

Роль нейтрофилов в патогенезе ишемического инсульта

Долгушин И.И.¹, Зарипова З.З.², Карпова М.И.¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет (ЮУГМУ)
Россия, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

² Челябинская областная клиническая больница (ЧОКБ)
Россия, 454048, г. Челябинск, ул. Воровского, 70

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Иммунные реакции и воспалительный процесс играют важную роль в патогенезе ишемического инсульта.

Цель. На основании научных публикаций проанализировать вовлеченность нейтрофилов в патогенез ишемического инсульта.

Результаты. Обобщены данные о вкладе нейтрофильных гранулоцитов в развитие локального асептического воспаления и вторичного повреждения мозга при остром инсульте. Обсуждены механизмы влияния нейтрофилов на процесс тромбообразования, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз), высвобождение протеаз и прямое взаимодействие с тромбоцитами с образованием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. Приведены имеющиеся сведения об эффективности реперфузионной терапии, а также ассоциации изменений активности нейтрофилов с развитием инфекционных осложнений инсульта. Представлены данные исследований о вкладе нейтрофилов в атерогенез, являющийся одним из важнейших этиологических факторов ишемического инсульта. Показано, что участие нейтрофилов в патогенезе ишемического инсульта связано с реализацией их секреторных, регуляторных, фагоцитарных функций и с нетозом.

Заключение. Установлено, что нейтрофилы принимают активное участие в патогенезе ишемического инсульта и модулируют ответ на лечение.

Ключевые слова: нейтрофилы, нейтрофильные внеклеточные ловушки, нетоз, ишемический инсульт, инфекционные осложнения инсульта, тромболитическая терапия.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Долгушин И.И., Зарипова З.З., Карпова М.И. Роль нейтрофилов в патогенезе ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 152–160. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-152-160>.

The role of neutrophils in the pathogenesis of ischemic stroke

Dolgushin I.I.¹, Zaripova Z.Z.², Karpova M.I.¹

¹ South Ural State Medical University (SUSMU)
64, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

✉ Карпова Мария Ильинична, e-mail: kmi_2008@mail.ru

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital
70, Vorovskogo St., Chelyabinsk 454048, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Immune responses and inflammation play an important role in the pathogenesis of ischemic stroke.

Aim. To analyze the involvement of neutrophils in the pathogenesis of ischemic stroke.

Results. Data on the contribution of neutrophil granulocytes to the development of local sterile inflammation and secondary brain injury in acute ischemic stroke were summarized. Mechanisms of neutrophil influence on thrombosis, neutrophil extracellular trap formation (NETosis), protease release, and direct interaction with platelets with subsequent formation of platelet-leukocyte aggregates were discussed. Available information on the effectiveness of reperfusion therapy and an association of changes in neutrophil activity with development of infectious complications of stroke were presented. In addition, research data were presented on the contribution of neutrophils to atherogenesis, which is one of the most important etiological factors in ischemic stroke. The review showed that the contribution of neutrophils to the pathogenesis of ischemic stroke is associated with implementation of their secretory, regulatory, and phagocytic functions, as well as with NETosis.

Conclusion. It was shown that neutrophils are involved in the pathogenesis of ischemic stroke and modulate a response to treatment.

Key words: neutrophils, neutrophil extracellular traps, NETosis, ischemic stroke, post-stroke infections, thrombolysis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Dolgushin I.I., Zaripova Z.Z., Karpova M.I. The role of neutrophils in the pathogenesis of ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 152–160. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-152-160>.

ВВЕДЕНИЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из ведущих причин смертности и стойкой утраты трудоспособности населения как в Российской Федерации, так и в мире в целом. В нашей стране регистрируется около 450 тыс. случаев инсульта в год [1]. Средняя частота летального исхода в течение первых 30 сут после инсульта, по данным разных авторов, колеблется в пределах от 17 до 34%. Лишь половина пациентов, перенесших первый инсульт, живут 3 года и более, 35% больных – 10 лет [2]. Помимо смертности непосредственно от инсульта большое количество летальных исходов вызвано его инфекционно-воспалительными осложнениями, прежде всего пневмонией [3, 4]. Более чем у 80% пациентов инсульт приводит к инвалидизации со стойким неврологическим дефицитом [5].

Иммунные реакции и воспалительный процесс, инициированные ишемией, являются важными патогенетическими феноменами, вызывающими деструкцию ткани головного мозга [6]. Предполагается, что особенности воспалительного ответа, тесно сопряженные с истощением антиоксидантных механизмов, нарушением микроциркуляции и гематоэн-

цефалического барьера, во многом определяют течение заболевания на всех его стадиях [7]. При этом отмечается двойственная роль активации иммунной системы при ОНМК.

С одной стороны, иммунный ответ является наогенетическим и направлен на удаление некротизированной ткани, а с другой – способен отягощать течение ишемического инсульта, увеличивая область инфаркта [8]. При гибели нейронов под воздействием экспрессии генов активизируется синтез провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1 α и β , фактор некроза опухоли α (ФНО- α)), молекул межклеточного взаимодействия, циклооксигеназы-2 [9, 10]. Каскад реакций, инициированный ишемией, неизбежно вовлекает и факторы врожденного иммунитета, в том числе самую многочисленную популяцию лейкоцитов – нейтрофилы.

От момента открытия в XIX в. И.И. Мечниковым функции фагоцитоза микроорганизмов нейтрофильными гранулоцитами взгляды на их роль в иммунологических процессах существенно изменились [11–14]. На сегодняшний день фундаментальные исследования убедительно доказали, что роль нейтрофилов не ограничивается уничтожением внекле-

точных патогенов [13, 14]. Они также выполняют регуляторную функцию, активируя и модулируя адаптивный иммунитет, способствуя его полноценной реализации [15]. Нейтрофилы в свете современных представлений – это полипотентная популяция клеток иммунной системы, относящаяся к врожденному иммунитету и играющая важную роль в поддержании иммунного гомеостаза в организме [16].

Популяция нейтрофилов неоднородна и включает в себя различные субпопуляции клеток [17]. В зависимости от продуцируемых медиаторов, рецепторов, маркеров их разделяют на провоспалительные, воспалительные с позитивным микробицидным потенциалом, воспалительные с негативным цитотоксическим потенциалом («агрессивные»), противовоспалительные, регулирующие регрессию воспаления, противоопухолевые и гибридные, сочетающие свойства нейтрофилов и дендритных клеток [13, 14]. Исследование субпопуляций нейтрофилов при воспалительных заболеваниях выявило их прогностическую значимость как маркеров тяжелого течения острой инфекции и ее неблагоприятного исхода [11].

В последние годы появилось большое количество новых сведений о том, что нейтрофилы вовлечены в патогенетические механизмы многих неинфекционных заболеваний, в том числе сосудистых [4, 13]. В этой связи большой интерес представляет изучение участия нейтрофилов в развитии ишемического инсульта, что является одним из наименее исследованных аспектов иммунологии нарушений мозгового кровообращения.

Целью обзора явился анализ имеющихся на сегодняшний день данных о роли нейтрофилов в патогенезе ишемического инсульта.

УЧАСТИЕ НЕЙТРОФИЛОВ В АСЕПТИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Нейтрофилы – это одни из самых быстро реагирующих клеток иммунной системы. Они мигрируют в головной мозг уже через несколько минут от начала инсульта. Механизм интратекального поступления нейтрофилов при ишемическом повреждении был изучен в экспериментальных моделях с прижизненной визуализацией. Нейтрофилы мигрируют по сосудистой стенке даже против кровотока для того, чтобы выйти из сосудистого русла и попасть в зону ишемии [18]. Нейтрофилы способны экспрессировать различные молекулы эндотелиальной адгезии в течение первых 15 мин после ишемии [19].

В дальнейшем, от 6 до 8 ч после инсульта, нейтрофилы окружают сосуды головного мозга и иниции-

руют инфильтрацию окружающей ткани [20, 21]. В экспериментальных моделях ишемического инсульта показано, что инфильтрация нейтрофилами возникает уже в первые сутки, достигая пика на 3-и, и затем начинает снижаться, но присутствует и через 7, и через 15 сут после развития церебральной ишемии.

М. Gelderblom и соавт. (2012) продемонстрировали, что нейтрофилы являются преобладающими иммунными клетками, присутствующими в ишемизированном полушарии через 3 сут после окклюзии средней мозговой артерии в эксперименте [22]. R.M. Weston и соавт. (2007) сообщили, что нейтрофильная инфильтрация ишемизированных тканей сохраняется до 32 сут, однако присутствие нейтрофилов маскируется концентрацией активированных макрофагов/микроглии [19].

Проникая в зону ишемии, нейтрофилы становятся причиной вторичного повреждения ткани мозга из-за высвобождения провоспалительных факторов, активных форм кислорода, протеаз, матричных металл-пероксидаз [23]. Данные факторы повреждают мембрану эндотелиальных клеток и базальную пластинку, приводя к повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера и постишемическому отеку ткани мозга [24].

НЕЙТРОФИЛЫ И ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ

Отдельного внимания заслуживает способность нейтрофилов участвовать в тромбообразовании через различные механизмы, такие как образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз), высвобождение протеаз и прямое взаимодействие с тромбоцитами с образованием лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов. Повышение количества подобных агрегатов было выявлено в крови пациентов с симптомным каротидным стенозом [25]. Снижение интенсивности формирования нейтрофильно-тромбоцитарных агрегатов происходит при ингибировании рецепторов к гликопротеину I_{IIb}/III_a и селективнам. Образование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов при остром ишемическом инсульте и реперфузионной терапии может стать полезным биомаркером и мишенью для терапевтического воздействия, поскольку данные агрегаты повышают внутрисосудистое тромбообразование [26].

Благодаря большой мобильности нейтрофилы, опережая тромбоциты, связываются с активированным эндотелием поврежденных сосудов с помощью ICAM-1 рецепторов. Это приводит к активации и накоплению тромбоцитов в поврежденном сосуде, нарастанию тромбоза. Имеется ряд исследований, которые направлены на изучение возможных способов предотвращения данного процесса [27, 28].

С одной стороны, протеазы, катепсин G, высвобождаемые нейтрофилами, взаимодействуют с факторами коагуляции, ускоряя формирование тромба. Ингибирование катепсина G в экспериментальной мышинной модели продемонстрировало улучшение исхода ишемического инсульта. С другой стороны, выделяемая нейтрофилами протеаза ADAMTS13 расщепляет высокоактивный фактор Виллебранда и, тем самым, уменьшает активность воспаления в остром периоде ишемического инсульта [29].

Протромботическая активность нейтрофилов также объясняется способностью к высвобождению молекул, участвующих в образовании нейтрофильной внеклеточной ловушки, выбросу протеаз и прямому взаимодействию с тромбоцитами. Данные процессы могут привести к нарастанию ишемизации тканей мозга при инсульте [30].

Нейтрофильные внеклеточные ловушки образуются в ответ на различные стимулы, ключевым механизмом их формирования является активация пептидил-аргинин-деиминазы-4 (PAD4). Этот фермент необходим для цитруллинации гистонов, которая приводит к деконденсации хроматина, в результате чего образуются отдельные нити ДНК. В структуру внеклеточных ловушек помимо нитей ДНК входят гистоны, специфические белковые гранулы, такие как эластаза и миелопероксидаза нейтрофилов. Это позволяет создать локально высокую концентрацию цитотоксических веществ в пространстве ДНК. Изначально было известно, что образование нейтрофильных ловушек ассоциировано с их бактерицидным действием [31], но в последнее время о них все чаще упоминают как о ключевых участниках тромбообразования [32].

Тромбоциты могут связываться с высвобожденными нейтрофильными ловушками и активироваться благодаря их связи с гистонами [33, 34]. Взаимодействие с нейтрофилами происходит через связь Р-селектина тромбоцитов с гликопротеиновым лигандом Р-селектина нейтрофилов [35]. При активации тромбоциты способны высвобождать белок HMGB-1 и презентировать его на своей поверхности, увеличивая высвобождение нейтрофилами новых ДНК-сетей [36]. Ассоциированные с внеклеточными нейтрофильными ловушками гистоны также увеличивают генерацию тромбина тромбоцитами [35], провоцируют высвобождение фактора Виллебранда из телец Вайбеля – Паладе в эндотелиальных клетках, приводя к лейкоцитарно-тромбоцитарной адгезии [37]. Этот процесс потенцирует сам себя, активируя внешний путь коагуляции, и приводит к дальнейшему тромбообразованию, воспалительному ответу при инсульте [38].

Протромботическая активность нейтрофильных внеклеточных ловушек также обусловлена их полианионной поверхностью, которая активирует XII фактор свертывания, участвуя в активации внутреннего пути свертывания [39]. Стратегия управления активностью дезоксирибонуклеазы в экспериментальных моделях инсульта у мышей приводила к растворению нейтрофильных внеклеточных ловушек, защитному эффекту *in vivo* [40].

Исходя из накопленных данных, предполагается, что протромботическая активность нейтрофилов может как увеличивать риск ишемического инсульта, так и способствовать дальнейшему тромбообразованию в остром периоде нарушения мозгового кровообращения.

НЕЙТРОФИЛЫ И СИСТЕМНЫЙ ТРОМБОЛИЗИС ПРИ ИНСУЛЬТЕ

В настоящее время внутривенный системный тромболизис с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (р-ТАП) является общепризнанным и рекомендованным методом лечения пациентов с ишемическим инсультом, однако его использование связано с увеличением риска внутричерепных кровоизлияний [41], воспалительного ответа в тканях мозга [42], инфильтрации тканей головного мозга нейтрофилами [43]. Данные факторы влияют на клиническую эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте [44].

В ряде исследований изучалась роль нейтрофилов при терапии р-ТАП [45]. Показано, что терапия р-ТАП может воздействовать на динамику изменения количества нейтрофилов в тканях головного мозга при инсульте [44, 46]. Имеются данные, что повышение уровня нейтрофилов в периферической крови в первые 24 ч после проведенной тромболитической терапии связано с неблагоприятным прогнозом [46]. Возможно, данная закономерность может быть объяснена образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек. Так, при остром инфаркте миокарда повышение количества нейтрофильных внеклеточных ловушек при тромболитической терапии было ассоциировано с худшим функциональным исходом и определило нейтрофильные внеклеточные ловушки как перспективную терапевтическую цель для повышения эффективности терапии р-ТАП [47].

В некоторых работах отмечено, что при совместном использовании р-ТАП и рекомбинантной ДНК-азы 1 для ингибирования нейтрофильных внеклеточных ловушек улучшается исход тромболитической терапии, а также уменьшается длительность и количество попыток при дальнейшей эндоваскулярной реперфузии, чем при использовании только р-ТАП

[46]. Подобные выводы были сделаны еще в ряде исследований, в которых изучалась возможность потенцирования ДНК-азой 1 р-ТАП при тромболитической терапии острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта [48, 49]. Кроме того, возможной причиной корреляции повышения количества нейтрофильных внеклеточных ловушек с худшими результатами тромболитической терапии может служить способность внеклеточной ДНК и гистонов модифицировать структуру фибрина, делая его более устойчивым к механическим и ферментативным воздействиям [50].

Учитывая вышеизложенное, изучение активности нейтрофилов при тромбообразовании представляет собой интерес для дальнейшей оптимизации реперфузионной терапии острого ишемического инсульта, разработки новых методов лечения и прогнозирования исходов острого ишемического инсульта.

НЕЙТРОФИЛЫ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛЬТА

Инфекционно-воспалительные заболевания – это одно из наиболее распространенных и опасных осложнений ОНМК, которое существенно влияет на выживаемость и восстановление пациентов [51]. Для обеспечения оптимального гомеостаза организма нервная и иммунная системы тесно связаны между собой многочисленными путями, и серьезное повреждение ткани мозга при инсульте ведет к множественным изменениям нейроиммунных взаимодействий [52].

Ишемизированная ткань мозга влияет на периферические иммунные клетки, подавляя их активность, что в дальнейшем проявляется лимфопенией, уменьшением выработки воспалительных цитокинов, снижением активности моноцитов [53]. Данный механизм, вероятно, носит адаптивный характер и направлен на снижение активности воспалительного ответа в очаге ишемии, а также уменьшение риска возникновения аутоиммунных реакций к нейроантигенам в условиях повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [54]. Однако это также приводит к развитию вторичного иммунодефицита и может способствовать развитию инфекционных осложнений [55]. При этом размер очага ишемии является независимым фактором риска иммуносупрессии и воспалительных осложнений после инсульта [56].

Кроме того, развитие вторичного иммунодефицита при остром инсульте опосредовано изменением активности вегетативной нервной системы и оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» [57]. Медиаторами в данном процессе выступают норадреналин, ацетилхолин, глюкокортикостероидные

гормоны, рецепторы к которым широко представлены на клетках иммунной системы [58]. Известно, что повышение выработки глюкокортикостероидов при активации оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники» индуцирует апоптоз иммунных клеток [59].

Необходимо отметить, что клинические исследования, посвященные изучению роли нейтрофилов в развитии инфекционных осложнений инсульта, немногочисленны. В одном из них, проведенном в Национальной медицинской школе Ганновера в 2015–2017 гг., была предпринята попытка определить ассоциацию снижения функции нейтрофильных гранулоцитов и возникновения воспалительных осложнений в остром периоде инсульта.

При обследовании 95 пациентов не выявлено значимых изменений фагоцитарной активности нейтрофилов. Однако у нейтрофилов периферической крови в группе пациентов с ранними (первые 7 сут) инфекционными осложнениями снижалась их способность к высвобождению активных форм кислорода в ответ на стимуляцию FMLP (Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine), при этом сохранялась способность к высвобождению активных форм кислорода при стимуляции более активными индукторами, например *E. coli* [60].

В клиническом исследовании с препаратом моноклональных анти-ICAM-1 антител (Enlimomab), ингибирующем функции нейтрофилов и уменьшающем объем инфаркта мозга в экспериментальной модели, наблюдалось повышение частоты инфекций, особенно пневмоний. Эти воспалительные процессы были ассоциированы с ухудшением исхода инсульта, что указывает на негативное значение дисфункции нейтрофилов в развитии инфекционных осложнений [61].

НЕЙТРОФИЛЫ И АТЕРОГЕНЕЗ

Помимо непосредственного влияния на все стадии ишемического каскада и риск развития инфекционных осложнений, нейтрофилы активно участвуют в тех процессах, которые приводят к инсульту. Так, в последнее время все больше внимания уделяется изучению роли нейтрофилов в процессах атерогенеза [62, 63].

Имеются данные о том, что нейтрофилы в условиях тесного межклеточного контакта и (или) стимуляции провоспалительными цитокинами синтезируют и высвобождают пептиды и белки, связывающие холестерин [64]. Способность нейтрофилов венозной крови при культивировании в условиях тесного межклеточного контакта высвободить белково-липидные комплексы была названа липидвысвобождающей способностью лейкоцитов (ЛВКСЛ) [63, 64]. В

проведенных далее исследованиях доказана клиническая роль повышения ЛВСЛ и ее связь с протеканием ишемической болезни сердца (ИБС) [65].

Роль нейтрофилов в реализации атеросклеротических поражений сосудов происходит в нескольких направлениях. С одной стороны, это участие на ранних этапах атерогенеза, а именно в развитии эндотелиальной дисфункции. С другой стороны, нейтрофилы влияют на появление осложнений атеросклероза: на дестабилизацию атеросклеротической бляшки и формирование тромбов [66, 67].

При повреждении эндотелия сосудов в межклеточное пространство выделяются фрагменты внеклеточного матрикса – гиалуронан, фибронектин и другие, которые выступают в качестве эндогенных образцов опасности DAMPs (danger-associated molecular patterns). Они воспринимаются паттерн-распознающими рецепторами нейтрофилов (TLR2/4) в кровотоке и способствуют их привлечению к очагу воспаления. Кроме того, хемотаксис и миграция нейтрофилов и других лейкоцитов усиливаются за счет продукции эндотелиальными клетками провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-8, хемокинов и молекул адгезии [68–70].

В очаге повреждения нейтрофилы синтезируют белки, связывающие холестерин с образованием белково-липидных комплексов, накапливающихся в стенке сосуда. У больных с ИБС увеличена продукция нейтрофилами следующих молекул: С-реактивного белка, фактора Виллебранда, липопротеина, предшественника мозгового натрийуретического пептида. Кроме того, нейтрофилы в очаге повреждения эндотелия вызывают перекисное окисление липидов клеточных мембран, разрыв нитей ДНК, повреждение эндотелиальных клеток [71].

Участие нейтрофилов в атерогенезе также может быть связано с их способностью к образованию внеклеточных нейтрофильных ловушек: экстрацеллюлярные сетеподобные структуры и выделяющиеся ферменты приводят к повреждению эндотелия [66, 71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нейтрофилы, являясь полипотентной гетерогенной клеточной группой, принимают активное участие в патогенезе ишемического инсульта, а также способны модулировать ответ на лечение. Возможно, их дальнейшее изучение откроет дополнительные перспективы персонализации терапии и прогнозирования исходов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. Инсульт – современное состояние проблемы. *Неврологический журнал*. 2008; 13 (2): 1–11.
2. Wolf P.A., D'Agostino R.B., O'Neal M.A., Sytkowski P., Kase C.S., Belanger A., Kannel W.B. Secular trends in stroke incidence and mortality the Framingham Study. *Stroke*. 1992; 23 (11): 1551–1555. DOI: 10.1161/01.str.23.11.1551.
3. Katzan I.L., Cebul R.D., Husak S.H., Dawson N.V., Baker D.W. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology*. 2003; 60 (4): 620–625. DOI: 10.1212/01.wnl.0000046586.38284.60.
4. Heuschmann P.U., Kolominsky-Rabas P.L., Misselwitz B., Hermanek P., Leffmann C., Janzen R.W., Rother J., Buecker-Nott H.J., Berger K. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (16): 1761–1768. DOI: 10.1001/archinte.164.16.1761.
5. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009–2019). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013; 113 (5): 4–10.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 107 (8): 1–11.
7. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Шерстнев В.В., Грудень М.А., Мясоєдов Н.Ф., Ефремова Н.М. и др. Роль аутоиммунных процессов в повреждающем действии церебральной ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Приложение к журналу*. 2001; 101 (1): 46–54.
8. Chamorro A., Hallenbeck J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease. *Stroke*. 2006; 37 (1): 291–293. DOI: 10.1161/01.STR.0000200561.69611.f8.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 328.
10. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сепиашвили Р.И. Нейроиммунопатология. Руководство. М., 2003: 282.
11. Пальцев М.А., Кветной М.И. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина, 2008: 497–499.
12. Долгушин И.И., Савочкина А.Ю., Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Савельева А.А., Самусева И.В., Маякова В.Б. Участие внеклеточных ДНК-ловушек в защитных и патологических процессах организма. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9 (18) 2: 164–170.
13. Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Савочкина А.Ю., Кузнецова Е.К. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9 (1): 9–38. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-1-9-38.
14. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A. et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 1. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017; 7 (3): 219–230. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230.
15. Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A. et al. The new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. Part 2. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018; 8 (1): 7–18. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.
16. Нестерова И.В., Швыдченко И.Н., Роменская В.А., Фомичева Е.В., Быковская Е.Ю. Нейтрофильные гранулоци-

- ты – ключевые клетки иммунной системы. *Аллергология и иммунология*. 2008; 9 (4): 432–435.
17. Бережная Н.М. Нейтрофилы и иммунологический гомеостаз. Киев: Наукова думка, 1988: 205.
 18. Neumann J., Riek-Burchardt M., Herz J. et al. Very-late antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke. *Acta Neuropathologica*. 2015; 129 (2): 259–277. DOI: 10.1007/s00401-014-1355-2.
 19. Weston R.M., Jones N.M., Jarrott B., Callaway J.K. Inflammatory cell infiltration after endothelin-1-induced cerebral ischemia: histochemical and myeloperoxidase correlation with temporal changes in brain injury. *J. Cerebral. Blood Flow and Metab.* 2007; 27 (1): 100–114. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600324.
 20. Watcharotayangul J., Mao L., Xu H., Vetri F., Baughman V.L., Paisansathan C. et al. Post-ischemic vascular adhesion protein-1 inhibition provides neuroprotection in a rat temporary middle cerebral artery occlusion model. *J. Neurochem.* 2012; 123 (Suppl. 2): 116–124. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07950.x.
 21. Perez-de-Puig I., Miry-Mur F., Ferrer-Ferrer M., Gelpi E., Pedragosa J., Justicia C. et al. Neutrophil recruitment to the brain in mouse and human ischemic stroke. *Acta Neuropathol.* 2015; 129 (2): 239–257. DOI: 10.1007/s00401-014-1381-0.
 22. Gelderblom M., Leyboldt F., Steinbach K., Behrens D., Choe C.-U., Siler D.A. et al. Temporal and spatial dynamics of cerebral immune cell accumulation in stroke. *Stroke*. 2009; 40 (5): 1849–1857. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.534503.
 23. Martynov M.Y., Gusev E.I. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *J. Exp. Pharmacol.* 2015; 7: 17–28. DOI: 10.2147/JEP.S63544.
 24. Jickling G.C., Liu D., Ander B.P., Stamova B., Zhan X., Sharp F.R. Targeting neutrophils in ischemic stroke: translational insights from experimental studies. *J. Cereb. Blood Flow and Metab.* 2015; 35 (6): 888–901. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.45.
 25. McCabe D.J.H., Harrison P., Mackie I.J., Sidhu P.S., Purdy G., Lawrie A.S. et al. Increased platelet count and leucocyte-platelet complex formation in acute symptomatic compared with asymptomatic severe carotid stenosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005; 76 (9): 1249–1254. DOI: 10.1136/jnnp.2004.051003.
 26. Ritter L.S., Stempel K.M., Coull B.M., McDonagh P.F. Leukocyte-platelet aggregates in rat peripheral blood after ischemic stroke and reperfusion. *Biological Research for Nursing*. 2005; 6 (4): 281–288. DOI: 10.1177/1099800405274579.
 27. Kim J.Y., Park J., Chang J.Y., Kim S.H., Lee J.E. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells. *Exp. Neurobiol.* 2016; 25 (5): 241–251. DOI: 10.5607/en.2016.25.5.241.
 28. Hallevi H., Hazan-Halevy I., Paran E. Modification of neutrophil adhesion to human endothelial cell line in acute ischemic stroke by dipyridamole and candesartan. *European Journal of Neurology*. 2007; 14 (9): 1002–1007. DOI: 10.1111/J.1468-1331.2007.01847.X.
 29. Khan M.M., Motto D.G., Lentz S.R., Chauhan A.K. ADAMTS13 reduces VWF-mediated acute inflammation following focal cerebral ischemia in mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012; 10 (8): 1665–1671. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04822.x.
 30. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nature Reviews Microbiology*. 2007; 5 (8): 577–582. DOI: 10.1038/NRMICRO1710.
 31. Martinod K., Wagner D.D. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014; 123 (18): 2768–2776. DOI: 10.1182/blood-2013-10-463646.
 32. Fuchs T.A., Brill A., Duerschmied D. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107 (36): 1580–1588. DOI: 10.1073/pnas.1005743107.
 33. Semeraro F., Ammollo C.T., Morrissey J.H., Dale G.L., Friese P., Esmon N.L., Esmon C.T. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood*. 2011; 118 (7): 1952–1961. DOI: 10.1182/blood-2011-03-343061.
 34. Sreeramkumar V., Adrover J.M., Ballesteros I. et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science*. 2014; 346 (6214): 1234–1238. DOI: 10.1126/science.1256478.
 35. Maugeri N., Campana L., Gavina M. et al. Activated platelets present high mobility group box 1 to neutrophils, inducing autophagy and promoting the extrusion of neutrophil extracellular traps. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014; 12 (12): 2074–2088. DOI: 10.1111/jth.12710.
 36. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S., Thomas G.M., Martinod K., De Meyer S.F., Bhandari A.A., Wagner D.D. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (1): 136–144. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x.
 37. 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011238.
 38. Von Bruhl M.L., Stark K., Steinhart A., Chandraratne S., Konrad I., Lorenz M., Khandoga A., Tirniceriu A., Coletti R., Kollnberger M., Byrne R.A., Laitinen I., Walch A., Brill A., Pfeiler S., Manukyan D., Braun S., Lange P., Riegger J., Ware J. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo*. *The Journal of Experimental Medicine*. 2012; 209 (4): 819–835. DOI: 10.1084/jem.20112322IO
 39. De Meyer S.F., Suidan G.L., Fuchs T.A., Monestier M., Wagner D.D. Extracellular chromatin is an important mediator of ischemic stroke in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012; 32 (8): 1884–1891. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.250993.
 40. Yaghi S., Boehme A.K., Dibu J. et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (12): 1451–1457. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2371.
 41. Gill D., Sivakumaran P., Wilding P., Love M., Veltkamp R., Kar A. Trends in C-reactive protein levels are associated with neurological change twenty-four hours after thrombolysis for acute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2016; 25 (8): 1966–1999. DOI: 10.1016/J.JSTROKECEREBROVASC-DIS.2016.05.003.

42. Uhl B., Zuchtriegel G., Puhr-Westerheide D. et al. Tissue plasminogen activator promotes postischemic neutrophil recruitment via its proteolytic and nonproteolytic properties. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (7): 1495–1504. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303721.
43. Dong Q., Dong Y., Liu L., Xu A., Zhang Y., Zheng H., Wang Y. The Chinese Stroke Association scientific statement: intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Stroke and Vascular Neurology.* 2017; 2 (3): 147–159. DOI: 10.1136/svn-2017-000074.
44. Guo Z., Yu S., Xiao L. et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke. *J. Neuroinflammation.* 2016; 13 (1): 199. DOI: 10.1186/S12974-016-0680-X.
45. Shi J., Peng H., You S., Liu Y., Xu J., Xu Y., Liu H., Shi R., Cao Y., Liu C.F. Increase in neutrophils after recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis predicts poor functional outcome of ischaemic stroke: a longitudinal study. *Eur. J. Neurol.* 2018; 25 (4): 687–745. DOI: 10.1111/ene.13575.
46. Mangold A., Alias S., Scherz T., Hofbauer T., Jakowitsch J., Panzenböck A. et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ. Res.* 2015; 116 (7): 1182–1192. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304944.
47. Ducroux C., Di Meglio L., Loyau S., Delbosc S., Boisseau W., Deschildre C., Maacha M.B., Blanc R. et al. Thrombus neutrophil extracellular traps content impair tpa-induced thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2018; 49 (3): 754–757. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019896.
48. Laridan E., Denorme F., Desender L., Francois O., Andersson T., Deckmyn H. et al. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Ann. Neurol.* 2017; 82 (2): 223–232. DOI: 10.1002/ana.24993.
49. Longstaff C., Varjú I., Sytonyi P., Szaby L., Krumrey M., Hoell A. et al. Mechanical stability and fibrinolytic resistance of clots containing fibrin, DNA, and histones. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (10): 6946–6956. DOI: 10.1074/jbc.M112.404301.
50. Westendorp W.F., Nederkoorn P.J., Vermeij J.-D., Dijkgraaf M.G., van de Beek D. Post-stroke infection: A systematic review and metaanalysis. *BMC Neurol.* 2011; 11: 110. DOI: 10.1186/1471-2377-11-110.
51. Chavan S.S., Pavlov V.A., Tracey K.J. Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity.* 2017; 46 (6): 927–942. DOI: 10.1016/J.IMMUNI.2017.06.008.
52. Meisel C., Schwab J.M., Prass K. et al. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6 (10): 775–786. DOI: 10.1038/NRN1765.
53. Rumer C., Engel O., Winek K. et al. Blocking stroke-induced immunodeficiency increases CNS antigen-specific autoreactivity but does not worsen functional outcome after experimental stroke. *J. Neurosci.* 2015; 35 (20): 7777–7794. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1532-14.2015.
54. Dirnagl U., Klehmet J., Braun J.S. et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke.* 2007; 38 (2 Suppl.): 770–783. DOI: 10.1161/01.STR.0000251441.89665.BC.
55. Hug A., Dalpke A., Wiczorek N. et al. Infarct volume is a major determinant of post-stroke immune cell function and susceptibility to infection. *Stroke.* 2009; 40 (10): 3226–3232. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.557967.
56. Chamorro A., 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. DOI: 10.1038/NRNEURO.2012.98.
57. Szaby C., Thiernemann C., Wu C.C. et al. Attenuation of the induction of nitric oxide synthase by endogenous glucocorticoids accounts for endotoxin tolerance *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91 (1): 271–275. DOI: 10.1073/PNAS.91.1.271.
58. Zhang J., Shi K., Li Z. et al. Organ- and cell-specific immune responses are associated with the outcomes of intracerebral hemorrhage. *Faseb. J.* 2018; 32 (1): 220–229. DOI: 10.1096/fj.201700324R.
59. Van Gemmeren T., Schuppner R., Grosse G.M., Fering J., Gabriel M.M., Huber R., Worthmann H., Lichtinghagen R., Weissenborn R. Early post-stroke infections are associated with an impaired function of neutrophil granulocytes. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (3): 872. DOI: 10.3390/jcm9030872 IO
60. Krams M., Lees R.R., Hacke W., Grieve A.P., Orgogozo J.-M., Ford G.A. Acute stroke therapy by inhibition of neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK- 279,276 in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2003; 34 (11): 2543–2548. DOI: 10.1161/01.STR.0000092527.33910.89.
61. Smedly L.A., Tonnesen M.G., Sandhaus R.A. et al. Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. *J. Clin. Invest.* 1986; 77 (4): 1233–1243. DOI: 10.1172/JCI112426.
62. Мишланов В.Ю., Туев А.В., Шутов А.А., Байдина Т.В. Метод липидвысвобождающей способности лейкоцитов в диагностике механизмов атерогенеза у больных ишемической болезнью сердца и мозговым ишемическим инсультом. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2006; 5: 9–12.
63. Higazi A.A., Nassar T., Ganz T., Rader D.J., Udassin R., Bdeir K., Hiss E., Sachais B.S., Williams K.J., Leitersdorf E., Cines D.B. The alpha-defensins stimulate proteoglycan-dependent catabolism of low-density lipoprotein by vascular cells: a new class of inflammatory apolipoprotein and a possible contributor to atherogenesis. *Blood.* 2000; 96 (4): 1393–1398.
64. Обухова О.В. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009; 8 (6S1): 259.
65. Qi H., Yang S., Zhang L. Neutrophil extracellular traps and endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front. Immunol.* 2017; 8: 928. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00928.
66. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Neutrophil's weapons in atherosclerosis (review). *Experimental and Molecular Pathology.* 2015; 99 (3): 663–671. DOI: 10.1016/j.Yexmp.2015.11.011.
67. Rahman A., Fazal F. Blocking NF-kappaB: an inflammatory issue. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2011; 8 (6): 497–503. DOI: 10.1513/pats.201101-009MW.
68. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory

- signaling in vascular endothelial cells. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014; 306 (3): H317–325. DOI: 10.1152/ajpheart.00182.2013.
69. Chistiakov D.A., Grechko A.V., Myasoedova V.A. et al. The role of monocytosis and neutrophilia in atherosclerosis. *J. Cell Molec. Med.* 2018; 22 (3): 1366–1382. DOI: 10.1111/jcmm.13462.
70. Hattar K., Heygster D., Eul B. et al. Amplification of LPS and LTA induced cytokine synthesis in NSCLC/neutrophil cocultures. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (15): 22198. DOI: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.22198.
71. Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends in Immunology.* 2009; 30 (11): 513–521. DOI: 10.1016/j.it.2009.07.011.

Сведения об авторах

Долгушин Илья Ильич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики, директор НИИ иммунологии, ЮУГМУ, г. Челябинск. ORCID 0000-0002-0901-8042.

Карпова Мария Ильинична, д-р мед. наук, зав. кафедрой нервных болезней, ЮУГМУ, г. Челябинск. ORCID 0000-0001-5848-7235

Зарипова Зарина Зариповна, невролог, ЧОКБ, г. Челябинск. ORCID 0000-0001-8419-9026.

(✉) **Карпова Мария Ильинична**, e-mail: kmi_2008@mail.ru

Поступила в редакцию 19.00.2020

Подписана в печать 28.12.2020