

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Черных Е.Р., Шевела Е.Я., Морозов С.А., Останин А.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Иммунная система играет ключевую роль в патогенезе ишемического инсульта. Ишемическое поражение головного мозга приводит к разрушению клеток и белков внеклеточного матрикса и высвобождению молекул «опасности», которые вызывают быструю активацию врожденного иммунитета и индуцируют реакции адаптивного иммунитета с аутоиммунной направленностью. Клетки врожденного иммунитета ответственны за элиминацию клеточного и внеклеточного детрита и тканевую репарацию, однако также вовлечены в запуск постischemического воспаления, вызывающего повреждение мозговой ткани. Развивающиеся через несколько дней реакции адаптивного иммунитета, направленные против собственных антигенов, не имеют отношения к повреждению нервной ткани в остром периоде. Клетки адаптивного иммунитета способны регулировать активность микроглии и стимулировать процессы восстановления в центральной нервной системе. Тем не менее длительная персистенция сенсибилизированных к мозгоспецифическим антигенам лимфоцитов может быть причастна к атрофии коры головного мозга и развитию деменции в отдаленном периоде инсульта. Иммунный ответ на ишемическое поражение мозга имеет как локальные, так и системные проявления. При этом, в отличие от продолжительного интрацеребрального воспаления в зоне инфаркта и окружающих тканях, системный воспалительный ответ на периферии быстро сменяется развитием иммуносупрессии, что подтверждается лимфопенией, атрофией лимфоидных органов и дефектом функциональной активности иммунных клеток. Иммуносупрессия во многом обусловлена активацией симпатoadrenalовых системы и направлена на ограничение воспаления и аутоиммунных реакций. Тем не менее, избыточные проявления иммуносупрессии приводят к развитию инфекционных осложнений, часто являющихся причиной летального исхода, а также могут негативно сказываться на эффективности репаративных процессов. В настоящем обзоре представлены экспериментальные и клинические данные, характеризующие реакции врожденного и приобретенного иммунитета в ответ на церебральную ишемию. Кроме того, в обзоре обсуждается патогенетическая значимость иммунных клеток и опосредованных ими позитивных и негативных эффектов, осмысление которых позволит разработать новые подходы к лечению ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, аутоиммунитет, нейровоспаление, нейропротекция, системный иммунный ответ, локальный иммунный ответ, инсульт-индуцированный иммунодефицит

IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS OF ISCHEMIC STROKE

Chernykh E.R., Shevela E.Ya., Morozov S.A., Ostanin A.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Immune system plays a key role in pathogenesis of ischemic stroke. Ischemic brain injury causes destruction of cells and extracellular matrix proteins, and the release of „danger“ molecules that cause rapid

Адрес для переписки:

Черных Елена Рэмовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, Ядринцевская ул., 14.
Тел.: 8 (383) 236-03-29.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: ct_lab@mail.ru

Address for correspondence:

Chernykh Elena R.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 236-03-29.
Fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: ct_lab@mail.ru; juli_k@bk.ru

Образец цитирования:

Е.Р. Черных, Е.Я. Шевела, С.А. Морозов, А.А. Останин
«Иммунопатогенетические аспекты ишемического
инсульта» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 1.
С. 19-34.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34
© Черных Е.Р. и соавт., 2018

For citation:

E.R. Chernykh, E.Ya. Shevela, S.A. Morozov, A.A. Ostanin
“Immunopathogenetic aspects of ischemic stroke”, *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018,
Vol. 20, no. 1, pp. 19-34.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34

activation of innate immunity, and induce adaptive autoimmune reactions. The cells of innate immunity are responsible for elimination of cellular and extracellular debris and tissue repair, being, however, involved in post-ischemic inflammation causing brain injury. An adaptive immune response which develops within a few days is directed against self-antigens, being not related to nervous tissue damage in acute phase of stroke. The cells of adaptive immunity are able to regulate microglial activity and promote repair processes in the central nervous system. However, long-term persistence of lymphocytes with reactivity for brain-derived antigens may be involved into the atrophy of cerebral cortex, and development of dementia in remote post-stroke period. Immune response following ischemic brain stroke is manifesting by local and systemic reactions. Nevertheless, in contrast to prolonged local intracerebral inflammation in infarction area, and peri-infarction region, a systemic inflammatory response is quickly replaced by development of immunosuppression, as evidenced by lymphopenia, lymphoid organ atrophy and defective functions of immune cells. Immunosuppression is largely due to activation of sympathoadrenal system, aiming for limitation of inflammatory and autoimmune reactions. However, excessive immunosuppression leads to development of infectious complications, which may often cause lethal outcomes, and also may have a negative impact on efficiency of repair processes. The present review provides experimental and clinical data describing the innate and adaptive immune reactions in response to cerebral ischemia. Moreover, this review discusses possible pathogenetic importance of immune cells and their positive or negative effects, thus allowing further development of new therapeutic approaches for treatment of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, innate immunity, adaptive immunity, autoimmunity, neuroinflammation, neuroprotection, systemic immune response, local immune response, stroke-induced immunodeficiency

Введение

Ишемический инсульт остается глобальной медико-социальной проблемой, будучи одной из ведущих причин летальности и инвалидизации взрослого населения в экономически развитых странах [102]. Тромболизис с использованием тканевого активатора плазминогена признается единственным методом лечения с доказанной эффективностью, однако в силу узкого терапевтического окна менее 5% пациентов получают такое лечение [33].

Иммунная система играет ключевую роль в патогенезе ишемического инсульта. Недавние исследования показали, что клетки иммунной системы вовлечены во все стадии ишемического каскада, начиная от острых внутрисосудистых нарушений кровоснабжения до процессов повреждения паренхимы мозга и последующих этапов репарации. Высвобождение из поврежденной вследствие ишемии нервной ткани «молекул опасности» вызывает быструю (начиная с первых минут) активацию врожденного иммунитета с последующим запуском реакций адаптивного иммунитета. Клетки врожденного иммунитета ответственны за элиминацию погибших клеток и тканевую репарацию. Однако, продуцируя провоспалительные медиаторы и обеспечивая рекрутирование циркулирующих лейкоцитов, они также вовлечены в запуск и поддержание пост-ишемического воспаления, вызывающего вторичные повреждения [134].

Воспаление, являясь ключевым звеном патогенеза цереброваскулярной патологии, ассоциировано с тяжестью инсульта и детерминирует

развитие вторичных повреждений [79]. Активация клеток врожденного иммунитета необходима для запуска репаративных процессов [71]. Тем не менее избыточная выраженность или персистенция воспалительной реакции оказывает негативный эффект на восстановление поврежденной нервной ткани [47].

Реакции адаптивного иммунитета, развертывающиеся через несколько дней после инсульта и направленные против собственных антигенов, имеют отношение к повреждению нервной ткани в остром периоде и, более того, способны стимулировать процессы репарации и регенерации в центральной нервной системе [109]. Однако сенсибилизированные к мозгоспецифическим антигенам лимфоциты могут быть причастны к атрофии коры головного мозга и развитию деменции в отдаленном периоде инсульта [65].

Иммунный ответ проявляется как на локальном, так и системном уровне, но, в отличие от продолжительного интрацеребрального воспаления в зоне инфаркта и окружающих тканях (зона пенумбры), системный воспалительный ответ на периферии быстро сменяется развитием иммуносупрессии, проявляющейся лимфопенией и дефектом функциональной активности иммунных клеток [76]. Это обусловлено тем, что ишемическое повреждение мозга через активацию симпатoadреналовой системы оказывает выраженное ингибирующее действие на лимфоидные органы и иммунные клетки. Данная реакция, направленная на ограничение воспаления и ауто-иммунных реакций, носит адаптивный характер, однако при избыточной выраженности приводит к развитию инфекционных осложнений, явля-

ющихся причиной летального исхода, а также может негативно сказываться на эффективности репаративных процессов [122].

Таким образом, иммунная система тесно взаимосвязана с критическими событиями, определяющими тяжесть инсульта и эффективностью неврологического восстановления, и модуляция иммунного ответа открывает новые возможности в лечении церебральной ишемии.

Инициация иммунного ответа

Нейровоспалительная реакция в раннем периоде инсульта является проявлением иммунного ответа на повреждения мозговой ткани, вызванные локальной ишемией мозга. Этот процесс характеризуется рядом последовательных событий, вовлекающих головной мозг, церебральные сосуды, циркулирующую кровь и лимфоидные органы. Причиной воспаления является ишемическое поражение мозговой ткани. Исследования последних лет четко продемонстрировали, что иммунная система может активироваться не только в ответ на патогенные стимулы, но и эндогенные медиаторы, образующиеся при разрушении клеток и внеклеточного матрикса. Гибнущие в условиях церебральной ишемии нейроны и другие клетки высвобождают сигналы «опасности», которые получили название «ассоциированных с опасностью молекулярных паттернов» (DAMPs), или аларминов. Сигналы опасности включают различные белки (HMGB1 — high mobility group box 1; белки теплового шока, S100B), аденозинтрифосфат (АТФ), ДНК, РНК, сульфат гепарина, окисленные липопротеиды низкой плотности, β -амилоид, гиалуронан и некоторые другие молекулы. Эти алармины взаимодействуют с теми же рецепторами на иммунных клетках, которые распознают структуры патогенов, и активируют клетки врожденного иммунитета к продукции провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, нитрооксида, свободных радикалов кислорода), запуская воспалительный каскад [17]. При взаимодействии с антигенпрезентирующими клетками «молекулы опасности» стимулируют продукцию хемокинов, вызывающих хемотаксис лейкоцитов, что обеспечивает связь между врожденным и приобретенным иммунитетом [89]. При этом нарушение гематоэнцефалического барьера под действием медиаторов воспаления способствует транслокации циркулирующих иммунных клеток в мозговую ткань [73].

Среди различных аларминов наиболее хорошо при ишемии охарактеризован ядерный белок HMGB1, уровень которого значительно повышается в сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом [107] и является предиктором 12-месячного исхода [49]. HMGB1 взаимодействует

с Toll-подобными рецепторами (TLR2 и TLR4) и RAGE-рецепторами (Receptors Advanced Glycation End products) и в остром периоде индуцирует воспалительный ответ [95]. В то же время в более отдаленном периоде HMGB1 может способствовать репарации за счет усиления нейропластичности и стимуляции нейрогенеза [43]. Разнонаправленные эффекты HMGB1 отчасти объясняются вовлечением различных сигнальных путей при взаимодействии с TLR2 и TLR4. Так, мыши с нокаутом гена TLR4 при моделировании церебральной ишемии имеют меньшие размеры инфаркта, тогда как нокаут по TLR2 приводит к большему размеру инфаркта, более высокой летальности и худшему неврологическому восстановлению. Эти данные указывают на вовлечение TLR4-сигнального пути в развитие ишемически-индуцированных поражений головного мозга и нейропротективную роль TLR2 при церебральной ишемии [48].

Другим важным алармином, активирующим врожденный иммунный ответ через взаимодействие с TLR2 и TLR4, является компонент внеклеточного матрикса — гиалуроновая кислота (гиалуронан), концентрация которой также возрастает в остром периоде [2]. Стимуляция иммунных клеток АТФ осуществляется через пуриnergгические рецепторы с вовлечением инфламмасом [38].

Врожденный иммунный ответ

Иммунный ответ на ишемическое поражение головного мозга, индуцированный клетками врожденного иммунитета, манифестирует признаками активации клеток микроглии, усилением продукции провоспалительных цитокинов/хемокинов и рекрутированием лейкоцитов в зону ишемии [54].

Активация клеток микроглии

В физиологических условиях клетки врожденного иммунитета в паренхиме мозга представлены микроглией. Клетки микроглии находятся в покоем состоянии за счет взаимодействия CD200 рецептора с его лигандом на нейронах и поддерживают нейрогенез, функционирование синапсов и нейронов [84]. Нарушение взаимодействия нейронов и микроглии при церебральной ишемии и продукция провоспалительных медиаторов способствуют активации микроглии. Активированная микроглия может приобретать M1 провоспалительный фенотип и вовлекаться в воспалительный каскад, либо M2 противовоспалительный/репаративный фенотип и участвовать в подавлении воспаления и восстановлении поврежденных тканей. Клетки с M2-фенотипом получили название «заживляющих клеток». Их участие в репарации повреждений мозговой ткани опосредуется продукцией противовоспалитель-

ных медиаторов — интерлейкина-10, (IL-10), трансформирующего фактора роста β (TGF- β), IL-4, IL-13, а также инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и различных нейротрофических факторов [119]. При очаговой церебральной ишемии микроглия в раннем периоде экспрессирует M2-фенотип, однако впоследствии подвергнутые ишемии нейроны проградентно индуцируют поляризацию микроглии в M1-клетки, усиливающие гибель нейронов [46]. При этом пролонгированное подавление активности M1-микроглии, начиная с подострого периода с помощью селективного ингибитора (миноциклина), усиливает нейрогенез и улучшает неврологическое восстановление при экспериментальном инсульте [70].

Продукция провоспалительных медиаторов

Исследования в модели ишемического инсульта показали усиление экспрессии воспалительных цитокинов и хемокинов — IL-6, фактора некроза опухоли- α (TNF α), IL-1, моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) в мозговой ткани и на периферии [63, 114]. Признаки системного воспаления в виде возрастания в сыворотке крови различных и, в первую очередь, провоспалительных цитокинов и хемокинов в остром периоде инсульта выявлено и у человека. При этом показано, что концентрация IL-6 и TNF α , отражающая выраженность воспалительной реакции, коррелирует с размерами инфаркта, тяжестью инсульта и его исходами [31, 128].

Использование животных с нокаутом или гиперэкспрессией генов определенных цитокинов, а также подходы с применением нейтрализующих антител или рецепторных антагонистов свидетельствуют о неоднозначной роли провоспалительных цитокинов при церебральной ишемии. Например, инактивация IL-1 в моделях инсульта и клинических исследованиях оказывает протективное действие [30, 80]. В то же время IL-6 и TNF α играют двойственную роль. С одной стороны, уровень IL-6 коррелирует с размерами инфаркта и тяжестью инсульта [31]. С другой — делеция гена IL-6 не оказывает протективного действия в модели инсульта [22], что, возможно, связано с участием данного цитокина в регуляции нейрогенеза [8]. Аналогичным образом разнонаправленные эффекты показаны для TNF α . Так, повышенная экспрессия TNF α усиливает выраженность поражений при очаговой церебральной ишемии [92]. В то же время в режиме прекодиционирования TNF α оказывает нейропротективный эффект при индуцированной церебральной ишемии [36].

Рекрутирование лейкоцитов

Провоспалительные цитокины, продуцируемые активированными клетками микроглии, усиливают экспрессию лейкоцитарных молекул

адгезии на эндотелиальных клетках и повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, что способствует миграции лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов) в зону ишемии. В частности, молекулы адгезии на эндотелиальных клетках обеспечивают контакт циркулирующих лейкоцитов с эндотелием, а также роллинг и трансмиграцию иммунных клеток из циркуляции в паренхиму мозга [72].

Первыми в очаг ишемии попадают нейтрофилы. Гранулоциты выявляются в зоне ишемии уже в первые часы при экспериментальном инсульте и в течение 24 часов с момента инсульта у человека [28]. Роль нейтрофилов в патогенезе церебральной ишемии неоднозначна. Нейтрофилы представляют гетерогенную популяцию, среди которых нейтрофилы первого типа способны оказывать повреждающее действие, тогда как нейтрофилы 2-го типа обладают нейропротективной активностью [23]. Тем не менее подавление рекрутирования нейтрофилов у пациентов с инсультом не показало терапевтического эффекта [112].

Рекрутирование циркулирующих моноцитов в зону инфаркта и пенумбры в модели инсульта происходит через 24 часа после окклюзии артерии, и моноциты детектируются в зоне повреждения в течение 14 дней с пиком на 3-7 сутки [11]. Первоначально считалось, что рекрутируемые моноциты/макрофаги усиливают ишемическое повреждение и способствуют прогрессии вторичных повреждений [26]. Однако в настоящее время стало очевидно, что активация макрофагов и последующий запуск нейровоспалительной реакции могут не только вызывать повреждение нервной ткани, но и индуцировать процессы ее восстановления [46, 133]. Двойственную роль макрофагов связывают с их функциональной гетерогенностью, в частности с эффектами как минимум двух функциональных типов макрофагов — M1- и M2-клеток. M1-макрофаги обладают провоспалительными свойствами, обеспечивают защиту от патогенов, однако являются нейродеструктивными и подавляют процессы репарации. M2-клетки участвуют в элиминации клеточного детрита в очаге ишемии [105], обеспечивают нейропротекцию и стимулируют нейрогенез, рост и миелинизацию аксонов, синаптогенез и ангиогенез [47, 57].

Следует отметить, что активация микроглии достигает пика на 2-3 сутки и персистирует несколько недель [25, 119]. В эти сроки (хроническая фаза ишемического инсульта) включаются восстановительные механизмы, направленные на ограничение воспаления и стимуляцию аксонального ремоделирования нервной ткани, требующие участия M2-микроглии [29]. Одна-

ко при церебральной ишемии репаративный потенциал клеток микроглии нарушается, поскольку они прогрессивно приобретают М1 провоспалительный фенотип [46]. В этой ситуации недостаточность нейροпротективной активности микроглии восполняется рекрутированием периферических моноцитов и поляризацией их в М2-клетки [25, 71].

В отличие от клеток микроглии, рекрутируемые с периферии макрофаги более резистентны к повреждающему действию ишемии и активно вовлекаются в процессы элиминации клеточного дебриса на протяжении первых 7 дней после инсульта [100]. Учитывая более высокую фагоцитарную активность рекрутируемых макрофагов по сравнению с клетками микроглии [74], эти клетки могут играть более значимую роль в процессах нейрональной пластичности и ремоделирования при церебральной ишемии.

Протективная роль макрофагов, образующихся из циркулирующих моноцитов и имеющих костномозговое происхождение, подтверждается рядом исследований. Chu Н.Х. и соавт. в модели экспериментального инсульта показали, что провоспалительные моноциты ($\text{Ly6C}^{\text{high}}$), инфильтрирующие зону ишемии мозга, дифференцируются в М2-макрофаги и способствуют поляризации окружающих клеток микроглии и макрофагов в сторону противовоспалительного фенотипа [21]. Аналогичные данные получены Gliem M. и соавт., которые продемонстрировали, что провоспалительные моноциты быстро рекрутируются в зону ишемии через CCR2-зависимый путь и дифференцируются в макрофаги, обеспечивающие нейропротекцию и нейроваскулярную репарацию в зоне ишемии [37]. Стимулирующий эффект рекрутируемых макрофагов на неврологическое восстановление в отдаленном периоде инсульта продемонстрирован недавно [129]. Авторы показали, что на 7 сутки после инсульта половина рекрутируемых макрофагов экспрессирует М2-, а половина — М1-фенотип. Однако в последующие две недели начинает доминировать М2-фенотип. Блокирование миграции моноцитов с помощью анти-CCR2 антител ухудшает восстановление поведенческих реакций, что ассоциировано со снижением экспрессии М2-ассоциированных противовоспалительных генов ($\text{TGF-}\beta$, CD163 и Ym1) в поврежденной ткани мозга. Динамическая смена фенотипа инфильтрирующих моноцитов с про- на противовоспалительный в зоне ишемического поражения головного мозга позволяет предполагать, что провоспалительные моноциты ($\text{Ly6C}^{\text{high}}$) играют важную роль в элиминации погибших от некроза клеток и поддержании стабильности мозговых микрососудов, тогда как противовоспалительные

(Ly6C^{low}) макрофаги принимают участие в элиминации апоптотических клеток и последующей реконструкции и ремоделировании поврежденной ткани [58]. Эти результаты находятся в противоречии с данными об уменьшении объема инфаркта у животных с дефицитом МСР-1 (хемоаттрактант моноцитов) и увеличении объема поражения у животных с гиперэкспрессией МСР-1 [19, 106], что может, впрочем, объясняться влиянием МСР-1 на миграцию и функциональную активность и других клеточных популяций [106].

Рекрутирование моноцитов в зону повреждения сопряжено с изменением их количества на периферии. Так, в модели инсульта у мышей показано, что возрастание провоспалительных $\text{Ly6C}^{\text{high}}$ моноцитов в остром периоде (через 3 часа после окклюзии) быстро сменяется снижением их количества в подострую и хроническую фазы (1-7 сутки), а снижение противовоспалительных Ly6C^{low} моноцитов регистрируется во всех периодах — острой, подострой и хронической фазах инсульта [58]. Наряду с периферической кровью существенным резервуаром моноцитов является селезенка. Количество про- и противовоспалительных моноцитов в остром периоде инсульта в селезенке значительно снижается, что ассоциировано с возрастанием моноцитов в мозговой паренхиме [58]. Причем спленэктомия, предшествующая окклюзии мозговой артерии, снижает количество инфильтрирующих моноцитов в мозговой ткани, не сказываясь на размерах ишемического поражения [1].

У человека циркулирующие моноциты включают субпопуляции классических ($\text{CD14}^+\text{CD16}^-$) и неклассических ($\text{CD14}^+\text{CD16}^+$) моноцитов [138]. Предполагается, что классические $\text{CD14}^+\text{CD16}^-$ моноциты дают начало М1-макрофагам, тогда как неклассические $\text{CD14}^+\text{CD16}^+$ моноциты — репаративным М2-клеткам [35]. Общее количество моноцитов в периферической крови пациентов в остром периоде инсульта возрастает за счет классических моноцитов, тогда как содержание неклассических моноцитов значительно снижается. Причем соотношение классических и неклассических моноцитов в периферической крови пациентов в острую и подострую фазу четко коррелирует с тяжестью и прогрессией ишемического инсульта [55].

Лимфоциты, и в частности Т-клетки, появляются в зоне ишемии и пограничных областях через 24 часа после окклюзии среднемозговой артерии, и их количество достигает пика на 7 сутки. У мышей с дефицитом лимфоцитов размеры инфаркта меньше, а восстановление количества периферических лимфоцитов приводит к увеличению зоны повреждения [50]. Повреждающее действие Т-клеток в модели инсульта

проявляется уже через 24 часа после окклюзии среднемозговой артерии и не связано с антигенной специфичностью, экспрессией ксеноантигенов либо с усилением тромбообразования [59]. Наибольшую популяцию среди рекрутируемых клеток составляют CD8⁺ цитотоксические Т-клетки, оказывающие нейродеструктивный эффект через продукцию интерферона-гамма и высвобождение перфорина. Повреждающий эффект Т-лимфоцитов может быть также обусловлен экспрессией Т-клетками прооксидативных ферментов и повышенной продукцией супероксид радикалов [10]. Деплеция Т-клеток, блокирование их миграции или функциональной активности оказывает протективный эффект в модели очаговой ишемии головного мозга [67]. Относительно гамма-дельта Т-клеток имеются данные, что они рекрутируются под действием продуцируемого макрофагами IL-23, и их повреждающее действие связано с секрецией IL-17. При этом негативный эффект гамма-дельта Т-клеток проявляется в поздней, но не на ранней стадии экспериментального инсульта [113]. Таким образом, повреждающий эффект Т-клеток в остром периоде инсульта обусловлен активацией и инфильтрацией антигеннеспецифических Т-клеток и продукцией ими провоспалительных и цитотоксических медиаторов. Данный эффект не связан с адаптивным иммунным ответом, развитие которого требует 7-10 дней.

Адаптивный иммунный ответ

Повреждение мозговой ткани при инсульте сопровождается высвобождением большого количества аутоантигенов. В сыворотке крови пациентов с ишемическим инсультом обнаруживается повышенный уровень различных мозгоспецифических антигенов — основного белка миелина, креатинкиназы, нейрональной энолазы и белка s100, концентрация которых коррелирует с размерами инфаркта [52]. Мозгоспецифические антигены способны различными путями (через кровь, цереброспинальную жидкость, арахноидальную оболочку обонятельного нерва, а также будучи захваченными антигенпрезентирующими клетками мозговой ткани) попадать в лимфоузлы и активировать лимфоциты. Презентация тканевых антигенов может индуцировать как состояние толерантности, так и иммунный ответ. Однако на фоне повышенного содержания провоспалительных медиаторов, являющихся факторами дифференцировки и созревания дендритных клеток, как правило, индуцируется развитие адаптивных клеточных и гуморальных иммунных реакций [123]. Поскольку таргетными антигенами при церебральной ишемии являются структуры нейрональных, глиальных и эндотелиальных клеток, а также фрагменты внеклеточного ма-

трикса, адаптивный иммунный ответ имеет аутоиммунную направленность и манифестирует появлением на периферии сенсibilизированных к тканевым антигенам аутореактивных Т-клеток и мозгоспецифических аутоантител [51].

Т-клеточный адаптивный ответ

Наличие миелин-реактивных Т-клеток у пациентов с инсультом было выявлено еще в 1991 г. [117]. Впоследствии иммунный ответ Т-клеток к различным мозгоспецифическим антигенам при острой церебральной ишемии был подтвержден в клинике и эксперименте и другими авторами [5, 139]. Презентация антигенов нервной ткани осуществляется презентирующими клетками периферической иммунной системы, на что указывает повышенное содержание мозгоспецифических антигенов в дендритных клетках и макрофагах в лимфоузлах, дренирующих ЦНС, у пациентов с инсультом [93].

Данные о роли аутореактивных Т-клеток достаточно противоречивы. Учитывая, что миелинизация нервных волокон играет важную роль в обеспечении двигательной активности и нейропластичности [83], аутоиммунное повреждение миелина может негативно влиять на восстановление после инсульта, обуславливая развитие когнитивных расстройств и церебральной атрофии [64]. Действительно, Becker K.J. и соавт. показали, что у пациентов с инсультом, перенесших инфекцию в раннем периоде (на 15 день), к 90 дню выявляется более выраженный Th1-ответ к основному белку миелина, протеолипидному белку миелина и антигену астроцитов (GFAP). Причем сильный Th1-ответ в эти сроки ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [5]. В модели окклюзии средней мозговой артерии и реперфузии у мышей с комбинированным иммунодефицитом (SCID) показано, что введение миелин-реактивных спленоцитов сопровождается миграцией клеток в пораженное полушарие, увеличением объема инфаркта и ухудшением неврологического исхода [99]. Усиление Th1-ответа спленоцитов к мозгоспецифическим антигенам (основному белку миелина, нейрональной энолазе, протеолипидному белку) на фоне введения липополисахарида повышает летальность и ухудшает неврологический исход при моделировании ишемического инсульта [139]. Также обсуждается негативное влияние аутореактивных Т-клеток на отдаленные исходы инсульта, поскольку практически у трети выживших после инсульта пациентов развивается деменция, ассоциированная с атрофией мозга [65].

С другой стороны, имеются данные, согласно которым аутореактивные Т-клетки не оказывают негативного эффекта. Так, Romer C. и соавт. не выявили ухудшений неврологического вос-

становления в отдаленном периоде экспериментального инсульта на фоне усиления антигенспецифического Т-клеточного ответа [101]. Более того, показано, что аутореактивные Т-клетки могут оказывать протективный эффект при поражениях ЦНС. Так, модуляция иммунного ответа путем примирования Т-клеток нейральными антигенами оказывает нейропротективный и противовоспалительный эффекты в моделях острого повреждения головного мозга [39]. В других работах показано, что примирование Т-клеток памяти 1 и 2 типа миелиновым гликопротеином олигодендроцитов ускоряет ревакуляризацию и неврологическое восстановление при травматическом поражении мозга [45]. Пассивный перенос миелин-реактивных Т-клеток также защищает нейроны от вторичных дегенеративных изменений [78].

Механизмы позитивного влияния аутореактивных Т-клеток на функциональное восстановление после инсульта остаются во многом неизвестными. Тем не менее фаза регенеративных процессов, которая следует за фазой острого поражения, совпадает по времени с запуском адаптивного иммунного ответа. Необходимое для функционального восстановления создание новой нейральной сети достигается за счет активации нейрогенеза, нейропластичности, синаптогенеза, ангиогенеза и глиогенеза. Предполагается, что Т-клетки, вовлеченные в иммунный ответ, участвуют в запуске и продвижении этих репаративных механизмов преимущественно за счет продукции нейротрофических и регуляторных факторов [9]. Действительно, Т-клетки принимают участие в поддержании нейрогенеза в гипокампе [131]. Этот эффект обеспечивается антигенспецифическими CD4⁺Т-лимфоцитами и опосредуется продукцией нейротрофических факторов – фактора роста нервов, нейротрофического фактора головного мозга, нейротрофина-3 [77, 140]. Таким образом, индуцированные при ишемическом поражении головного мозга антигенспецифические CD4⁺Т-клетки могут стимулировать неврологическое восстановление через активацию нейрогенеза.

Разнонаправленные эффекты адаптивного иммунного ответа могут быть обусловлены различными факторами, в том числе субпопуляционной принадлежностью Т-клеток, а также направленностью и силой иммунного ответа. Кроме того, определенное значение может иметь специфичность антигенов. Так, более высокая реактивность лимфоцитов Т-клеточной зоны миндалины или лимфоузлов к основному белку миелина коррелирует с исходной тяжестью инсульта, большими размерами инфаркта и худшим исходом. В то же время более высокая реактив-

ность к нейрональным антигенам коррелирует с меньшими размерами инфаркта и лучшими отдаленными исходами [93]. Возможно, это связано с презентацией миелиновых и нейрональных антигенов различными типами дендритных клеток, как это происходит при рассеянном склерозе [125], и активацией соответственно различных типов Т-клеток.

Индукция толерантности и Treg

Одной из популяций, которая генерируется при ишемическом повреждении мозга и мигрирует в зону ишемического повреждения, являются регуляторные CD4⁺Т-клетки с супрессорной активностью (Treg). В модели экспериментального инсульта Treg выявляются с первых дней, накапливаются в зоне ишемии, пролиферируют и сохраняются там до 30 дней [116]. Раннее появление Treg в зоне поражения отражает неспецифическую инфильтрацию Т-клеток на фоне нарушений гематоэнцефалического барьера, тогда как в более поздние сроки возрастание Treg в циркуляции, селезенке и зоне ишемического поражения головного мозга свидетельствует о развитии адаптивного иммунного ответа и, в частности, об индукции периферической толерантности. Обладая супрессорной активностью, Treg через модуляцию воспалительного процесса могут защищать ткани мозга от ишемического повреждения. Так, Treg секретируют противовоспалительные цитокины (TGF-β, IL-10), подавляющие системное и локальное воспаление; ингибируют выработку металлопротеиназы-9, предотвращая нарушения гематоэнцефалического барьера; ингибируют активность Т-клеток в мозговой ткани и на периферии; подавляют активацию микроглии [18, 68]. Усиление активности Treg с помощью ингибитора гистоновой диацетилазы приводит к сокращению размеров поражения мозговой ткани [69]. Протективный эффект наблюдается и при введении экзогенных Treg [66] либо генерации Treg на фоне индукции иммунологической толерантности против основного белка миелина [34]. Данный эффект воспроизводился при переносе спленоцитов или CD4⁺Т-клеток от толерантных мышей интактным животным [4]. Позитивный эффект Treg может быть обусловлен не только их иммунорегуляторной активностью, направленной на подавление воспалительного процесса, но и стимулирующим влиянием на стволовые клетки, поскольку деплеция Treg сопровождается ослаблением нейрогенеза [104]. Другим механизмом Treg может быть стимулирующее действие этих клеток на постишемическую неоваскуляризацию [141].

С другой стороны, Treg могут вызывать повреждение микрососудов и тем самым потенцировать ишемическое поражение головного моз-

га. Действительно, имеются данные, что деплеция CD25⁺Treg в модели инсульта либо не сказывается на неврологическом восстановлении [116], либо оказывает протективный эффект. Причем в последнем случае неврологическое улучшение нивелировалось при восстановлении популяции регуляторных Т-клеток [98]. Введение Treg в остром периоде инсульта оказывает негативный эффект, который является антигеннеспецифическим и связан со способностью Treg усиливать взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками, способствуя образованию тромбов в микрососудах [60].

У пациентов с ишемическим инсультом, особенно у женщин, содержание Treg на периферии повышено, однако эти клетки характеризуются сниженной способностью ингибировать пролиферацию аутологических лимфоцитов [135]. Ruhnau J. и соавт. также выявили снижение супрессорной активности Treg у пациентов с инсультом. При этом авторы отмечали значимое снижение количества FoxP3⁺CD39⁺Treg в периферической крови и подавление их супрессорной активности в течение первых 7 суток после ишемического инсульта [103].

Гуморальный иммунный ответ

Вовлеченность В-клеток в патогенез церебральной ишемии подтверждается появлением в сыворотке пациентов антител со специфичностью к антигенам ЦНС [7]. Хотя значение В-клеток и продуцируемых ими аутоантител при ишемическом инсульте далеко от полного понимания, на сегодняшний день нет данных о негативном влиянии циркулирующих аутоантител на неврологическое восстановление после инсульта. Более того, складывается впечатление о протективной роли гуморального иммунитета. Внутримозговое введение CD19⁺В-клеток селезенки в модели инсульта у мышей с дефицитом В-лимфоцитов приводит к уменьшению размера инфаркта [20]. Возможно, выявленный протективный эффект связан с присутствием среди В-лимфоцитов регуляторных В-клеток, способных подавлять продукцию провоспалительных цитокинов периферическими Т-лимфоцитами. Действительно, перенос регуляторных В-клеток в мозговую ткань в острую фазу экспериментального инсульта подавляет воспалительный ответ и улучшает неврологическое восстановление [97]. Другим объяснением протективной роли В-клеток может быть продукция аутоантител, распознающих молекулу фосфорилхолина, входящую в состав окисленных липидов низкой плотности, мембран апоптотических клеток и клеточной стенки *Streptococcus pneumoniae*. Эти антитела могут участвовать как в элиминации окисленных липопротеидов и апоптотических

клеток, так и защите от пневмококковой инфекции [14]. У человека отмечается выраженное уменьшение циркулирующих и селезеночных В-клеток (атрофия селезенки) при инсульте [87]. Причем количество CD19⁺В-лимфоцитов прямо коррелирует с хорошим неврологическим восстановлением [122]. Соответственно, уменьшение выраженности селезеночной атрофии на фоне приема статинов оказывает нейропротективный эффект [53].

Механизмы подавления нейровоспаления

Воспалительный ответ, индуцированный ишемическим инсультом, включает механизмы обратной регуляции, направленные на ограничение и разрешение воспаления. Подавление воспаления осуществляется посредством взаимодействия большого количества клеток и продуцируемых ими факторов и является критическим условием для предупреждения развития вторичных повреждений и запуска репаративных процессов [51, 85]. При этом важными этапами в подавлении воспаления является удаление погибших клеток, создание противовоспалительного микроокружения и секреция ростовых и нейротрофических факторов, обеспечивающих выживаемость клеток и тканевую реконструкцию [82, 115].

Элиминация мертвых клеток осуществляется клетками микроглии и инфильтрирующими макрофагами [105] путем распознавания сигналов «найди меня» (UTP, ATP) и «съешь меня» (UDP, PtdSer), которые, соответственно, вызывают хемотаксис макрофагов и стимулируют фагоцитоз [61, 81]. Фагоцитоз апоптотических клеток стимулирует секрецию макрофагами IL-10 и TGF-β [82], которые в свою очередь блокируют антигенную презентацию, индуцируют Treg, подавляют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и продукцию провоспалительных цитокинов [118]. TGF-β и IL-10 являются плеiotропными цитокинами, которые наряду с противовоспалительной активностью обладают нейропротективным действием [13, 41]. Поэтому усиление их синтеза в процессе фагоцитоза апоптотических клеток может стимулировать тканевую репарацию за счет подавления воспаления и прямого цитопротективного эффекта на клетки, выжившие в условиях церебральной ишемии. Кроме того, важную роль в подавлении постишемического воспаления могут играть метаболиты арахидоновой кислоты и омега-3 жирной кислоты – липоксины, резолвины и протектины [115].

Активация ростовых факторов в постинсультном периоде способствует формированию микроокружения, благоприятствующего спраутингу нейронов, нейрогенезу, глиогенезу, ангиогенезу и образованию аксональных коллатералей [15].

Поэтому ростовые факторы и металлопротеиназы, продуцируемые макрофагами, нейронами, астроцитами, олигодендроцитами и эндотелиальными клетками, обеспечивают процессы восстановления и ремоделирования поврежденной нервной ткани [15, 40].

Системные проявления иммунного ответа на острую ишемию

Наряду с воспалительным ответом в мозговой ткани изменения иммунных параметров наблюдаются также в крови, костном мозге, селезенке и других лимфоидных органах [24, 76]. Как в экспериментальных моделях, так и у человека инсульт сопровождается быстрым (в течение часов) возрастанием числа лейкоцитов в периферической крови и усилением экспрессии генов провоспалительных медиаторов, что свидетельствует о развитии системной воспалительной реакции в ответ на ишемическое поражение мозга [32, 86]. Системное воспаление проявляется значимым увеличением соотношения нейтрофилов и лимфоцитов [136], величина которого является прогностическим маркером 60- и 90-суточной летальности при ишемическом инсульте [12, 120].

Наряду с костным мозгом источником лейкоцитов на периферии является селезенка, сокращение которой сопровождается высвобождением спленоцитов в циркуляцию и их миграцией в зону первичного ишемического поражения [110], что опосредует иммунные механизмы вторичных повреждений [91]. У человека активация селезенки проявляется сокращением ее размеров и выявляется у 40% пациентов. Эти пациенты характеризуются большей тяжестью инсульта и выраженностью воспалительной реакции, в частности более высоким уровнем в плазме интерферона-гамма, IL-6, IL-12, IL-13 и IL-10 [124]. Вовлечение клеток селезенки при инсульте связывают с активацией симпатической нервной системы [96] и повышенной экспрессией провоспалительных медиаторов, включая хемокины и цитокины (TNF α , IFN γ , IL-6, MCP-1, MIP-2, CCR1, CCR2, CCR7 и IP-10) [86, 111]. Удаление селезенки или ее облучение перед или сразу после окклюзии мозговой артерии уменьшает размеры ишемического инфаркта и улучшает восстановление [90, 137]. В этом аспекте терапевтический потенциал стволовых клеток в моделях ишемического поражения головного мозга может быть в значительной мере опосредован их способностью подавлять провоспалительный ответ со стороны селезенки [56, 108, 142].

Индукцированный церебральной ишемией острофазовый ответ быстро сменяется глубокой иммунодепрессией. Эта фаза характеризуется лимфопенией, возрастанием уровня IL-10, снижением функциональной активности моноци-

тов (уменьшением экспрессии HLA-DR молекул и способности продуцировать провоспалительные цитокины), апоптозом лимфоцитов и атрофией лимфоидных органов [42, 121]. Клиническим проявлением иммунной недостаточности является присоединение инфекций респираторного и мочевого тракта, часто являющихся причиной летальности при инсульте [76, 121]. Так, пневмония и инфекция мочевыводящих путей выявляются у 30% пациентов в постинсультном периоде [130]. Развитие инфекций ассоциировано с более обширными размерами ишемического поражения мозга и более выраженными проявлениями иммунной недостаточности. По данным Vogelgesang A. и соавт., пациенты с наличием инфекционных осложнений отличаются более высоким уровнем IL-10 и IL-6 и более низким содержанием CD4⁺T-клеток [127].

Механизмы развития иммунной недостаточности во многом связывают с активацией симпатoadrenalовой системы и повышенным высвобождением глюкокортикоидов и катехоламинов [3, 76]. Действительно, у пациентов с инсультом выявляется повышенный уровень в сыворотке крови кортизола и катехоламинов, высокая концентрация которых является предиктором летального исхода [3, 16]. Взаимодействуя с β 2-адренорецепторами, катехоламины подавляют антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток и моноцитов; индуцируют толерогенные дендритные клетки, способные вызывать анергию Т-лимфоцитов и генерацию Treg [44]. Активированные глюкокортикоидами моноциты подавляют в Т-клетках продукцию IFN γ и IL-17 и также индуцируют генерацию Treg [126]. Возрастание уровня указанных медиаторов вызывает апоптоз лимфоцитов и Th1/Th2-переключение, атрофию первичных и вторичных лимфоидных органов, индукцию регуляторных Т-клеток [87, 88, 94]. Симпатическая иннервация имеется во всех органах, включая иммунную систему. Кроме того, катехоламины могут секретироваться Т-клетками. Поэтому, учитывая наличие адренергических рецепторов на иммунных клетках, гиперактивация симпатoadrenalовой системы при инсульте во многом обуславливает развитие глубокой иммуносупрессии [132]. Причастность указанных медиаторов к развитию инфекционных осложнений подтверждается тем, что пациенты с повышенным уровнем кортизола и катехоламинов более чувствительны к развитию инфекционных осложнений [16]. Антагонисты стероидов или β -адренергических рецепторов (пропранолол) в моделях экспериментального инсульта предотвращают развитие апоптоза лимфоцитов и уменьшают чувствительность к инфекциям [94]. Аналогичным образом пациенты,

принимающие β -блокаторы, имеют меньший риск ранней летальности [27].

Поскольку иммуносупрессия приводит к подавлению антигенной презентации и, как следствие, способствует развитию толерогенного ответа, при отсутствии инфекции данная фаза способствует предотвращению избыточных проявлений системного воспаления и аутоиммунных реакций. С этой точки зрения «контролируемая» иммуносупрессия может рассматриваться в качестве механизма feed-back регуляции, направленного на предупреждение вторичных повреждений и прогрессии неврологических расстройств, обусловленных воспалительными и/или аутоиммунными реакциями.

Однако чрезмерная или пролонгированная иммуносупрессия часто сопряжена с развитием инфекционных осложнений, которые являются непосредственной причиной летального исхода [130]. Кроме того, присоединение инфекции может потенцировать воспаление и развитие аутоиммунных реакций за счет активации ко-стимуляторных молекул и усиления антигенной презентации [62]. Так, введение липополисахарида в модели ишемии и реперфузии (в качестве прототипа бактериальной инфекции) ухудшает исходы инсульта [75] и усиливает выраженность постишемической атрофии мозга через 1 мес. после моделирования инсульта, что связано с усилением экспрессии ко-стимуляторной молекулы B7.1, сенсibilизацией Т-клеток к мозговым антигенам и активацией Th1-ответа [6, 139]. Таким образом, негативный эффект постинсультной иммуносупрессии, помимо присоединения инфекций, может заключаться в потенцировании аутоиммунных реакций, детерминирующих неврологические расстройства в отдаленном периоде. При этом еще одним механизмом, способствующим активации аутореактивных клонов, может быть деплеция CD4⁺Treg как результат постишемической лимфопении.

Заключение

Иммунные реакции являются ключевыми звеньями патогенеза инсульта. Воспаление, опосредованное клетками врожденного иммунитета, играет двойственную роль, оказывая не только нейродеструктивные эффекты, но и участвуя в восстановлении поврежденной нервной ткани.

Ишемия и реперфузия индуцируют высвобождение воспалительных сигналов, ответственных за интрацеребральную инвазию периферических лейкоцитов. И хотя конечной целью воспалительной реакции является восстановление гомеостаза, воспалительные медиаторы оказывают выраженное повреждающее действие на мозговую ткань. Церебральная ишемия также запускает локальные и системные реакции адаптивного иммунитета, однако эти реакции, по-видимому, не оказывают значимого деструктивного действия в остром периоде. Более того, отдельные субпопуляции лимфоцитов обладают протективной функцией, ослабляют цитотоксический эффект провоспалительных медиаторов и способствуют восстановлению поврежденной ткани. В то же время значение адаптивных реакций в развитии отдаленных неврологических расстройств, в частности ассоциированных с атрофией мозга и деменцией, остается открытым вопросом. Механизмы деструктивных и протективных эффектов иммунных клеток при церебральной ишемии еще далеки от полного осмысления. Важным представляется выяснение роли иммуносупрессии в отношении ранних и отдаленных исходов инсульта. В то время как иммунные реакции приводят к повреждению мозга, поврежденная мозговая ткань в свою очередь оказывает выраженный иммуносупрессивный эффект, что предрасполагает к присоединению инфекции и снижает выживаемость пациентов с инсультом. Ключевая роль иммунной системы в патогенезе инсульта обосновывает необходимость разработки иммунотерапевтических подходов к лечению церебральной ишемии. Исследования, раскрывающие взаимодействия между иммунной системой и ишемизированным мозгом, позволят разработать новые методы иммуномодуляции, направленные на подавление воспалительного и усиление репаративного ответа иммунных клеток. Перспективной сферой дальнейшего поиска является также выяснение клеточных и молекулярных механизмов постишемической иммуносупрессии. Исследования в этом направлении позволят выявить не только новые прогностические биомаркеры, но и определить новые мишени терапевтических воздействий.

Список литературы / References

1. Ajmo C.T. Jr., Vernon D.O., Collier L., Hall A.A., Garbuzova-Davis S., Willing A., Pennypacker K.R. The spleen contributes to stroke-induced neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.*, 2008, Vol. 86, no. 10, pp. 2227-2234.
2. Al'Qteishat A., Gaffney J., Krupinski J., Rubio F., West D., Kumar S., Kumar P., Mitsios N., Slevin M. Changes in hyaluronan production and metabolism following ischaemic stroke in man. *Brain*, 2006, Vol. 129, no. 8, pp. 2158-2176

3. Anne M., Juha K., Timo M., Mikko T., Olli V., Kyosti S., Heikki H., Vilho M. Neurohormonal activation in ischemic stroke: effects of acute phase disturbances on long-term mortality. *Curr. Neurovasc. Res.*, 2007, Vol. 4, no. 3, pp. 170-175.
4. Becker K., Kindrick D., McCarron R., Hallenbeck J., Winn R. Adoptive transfer of myelin basic protein-tolerized splenocytes to naive animals reduces infarct size: a role for lymphocytes in ischemic brain injury? *Stroke*, 2003, Vol. 34, no. 7, pp. 1809-1815.
5. Becker K.J., Kalil A.J., Tanzi P., Zierath D.K., Savos A.V., Gee J.M., Hadwin J., Carter K.T., Shibata D., Cain K.C. Autoimmune responses to the brain after stroke are associated with worse outcome. *Stroke*, 2011, Vol. 42, no. 10, pp. 2763-2769.
6. Becker K.J., Kindrick D.L., Lester M.P., Shea C., Ye Z.C. Sensitization to brain antigens after stroke is augmented by lipopolysaccharide. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2005, Vol. 25, no. 12, pp. 1634-1644.
7. Bornstein N.M., Aronovich B., Korczyn A.D., Shavit S., Michaelson D.M., Chapman J. Antibodies to brain antigens following stroke. *Neurology*, 2001, Vol. 56, no. 4, pp. 529-530.
8. Bowen K.K., Dempsey R.J., Vemuganti R. Adult interleukin-6 knockout mice show compromised neurogenesis. *Neuroreport*, 2011, Vol. 22, no. 3, pp. 126-130.
9. Brait V.H., Arumugam T.V., Drummond G.R., Sobey C.G. Importance of T lymphocytes in brain injury, immunodeficiency, and recovery after cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2012, Vol. 32, no. 4, pp. 598-611.
10. Brait V.H., Jackman K.A., Walduck A.K., Selemidis S., Diep H., Mast A.E., Guida E., Broughton B.R.S., Drummond G.R., Sobey C.G. Mechanisms contributing to cerebral infarct size after stroke: gender, reperfusion, T lymphocytes, and Nox2-derived superoxide. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2010, Vol. 30, no. 7, pp. 1306-1317.
11. Breckwoldt M.O., Chen J.W., Stangenberg L., Aikawa E., Rodriguez E., Qiu S., Moskowitz M.A., Weissleder R. Tracking the inflammatory response in stroke in vivo by sensing the enzyme myeloperoxidase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, no. 47, pp. 18584-18589.
12. Brooks S.D., Spears C., Cummings C., van Gilder R.L., Stinehart K.R., Gutmann L., Domico J., Culp S., Carpenter J., Rai A., Barr T.L. Admission neutrophil-lymphocyte ratio predicts 90 day outcome after endovascular stroke therapy. *J. Neurointerv. Surg.*, 2014, Vol. 6, no. 8, pp. 578-583.
13. Buisson A., Nicole O., Docagne F., Sartelet H., Mackenzie E.T., Vivien D. Up-regulation of a serine protease inhibitor in astrocytes mediates the neuroprotective activity of transforming growth factor β 1. *FASEB J.*, 1998, Vol. 12, no. 15, pp. 1683-1691.
14. Caligiuri G., Nicoletti A., Poirier B., Hansson G.K. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J. Clin. Invest.*, 2002, Vol. 109, no. 6, pp. 745-753.
15. Carmichael S.T. Translating the frontiers of brain repair to treatments: starting not to break the rules. *Neurobiol. Dis.*, 2010, Vol. 37, no. 2, pp. 237-242.
16. Chamorro A., Urra X., Planas A.M. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke*, 2007, Vol. 38, no. 3, pp. 1097-1103.
17. Chamorro A., Meisel A., Planas A.M., Urra X., van de Beek D., Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nat. Rev. Neurol.*, 2012, Vol. 8, no. 7, pp. 401-410.
18. Chen S., Wu H., Klebe D., Hong Y., Zhang J., Tang J. Regulatory T cell in stroke: a new paradigm for immune regulation. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, Art. ID 689827, 9 p.
19. Chen Y., Hallenbeck J.M., Ruetzler C., Bol D., Thomas K., Berman N.E., Vogel S.N. Overexpression of monocyte chemoattractant protein 1 in the brain exacerbates ischemic brain injury and is associated with recruitment of inflammatory cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2003, Vol. 23, no. 6, pp. 748-755.
20. Chen Y., Bodhankar S., Murphy S.J., Vandenbark A.A., Alkayed N.J., Offner H. Intrastriatal B-cell administration limits infarct size after stroke in B-cell deficient mice. *Metab. Brain Dis.*, 2012, Vol. 27, no. 4, pp. 487-493.
21. Chu H.X., Broughton B.R., Kim H.A., Lee S., Drummond G.R., Sobey C.G. Evidence that Ly6C(hi) monocytes are protective in acute ischemic stroke by promoting M2 macrophage polarization. *Stroke*, 2015, Vol. 46, no. 7, pp. 1929-1937.
22. Clark W.M., Rinker L.G., Lessov N.S., Hazel K., Hill J.K., Stenzel-Poore M., Eckenstein F. Lack of interleukin-6 expression is not protective against focal central nervous system ischemia. *Stroke*, 2000, Vol. 31, no. 7, pp. 1715-1720.
23. Cuartero M.I., Ballesteros I., Moraga A., Nombela F., Vivancos J., Hamilton J.A., Corbí Á.L., Lizasoain I., Moro M.A. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke: modulation by the PPAR γ agonist rosiglitazone. *Stroke*, 2013, Vol. 44, no. 12, pp. 3498-3508.
24. Denes A., McColl B.W., Leow-Dyke S.F., Chapman K.Z., Humphreys N.E., Grecis R.K., Allan S.M., Rothwell N.J. Experimental stroke-induced changes in the bone marrow reveal complex regulation of leukocyte responses. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2011, Vol. 31, no. 4, pp. 1036-1050.
25. Denes A., Vidyasagar R., Feng J., Narvainen J., McColl B.W., Kauppinen R.A., Allan S.M. Proliferating resident microglia after focal cerebral ischaemia in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007, Vol. 27, no. 12, pp. 1941-1953.
26. Dimitrijevic O.B., Stamatovic S.M., Keep R.F., Andjelkovic A.V. Absence of the chemokine receptor CCR2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Stroke*, 2007, Vol. 38, no. 4, pp. 1345-1353.

27. Dziedzic T., Slowik A., Pera J., Szczudlik A. Beta-blockers reduce the risk of early death in ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.*, 2007, Vol. 252, no. 1, pp. 53-56.
28. Easton A.S. Neutrophils and stroke – can neutrophils mitigate disease in the central nervous system? *Int. Immunopharmacol.*, 2013, Vol. 17, no. 4, pp. 1218-1225.
29. el Ali A., Rivest S. Microglia in Alzheimer's disease: a multifaceted relationship. *Brain Behav. Immun.*, 2016, Vol. 55, pp. 138-150.
30. Emsley H.C., Smith C.J., Georgiou R.F., Vail A., Hopkins S.J., Rothwell N.J., Tyrrell P.J. A randomised phase II study of interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, Vol. 76, no. 10, pp. 1366-1372.
31. Emsley H.C., Smith C.J., Georgiou R.F., Vail A., Tyrrell P.J., Barberan E.M., Rothwell N.J., Hopkins S.J. Correlation of systemic inflammatory response with infarct volume in acute ischemic stroke patients. *Stroke*, 2005, Vol. 36, no. 2, pp. 228-229.
32. Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M., Georgiou R.F., Vail A., Barberan E.M., Hallenbeck J.M., del Zoppo G.J., Rothwell N.J., Tyrrell P.J., Hopkins S.J. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2003, Vol. 139, no. 1-2, pp. 93-101.
33. Fonarow G.C., Smith E.E., Saver J.L., Reeves M.J., Bhatt D.L., Grau-Sepulveda M.V., Olson D.M., Hernandez A.F., Peterson E.D., Schwamm L.H. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes. *Circulation*, 2011, Vol. 123, no. 7, pp. 750-758.
34. Gee J.M., Kalil A., Thullbery M., Becker K.J. Induction of immunologic tolerance to myelin basic protein prevents central nervous system autoimmunity and improves outcome after stroke. *Stroke*, 2008, Vol. 39, no. 5, pp. 1575-1582.
35. Geissmann F., Manz M.G., Jung S., Sieweke M.H., Merad M., Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*, 2010, Vol. 327, no. 5966, pp. 656-661.
36. Ginis I., Jaiswal R., Klimanis D., Liu J., Greenspon J., Hallenbeck J.M. TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappaB transactivation: the role of NF-kappaB association with p300 adaptor. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2002, Vol. 22, no. 2, pp. 142-152.
37. Gliem M., Schwaninger M., Jander S. Protective features of peripheral monocytes/macrophages in stroke. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, Vol. 1862, no. 3, pp. 329-338.
38. Gombault A., Baron L., Couillin I. ATP release and purinergic signaling in NLRP3 inflammasome activation. *Front. Immunol.*, 2013, Vol. 3, p. 414.
39. Graber J.J., Dhib-Jalbut S. Protective autoimmunity in the nervous system. *Pharmacol. Ther.*, 2009, Vol. 121, no. 2, pp. 147-159.
40. Greenberg D.A., Jin K. Growth factors and stroke. *NeuroRx*, 2006, Vol. 3, no. 4, pp. 458-465.
41. Grilli M., Barbieri I., Basudev H., Brusa R., Casati C., Lozza G., Ongini E. Interleukin-10 modulates neuronal threshold of vulnerability to ischaemic damage. *Eur. J. Neurosci.*, 2000, Vol. 12, no. 7, pp. 2265-2272.
42. Haeusler K.G., Schmidt W.U., Foehring F., Meisel C., Guenther C., Brunecker P., Kunze C., Helms T., Dirnagl U., Volk H.D., Villringer A. Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2012, Vol. 155, no. 3, pp. 372-377.
43. Hayakawa K., Pham L.D., Arai K., Lo E.H. High-mobility group box 1: an amplifier of stem and progenitor cell activity after stroke. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2013, Vol. 118, pp. 31-38.
44. Hervé J., Dubreil L., Tardif V., Terme M., Pogu S., Anegón I., Rozec B., Gauthier C., Bach J.M., Blancou P. β 2-adrenoreceptor agonist inhibits antigen cross-presentation by dendritic cells. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 7, pp. 3163-3171.
45. Hofstetter H.H., Sewell D.L., Liu F., Sandor M., Forsthuber T., Lehmann P.V., Fabry Z. Autoreactive T cells promote post-traumatic healing in the central nervous system. *J. Neuroimmunol.*, 2003, Vol. 134, no. 1-2, pp. 25-34.
46. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S., Gao Y., Chen J. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2012, Vol. 43, no. 11, pp. 3063-3070.
47. Hu X., Leak R.K., Shi J., Suenaga J., Gao Y., Zheng P., Chen J. Microglial and macrophage polarization-new prospects for brain repair. *Nat. Rev. Neurol.*, 2015, Vol. 11, no. 1, pp. 56-64.
48. Hua F., Ma J., Ha T., Kelley J.L., Kao R.L., Schweitzer J.B., Kalbfleisch J.H., Williams D.L., Li C. Differential roles of TLR2 and TLR4 in acute focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Brain Res.*, 2009, Vol. 1262, pp. 100-108.
49. Huang J.M., Hu J., Chen N., Hu M.L. Relationship between plasma high-mobility group box-1 levels and clinical outcomes of ischemic stroke. *J. Crit. Care*, 2013, Vol. 28, no. 5, pp. 792-797.
50. Hurn P.D., Subramanian S., Parker S.M., Afentoulis M.E., Kaler L.J., Vandenbark A.A., Offner H. T- and B-cell-deficient mice with experimental stroke have reduced lesion size and inflammation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2007, Vol. 27, no. 11, pp. 1798-1805.
51. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat. Med.*, 2012, Vol. 17, no. 7, pp. 796-808.
52. Jauch E.C., Lindsell C., Broderick J., Fagan S.C., Tilley B.C., Levine S.R., NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological

Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke*, 2006, Vol. 37, no. 10, pp. 2508-2513.

53. Jin R., Zhu X., Liu L., Nanda A., Granger D.N., Li G. Simvastatin attenuates stroke-induced splenic atrophy and lung susceptibility to spontaneous bacterial infection in mice. *Stroke*, 2013, Vol. 44, no. 4, pp. 1135-1143.

54. Jin R., Yang G., Li G. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2010, Vol. 87, no. 5, pp. 779-789.

55. Kaito M., Araya S., Gondo Y., Fujita M., Minato N., Nakanishi M., Matsui M. Relevance of distinct monocyte subsets to clinical course of ischemic stroke patients. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 8, e69409. doi: 10.1371/journal.pone.0069409

56. Keimpema E., Fokkens M.R., Nagy Z., Agoston V., Luiten P.G., Nyakas C., Boddeke H.W., Copray J.C. Early transient presence of implanted bone marrow stem cells reduces lesion size after cerebral ischemia in adult rats. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2009, Vol. 35, no. 1, pp. 89-102.

57. Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., Alexander J.K., Donnelly D.J., Popovich P.G. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *J. Neurosci.*, 2009, Vol. 29, no. 43, pp. 13435-13444.

58. Kim E., Yang J., Beltran C.D., Cho S. Role of spleen-derived monocytes/macrophages in acute ischemic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2014, Vol. 34, no. 8, pp. 1411-1419.

59. Kleinschnitz C., Schwab N., Kraft P., Hagedorn I., Dreykluft A., Schwarz T., Austinat M., Nieswandt B., Wiendl H., Stoll G. Early detrimental T-cell effects in experimental cerebral ischemia are neither related to adaptive immunity nor thrombus formation. *Blood*, 2010, Vol. 115, no. 18, pp. 3835-3842.

60. Kleinschnitz C., Kraft P., Dreykluft A., Hagedorn I., Gobel K., Schuhmann M. K., Nieswandt B., Stoll G., Wiendl H. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature. *Blood*, 2013, Vol. 121, no. 4, pp. 679-691.

61. Koizumi S., Shigemoto-Mogami Y., Nasu-Tada K., Shinozaki Y., Ohsawa K., Tsuda M., Joshi B.V., Jacobson K.A., Kohsaka S., Inoue K. UDP acting at P2Y6 receptors is a mediator of microglial phagocytosis. *Nature*, 2007, Vol. 446, no. 7139, pp. 1091-1095.

62. Kono H., Rock K.L. How dying cells alert the immune system to danger. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, Vol. 8, no. 4, pp. 279-289.

63. Lambertsen K.L., Biber K., Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2012, Vol. 32, no. 9, pp. 1677-1698.

64. Lawrence A.J., Patel B., Morris R.G., MacKinnon A.D., Rich P.M., Barrick T.R., Markus H.S. Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 4, e61014. doi: 10.1371/journal.pone.0061014.

65. Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M.A., Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.*, 2005, Vol. 4, no. 11, pp. 752-759.

66. Li P., Gan Y., Sun B.L., Zhang F., Lu B., Gao Y., Liang W., Thomson A.W., Chen J., Hu X. Adoptive regulatory T-cell therapy protects against cerebral ischemia. *Ann. Neurol.*, 2013, Vol. 74, no. 3, pp. 458-471.

67. Liesz A., Zhou W., Mracsko E., Karcher S., Bauer H., Schwarting S., Sun L., Bruder D., Stegemann S., Cerwenka A., Sommer C., Dalpke A.H., Veltkamp R. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain*, 2011, Vol. 134, no. 3, pp. 704-720.

68. Liesz A., Suri-Payer E., Veltkamp C., Doerr H., Sommer C., Rivest S., Giese T., Veltkamp R. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, pp. 192-199.

69. Liesz A., Zhou W., Na S.Y., Hammerling G.J., Garbi N., Karcher S., Mracsko E., Backs J., Rivest S., Veltkamp R. Boosting regulatory T cells limits neuroinflammation in permanent cortical stroke. *J. Neurosci.*, 2013, Vol. 33, no. 44, pp. 17350-17362.

70. Liu Z., Fan Y., Won S.J., Neumann M., Hu D., Zhou L., Weinstein P.R., Liu J. Chronic treatment with minocycline preserves adult new neurons and reduces functional impairment after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2007, Vol. 38, no. 1, pp. 146-152.

71. London A., Cohen M., Schwartz M. Microglia and monocyte-derived macrophages: functionally distinct populations that act in concert in CNS plasticity and repair. *Front Cell Neurosci.*, 2013, Vol. 7, Art. 34, 10 p.

72. Lopes Pinheiro M.A., Kooij G., Mizze M.R., Kamermans A., Enzmann G., Lyck R., Schwaninger M., Engelhardt B., de Vries H.E. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, Vol. 1862, no. 3, pp. 461-471.

73. Macrez R., Ali C., Toutirais O., Le Mauff B., Defer G., Dirnagl U., Vivien D. Stroke and the immune system: from pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol.*, 2011, Vol. 10, no. 5, pp. 471-480.

74. Malm T., Koistinaho M., Muona A., Magga J., Koistinaho J. The role and therapeutic potential of monocytic cells in Alzheimer's disease. *Glia*, 2010, Vol. 58, no. 8, pp. 889-900.

75. McColl B.W., Rothwell N.J., Allan S.M. Systemic inflammatory stimulus potentiates the acute phase and CXC chemokine responses to experimental stroke and exacerbates brain damage via interleukin-1- and neutrophil-dependent mechanisms. *J. Neurosci.*, 2007, Vol. 27, no. 16, pp. 4403-4412.

76. Meisel C., Schwab J., Prass K., Meisel A., Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2005, Vol. 6, no. 10, pp. 775-786.

77. Moalem G., Gdalyahu A., Shani Y., Otten U., Lazarovici P., Cohen I.R., Schwartz M. Production of neurotrophins by activated T cells: implications for neuroprotective autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2000, Vol. 15, no. 3, pp. 331-345.
78. Moalem G., Leibowitz-Amit R., Yoles E., Mor F., Cohen I.R., Schwartz M. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat. Med.*, 1999, Vol. 5, no. 1, pp. 49-55.
79. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*, 2010, Vol. 67, no. 2, pp. 181-198.
80. Mulcahy N.J., Ross J., Rothwell N.J., Loddick S.A. Delayed administration of interleukin-1 receptor antagonist protects against transient cerebral ischaemia in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 2003, Vol. 140, no. 3, pp. 471-476.
81. Napoli I., Neumann H. Microglial clearance function in health and disease. *Neuroscience*, 2009, Vol. 158, no. 3, pp. 1030-1038.
82. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*, 2010, Vol. 140, no. 6, pp. 871-882.
83. Nave K.A. Myelination and support of axonal integrity by glia. *Nature*, 2010, Vol. 468, no. 7321, pp. 244-252.
84. Neumann H. Control of glial immune function by neurons. *Glia*, 2001, Vol. 36, no. 2, pp. 191-199.
85. Neumann S., Shields N.J., Balle T., Chebib M., Clarkson A.N. Innate immunity and inflammation post-stroke: an $\alpha 7$ -nicotinic agonist perspective. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, Vol. 16, no. 12, pp. 29029-29046.
86. Offner H., Subramanian S., Parker S.M., Afentoulis M.E., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Experimental stroke induces massive, rapid activation of the peripheral immune system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2006, Vol. 26, no. 5, pp. 654-665.
87. Offner H., Subramanian S., Parker S.M., Wang C., Afentoulis M.E., Lewis A., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Splenic atrophy in experimental stroke is accompanied by increased regulatory T cells and circulating macrophages. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 11, pp. 6523-6531.
88. Offner H., Vandenbark A.A., Hurn P.D. Effect of experimental stroke on peripheral immunity: CNS ischemia induces profound immunosuppression. *Neuroscience*, 2009, Vol. 158, no. 3, pp. 1098-1111.
89. Oppenheim J.J., Tewary P., de la Rosa G., Yang D. Alarmins initiate host defense. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007, Vol. 601, pp. 185-194.
90. Ostrowski R.P., Schulte R.W., Nie Y., Ling T., Lee T., Manaenko A., Gridley D.S., Zhang J.H. Acute splenic irradiation reduces brain injury in the rat focal ischemic stroke model. *Transl. Stroke Res.*, 2012, Vol. 3, no. 4, pp. 473-481.
91. Pennypacker K.R., Offner H. The role of the spleen in ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2015, Vol. 35, no. 2, pp. 186-187.
92. Pettigrew L.C., Kindy M.S., Scheff S., Springer J.E., Kryscio R.J., Li Y., Grass D.S. Focal cerebral ischemia in the TNF α -transgenic rat. *J. Neuroinflammation*, 2008, Vol. 5, p. 47.
93. Planas A.M., Gomez-Choco M., Urrea X., Gorina R., Caballero M., Chamorro A. Brain-derived antigens in lymphoid tissue of patients with acute stroke. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 5, pp. 2156-2163.
94. Prass K., Meisel C., Höflich C., Braun J., Halle E., Wolf T., Ruscher K., Victorov I.V., Priller J., Dirnagl U., Volk H.D., Meisel A. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by post-stroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 5, pp. 725-736.
95. Qiu J., Xu J., Zheng Y., Wei Y., Zhu X., Lo E.H., Moskowitz M.A., Sims J.R. High-mobility group box 1 promotes metalloproteinase-9 upregulation through Toll-like receptor 4 after cerebral ischemia. *Stroke*, 2010, Vol. 41, no. 9, pp. 2077-2082.
96. Rasouli J., Lekhray R., Ozbalik M., Brain-spleen inflammatory coupling: a literature review. *Einstein J. Biol. Med.*, 2011, Vol. 27, no. 2, pp. 74-77.
97. Ren X., Akiyoshi K., Dziennis S., Vandenbark A.A., Herson P.S., Hurn P.D., Offner H. Regulatory B cells limit CNS inflammation and neurologic deficits in murine experimental stroke. *J. Neurosci.*, 2011, Vol. 31, no. 23, pp. 8556-8563.
98. Ren X., Akiyoshi K., Vandenbark A.A., Hurn P.D., Offner H. CD4⁺FoxP3⁺ regulatory T-cells in cerebral ischemic stroke. *Metab. Brain Dis.*, 2011, Vol. 26, no. 1, pp. 87-90.
99. Ren X., Akiyoshi K., Grafe M.R., Vandenbark A.A., Hurn P.D., Herson P.S., Offner H. Myelin specific cells infiltrate MCAO lesions and exacerbate stroke severity. *Metab. Brain Dis.*, 2012, Vol. 27, no. 1, pp. 7-15.
100. Ritzel R.M., Patel A.R., Grenier J.M., Crapser J., Verma R., Jellison E.R., McCullough L.D. Functional differences between microglia and monocytes after ischemic stroke. *J. Neuroinflammation*, 2015, Vol. 12, p. 106.
101. Römer C., Engel O., Winek K., Hochmeister S., Zhang T., Royle G., Klehmet J., Dirnagl U., Meisel C., Meisel A. Blocking stroke-induced immunodeficiency increases CNS antigen-specific autoreactivity but does not worsen functional outcome after experimental stroke. *J. Neurosci.*, 2015, Vol. 35, no. 20, pp. 7777-7794.
102. Rosamond W., Flegal K., Friday G., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N., Ho M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lloyd-Jones D., McDermott M., Meigs J., Moy C., Nichol G., O'Donnell C.J., Roger V., Rumsfeld J., Sorlie P., Steinberger J., Thom T., Wasserthiel-Smoller S., Hong Y. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 2007, Vol. 115, no. 5, e69-e171.

103. Ruhnau J., Schulze J., von Sarnowski B., Heinrich M., Langner S., Pötschke C., Wilden A., Kessler C., Bröcker B.M., Vogelgesang A., Dressel A. Reduced numbers and impaired function of regulatory T cells in peripheral blood of ischemic stroke patients. *Mediators Inflamm.*, 2016, Vol. 2016, Art. ID 2974605, 9 p.
104. Saino O., Taguchi A., Nakagomi T., Nakano-Doi A., Kashiwamura S., Doe N., Nakagomi N., Soma T., Yoshikawa H., Stern D.M., Okamura H., Matsuyama T. Immunodeficiency reduces neural stem/progenitor cell apoptosis and enhances neurogenesis in the cerebral cortex after stroke. *J. Neurosci. Res.*, 2010, Vol. 88, no. 11, pp. 2385-2389.
105. Schilling M., Besselmann M., Muller M., Strecker J.K., Ringelstein E.B., Kiefer R. Predominant phagocytic activity of resident microglia over hematogenous macrophages following transient focal cerebral ischemia: an investigation using green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice. *Exp. Neurol.*, 2005, Vol. 196, no. 2, pp. 290-297.
106. Schilling M., Strecker J.K., Schabitz W.R., Ringelstein E.B., Kiefer R. Effects of monocyte chemoattractant protein 1 on blood-borne cell recruitment after transient focal cerebral ischemia in mice. *Neuroscience*, 2009, Vol. 161, no. 3, pp. 806-812.
107. Schulze J., Zierath D., Tanzi P., Cain K., Shibata D., Dressel A., Becker K. Severe stroke induces long-lasting alterations of high-mobility group box 1. *Stroke*, 2013, Vol. 44, no. 1, pp. 246-248.
108. Schwarting S., Litwak S., Hao W., Bähr M., Weise J., Neumann H. Hematopoietic stem cells reduce postischemic inflammation and ameliorate ischemic brain injury. *Stroke*, 2008, Vol. 39, no. 10, pp. 2867-2875.
109. Schwartz M., London A., Shechter R. Boosting T-cell immunity as a therapeutic approach for neurodegenerative conditions: the role of innate immunity. *Neuroscience*, 2009, Vol. 158, no. 3, pp. 1133-1142.
110. Seifert H.A., Hall A.A., Chapman C.B., Collier L.A., Willing A.E., Pennypacker K.R. A transient decrease in spleen size following stroke corresponds to splenocyte release into systemic circulation. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2012, Vol. 7, no. 4, pp. 1017-1024.
111. Seifert H.A., Leonardo C.C., Hall A.A., Rowe D.D., Collier L.A., Benkovic S.A., Willing A.E., Pennypacker K.R. The spleen contributes to stroke induced neurodegeneration through interferon gamma signaling. *Metab. Brain Dis.*, 2012, Vol. 27, no. 2, pp. 131-141.
112. Sherman D., Bes A., Easton J.D., Hacke W., Kaste M., Polmar S.H. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: Results of the enlimomab acute stroke trial. *Neurology*, 2001, Vol. 57, no. 8, pp. 1428-1434.
113. Shichita T., Sugiyama Y., Ooboshi H., Sugimori H., Nakagawa R., Takada I., Iwaki T., Okada Y., Iida M., Cua D.J., Iwakura Y., Yoshimura A. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadelta T cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat. Med.*, 2009, Vol. 15, no. 8, pp. 946-950.
114. Siniscalchi A., Gallelli L., Malferrari G., Pirritano D., Serra R., Santangelo E., De Sarro G. Cerebral stroke injury: the role of cytokines and brain inflammation. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.*, 2014, Vol. 25, no. 2, pp. 131-137.
115. Spite M., Serhan C.N. Novel lipid mediators promote resolution of acute inflammation: impact of aspirin and statins. *Circ. Res.*, 2010, Vol. 107, no. 10, pp. 1170-1184.
116. Stubbe T., Ebner F., Richter D., Engel O., Klehmet J., Royle G., Meisel A., Nitsch R., Meisel C., Brandt C. Regulatory T cells accumulate and proliferate in the ischemic hemisphere for up to 30 days after MCAO. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2013, Vol. 33, no. 1, pp. 37-47.
117. Tarkowski E., Ekelund P., Tarkowski A. Enhancement of antigen-specific T-cell reactivity on the affected side in stroke patients. *J. Neuroimmunol.*, 1991, Vol. 34, no. 1, pp. 61-67.
118. Taylor A., Verhagen J., Blaser K., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology*, 2006, Vol. 117, no. 4, pp. 433-442.
119. Taylor R.A., Sansing L.H. Microglial responses after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, Art. ID 746068, 10 p.
120. Tokgoz S., Kayrak M., Akpinar Z., Seyithanoğlu A., Güney F., Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2013, Vol. 22, no. 7, pp. 1169-1174.
121. Urra X., Cervera A., Obach V., Climent N., Planas A.M., Chamorro A. Monocytes are major players in the prognosis and risk of infection after acute stroke. *Stroke*, 2009, Vol. 40, no. 4, pp. 1262-1268.
122. Urra X., Cervera A., Villamor N., Planas A.M., Chamorro A. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke. *Neuroscience*, 2009, Vol. 158, no. 3, pp. 1174-1183.
123. Urra X., Miro F., Chamorro A., Planas A.M. Antigen-specific immune reactions to ischemic stroke. *Front Cell Neurosci.*, 2014, Vol. 8, Art. 278.
124. Vahidy F.S., Parsha K.N., Rahbar M.H., Lee M.J., Bui T-T., Nguyen C., Barreto A.D., Bambhroliya A.B., Sahota P., Yang B., Aronowski J., Savitz S.I. Acute splenic responses in patients with ischemic stroke and intracerebral hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2016, Vol. 36, no. 6, pp. 1012-1021.
125. van Zwam M., Huizinga R., Melief M.J., Wierenga-Wolf A.F., van Meurs M., Voerman J.S., Biber K.P., Boddeke H.W., Höpken U.E., Meisel C., Meisel A., Bechmann I., Hintzen R.Q., Hart B.A., Amor S., Laman J.D., Boven L.A. Brain antigens in functionally distinct antigen-presenting cell populations in cervical lymph nodes in MS and EAE. *J. Mol. Med. (Berl.)*, 2009, Vol. 87, no. 3, pp. 273-286.
126. Varga G., Ehrchen J., Brockhausen A., Weinlage T., Nippe N., Belz M. Immune suppression via glucocorticoid-stimulated monocytes: a novel mechanism to cope with inflammation. *J. Immunol.*, 2014, Vol. 193, no. 3, pp. 1090-1099.

127. Vogelgesang A., May V.E., Grunwald U., Bakkeboe M., Langner S., Wallaschofski H., Kessler C., Bröker B.M., Dressel A. Functional status of peripheral blood T-cells in ischemic stroke patients. *PLoS ONE*, 2010, Vol. 5, no. 1, e8718. doi: 10.1371/journal.pone.0008718.
128. Waje-Andreassen U., Krakenes J., Ulvestad E., Thomassen L., Myhr K.M., Aarseth J., Vedeler C.A. IL-6: an early marker for outcome in acute ischemic stroke. *Acta Neurol. Scand.*, 2005, Vol. 111, no. 6, pp. 360-365.
129. Wattananit S., Tornero D., Graubardt N., Memanishvili T., Monni E., Tatarishvili J., Miskinyte G., Ge R., Ahlenius H., Lindvall O., Schwartz M., Kokaia Z. Monocyte-derived macrophages contribute to spontaneous long-term functional recovery after stroke in mice. *J. Neurosci.*, 2016, Vol. 36, no. 15, pp. 4182-4195.
130. Westendorp W.F., Nederkoorn P.J., Vermeij J.D., Dijkgraaf M.G., van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol.*, 2011, Vol. 11, p. 110.
131. Wolf S.A., Steiner B., Akpınarlı A., Kammertoens T., Nassenstein C., Braun A., Blankenstein T., Kempermann G. CD4-positive T lymphocytes provide a neuroimmunological link in the control of adult hippocampal neurogenesis. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 182, no. 7, pp. 3979-3984.
132. Wong C.H., Jenne C.N., Lee W.Y., Leger C., Kubes P. Functional innervation of hepatic iNKT cells is immunosuppressive following stroke. *Science*, 2011, Vol. 334, no. 6052, pp. 101-105.
133. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Prog. Neurobiol.*, 2016, Vol. 142, pp. 23-44.
134. Xu X., Jiang Y. The Yin and Yang of innate immunity in stroke. *Biomed. Res. Int.*, 2014, Vol. 2014, Art. ID 807978, 8 p.
135. Yan J., Read S.J., Henderson R.D., Hull R., O'Sullivan J.D., McCombe P.A., Greer J.M. Frequency and function of regulatory T cells after ischaemic stroke in humans. *J. Neuroimmunol.*, 2012, Vol. 243, no. 1-2, pp. 89-94.
136. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl. Lek. Listy*, 2001, Vol. 102, no. 1, pp. 5-14.
137. Zhang B.J., Men X.J., Lu Z.Q., Li H.Y., Qiu W., Hu X.Q. Splenectomy protects experimental rats from cerebral damage after stroke due to anti-inflammatory effects. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2013, Vol. 126, no. 12, pp. 2354-2360.
138. Ziegler-Heitbrock H.W. Definition of human blood monocytes. *J. Leukoc. Biol.*, 2000, Vol. 67, no. 5, pp. 603-606.
139. Zierath D., Thullberg M., Hadwin J., Gee J.M., Savos A., Kalil A., Becker K.J. CNS immune responses following experimental stroke. *Neurocrit. Care*, 2010, Vol. 12, no. 2, pp. 274-284.
140. Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N., Cohen H., Kipnis J., Schwartz M. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat. Neurosci.*, 2006, Vol. 9, no. 2, pp. 268-275.
141. Zouggari Y., Ait-Oufella H., Waeckel L., Vilar J., Loinard C., Cochain C., Recalde A., Duriez M., Levy B.I., Lutgens E., Mallat Z., Silvestre J.S. Regulatory T cells modulate postischemic neovascularization. *Circulation*, 2009, Vol. 120, no. 14, pp. 1415-1425.
142. Vendrame M., Gemma C., Pennypacker K.R., Bickford P.C., Davis Sanberg C., Sanberg P.R., Willing A.E. Cord blood rescues stroke-induced changes in splenocyte phenotype and function. *Exp. Neurol.*, 2006, Vol. 199, no. 1, pp. 191-200.

Авторы:

Черных Е.Р. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Шевела Е.Я. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Морозов С.А. — аспирант лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Останин А.А. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Chernykh E.R., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Shevela E.Ya., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Morozov S.A., Postgraduate Student, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Ostaniin A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Main Research Associate, Laboratory of Cellular Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 15.09.2016

Отправлена на доработку 19.09.2016

Принята к печати 26.12.2016

Received 15.09.2016

Revision received 19.09.2016

Accepted 26.12.2016