neurodegeneration. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2014;9(5):679-89. doi: 10.1007/s11481-014-9560-2
45. McCulloch L, Alfieri A, McColl BW. Experimental Stroke Differentially Affects Discrete Subpopulations of Splenic Macrophages. *Front Immunol* [Internet]. 2018[cited 2019 Feb 14];9:1108. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5972287/pdf/fimmu-09-01108.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2018.01108

46. Kim E, Yang J, Beltran CD, Cho S. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(8):1411-9. doi: 10.1038/jcbfm.2014.101

### **Відомості про авторів:**

Ткачук О.В. - доктор медичних наук, доцент кафедри анестезіології та реаніматології ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Ткачук С.С. - доктор медичних наук, завідувач кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Повар М.А. - асистент кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Штефанюк В.І. - асистент кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

### **Сведения об авторах:**

Ткачук А.В. - доктор медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Ткачук С.С. - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой физиологии им. Я.Д. Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

Повар М.А. - ассистент кафедры физиологии им. Я.Д. Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

Штефанюк В.И. - ассистент кафедры физиологии им. Я.Д. Киршенבלата ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

### **Information about authors:**

Tkachuk A.V. - MD, assistant professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Tkachuk S.S. - Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Physiology named Ya.D. Kirshenblat of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Povar M.A. - assistant of the department of physiology named after J.D. Kirshenblat of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Shtefaniuk V.I. - assistant of the department of physiology named after J.D. Kirshenblat of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

*Стаття надійшла до редакції 29.10.2019*

*Рецензент – проф. І.І. Заморський*

*© О.В. Ткачук, С.С. Ткачук, М.А. Повар, В.І. Штефанюк, 2019*