

Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта

С.В. Воробьев^{1,2}, sergiognezdo@yandex.ru, **С.Н. Янишевский^{1,3}**, **И.В. Кудрявцев^{1,4,5}**, **К.М. Шубина⁶**, **М.С. Антушева¹**, **Р.Н. Кузнецова^{5,7}**, **М.К. Серебрякова⁴**, **О.В. Петухова⁸**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

⁴ Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁶ Городская Покровская больница; 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 85

⁷ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14

⁸ Городская больница № 40; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9

Резюме

Острые нарушения мозгового кровообращения являются одной из ведущих проблем современной клинической медицины, что обусловлено их значительным распространением в человеческой популяции и крайне негативным влиянием, оказываемым на организм пациента. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют говорить о многовекторном характере патогенеза ишемического повреждения головного мозга. В рамках каскада развивающихся патохимических и патофизиологических процессов существенная роль в формировании ишемического инсульта принадлежит воспалительной реакции, протекающей посредством ответа иммунной системы на ишемию мозговой ткани. Одним из мест его реализации является стенка сосуда, находящегося в зоне ишемии, где при помощи белков клеточной адгезии происходит привлечение моноцитов и нейтрофилов. Значительную роль играет активация комплемента, осуществляемая в основном за счет С3 компонента или при инициализации маннозного пути. Непосредственно в очаге ишемии огромная роль принадлежит активации микроглии и астроцитов. При этом необходимо отметить, что в процессе активации как микроглии, так и астроциты способны приобретать провоспалительный или противовоспалительный фенотип. Превалирование провоспалительного варианта способствует пролонгированному повреждению ткани головного мозга, в то время как преобладание противовоспалительного фенотипа оказывает протективный эффект. Большую роль играет нарушение функции гематоэнцефалического барьера, что обеспечивает дополнительный приток лейкоцитов к месту ишемии. Кроме того, отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов, проникающие через поврежденный барьер, также имеют существенное значение в организации и динамике иммунновоспалительного ответа. Наиболее изучено действие Th1 и Th2 клеток, гамма-дельта Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, а также регуляторных Т-лимфоцитов. Рассматривается роль В-лимфоцитов в формировании очага инсульта.

Ключевые слова: инсульт, иммунный ответ, микроглия, астроциты, ишемия, гематоэнцефалический барьер, Т-лимфоциты, цитокины

Для цитирования: Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В., Шубина К.М., Антушева М.С., Кузнецова Р.Н., Серебрякова М.К., Петухова О.В. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта. *Медицинский совет.* 2023;17(3):8–16. <https://doi.org/10.21518/ms2023-024>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke

Sergey V. Vorobyev^{1,2}, sergiognezdo@yandex.ru, **Stanislav N. Yanishevskiy^{1,3}**, **Igor V. Kudriavtsev^{1,4,5}**, **Kristina M. Shubina⁶**, **Maria S. Antusheva¹**, **Raisa N. Kuznetsova^{5,7}**, **Maria K. Serebriakova⁴**, **Olga V. Petukhova⁸**

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁴ Institute of Experimental Medicine; 12, Academician Pavlova St., St Petersburg, 197376, Russia

⁵ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁶ City Pokrovskaya Hospital; 85, Bolshoy Prospekt of Vasilievsky Island, St Petersburg, 199106, Russia

⁷ Saint-Petersburg Pasteur Institute; 14, Mira St., St Petersburg, 197101, Russia

⁸ City Hospital No. 40; 9, Borisov St., Sestroretsk, St Petersburg, 197706, Russia

Abstract

Acute disorders of cerebral circulation are one of the leading problems of modern clinical medicine, due to their significant spread in the human population and the extremely negative impact exerted on the patient's body. Currently available data allow us to talk about the multi-vector nature of the pathogenesis of ischemic brain damage. Within the framework of the cascade of developing pathochemical and pathophysiological processes, an essential role in the formation of ischemic stroke belongs to the inflammatory reaction occurring through the immune system's response to cerebral tissue ischemia. One of the places of its implementation is the vessel wall located in the ischemic zone, where monocytes and neutrophils are attracted with the help of cell adhesion proteins. Complement activation plays a significant role, carried out mainly due to the C3 component or during the initialization of the mannose pathway. Activation of microglia and astrocytes plays a huge role directly in the focus of ischemia. It should be noted that in the process of activation, both microglia and astrocytes are able to acquire a pro-inflammatory or anti-inflammatory phenotype. The prevalence of the pro-inflammatory variant contributes to prolonged damage to brain tissue, while the predominance of the anti-inflammatory phenotype has a protective effect. An important role is played by a violation of the function of the blood-brain barrier, which provides an additional influx of leukocytes to the site of ischemia. In addition, individual subpopulations of T-lymphocytes penetrating through the damaged barrier also play a significant role in the organization and dynamics of the immuno-inflammatory response. The action of Th1 and Th2 cells, gamma-delta T lymphocytes, natural killer cells, as well as regulatory T lymphocytes has been most studied. The role of B-lymphocytes in the formation of a stroke focus is considered.

Keywords: stroke, immune response, microglia, astrocytes, ischemia, blood-brain barrier, T-lymphocytes, cytokines

For citation: Vorobyev S.V., Yanishevskiy S.N., Kudriavtsev I.V., Shubina K.M., Antusheva M.S., Kuznetsova R.N., Serebriakova M.K., Petukhova O.V. Involvement immune response in the pathogenesis of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-024>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время острые нарушения мозгового кровообращения остаются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Пристальное внимание к ним со стороны медицинской общественности обусловлено с одной стороны широким распространением, а с другой – существенным негативным влиянием, оказываемым на организм человека. Так, в России среднее количество инсультов превышает 3 случая на 1000 человек населения. При этом их общее количество достигает 500 тыс. пациентов ежегодно. Кроме того, как причина смерти острая церебральная патология стабильно занимает 2-е место среди всех сердечно-сосудистых заболеваний, составляя более 30% от общего количества в ургентном периоде [1–3]. Подобные показатели регистрируются и в других странах. Например, в США ежегодно инсультом поражаются более 795 тыс. человек. При этом в качестве причины смерти они выступают в 1 случае из 18 среди всех летальных исходов. В среднем каждые 40 секунд у одного американца развивается инсульт. На лечение и последующую реабилитацию выделяются огромные финансовые средства, составляющие одну из основных статей расхода здравоохранения [4–6]. На этом фоне к 2050 г. ожидается удвоение количества случаев инсульта [7]. Одним из основных звеньев патогенеза ишемического инсульта является развитие воспалительной реакции, формирующегося при ишемическом повреждении вещества головного мозга и реализуемом в значительной степени благодаря действию иммунной системы. При этом наблюдается активация как врожденного, за счет активации микроглии, так и адаптивного, на фоне действия лимфоцитов, иммунитета, что обеспечивает комплексный ответ иммунной системы в рамках каскада биохимических реакций, отмечающихся в поврежденном мозге при инсультах.

УЧАСТИЕ АКТИВИРОВАННЫХ НЕЙТРОФИЛОВ И СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА В ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

Накопленные за последнее время данные позволяют говорить, что на фоне инсульта формируется весьма сложное взаимодействие нервной и иммунной систем, которое в значительной степени определяет клинический исход заболевания [8]. Необходимо отметить, что реакция иммунной системы наблюдается во всех периодах инсульта. Одним из мест развития воспалительной реакции является стенка сосуда в зоне ишемии. На фоне изменения кровотока локально на поверхности эндотелиоцитов наблюдается секреция молекул клеточной адгезии, в частности Р-селектина. Данный белок способен связываться с лейкоцитами, тем самым привлекая их к месту повреждения [9]. Дополнительное влияние оказывает система свертывания крови, также способствующая привлечению моноцитов и нейтрофилов в участки повреждения за счет увеличения экспрессии молекул адгезии [10]. При этом в периферической крови пациентов отмечается увеличение уровня гиперактивированных нейтрофилов, способных к формированию внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs, от англ. *neutrophil extracellular traps*). Так, A. Datsi и et al. обнаружили повышенное образование NETs в извлеченных тромбах у пациентов с инсультами [11]. A. Genchi et al. установили повышенное содержание NETs в церебральных тромбах кардиоэмболической этиологии [12]. Неконтролируемое и чрезмерное образование NETs в микроциркуляторном русле может способствовать патологическим тромботическим нарушениям, окклюзии сосудов, активации тромбоцитов, причем именно активированные нейтрофилы NETs обеспечивают «каркас» для тромбоцитов и эритроцитов, а также для молекул, относящихся к каскаду свертывания крови [13]. Также существенную роль в формировании воспалительной реакции

в месте поврежденного сосуда играет система комплемента, представляющая собой один из компонентов врожденного гуморального иммунитета. Его активация возможна по 3 путям: через C1 компонент (классический путь), C3 компонент (альтернативный путь) или маннозный путь, реализуемый через белок лектин. При этом проведенными исследованиями было показано, что наибольшее значение в развитии воспаления и дополнительного повреждения ткани головного мозга наблюдается при активации C3 компонента комплемента, а также на фоне инициализации маннозного пути. Подтверждением этого является уменьшение объема повреждения головного мозга и улучшение функциональных исходов, выявленное в эксперименте на модели инсульта у мышей с нокаутом гена C3, а также у мышей с дефицитом лектина [14, 15]. Наоборот, активация этого комплекса приводит к нарушению функционирования структур гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и привлечению лейкоцитов в ишемизированные ткани головного мозга [16].

РОЛЬ МИКРОГЛИИ И АСТРОЦИТОВ В РЕАЛИЗАЦИИ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Другим очагом развития воспалительной реакции является непосредственно ишемизированная ткань головного мозга. Одним из инициальных этапов на уровне поврежденных клеток при ишемическом инсульте является высвобождение поврежденными клетками так называемых молекулярных сигналов опасности, передающих информацию тревоги на возникшие нарушения [17]. В литературе они известны как связанные с повреждением молекулярные структуры (Damage-associated molecular patterns – DAMPs), или алармины. В дальнейшем они распознаются иммунными клетками, несущими соответствующие рецепторы (например, toll-подобными), что в свою очередь способствует активации ряда внутриклеточных сигнальных путей [18, 19]. Это приводит к запуску иммуновоспалительных реакций, реализуемых как посредством высвобождения медиаторов воспаления (IL-1 β , IL-6, TNF α и т. д.) при активации микроглии и астроцитов, так и за счет рекрутирования лейкоцитов через поврежденный при ишемии ГЭБ [20]. Нужно отметить, что toll-подобные рецепторы экспрессируются на различных клетках головного мозга, таких как микроглия, астроциты, нейроны, играя весьма важную роль в реализации воспалительной реакции. После воздействия определенных молекулярных структур, таких как DAMP, они инициируют каскад воспалительных реакций, регулирующихся активностью микроглии и астроцитов [21, 22]. Активация микроглии, выполняющая среди прочего функции иммунологического контроля в пределах центральной нервной системы (ЦНС), наблюдается в течение ближайших часов после повреждения головного мозга. Именно под действием факторов, секретируемых клетками микроглии, происходят изменения профиля экспрессии адгезионных молекул клеток эндотелия сосудов, а также изменения в работе ГЭБ в целом [23]. При этом первоначально данный подтип глиальных клеток накапливается в зоне полутени, а затем

достигает ядра ишемии [24]. Подобные изменения были обнаружены не только патоморфологически, но и при помощи позитронно-эмиссионной томографии с применением [11C]-PK11195, являющегося лигандом трансlocatorного белка TSPO, представленного наиболее широко в клетках микроглии [25, 26].

Вслед за притоком к месту повреждения элементов активированной микроглии и под действием секретируемых ими провоспалительных факторов изменяются функции клеток эндотелия сосудов, что способствует привлечению циркулирующих в крови клеток в очаг воспаления. Помимо циркулирующих моноцитов, различные субпопуляции T- и B-лимфоцитов, дендритные клетки и нейтрофилы также попадают в ткани головного мозга, где выполняют различные функции, связанные с нейровоспалительными и ранозаживляющими каскадами реакций [27]. Более того, за счет секреции цитокинов и хемокинов происходит обмен сигналами между резидентными клетками нервной ткани и мигрирующими из кровотока лейкоцитами. Именно баланс между про- и противовоспалительными факторами в конечном итоге определяет эффективность восстановления тканей мозга после снижения активности воспаления в зоне ишемии. Понимание этих механизмов в перспективе позволит с новых позиций подойти к терапии пациентов с инсультами, а также минимизировать ущерб от воспалительной реакции. Необходимо отметить, что в процессе активации микроглии способна приобретать либо M1, либо M2 фенотипы, имеющие принципиально разное значение в организации воспалительного ответа [28]. Фенотип M1 обладает провоспалительной активностью, способствуя экспрессии IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 и TNF α , а также хемокинов CXCL9 и CXCL10, которые также активируют и привлекают в очаг воспаления Th1 и Th17 клетки, на фоне чего реализуется усиление воспалительного ответа [29]. В то же время активация M2 фенотипа характеризуется увеличением содержания IL-4, IL-10, IL-13 и ряда трофических факторов, таких как VEGF и BDNF, что приводит к уменьшению интенсивности воспалительного ответа, обеспечивает рост аксонов и ангиогенез. Кроме того, M2 клетки способствуют активации и привлечению в очаг воспаления Th2 и Treg лимфоцитов за счет секреции IL-4 и хемокинов CCL17, CCL22 и CCL24 [30]. Именно данными свойствами можно объяснить тот факт, что при внесении в культуру клеток микроглии фенотипа M1 наблюдается усиление гибели нейронов, тогда как фенотип M2 обладает нейропротективным действием [31]. Кроме того, взаимодействие между клетками M1 и Th1/Th17 способствует иммунному ответу после инсульта и повреждению тканей головного мозга, в то время как взаимодействие между клетками M2 и Th2/Treg играет противовоспалительную роль и обеспечивает эффективное восстановление нервной ткани [32].

Были получены сведения, которые указывают на возможное участие воспаления в формировании когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Так, в одном из исследований, включавшем 243 пациента с ишемическими инсультами, установлено,

что повышение в сыворотке крови IL-8 достоверно коррелировало с нарушениями высших корковых функций, наблюдающимися через 3–4 мес. после перенесенного заболевания. При этом по прошествии $3,6 \pm 0,8$ лет установлена взаимосвязь между повышенным содержанием IL-12 и дальнейшим прогрессированием когнитивной дисфункции [33]. Существуют данные, которые говорят о возможном влиянии воспалительного процесса при ишемическом инсульте на последующую атрофию вещества головного мозга и формирование деменции [34]. Также в этом определенную роль могут играть В-лимфоциты, активация которых способствует нарушению синаптической передачи в гиппокампе и ухудшению когнитивных функций [35].

Достаточно важное значение в формировании воспалительного ответа играют астроциты. Они могут активироваться при ишемическом повреждении головного мозга через toll-подобные рецепторы или в присутствии цитокинов. При этом реакция астроцитов, называемая астроглиозом, способствует ограничению поврежденной ткани с образованием вокруг нее морфофункционального барьера, препятствующего дальнейшему увеличению зоны инфаркта мозга [36]. Кроме того, астроциты играют важную роль в обеспечении метаболизма нейронов, подерживая их нейрогенез и выживание в условиях гипоксии за счет выделения ряда трофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор, глиальный нейротрофический фактор, инсулиноподобный фактор роста-1 и других [37, 38]. В то же время установлено, что в результате активации возможна поляризация астроцитов по 2 ключевым фенотипам – A1 и A2. A2 фенотип, формирующийся под воздействием противовоспалительных факторов, играет протективную роль в ишемизированной ткани головного мозга. Фенотип A1, индуцированный под воздействием провоспалительных факторов, обеспечивает экспрессию нечувствительной к кальцию индуцируемой синтазы азота (iNOS), участвующей в окислительном стрессе и повреждении клеток [39].

МЕСТО ОТДЕЛЬНЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНСУЛЬТА

На сегодняшний день получен ряд данных, говорящих о значительной роли отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов в развитии инсульта и формировании неврологических нарушений. В обычных условиях лимфоциты не способны проникать в паренхиму головного мозга. Однако по мере прогрессирования нарушения проницаемости ГЭБ за счет синтеза провоспалительных факторов наблюдается их миграция через структуры барьера. Так, при ишемическом инсульте уровень Р-селектина и Е-селектина, регулирующих миграцию лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления, на клетках эндотелия сосудов микроциркуляторного русла повышается в ответ на цитокины, секретируемые микроглией [40]. Преобладающий гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1 (PSGL-1) постоянно экспрессируется всеми субпопуляциями Т-клеток, тогда как другой лиганд Р-селектина TIM-1 (от англ. *T cell*

immunoglobulin and mucin domain 1) представлен на поверхности Th1 и Th17, но не Th2 и Treg, что, по-видимому, позволяет этим провоспалительным субпопуляциям Th первыми проникать в очаг воспаления [41]. В свою очередь лиганды Е-селектина CD43 и CD44 облегчают связывание Т-клеток различных популяций с поверхности эндотелия сосудов при воспалении [42]. Т-лимфоциты появляются в составе нервной ткани уже через сут. после инсульта, а максимальный уровень CD3+ клеток регистрируется на 3–5-е сут. после острого ишемического повреждения [43, 44], и повышенное содержание этих клеток сохраняется как минимум на протяжении 28 дней после экспериментального инсульта [45]. Кроме того, клинические наблюдения у пациентов с ишемическим инсультом указывают на то, что на 140-й день после инсульта пораженные ткани головного мозга были интенсивно инфильтрированы активированными Т-клетками, что свидетельствует о длительном Т-клеточном ответе у человека [46].

Длительное время считалось, что баланс между Th1 и Th2 клетками играет важную роль в регуляции воспалительного ответа и может быть тесно связан с объемом повреждения тканей головного мозга, что было подтверждено с использованием *in vivo* моделей на животных [47]. Так, Th1 клетки секретируют провоспалительные цитокины, главным из которых был IFN γ , и хемокины, привлекавшие в очаг воспаления фагоцитирующие клетки из тканей и кровотока, стимулировавшие продукцию ими многочисленных активных форм кислорода и азота, а также формирование M1 фенотипа у клеток микроглии и моноцитов, что приводило к нарушению ГЭБ. Более того, IFN γ увеличивал продукцию TNF α тканевыми макрофагами, а также совместно с IL-17A повышал секрецию астроцитами CXCL1, что обеспечивало усиление нейтрофильной инфильтрации в модели инсульта у мышей [44]. В свою очередь, Th2 клетки секретируют противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10 и IL-13, которые способствовали продукции фактора роста нервов (NGF), удалению клеточного дебриса, формированию M2 фенотипа у клеток микроглии и моноцитов, ремоделированию и восстановлению поврежденных при воспалительной реакции тканей [48].

Существенная роль в развитии тканевых повреждений при инсультах принадлежит гамма-дельта Т лимфоцитам ($\gamma\delta$ -Т-клеткам), активация которых происходит на фоне увеличения содержания IL-23 и CCL20 или через toll-подобные рецепторы, тогда как их повреждающее воздействие на окружающие ткани опосредуется продукцией провоспалительных IL-17 и IFN γ [43]. Активированные $\gamma\delta$ -Т-клетки также секретируют провоспалительные IL-21, IL-22 и другие цитокины и хемокины, способствующие нарушению целостности ГЭБ, формированию нейтрофильного инфильтрата, индукции апоптоза в нейронах и клетках глии, что приводит к необратимому повреждению головного мозга [49]. Следует отметить, что $\gamma\delta$ -Т-клетки и Th17 секретируют весьма сходный набор цитокинов, которые играют важную роль в развитии воспаления в ЦНС. Так, IL-17A способствует миграции нейтрофилов

за счет стимуляции продукции клетками глиии и эндотелиальными клетками капилляров хемокина CXCL1, который является одним из важнейших хемоаттрактантов и активаторов для нейтрофилов [50]. Более того, IL-17A провоцирует нарушение целостности ГЭБ за счет продукции матричных металлопротеиназ и снижения синтеза белков окклюдина и ZO-1, формирующих плотные контакты [51]. Еще одним важнейшим эффектом IL-17A является индукция апоптоза в клетках эндотелия сосудов, нейронах и глиальных клетках посредством активации каспаз-3 и -9, а также усиления экспрессии про-апоптотических белков [52]. Применение антител, блокирующих IL-17A, в течение 3 ч после моделирования инсульта у мышей в эксперименте уменьшало размер очага поражения и улучшало неврологический исход [44]. В свою очередь IL-21 также принимал участие в формировании очага воспаления и индукции гибели клеток нервной ткани как на мышинных *in vivo* моделях, так и в образцах, полученных от пациентов с инсультами [53]. При этом IL-22 обладал выраженными протективными эффектами в экспериментальных моделях инсульта. Так, на фоне введения экзогенного IL-22 наблюдалось снижение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , MCP-1 и TNF α) как в сыворотке крови, так и в ишемизированной коре головного мозга, а также уменьшалась продукция активных форм кислорода и апоптоз нейронов у мышей [54].

В иммунных реакциях при инсульте значимую роль играют естественные клетки-киллеры (Natural killer T cells, NKT), представляющие вид цитотоксических лимфоцитов. Они способны быстро реагировать на изменение ткани мозга и потенцировать воспалительный ответ, усиливая ишемические повреждения [55]. Однако ряд исследователей продемонстрировали, что на фоне действия IFN- γ , выделяемого NKT, улучшается выживаемость после перенесенного инсульта, вследствие снижения риска развития вторичного инфекционного поражения [56]. Цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты также играют важную роль в деструкции нервной ткани при инсультах за счет своих цитолитических свойств. Эти клетки содержат в своих гранулах белки перфорины, способные полимеризовать в плоскости мембраны клетки-мишени и формировать неуправляемый ионный канал, и сериновые протеазы (гранзимы), которые проникают через образованные поры, активируют каспазы и запускают апоптоз в клетке-мишени [57]. С использованием экспериментальной модели церебральной ишемии было показано, что цитотоксические CD8+ Т-клетки являются первой популяцией CD3+ Т-клеток, которые проникают в ишемизированную ткань головного мозга уже через несколько часов после начала инсульта [58]. С применением гистологических методов было обнаружено, что перфорин-экспрессирующие клетки обнаруживались в непосредственной близости от погибающих нейронов после инсульта [59]. В литературе встречаются упоминания о регуляторных CD8+ Т-клетках с фенотипом CD8+CD122+, способных к ограничению воспалительной реакции за счет продукции противовоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-10 [60]. Вместе с тем

отмечается, что CD8+ Т-клетки способны на протяжении нескольких месяцев находиться в пределах паренхимы ЦНС, составляя до 60% от всех CD3+ лимфоцитов, инфильтрирующих нервную ткань [46].

Регуляторные Т-лимфоциты (Тregs), в отличие от обозначенных выше субпопуляций Т-лимфоцитов, поддерживают иммунный гомеостаз, оказывая противовоспалительное действие при помощи различных механизмов [61]. Истощение пула Тregs в эксперименте приводит к повышению экспрессии провоспалительного цитокина IFN- γ и усилению повреждения вещества головного мозга, сопровождавшемуся нарастанием неврологического дефицита [62]. Протективные эффекты Тreg были связаны с продукцией противовоспалительного IL-10 [63]. Более того, клинические наблюдения показали, что IL-10 может защищать от ишемического повреждения во время острой фазы инсульта, а его низкие концентрации на протяжении 72 ч после инсульта были связаны с проявлением неврологических ухудшений у пациентов [64]. Экзогенный IL-10 в экспериментальной модели церебральной ишемии также способствовал снижению объема поражения тканей головного мозга мышей [65]. В ранней постинсультной фазе Тreg подавляли функции лейкоцитов периферической крови, блокируя выработку матриксной металлопротеиназы-9 нейтрофилами, что снижало проницаемость ГЭБ и предотвращало накопление эффекторных клеток в нервной ткани [60]. На более поздних стадиях, через 5–7 дней после инсульта, Тreg инфильтрировали паренхиму головного мозга, предотвращали поляризацию микроглии / макрофагов в сторону M1 фенотипа, но стимулировали за счет IL-10 организацию микроглии в M2 фенотип, что способствовало запуску процессов репарации и регенерации [66]. Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) активно секретируется как Тreg, так и клетками микроглии, макрофагами, нейронами и астроцитами при инсульте [67]. Этот цитокин снижает продукцию провоспалительных цитокинов клетками очага воспаления, подавляет активность клеток микроглии и лейкоцитов, мигрировавших из периферической крови, что способствует уменьшению воспаления, защите мозговой ткани от повреждения в условиях воспаления [68]. Таким образом, положительный эффект Тreg и их цитокинов при инсульте может быть связан с их способностью уменьшать проникновение Т-клеток и лейкоцитов через ГЭБ, подавлять функциональную активность эффекторных Т-клеток, снижать продукцию цитокинов клетками очага воспаления, ограничивать активацию микроглии / моноцитов, а также способствовать формированию M2 клеток микроглии.

В-ЛИМФОЦИТЫ И ИШЕМИЯ ТКАНИ МОЗГА

Также показана определенная роль при ишемическом инсульте В-лимфоцитов. Так, при ишемических повреждениях головного мозга хемокин CXCL13, отвечающий за привлечение и направленную миграцию В-лимфоцитов, может экспрессироваться эндотелиальными клетками церебральных кровеносных сосудов, что способствует

формированию в нервной ткани эктопической (третичной) лимфоидной ткани [69]. В продукции CXCL13 и привлечении В-клеток в очаги воспаления, локализованные в нервной ткани, могут принимать участие активированные клетки микроглии [70]. В рамках этих образований В-клетки способны дифференцироваться в эффекторные плазматические клетки и секретировать антитела в непосредственной близости от очага воспаления, как это было показано на примере различных патологических состояниях [71], а также на экспериментальной модели инсульта у мышей, когда CD138+ плазматические клетки обнаруживались в ишемизированных полушариях головного мозга, а В-клетки принимали участие в развитии отсроченных когнитивных нарушений на мышинной модели постинсультной деменции [35]. При этом количество В-лимфоцитов в головном мозге значительно выше у пациентов с тяжелыми постинсультными когнитивными нарушениями [72]. Также было установлено, что у мышей с блоком гена, отвечающего за нормальное созревание В-лимфоцитов, после экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии наблюдается увеличение объемов очагов ишемического повреждения и возрастает смертность по сравнению с мышами из контрольной популяции дикого типа, не имеющей генных изменений. Данная реакция обусловлена возможностью экспрессии IL-10 определенным

типом В-лимфоцитов, на фоне чего наблюдается уменьшение проникновения нейтрофилов, Т-лимфоцитов в очаг ишемии, а также снижение активации микроглии по M1 фенотипу [73]. Такими свойствами обладают регуляторные В-клетки (Vreg), ограничивающие воспалительный очаг, на фоне чего наблюдается уменьшение выраженности клинических проявлений заболевания [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ответ на развитие острого нарушения мозгового кровообращения в головном мозге формируется каскад иммуновоспалительных реакций, оказывающий активное влияние на формирование очага ишемии и развитие неврологических нарушений. При этом необходимо отметить, что воспалительная реакция носит двойственный характер. С одной стороны, она способствует возникновению вторичных повреждений и углублению тяжести патологического процесса. С другой стороны, обеспечивает определенную изоляцию очага поражения от окружающих тканей, способствуя ангио- и нейрогенезу.



Поступила / Received 17.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2023
Принята в печать / Accepted 10.02.2023

Список литературы / References

1. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования*. 2012;8(2):424–427. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383>.
Starodubceva O.S., Begicheva S.V. Analysis of stroke incidence of the use of information technologies. *Fundamental Research*. 2012;8(2):424–427. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30383>.
2. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009 – 2010). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(5):4–10. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351>.
Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5):4–10. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2013/5/031997-7298201351>.
3. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. *Инсульт: пошаговая инструкция*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 272 с. Режим доступа: <https://www.labirint.ru/books/679266/>.
Piradov M.A., Maksimova M.Y., Domashenko M.A. *Stroke: Step-by-step instructions*. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 272 p. (In Russ.) Available at: <https://www.labirint.ru/books/679266/>.
4. Hall M.J., Levant S., DeFrances C.J. Hospitalization for stroke in U.S. hospitals, 1989–2009. *NCHS Data Brief*. 2012;(95):1–8. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db95.pdf>.
5. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2–e220. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>.
6. Tsigvoulis G., Psaltopoulou T., Wadley V.G., Alexandrov A.V., Howard G., Unverzagt F.W. et al. Adherence to a Mediterranean diet and prediction of incident stroke. *Stroke*. 2015;46(3):780–785. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007894>.
7. Howard G., Goff D.C. Population shifts and the future of stroke: forecasts of the future burden of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1268:14–20. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06665.x>.
8. Chamorro Á., Meisel A., Planas A.M., Urra X., van de Beek D., Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(7):401–410. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.98>.
9. De Meyer S.F., Denorme F., Langhauser F., Geuss E., Fluri F., Kleinschnitz C. Thromboinflammation in stroke brain damage. *Stroke*. 2016;47(4):1165–1172. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011238>.
10. Delvaeye M., Conway E.M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? *Blood*. 2009;114(12):2367–2374. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-05-199208>.
11. Datsi A., Piotrowski L., Markou M., Köster T., Kohtz I., Lang K. et al. Stroke-derived neutrophils demonstrate higher formation potential and impaired resolution of CD66b+ driven neutrophil extracellular traps. *BMC Neurol*. 2022;22(1):186. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02707-0>.
12. Genchi A., Semerano A., Gullotta G.S., Strambo D., Schwarz G., Bergamaschi A. et al. Cerebral thrombi of cardioembolic etiology have an increased content of neutrophil extracellular traps. *J Neurol Sci*. 2021;423:117355. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117355>.
13. Kim S.W., Lee J.K. Role of HMGB1 in the Interplay between NETosis and Thrombosis in Ischemic Stroke: A Review. *Cells*. 2020;9(8):1794. <https://doi.org/10.3390/cells9081794>.
14. Mocco J., Mack W.J., Ducruet A.F., Sosunov S.A., Sughrue M.E., Hassid B.G. et al. Complement component C3 mediates inflammatory injury following focal cerebral ischemia. *Circ Res*. 2006;99(2):209–217. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000232544.90675.42>.
15. Cervera A., Planas A.M., Justicia C., Urra X., Jensenius J.C., Torres F. et al. Genetically-defined deficiency of mannose-binding lectin is associated with protection after experimental stroke in mice and outcome in human stroke. *PLoS ONE*. 2010;5(2):e8433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008433>.
16. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics*. 2016;13(4):661–670. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0483-x>.
17. Tabet A., Apra C., Stranahan A.M., Anikeeva P. Changes in Brain Neuroimmunology Following Injury and Disease. *Front Integr Neurosci*. 2022;16:894500. <https://doi.org/10.3389/fnint.2022.894500>.
18. Gadani S.P., Walsh J.T., Lukens J.R., Kipnis J. Dealing with danger in the CNS: the response of the immune system to injury. *Neuron*. 2015;87(1):47–62. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.019>.
19. Kim E., Cho S. CNS and peripheral immunity in cerebral ischemia: partition and interaction. *Exp Neurol*. 2021;335:113508. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113508>.

20. Wang Q., Tang X.N., Yenari M.A. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007;184(1–2):53–68. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2006.11.014>.
21. Lehnardt S. Innate immunity and neuroinflammation in the CNS: the role of microglia in Toll-like receptor-mediated neuronal injury. *Glia.* 2010;58(3):253–263. <https://doi.org/10.1002/glia.20928>.
22. Zhao S.C., Ma L.S., Chu Z.H., Xu H., Wu W.Q., Liu F. Regulation of microglial activation in stroke. *Acta Pharmacol Sin.* 2017;38(4):445–458. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.162>.
23. Frijns C.J., Kappelle L.J. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke.* 2002;33(8):2115–2122. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000021902.33129.69>.
24. Stuckey S.M., Ong L.K., Collins-Praino L.E., Turner R.J. Neuroinflammation as a Key Driver of Secondary Neurodegeneration Following Stroke? *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):13101. <https://doi.org/10.3390/ijms222313101>.
25. Gerhard A., Schwarz J., Myers R., Wise R., Banati R.B. Evolution of microglial activation in patients after ischemic stroke: A [11C](R)-PK11195 PET study. *NeuroImage.* 2005;24(2):591–595. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.034>.
26. Мокров Г.В., Деева О.А., Яркова М.А., Гудашева Т.А., Середин С.Б. Транслокационный белок TSP0 18 кДа и его лиганды: перспективный подход к созданию новых нейрорепрогенеративных средств. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2018;4(4):3–27. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10026>.
Mokrov G.V., Deeva O.A., Yarkova M.A., Gudashcheva T.A., Seredenin S.B. Translocator protein TSP0 18 kDa and its ligands: a promising approach to the creation of new neuropsychotropic drug. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2018;4(3):3–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10026>.
27. Selvaraj U.M., Stowe A.M. Long-term T cell responses in the brain after an ischemic stroke. *Discov Med.* 2017;24(134):323–333. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893311/>.
28. Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Останин А.А. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта. *Медицинская иммунология.* 2018;20(1):19–34. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893311/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34>.
Chernykh E.R., Shevela E.Y., Morozov S.A., Ostanin A.A. Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke. *Medical Immunology (Russia).* 2018;20(1):19–34. (In Russ.) Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5893311/10.15789/1563-0625-2018-1-19-34>.
29. Biswas S.K., Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nat Immunol.* 2010;11(10):889–896. <https://doi.org/10.1038/ni.1937>.
30. Klebe D., McBride D., Flores J.J., Zhang J.H., Tang J. Modulating the Immune Response Towards a Neuroregenerative Peri-injury Milieu After Cerebral Hemorrhage. *J Neuroimmun Pharmacol.* 2015;10(4):576–586. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9613-1>.
31. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S. et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2012;43(11):3063–3070. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.659656>.
32. Wang S., Zhang H., Xu Y. Crosstalk between microglia and T cells contributes to brain damage and recovery after ischemic stroke. *Neurol Res.* 2016;38(6):495–503. <https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1188473>.
33. Narasimhalu K., Lee J., Leong Y.L., Ma L., De Silva D.A., Wong M.C. et al. Inflammatory markers and their association with post stroke cognitive decline. *Int J Stroke.* 2015;10(4):513–518. <https://doi.org/10.1111/ijis.12001>.
34. Iadecola C., Buckwalter M.S., Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest.* 2020;130(6):2777–2788. <https://doi.org/10.1172/JCI1135530>.
35. Doyle K.P., Quach L.N., Solé M., Axtell R.C., Nguyen T.V., Soler-Llavina G.J. et al. B-lymphocyte-mediated delayed cognitive impairment following stroke. *J Neurosci.* 2015;35(5):2133–2145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4098-14.2015>.
36. Wanner I.B., Anderson M.A., Song B., Levine J., Fernandez A., Gray-Thompson Z. et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2013;33(31):12870–12886. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2121-13.2013>.
37. Quesseveur G., David D.J., Gaillard M.C., Pla P., Wu M.V., Nguyen H.T. et al. BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Transl Psychiatry.* 2013;4(4):e253. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.30>.
38. Wang X., Xuan W., Zhu Z.Y., Li Y., Zhu H., Zhu L. et al. The evolving role of neuro-immune interaction in brain repair after cerebral ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2018;24(12):1100–1114. <https://doi.org/10.1111/cns.13077>.
39. Qiu Y.M., Zhang C.L., Chen A.Q., Wang H.L., Zhou Y.F., Li Y.N., Hu B. Immune Cells in the BBB Disruption After Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? *Front Immunol.* 2021;12(6):78744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678744>.
40. Ishikawa M., Cooper D., Russell J., Salter J.W., Zhang J.H., Nanda A., Granger D.N. Molecular determinants of the prothrombotic and inflammatory phenotype assumed by the postischemic cerebral microcirculation. *Stroke.* 2003;34(7):1777–17782. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000074921.17767.F2>.
41. Angiari S., Donnarumma T., Rossi B., Dusi S., Pietronigro E., Zenaro E. et al. TIM-1 glycoprotein binds the adhesion receptor P-selectin and mediates T cell trafficking during inflammation and autoimmunity. *Immunity.* 2014;40(4):542–553. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.03.004>.
42. Zarbock A., Ley K., McEver R.P., Hidalgo A. Leukocyte ligands for endothelial selectins: specialized glycoconjugates that mediate rolling and signaling under flow. *Blood.* 2011;118(26):6743–6751. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-343566>.
43. Shichita T., Sugiyama Y., Ooboshi H., Sugimori H., Nakagawa R., Takada I. et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med.* 2009;15(8):946–950. <https://doi.org/10.1038/nm.1999>.
44. Gelderblom M., Weymar A., Bernreuther C., Velden J., Arunachalam P., Steinbach K. et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood.* 2012;120(18):3793–3802. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-412726>.
45. Vindegaard N., Muñoz-Briones C., El Ali H.H., Kristensen L.K., Rasmussen R.S., Johansen F.F., Hasseldam H. T-cells and macrophages peak weeks after experimental stroke: Spatial and temporal characteristics. *Neuropathology.* 2017;37(5):407–414. <https://doi.org/10.1111/neup.12387>.
46. Miró-Mur F., Urra X., Ruiz-Jaén F., Pedragosa J., Chamorro Á., Planas A.M. Antigen-Dependent T Cell Response to Neural Peptides After Human Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci.* 2020;14(206). <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00206>.
47. Gu L., Xiong X., Zhang H., Xu B., Steinberg G.K., Zhao H. Distinctive effects of T cell subsets in neuronal injury induced by cocultured splenocytes in vitro and by in vivo stroke in mice. *Stroke.* 2012;43(7):1941–1946. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.656611>.
48. Gu L., Jian Z., Stary C., Xiong X., T Cells and Cerebral Ischemic Stroke. *Neurochem Res.* 2015;40(9):1786–1791. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1676-0>.
49. Wang L., Yao C., Chen J., Ge Y., Wang C., Wang Y. et al. $\gamma\delta$ T Cell in Cerebral Ischemic Stroke: Characteristic, Immunity-Inflammatory Role, and Therapy. *Front Neurol.* 2022;13(842212). <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.842212>.
50. Hermann D.M., Kleinschnitz C., Gunzer M. Role of polymorphonuclear neutrophils in the reperfused ischemic brain: insights from cell-type-specific immunodepletion and fluorescence microscopy studies. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756286418798607. <https://doi.org/10.1177/1756286418798607>.
51. Ni P., Dong H., Wang Y., Zhou Q., Xu M., Qian Y., Sun J. IL-17A contributes to perioperative neurocognitive disorders through blood-brain barrier disruption in aged mice. *J Neuroinflammation.* 2018;15(1):332. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1374-3>.
52. Zhu F., Wang Q., Guo C., Wang X., Cao X., Shi Y. et al. IL-17 induces apoptosis of vascular endothelial cells: a potential mechanism for human acute coronary syndrome. *Clin Immunol.* 2011;141(2):152–160. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.07.003>.
53. Clarkson B.D., Ling C., Shi Y., Harris M.G., Rayasam A., Sun D. et al. T cell-derived interleukin (IL)-21 promotes brain injury following stroke in mice. *J Exp Med.* 2014;211(4):595–604. <https://doi.org/10.1084/jem.20131377>.
54. Dong Y., Hu C., Huang C., Gao J., Niu W., Wang D. et al. Interleukin-22 Plays a Protective Role by Regulating the JAK2-STAT3 Pathway to Improve Inflammation, Oxidative Stress, and Neuronal Apoptosis following Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:6621296. <https://doi.org/10.1155/2021/6621296>.
55. Gan Y., Liu Q., Wu W., Yin J.X., Bai X.F., Shen R. et al. Ischemic neurons recruit natural killer cells that accelerate brain infarction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(7):2704–2709. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315943111>.
56. Liu Q., Jin W.N., Liu Y., Shi K., Sun H., Zhang F. et al. Brain Ischemia Suppresses Immunity in the Periphery and Brain via Different Neurogenic Innervations. *Immunity.* 2017;46(3):474–487. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.015>.
57. Voskoboinik I., Whisstock J.C., Trapani J.A. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(6):388–400. <https://doi.org/10.1038/nri3839>.
58. Chu H.X., Kim H.A., Lee S., Moore J.P., Chan C.T., Vinh A. et al. Immune cell infiltration in malignant middle cerebral artery infarction: comparison with transient cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(3):450–459. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.217>.
59. Chaitanya G.V., Eeka P., Munker R., Alexander J.S., Babu P.P. Role of cytotoxic protease granzyme-b in neuronal degeneration during human stroke. *Brain Pathol.* 2011;21(1):16–30. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00426.x>.

60. Liesz A., Hu X., Kleinschnitz C., Offner H. Functional role of regulatory lymphocytes in stroke: facts and controversies. *Stroke*. 2015;46(5):1422–1430. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008608>.
61. Khantakova J.N., Bulygin A.S., Sennikov S.V. The Regulatory-T-Cell Memory Phenotype: What We Know. *Cells*. 2022;11(10):1687. <https://doi.org/10.3390/cells11101687>.
62. Jayaraj R.L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F.Y., Rosenberg G.A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):142. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>.
63. Liesz A., Zhou W., Na S.Y., Hämmerling G.J., Garbi N., Karcher S. et al. Boosting regulatory T cells limits neuroinflammation in permanent cortical stroke. *J Neurosci*. 2013;33(44):17350–17362. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4901-12.2013>.
64. Protti G.G., Gagliardi R.J., Forte W.C., Sprovieri S.R. Interleukin-10 may protect against progressing injury during the acute phase of ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(11):846–851. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130168>.
65. Ooboshi H., Ibayashi S., Shichita T., Kumai Y., Takada J., Ago T. et al. Postischemic gene transfer of interleukin-10 protects against both focal and global brain ischemia. *Circulation*. 2005;111(7):913–919. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000155622.68580.DC>.
66. Xie L., Choudhury G.R., Winters A., Yang S.H., Jin K. Cerebral regulatory T cells restrain microglia/macrophage-mediated inflammatory responses via IL-10. *Eur J Immunol*. 2015;45(1):180–191. <https://doi.org/10.1002/eji.201444823>.
67. Ramiro L., Simats A., García-Berrococo T., Montaner J. Inflammatory molecules might become both biomarkers and therapeutic targets for stroke management. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418789340. <https://doi.org/10.1177/1756286418789340>.
68. Maida C.D., Norrito R.L., Daidone M., Tuttolomondo A., Pinto A. Neuroinflammatory Mechanisms in Ischemic Stroke: Focus on Cardioembolic Stroke, Background, and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6454. <https://doi.org/10.3390/ijms21186454>.
69. Monson N.L., Ortega S.B., Ireland S.J., Meeuwissen A.J., Chen D., Plautz E.J. et al. Repetitive hypoxic preconditioning induces an immunosuppressed B cell phenotype during endogenous protection from stroke. *J Neuroinflammation*. 2014;11:22. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-22>.
70. Esen N., Rainey-Barger E.K., Huber A.K., Blakely P.K., Irani D.N. Type-I interferons suppress microglial production of the lymphoid chemokine, CXCL13. *Glia*. 2014;62(9):1452–1462. <https://doi.org/10.1002/glia.22692>.
71. Pitzalis C., Jones G.W., Bombardieri M., Jones S.A. Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(7):447–462. <https://doi.org/10.1038/nri3700>.
72. Doyle K.P., Buckwalter M.S. Does B lymphocyte-mediated autoimmunity contribute to post-stroke dementia? *Brain Behav Immun*. 2017;(64):1–8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.009>.
73. Kim E., Cho S. CNS and peripheral immunity in cerebral ischemia: partition and interaction. *Exp Neurol*. 2021;(335):113508. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113508>.
74. Seifert H.A., Vandenbark A.A., Offner H. Regulatory B cells in experimental stroke. *Immunology*. 2018;154(2):169–177. <https://doi.org/10.1111/imm.12887>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н.**

Концепция и дизайн исследования – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В.**

Написание текста – **Воробьев С.В., Кудрявцев И.В., Шубина К.М., Антушева М.С., Кузнецова Р.Н.**

Сбор и обработка материала – **Шубина К.М., Воробьев С.В., Серебрякова М.К., Петухова О.В.**

Обзор литературы – **Шубина К.М., Петухова О.В., Серебрякова М.К.**

Перевод на английский язык – **Шубина К.М., Воробьев С.В.**

Анализ материала – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В., Кузнецова Р.Н.**

Статистическая обработка – **Шубина К.М., Антушева М.С., Петухова О.В.**

Редактирование – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В.**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy**

Study concept and design – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy, Igor V. Kudriatsev**

Text development – **Sergey V. Vorobyev, Igor V. Kudriatsev, Kristina M. Shubina, Maria S. Antusheva, Raisa N. Kuznetsova**

Collection and processing of material – **Kristina M. Shubina, Sergey V. Vorobyev, Maria K. Serebriakova, Olga V. Petukhova**

Literature review – **Kristina M. Shubina, Olga V. Petukhova, Maria K. Serebriakova**

Translation into English – **Kristina M. Shubina, Sergey V. Vorobyev**

Material analysis – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy, Igor V. Kudriatsev, Raisa N. Kuznetsova**

Statistical processing – **Kristina M. Shubina, Maria S. Antusheva, Olga V. Petukhova**

Editing – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy, Igor V. Kudriatsev**

Approval of the final version of the article – **Sergey V. Vorobyev, Stanislav N. Yanishevskiy, Igor V. Kudriatsev**

Информация об авторах:

Воробьев Сергей Владимирович, д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; sergiognezdo@yandex.ru

Янишевский Станислав Николаевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; доцент кафедры нервных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@yandex.ru

Кудрявцев Игорь Владимирович, к.биол.н., заведующий лабораторией клеточной иммунологии, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; старший научный сотрудник НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; доцент кафедры иммунологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>; igorek1981@yandex.ru

Шубина Кристина Максимовна, врач-невролог неврологического отделения, Городская Покровская больница; 199106, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 85; <https://orcid.org/0000-0002-7336-3860>; krisschubina@yandex.ru

Антушева Мария Сергеевна, студентка Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-4456-0398>; mariantusheva@gmail.com

Кузнецова Раиса Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры иммунологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; врач аллерголог-иммунолог медицинского центра, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; <https://orcid.org/0000-0003-4932-6733>; kuznetzova.rais@yandex.ru

Серебрякова Мария Константиновна, научный сотрудник лаборатории общей иммунологии, Институт экспериментальной медицины; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>; m-serebryakova@yandex.ru

Петухова Ольга Владимировна, врач-невролог, Городская больница № 40; 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9; <https://orcid.org/0000-0002-5918-7450>; olya.petuchova84@mail.ru

Information about the authors:

Sergey V. Vorobyev, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4830-907X>; sergiognezdo@yandex.ru

Stanislav N. Yanishevskiy, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>; stasya71@yandex.ru

Igor V. Kudriavtsev, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Institute of Experimental Medicine; 12, Academician Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; Senior Researcher Research Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Associate Professor of the Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7204-7850>; igorek1981@yandex.ru

Kristina M. Shubina, Neurologist of the Neurological Department, City Pokrovskaya Hospital; 85, Bolshoy Prospekt of Vasilyevsky Island, Saint Petersburg, 199106, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7336-3860>; krisschubina@yandex.ru

Maria S. Antusheva, Student of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4456-0398>; mariantusheva@gmail.com

Raisa N. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Immunology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Allergist-immunologist of the Medical Center, Saint-Petersburg Pasteur Institute; 14, Mira St., St Petersburg, 197101, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4932-6733>; kuznetzova.rais@yandex.ru

Maria K. Serebriakova, Research Officer Laboratories of General Immunology, Institute of Experimental Medicine; 12, Academician Pavlov St., St Petersburg, 197376, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2596-4220>; m-serebryakova@yandex.ru

Olga V. Petukhova, Neurologist, City Hospital No. 40; 9, Borisov St., Sestroretsk, St Petersburg, 197706, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5918-7450>; olya.petuchova84@mail.ru