

ISSN 1727-4338

DOI 10.24061/1727-4338.XXI.2.80.2022

Клінічна та експериментальна ПАТОЛОГІЯ



Т.ХХІ, №2(80), 2022

РОЛЬ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ІНСУЛІНУ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ ПРИ ГОСТРИХ ПОРУШЕННЯХ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

О. В. Ткачук, С. С. Ткачук, М. А. Повар, С. О. Кисилиця, В. Д. Сорохан, О. І. Денисенко, М. Д. Перепелюк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ключові слова:
мозок, сигнальні шляхи інсуліну, ішемія-реперфузія головного мозку.

Клінічна та експериментальна патологія 2022. Т.21, №2 (80). С. 58-64.

DOI:10.24061/1727-4338.XX1.2.80.2022.10

E-mail:
tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

Мета роботи – здійснити аналіз даних світової літератури стосовно ролі сигнальних шляхів інсуліну у функціонуванні головного мозку за умов норми та гострого порушення церебрального кровообігу.

Висновки. Згідно даних літератури множинні ефекти інсуліну в головному мозку забезпечуються наявністю плейотропних сигнальних шляхів цього гормону. Інсулін необхідний для підтримання нормального морфофункціонального стану нервової тканини. За умов гострого порушення церебрального кровообігу усі відомі на сьогодні церебральні ефекти інсуліну спрямовані на забезпечення нейропротекції, яка реалізується полідромними механізмами.

Key words:
brain, insulin signal tracts, ischemia reperfusion of the brain.

Clinical and experimental pathology 2022. Vol.21, № 2 (80). P. 58-64.

THE ROLE OF INSULIN SIGNAL TRACTS IN THE PROVISION OF PHYSIOLOGICAL BRAIN CONDITION AND NEUROPROTECTION AT ACUTE STROKE

O. V. Tkachuk, S. S. Tkachuk, M. A. Povar, S. O. Kysylytsia, V. D. Sorokhan, O. I. Denysenko, M. D. Perepeliuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose – to carry out analysis of the world literature data concerning the role of insulin signal tracts in the brain functioning under conditions of acute stroke and in health.

Conclusions. According to the literature data multiple insulin effects in the brain are provided by the presence of pleiotropic signal tracts of this hormone. Insulin is necessary to support the standard morphofunctional state of the nervous tissue. Under conditions of stroke all the known at present the cerebral insulin effects are directed to neuroprotection provision, which is realized with polydrome mechanisms.

Вступ

Щороку у світі реєструють 16,8 млн. випадків церебральних інсультів, а за прогнозами експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2030 року цей показник становитиме 23 млн., серед яких 7,8 млн. – з летальним наслідком [1-3].

Згідно з даними офіційної статистики в Україні цереброваскулярні захворювання є другою за частотою причиною смертності. Щороку 100-110 тис українців зазнають інсультів, понад третина з них – це люди працездатного віку [4, 5]. У структурі інсультів ішемічні ураження становлять близько 85 % усіх випадків [1, 6]. Захворюваність на ішемічний інсульт в Україні нараховує 280-290 випадків на 100 тис. населення, що значно вище від середнього показника у розвинених країнах Європи, де ця патологія налічує 200 випадків на 100 тис. населення. Така ж невтішна статистика стосується і смертності від цієї патології: понад 87

випадків смерті на 100 тис. населення в Україні, тоді як у Європі цей показник становить 37-47 випадків на 100 тис. населення [5, 7].

На сьогодні визначені фактори ризику виникнення ішемічних ушкоджень головного мозку, серед яких цукровий діабет є одним із найбільш вагомих [8-10], адже діабетична енцефалопатія порушує стан метаболізму мозку, його енергетичне забезпечення, посилює вільнорадикальні процеси, апоптоз нейронів, проникність гематоенцефалічного бар'єру тощо, підвищуючи сприйнятливості до гіпоксії [11-14]. Перебіг та наслідки гострих порушень мозкового кровообігу на тлі цукрового діабету відрізняються низкою особливостей порівняно з тими, що мають місце в пацієнтів без цього фонового захворювання, вони виникають в осіб більш молодого віку: якщо в загальній популяції фактором ризику ішемічного інсульту є вік понад 65 р, то у хворих на діабет ризик найвищий до 55-65 років, хоч частота його

вища в усіх вікових групах у середньому у 2-5 разів [1, 3]; смертність за наявності діабету є вищою [15, 16]; у хворих, що вижили, має місце суттєвіший неврологічний дефіцит та ступінь інвалідизації [2, 17]; вищий ризик повторних епізодів ішемії [18, 19]. Враховуючи надзвичайно швидкі темпи поширення цукрового діабету в усьому світі (за даними Міжнародної федерації діабету на 2021 рік у світі зареєстровано близько 536,6 мільйонів людей, хворих на цукровий діабет, а до 2045 року очікувана кількість становитиме 783,2 мільйони [20]), можна прогнозувати і суттєве зростання кількості таких ускладнень діабету, як гострі порушення мозкового кровообігу. Тому встановлення молекулярно-генетичних механізмів ускладненого перебігу ішемічно-реперфузійних ушкоджень головного мозку на тлі ЦД є нагальною потребою сьогодення. Оскільки патологічні зміни в організмі у цілому і в мозку зокрема при ЦД пов'язані з порушенням секреції інсуліну і, як наслідок, гіперглікемією, підґрунтям для з'ясування механізмів цих змін є чітке розуміння ролі інсуліну, його сигнальних шляхів у забезпеченні морфофункціонального стану головного мозку в нормі та при ішемії-реперфузії.

Мета роботи

Здійснити аналіз даних світової літератури стосовно ролі сигнальних шляхів інсуліну у функціонуванні головного мозку за умов норми та гострого порушення церебрального кровообігу.

Основна частина

Наукові доробки сьогодення не залишають сумніву в тому, що інсулін є важливим нейромодулятором. Основна кількість інсуліну, що його отримує головний мозок – переважно панкреатичного походження, надходить через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) за допомогою переносників [21]. У мозку знайдено 4 типи переносників глюкози: GLUT1, GLUT2, GLUT3 і GLUT4 [22]. Основний переносник – GLUT1, він транспортує глюкозу з люмінального шару ГЕБ. У перенесенні глюкози від люмінальної мембрани до аблюмінальної беруть участь кілька типів GLUT. Існують повідомлення про зниження в мозку переносників глюкози після його ішемічного ушкодження [23].

Дослідження останніх років демонструють, що альтернативним джерелом інсуліну в ЦНС може бути його синтез у головному мозку *de novo* [24]. Інсулінові рецептори в ЦНС локалізовані, в основному, в нейронах, проте наявні також у гліальних клітинах [22, 25, 26]. Розташовані вони в найбільшій кількості в нюхових цибулинах, гіпоталамусі, корі головного мозку, мозочку і гіпокампі [21, 22]. Інсулінопосередковані сигнальні шляхи відіграють провідну роль у ряді важливих процесів, включаючи когнітивні функції [27], енергетичний гомеостаз та прийом їжі [28, 29], нейрон-астроцитарну сигналізацію [26], синаптогенез і виживання нейронів при дії несприятливих чинників [22, 30].

Як відомо, інсулін збільшує поглинання глюкози в мозку, стимулюючи її загальний церебральний

метаболізм, особливо в кіркових утвореннях [28, 29]. Інсулін також пригнічує нейрональне поглинання норадреналіну з подальшою активацією гліальних бета-адренорецепторів, перетворюючи глікоген в астроцитах на глюкозу [24], і забезпечує додаткову енергію для нейронів.

Існують також інші механізми дії інсуліну в мозку, такі як посилення росту аксонів та елімінація дегенеративних аксонів [31], регенерація дрібних мієлінових волокон [22, 24], покращення виживання симпатичних і сенсорних нейронів при дії несприятливих чинників [32], посилення синаптичної передачі [22, 33], а також формування функціональних зв'язків між відділами мозку, що регулюють пам'ять і складну когнітивну поведінку [34].

Одним із найбільш важливих впливів інсуліну є його протизапальний ефект, який реалізує гормон через здатність пригнічувати експресію прозапальних факторів транскрипції, таких як NF- κ B та регульований ним EGR-1 і активатор протеїну-1 (АП-1), а також продуктів відповідних генів, що мають здатність впливати не лише на процеси запалення, але й апоптозу [35, 36]. Інсулін також зменшує концентрацію у плазмі матриксних металопротеїназ, зокрема MMP-9, фактора росту судинного ендотелію (VEGF), тканинного фактора (ТФ) та інгібітора активатора плазміногену-1 (ІАП-1) [22, 37]. Гальмування інсуліном ефектів MMP-9 і VEGF може зменшити руйнування ГЕБ, запобігаючи набряку головного мозку, витоку білків плазми і запальних клітин при ішемії, послаблюючи шкідливий вплив запального каскаду [22, 35, 38].

Інсулінопосередоване зниження в плазмі ТФ та ІАП-1 може пригнічувати тромбоз і сприяти фібринолізу при гострій ішемії, справляючи антикоагулянтні ефекти [39]. Окрім того, інсулін пригнічує генерацію АФК [40, 41], збільшуючи виділення ендотеліального NO і експресію eNOS [42]. Значне поширення рецепторів інсуліну в нейронах, стінках капілярів і дрібних судин дає змогу гормону модулювати сигнальні механізми в нейросудинних контактах, забезпечуючи регуляцію регіональної перфузії і нейрональної активності [43]. В умовах ішемії головного мозку введення інсуліну збільшує фосфорилування протеїнкінази В (відомої як Akt) і утворення eNOS, які відповідають за ініціювання кількох клітинних ефектів, у тому числі – поліпшення синаптичної пластичності і виживання нейронів при ішемічному ушкодженні головного мозку [44]. Інсулінопосередкована активація утворення ендотеліальної Akt і NO знижує активність симпатичної нервової системи, активує АТФ-залежні K^+ -канали і вивільнення аденозину, що призводить до вазодилатації, збільшуючи кровопостачання мозку і виживання клітин [45, 46]. Внаслідок цього зменшується розмір зони інфаркту в мозку і неврологічний дефіцит [47]. Зазначені судинорозширювальні і антитромботичні ефекти можуть посилювати мережу колатерального кровообігу і покращувати перфузію головного мозку в зоні пенумбри, що зменшує об'єм зони некрозу і покращує довгострокові функціональні результати [42].

Активация нейрональных інсулін-рецептор-опосередкованих сигнальних шляхів (фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)/Akt/глікоген-синтази-кінази-3 β та позаклітинної регульованої кінази Src 1/2), що утворюють сигнальні каскади інсуліну, має нейропротекторний ефект через запобігання апоптозу нейронів, спричиненого окисним стресом, і стимулює синтез білків, що беруть участь в антиоксидантному захисті нейронів [48, 49].

Отже, дефіцит інсуліну неминуче повинен призвести до ослаблення захисних механізмів мозку, що сприяє суттєвішому його ушкодженню ішемічно-реперфузійними впливами. Особливо демонстративними наслідки гіпоінсулінемії стають за умов ішемічно-реперфузійного ушкодження мозку на тлі ЦД.

Висновки

1. Згідно даних літератури множинні ефекти інсуліну в головному мозку забезпечуються наявністю плейотропних сигнальних шляхів цього гормону.

2. Інсулін необхідний для підтримання нормального морфофункціонального стану нервової тканини.

3. За умов гострого порушення церебрального кровообігу усі відомі на сьогодні церебральні ефекти інсуліну спрямовані на забезпечення нейропротекції, яка реалізується полідромними механізмами.

Список літератури

- Ding Q, Liu S, Yao Y, Liu H, Cai T, Han L. Global, Regional, and National Burden of Ischemic Stroke, 1990-2019. *Neurology* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 23];98(3): e279-90. Available from: <https://n.neurology.org/content/98/3/e279.long> doi: 10.1212/WNL.00000000000013115
- Waldman A, Rawal AR. Stroke Center Certification [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019[cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535392/>
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 21];137(12): e67-e492. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000558> doi: 10.1161/cir.0000000000000558
- Мищенко ТС. Аналіз епідеміології цереброваскулярних хвороб в Україні. Судинні захворювання головного мозку. 2010;3:2-9.
- Зозуля ЮП, Мищенко ТС. Проблеми судинно-церебральної патології та шляхи їх вирішення. Журнал Національної Академії медичних наук України. 2011;17(1):19-25.
- Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):35-40. doi: 10.1111/ene.13409
- Поліщук МС, Щеглов ДВ, Гончарук ОМ, Мамонова МЮ, Конотопчик СВ. Сучасний стан та перспективи лікування інсультів в Україні. Ендovasкулярна нейрорентгенохірургія. 2017;4:14-22. doi: 10.26683/2304-9359-2017-4(22)-14-22
- George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke*. 2020;51(3):729-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024156
- Penioglou T, Stoian AP, Papanas N. Diabetes, Vascular Aging and Stroke: Old Dogs, New Tricks? *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Jun 24];10(19):4620. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509285/pdf/jcm-10-04620.pdf> doi: 10.3390/jcm10194620
- Khalid Al-Rubeaan, Fawaz Al-Hussain, Amira M. Youssef, Shazia N. Subhani, Ahmad H. Al-Sharqawi, Heba M. Ibrahim. Ischemic Stroke and Its Risk Factors in a Registry-Based Large Cross-Sectional Diabetic Cohort in a Country Facing a Diabetes Epidemic [Internet]. *Journal of Diabetes Research*. 2016 [cited 2017 Jul 9];2016. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/4132589/> doi: 10.1155/2016/4132589
- Yamagishi SI, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med*. 2015;21(Suppl 1): S32-40. doi: 10.2119/molmed.2015.00067
- Andersen JV, Christensen SK, Nissen JD, Waagepetersen HS. Improved cerebral energetics and ketone body metabolism in db/db mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(3):1137-47. doi: 10.1177/0271678X16684154
- Бойчук ТМ, Ткачук СС, Ніка ОМ. Модифікуючий вплив цукрового діабету на реакцію р53-залежних проапоптичних механізмів гіпокампа щурів у динаміці ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку. Патологія. 2016;38:9-13. doi: 10.14739/2310-1237.2016.3.86935
- Бойчук ТМ, Ніка ОМ, Ткачук СС. Співвідношення р53-про- та Bcl-2-антиапоптичної активності в гіпокампі щурів з ішемією-реперфузією головного мозку та експериментальним діабетом. Фізіологічний журнал. 2016;62(6):25-34. doi: 10.15407/fz62.06.025
- Eriksson M, Carlberg B, Eliasson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the northern Sweden MONICA study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):153-60. doi: 10.1159/000339763
- Salinero-Fort MA, Mostaza J, Lahoz C, Cárdenas-Valladolid J, Vicente-Diez JL, Gómez-Campelo P, et al. All-cause mortality and cardiovascular events in a Spanish nonagenarian cohort according to type 2 diabetes mellitus status and established cardiovascular disease. *BMC Geriatr* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 21];22(1):224. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931574/pdf/12877_2022_Article_2893.pdf doi: 10.1186/s12877-022-02893-z
- Akpalu J, Yawson AE, Osei-Poku F, Atiase Y, Yorke E, Adjei P, et al. Stroke Outcome and Determinants among Patients with and without Diabetes in a Tertiary Hospital in Ghana. *Stroke Res Treat* [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 24];2018:7521351. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157204/pdf/SRT2018-7521351.pdf> doi: 10.1155/2018/7521351
- Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):1961-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.004
- Zhu S, McClure LA, Lau H, Romero JR, White CL, Babikian V, Nguyen T, Benavente OR, Kase CS, Pikula A. Recurrent vascular events in lacunar stroke patients with metabolic syndrome and/or diabetes. *Neurology*. 2015 Sep 15; 85(11):935-41.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 24];183:109119. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00478-2/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00478-2/fulltext) doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
- Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol*. 2004;490(1-3):5-12. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.040
- Lioutas VA, Alfaro-Martinez F, Bedoya F, Chung CC, Pimentel DA, Novak V. Intranasal Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2015;6(4):264-75. doi: 10.1007/s12975-015-0409-7

23. Ueda H. Prothymosin alpha plays a key role in cell death mode-switch, a new concept for neuroprotective mechanisms in stroke. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2008;377(4-6):315-23. doi: 10.1007/s00210-007-0254-7
24. Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res* [Internet]. 2012[cited 2022 Jun 21];2012:384017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303591/pdf/JAR2012-384017.pdf> doi: 10.1155/2012/384017
25. Kleinridders A. Deciphering Brain Insulin Receptor and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Signalling. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2016[cited 2022 Jun 23];28(11):10.1111/jne.12433. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129466/pdf/JNE-28-0.pdf> doi: 10.1111/jne.12433
26. Garwood CJ, Ratcliffe LE, Morgan SV, Simpson JE, Owens H, Vazquez-Villaseñor I, et al. Insulin and IGF1 signalling pathways in human astrocytes in vitro and in vivo; characterisation, subcellular localisation and modulation of the receptors. *Mol Brain.* 2015;8:51. doi: 10.1186/s13041-015-0138-6
27. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I, Cukierman-Yaffe T. Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):366-76. doi: 10.1210/jc.2011-1802
28. Hirvonen J, Virtanen KA, Nummenmaa L, Hannukainen JC, Honka MJ, Bucci M, et al. Effects of Insulin on Brain Glucose Metabolism in Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes.* 2011;60(2):443-7. doi: 10.2337/db10-0940
29. Loh K, Zhang L, Brandon A, Wang Q, Begg D, Qi Y, et al. Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons. *Mol Metab.* 2017;6(6):574-84. doi: 10.1016/j.molmet.2017.03.013
30. De Geyter D, Stoop W, Sarre S, De Keyser J, Kooijman R. Neuroprotective efficacy of subcutaneous insulin-like growth factor-I administration in normotensive and hypertensive rats with an ischemic stroke. *Neuroscience.* 2013;250:253-62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.016
31. Musashe DT, Purice MD, Speese SD, Doherty J, Logan MA. Insulin-like Signaling Promotes Glial Phagocytic Clearance of Degenerating Axons through Regulation of Draper. *Cell Rep.* 2016;16(7):1838-50. doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.022
32. Grote CW, Wright DE. A Role for Insulin in Diabetic Neuropathy. *Front Neurosci* [Internet]. 2016[cited 2022 Jun 21];10:581. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179551/pdf/fnins-10-00581.pdf> doi: 10.3389/fnins.2016.00581
33. Decourtye L, Mire E, Clemessy M, Heurtier V, Ledent T, Robinson IC, et al. IGF-1 Induces GHRH Neuronal Axon Elongation during Early Postnatal Life in Mice. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 24];12(1): e0170083. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226784/pdf/pone.0170083.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0170083
34. Zemva J, Schubert M. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7(5):356-66. doi: 10.2174/157339911797415594
35. Kumar A, Negi G, Sharma SS. Suppression of NF- κ B and NF- κ B regulated oxidative stress and neuroinflammation by BAY 11-7082 (I κ B phosphorylation inhibitor) in experimental diabetic neuropathy. *Biochimie.* 2012;94(5):1158-65. doi: 10.1016/j.biochi.2012.01.023
36. Kandimalla R, Dash S, Kalita S, Choudhury B, Malampati S, Devi R, et al. Bioactive Fraction of *Annona reticulata* Bark (or) *Ziziphus jujuba* Root Bark along with Insulin Attenuates Painful Diabetic Neuropathy through Inhibiting NF- κ B Inflammatory Cascade. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 24];11:73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5361110/pdf/fncel-11-00073.pdf> doi: 10.3389/fncel.2017.00073
37. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the Brain: Its Pathophysiological Implications for States Related with Central Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2014[cited 2022 Jun 21];5:161. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191295/pdf/fendo-05-00161.pdf> doi: 10.3389/fendo.2014.00161
38. Najem D, Bamji-Mirza M, Chang N, Liu QY, Zhang W. Insulin resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 2014;25(4):509-25. doi: 10.1515/revneuro-2013-0050
39. Shukla V, Shakya AK, Perez-Pinzon MA, Dave KR. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 24];14(1):21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260103/pdf/12974_2016_Article_774.pdf doi: 10.1186/s12974-016-0774-5
40. Hung LM, Huang JP, Liao JM, Yang MH, Li DE, Day YJ, et al. Insulin renders diabetic rats resistant to acute ischemic stroke by arresting nitric oxide reaction with superoxide to form peroxynitrite. *J Biomed Sci* [Internet]. 2014[cited 2022 Jun 21];21(1):92. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266964/pdf/12929_2014_Article_92.pdf doi: 10.1186/s12929-014-0092-0
41. Tiwari V, Kuhad A, Chopra K. *Embllica officinalis* corrects functional, biochemical and molecular deficits in experimental diabetic neuropathy by targeting the oxido-nitrosative stress mediated inflammatory cascade. *Phytother Res.* 2011;25(10):1527-36. doi: 10.1002/ptr.3440
42. Huang SS, Lu YJ, Huang JP, Wu YT, Day YJ, Hung LJ. The essential role of endothelial nitric oxide synthase activation in insulin-mediated neuroprotection against ischemic stroke in diabetes. *J Vasc Surg.* 2014;59(2):483-91. doi: 10.1016/j.jvs.2013.03.023
43. Schiling TM, de Sá DSF, Westhausen R, Strlzyk F, Lara MF, Halschmid M, et al. Intranasal insulin increases regional cerebral blood flow in the insular cortex in men independently of cortisol manipulation. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):1944-56. doi: 10.1002/hbm.22304
44. Chien CT, Jou MJ, Cheng TY, Yang CH, Yu TY, Li PC. Exendin-4-loaded PLGA microspheres relieve cerebral ischemia/reperfusion injury and neurologic deficits through long-lasting bioactivity-mediated phosphorylated Akt/eNOS signaling in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(11):1790-803. doi: 10.1038/jcbfm.2015.126
45. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther.* 2012;136(1):82-93. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.006
46. Zemva J, Schubert M. The role of neuronal insulin/insulin-like growth factor-1 signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: possible therapeutic implications. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(2):322-37. doi: 10.2174/18715273113126660141
47. Lioutas VA, Novak V. Intranasal insulin neuroprotection in ischemic stroke. *Neural Regen Res.* 2016;11(3):400-1. doi: 10.4103/1673-5374.179040
48. Duarte AI, Santos P, Oliveira CR, Santos MS, Rego AC. Insulin neuroprotection against oxidative stress is mediated by Akt and GSK-3 β signaling pathways and changes in protein expression. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1783(6):994-1002. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.02.016
49. Simão F, Matté A, Pagnussat AS, Netto CA, Salbego CG. Resveratrol prevents CA1 neurons against ischemic injury by parallel modulation of both GSK-3 β and CREB through PI3-K/Akt pathways. *Eur J Neurosci.* 2012;36(7):2899-905. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08229.x

References

1. Ding Q, Liu S, Yao Y, Liu H, Cai T, Han L. Global, Regional, and National Burden of Ischemic Stroke, 1990-2019. *Neurology*

- [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 23];98(3): e279-90. Available from: <https://n.neurology.org/content/98/3/e279.long> doi: 10.1212/WNL.00000000000013115
2. Waldman A, Rawal AR. Stroke Center Certification [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019[cited 2022 Jun 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535392/>
 3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 21];137(12): e67-e492. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000558> doi: 10.1161/cir.0000000000000558
 4. Mischenko TS. Analiz epidemiologii tsebrovaskuliarnykh khvorob v Ukraini [Analysis of the epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine]. *Sudynni zakhvoriuvannia holovnoho mozku*. 2010;3:2-9. (in Ukrainian)
 5. Zozulia YuP, Mischenko TS. Problemy sudynno-tserebral'noi patolohii ta shliakhy yikh vyrishennia [Problems of vascular and cerebral pathology and ways to solve them]. *Zhurnal Hatsional'noi Akademii medychnykh nauk Ukrainy*. 2011;17(1):19-25. (in Ukrainian)
 6. Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2018;25(1):35-40. doi: 10.1111/ene.13409
 7. Polishchuk ME, Shcheglov DV, Goncharuk OM, Mamonova MYu, Konotopchuk SV. Suchasnyi stan ta perspektyvy likuvannia insul'tiv v Ukraini [Current status and prospects stroke treatment in Ukraine]. *Endovascular Neuroradiology*. 2017;4:14-22. doi: 10.26683/2304-9359-2017-4(22)-14-22 (in Ukrainian)
 8. George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update. *Stroke*. 2020;51(3):729-35. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024156
 9. Penlioglou T, Stoian AP, Papanas N. Diabetes, Vascular Aging and Stroke: Old Dogs, New Tricks? *J Clin Med* [Internet]. 2021[cited 2022 Jun 24];10(19):4620. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509285/pdf/jcm-10-04620.pdf> doi: 10.3390/jcm10194620
 10. Khalid Al-Rubeaan, Fawaz Al-Hussain, Amira M. Youssef, Shazia N. Subhani, Ahmad H. Al-Sharqawi, Heba M. Ibrahim. Ischemic Stroke and Its Risk Factors in a Registry-Based Large Cross-Sectional Diabetic Cohort in a Country Facing a Diabetes Epidemic [Internet]. *Journal of Diabetes Research*. 2016 [cited 2017 Jul 9];2016. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2016/4132589/> doi: 10.1155/2016/4132589
 11. Yamagishi SI, Nakamura N, Suematsu M, Kaseda K, Matsui T. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes. *Mol Med*. 2015;21(Suppl 1): S32-40. doi: 10.2119/molmed.2015.00067
 12. Andersen JV, Christensen SK, Nissen JD, Waagepetersen HS. Improved cerebral energetics and ketone body metabolism in db/db mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(3):1137-47. doi: 10.1177/0271678X16684154
 13. Boychuk TM, Tkachuk SS, Nika OM. Modyfikuiuchy vplyv tsukrovoho diabetu na reaktsiiu r53-zaleznykh proapoptychnykh mekhanizmiv hipokampa schuriv u dynamitsi ishemichno-reperfuziinoho poshkodzhennia holovnoho mozku [The modifying effect of diabetes mellitus on the reaction of p53-dependent proapoptotic mechanisms of hippocampus of rats in dynamic of ischemic-reperfusion damage of brain]. *Pathologia*. 2016;38:9-13. doi: 10.14739/2310-1237.2016.3.86935 (in Ukrainian)
 14. Boychuk TM, Nika OM, Tkachuk SS. Spivvidnoshennia r53-prota Bcl-2-antyapoptychnoi aktyvnosti v hipokampi schuriv z ishemiiu-reperfuziieiu holovnoho mozku ta eksperymental'nyim diabetom [The ratio of p53-proapoptotic and Bcl-2 antiapoptotic activity in the hippocampus of rats with brain ischemia-reperfusion and experimental diabetes]. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2016;62(6):25-34. doi: 10.15407/fz62.06.025 (in Ukrainian)
 15. Eriksson M, Carlberg B, Eliasson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the northern Sweden MONICA study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(2):153-60. doi: 10.1159/000339763
 16. Salinero-Fort MA, Mostaza J, Lahoz C, Cárdenas-Valladolid J, Vicente-Diez JL, Gómez-Campelo P, et al. All-cause mortality and cardiovascular events in a Spanish nonagenarian cohort according to type 2 diabetes mellitus status and established cardiovascular disease. *BMC Geriatr* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 21];22(1):224. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8931574/pdf/12877_2022_Article_2893.pdf doi: 10.1186/s12877-022-02893-z
 17. Akpalu J, Yawson AE, Osei-Poku F, Atiase Y, Yorke E, Adjei P, et al. Stroke Outcome and Determinants among Patients with and without Diabetes in a Tertiary Hospital in Ghana. *Stroke Res Treat* [Internet]. 2018[cited 2022 Jun 24];2018:7521351. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157204/pdf/SRT2018-7521351.pdf> doi: 10.1155/2018/7521351
 18. Shou J, Zhou L, Zhu S, Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):1961-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.04.004
 19. Zhu S, McClure LA, Lau H, Romero JR, White CL, Babikian V, Nguyen T, Benavente OR, Kase CS, Pikula A. Recurrent vascular events in lacunar stroke patients with metabolic syndrome and/or diabetes. *Neurology*. 2015 Sep 15; 85(11):935-41.
 20. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2022[cited 2022 Jun 24];183:109119. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(21\)00478-2/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(21)00478-2/fulltext) doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
 21. Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol*. 2004;490(1-3):5-12. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.02.040
 22. Lioutas VA, Alfaro-Martinez F, Bedoya F, Chung CC, Pimentel DA, Novak V. Intranasal Insulin and Insulin-Like Growth Factor 1 as Neuroprotectants in Acute Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2015;6(4):264-75. doi: 10.1007/s12975-015-0409-7
 23. Ueda H. Prothymosin alpha plays a key role in cell death mode-switch, a new concept for neuroprotective mechanisms in stroke. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008;377(4-6):315-23. doi: 10.1007/s00210-007-0254-7
 24. Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res* [Internet]. 2012[cited 2022 Jun 21];2012:384017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303591/pdf/JAR2012-384017.pdf> doi: 10.1155/2012/384017
 25. Kleinridders A. Deciphering Brain Insulin Receptor and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Signalling. *J Neuroendocrinol* [Internet]. 2016[cited 2022 Jun 23];28(11):10.1111/jne.12433. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5129466/pdf/JNE-28-0.pdf> doi: 10.1111/jne.12433
 26. Garwood CJ, Ratcliffe LE, Morgan SV, Simpson JE, Owens H, Vazquez-Villaseñor I, et al. Insulin and IGF1 signalling pathways in human astrocytes in vitro and in vivo; characterisation, subcellular localisation and modulation of the receptors. *Mol Brain*. 2015;8:51. doi: 10.1186/s13041-015-0138-6
 27. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I, Cukierman-Yaffe T. Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):366-76. doi: 10.1210/jc.2011-1802
 28. Hirvonen J, Virtanen KA, Nummenmaa L, Hannukainen JC, Honka MJ, Bucci M, et al. Effects of Insulin on Brain Glucose Metabolism in Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2011;60(2):443-7. doi: 10.2337/db10-0940

29. Loh K, Zhang L, Brandon A, Wang Q, Begg D, Qi Y, et al. Insulin controls food intake and energy balance via NPY neurons. *Mol Metab*. 2017;6(6):574-84. doi: 10.1016/j.molmet.2017.03.013
30. De Geyter D, Stoop W, Sarre S, De Keyser J, Kooijman R. Neuroprotective efficacy of subcutaneous insulin-like growth factor-I administration in normotensive and hypertensive rats with an ischemic stroke. *Neuroscience*. 2013;250:253-62. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.016
31. Musashe DT, Purice MD, Speese SD, Doherty J, Logan MA. Insulin-like Signaling Promotes Glial Phagocytic Clearance of Degenerating Axons through Regulation of Draper. *Cell Rep*. 2016;16(7):1838-50. doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.022
32. Grote CW, Wright DE. A Role for Insulin in Diabetic Neuropathy. *Front Neurosci* [Internet]. 2016[cited 2022 Jun 21];10:581. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179551/pdf/fnins-10-00581.pdf> doi: 10.3389/fnins.2016.00581
33. Decourtye L, Mire E, Clemessy M, Heurtier V, Ledent T, Robinson IC, et al. IGF-1 Induces GHRH Neuronal Axon Elongation during Early Postnatal Life in Mice. *PLoS One* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 24];12(1): e0170083. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226784/pdf/pone.0170083.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0170083
34. Zemva J, Schubert M. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(5):356-66. doi: 10.2174/157339911797415594
35. Kumar A, Negi G, Sharma SS. Suppression of NF- κ B and NF- κ B regulated oxidative stress and neuroinflammation by BAY 11-7082 (κ B phosphorylation inhibitor) in experimental diabetic neuropathy. *Biochimie*. 2012;94(5):1158-65. doi: 10.1016/j.biochi.2012.01.023
36. Kandimalla R, Dash S, Kalita S, Choudhury B, Malampati S, Devi R, et al. Bioactive Fraction of *Annona reticulata* Bark (or) *Ziziphus jujuba* Root Bark along with Insulin Attenuates Painful Diabetic Neuropathy through Inhibiting NF- κ B Inflammatory Cascade. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 24];11:73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5361110/pdf/fncel-11-00073.pdf> doi: 10.3389/fncel.2017.00073
37. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the Brain: Its Pathophysiological Implications for States Related with Central Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2014[cited 2022 Jun 21];5:161. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4191295/pdf/fendo-05-00161.pdf> doi: 10.3389/fendo.2014.00161
38. Najem D, Bamji-Mirza M, Chang N, Liu QY, Zhang W. Insulin resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 2014;25(4):509-25. doi: 10.1515/revneuro-2013-0050
39. Shukla V, Shakya AK, Perez-Pinzon MA, Dave KR. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2017[cited 2022 Jun 24];14(1):21. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5260103/pdf/12974_2016_Article_774.pdf doi: 10.1186/s12974-016-0774-5
40. Hung LM, Huang JP, Liao JM, Yang MH, Li DE, Day YJ, et al. Insulin renders diabetic rats resistant to acute ischemic stroke by arresting nitric oxide reaction with superoxide to form peroxynitrite. *J Biomed Sci* [Internet]. 2014[cited 2022 Jun 21];21(1):92. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4266964/pdf/12929_2014_Article_92.pdf doi: 10.1186/s12929-014-0092-0
41. Tiwari V, Kuhad A, Chopra K. *Emblica officinalis* corrects functional, biochemical and molecular deficits in experimental diabetic neuropathy by targeting the oxido-nitrosative stress mediated inflammatory cascade. *Phytother Res*. 2011;25(10):1527-36. doi: 10.1002/ptr.3440
42. Huang SS, Lu YJ, Huang JP, Wu YT, Day YJ, Hung LJ. The essential role of endothelial nitric oxide synthase activation in insulin-mediated neuroprotection against ischemic stroke in diabetes. *J Vasc Surg*. 2014;59(2):483-91. doi: 10.1016/j.jvs.2013.03.023
43. Schiling TM, de Sá DSF, Westehausen R, Strlzyk F, Lara MF, Halschmid M, et al. Intranasal insulin increases regional cerebral blood flow in the insular cortex in men independently of cortisol manipulation. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(5):1944-56. doi: 10.1002/hbm.22304
44. Chien CT, Jou MJ, Cheng TY, Yang CH, Yu TY, Li PC. Exendin-4-loaded PLGA microspheres relieve cerebral ischemia/reperfusion injury and neurologic deficits through long-lasting bioactivity-mediated phosphorylated Akt/eNOS signaling in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(11):1790-803. doi: 10.1038/jcbfm.2015.126
45. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther*. 2012;136(1):82-93. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.006
46. Zemva J, Schubert M. The role of neuronal insulin/insulin-like growth factor-1 signaling for the pathogenesis of Alzheimer's disease: possible therapeutic implications. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(2):322-37. doi: 10.2174/18715273113126660141
47. Lioutas VA, Novak V. Intranasal insulin neuroprotection in ischemic stroke. *Neural Regen Res*. 2016;11(3):400-1. doi: 10.4103/1673-5374.179040
48. Duarte AI, Santos P, Oliveira CR, Santos MS, Rego AC. Insulin neuroprotection against oxidative stress is mediated by Akt and GSK-3 β signaling pathways and changes in protein expression. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1783(6):994-1002. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.02.016
49. Simão F, Matté A, Pagnussat AS, Netto CA, Salbego CG. Resveratrol prevents CA1 neurons against ischemic injury by parallel modulation of both GSK-3 β and CREB through PI3-K/Akt pathways. *Eur J Neurosci*. 2012;36(7):2899-905. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08229.x

Відомості про авторів:

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

E-mail: tkachuk.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4046-5561>

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

E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-1902>

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

E-mail: povar.miroslava@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4305-5792>

Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 2 (80)

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>

Кисилиця С.О. – асистент кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: kysylytsia.s@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2857-9742>

Денисенко О.І. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри дерматовенерології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: denisenko.olga.md@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4871-9500>

Сорохан В.Д. – к.мед.н, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

E-mail: vasyrsorokhan@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-124>

Перепелиук М.Д. – к.мед.н., старший викладач кафедри патологічної фізіології, Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна.

E-mail: perepeliuk.mariia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9860-9794>

Information about author:

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

E-mail: tkachuk.oleksij@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4046-5561>

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

E-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-1902>

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

E-mail: povar.miroslava@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4305-5792>

Kysylytsia S.O. – Assistant of the Department of Physiology named Ya. D. Kirshenblat, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: kysylytsia.s@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2857-9742>

Denysenko O.I. – PhD, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: denisenko.olga.md@gmail.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4871-9500>

Sorokhan V.D. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: vasyrsorokhan@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-124>

Perepeliuk M.D. – Candidate of Medical Sciences, Senior Teacher of the Department of Pathophysiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

E-mail: perepeliuk.mariia@bsmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9860-9794>

Стаття надійшла до редакції 11.04.2022 р.

*© О.В. Ткачук, С.С. Ткачук, М.А. Повар, С.О. Кисилиця,
В.Д. Сорохан, О.І. Денисенко, М.Д. Перепелиук, 2022*

