

РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: МАЛЕНЬКИЙ КЛЮЧ ОТ БОЛЬШОЙ «МУЗЫКАЛЬНОЙ ШКАТУЛКИ»

О.А. Жукова¹, Д.А. Чудакова², В.В. Белопасов³, Е.В. Ширшова¹, В.П. Баклашев^{1, 2, 4}, Г.М. Юсубалиева^{1, 2, 4}

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

² Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Москва, Российская Федерация

³ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

⁴ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Ишемический инсульт — глобальная медицинская проблема и одна из основных причин смертности и инвалидности во всём мире. Основным направлением терапии ишемического инсульта в острейшем периоде, способным предотвратить или минимизировать развитие неврологического дефицита, является восстановление кровотока в ишемизированной ткани мозга с помощью ферментативного тромболиза или эндоваскулярной тромбэкстракции. В случаях, когда терапевтическое окно упущено, важное значение в судьбе ишемизированных нейронов в зоне пенумбры может иметь модуляция иммунного ответа с целью подавления системной воспалительной реакции. Ключевую роль в этом процессе играют Т-регуляторные клетки — иммуносупрессивная популяция CD4+ Т-клеток, имеющая фенотип CD4+, CD25+ CD127^{low}, FoxP3+. Несмотря на отдельные сообщения о том, что Treg (или их определённые субпопуляции) могут усугублять микроциркуляторные нарушения в ишемизированной ткани, большинство исследователей убеждены в позитивной роли Treg при ишемическом инсульте. Резидентные CD69+ Treg, обнаруженные в нормальном мозге млекопитающих, обладают нейропротективной активностью, вырабатывают IL-10 и другие противовоспалительные цитокины, контролируют астроглиоз и подавляют цитотоксические субпопуляции Т-клеток и микроглии. Системное введение Treg при инсульте сопровождается уменьшением объёма инфаркта мозга и предупреждением вторичной гибели нейронов. Возможность активировать и наращивать Treg ex vivo открывает широкие перспективы по иммунокоррекции не только при системных и аутоиммунных заболеваниях: потенциально эта технология может быть применима в качестве нейропротективной терапии при ишемическом инсульте. Связь Treg, воспаления и цереброваскулярной патологии особенно показательна на примере развития ишемического инсульта на фоне COVID-19. Показано, что системное воспаление, обусловленное инфицированием SARS-CoV-2, приводит к значительному угнетению Treg, что сопровождается повышенным риском развития ишемического инсульта и других неврологических осложнений. Обобщённые сведения о возможном терапевтическом потенциале Treg при цереброваскулярной патологии могут представлять практический интерес не только для исследователей, но и для клиницистов.

Ключевые слова: Treg; регуляторные Т-клетки; ишемический инсульт; COVID-19; биомаркеры.

Для цитирования:

Жукова О.А., Чудакова Д.А., Белопасов В.В., Ширшова Е.В., Баклашев В.П., Юсубалиева Г.М. Регуляторные Т-клетки при ишемическом инсульте: маленький ключ от большой «музыкальной шкатулки». *Клиническая практика*. 2023;14(3):36–49.
doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract568210>

Поступила 10.08.2023

Принята 15.09.2023

Опубликована 29.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим прогнозам, число пациентов ишемическим инсультом в перспективе до 2030 года будет ежегодно расти. Это заболевание является не только одной из самых частых причин инвалидизации пациентов, но и второй по значимости причиной смертности в мире после ишемической болезни сердца [1, 2].

В настоящее время основные терапевтические международные и отечественные рекомендации по лечению больных в первые часы ишемического инсульта включают мероприятия, направленные, прежде всего, на быстрое восстановление кровотока и предотвращение некроза ишемизированной ткани мозга: это нейропротекция, тромболизис, механическая тромбэкстракция и антикоагулянт-

Treg CELLS IN ISCHEMIC STROKE: A SMALL KEY TO A GREAT ORCHESTRION

O.A. Zhukova¹, D.A. Chudakova², V.V. Belopasov³, E.V. Shirshova¹, V.P. Baklaushev^{1,2,4},
G.M. Yusubalieva^{1,2,4}

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies, Moscow, Russian Federation

³ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

⁴ Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Ischemic stroke is a global medical problem and one of the leading causes of death or disability worldwide. The main approach of ischemic stroke therapy in the most acute period, which can prevent or minimize the development of a neurological deficit, is the restoration of the blood flow in the ischemic brain tissue using enzymatic thrombolysis or endovascular thromboextraction. When the therapeutic window is missed, the modulation of the acute inflammatory response may play an important role in determining the fate of neurons in the penumbra. The key players in this process are T-regulatory cells (Tregs) — an immunosuppressive population of CD4+ T-cells with the CD4+, CD25+ CD127^{low}, FoxP3+ phenotype. Despite the existing reports that Tregs (or certain Treg subpopulations) can exacerbate microcirculatory disorders in the ischemic tissue, many studies convincingly suggest the positive role of Tregs in ischemic stroke. Resident CD69+ Tregs found in the normal mammalian brain have neuroprotective activity, produce IL-10 and other anti-inflammatory cytokines, control astrogliosis, and downregulate cytotoxic subpopulations of T cells and microglia. Systemic administration of Treg in stroke is accompanied by a decrease in the volume of cerebral infarction and decreased levels of secondary neuronal death. Thus, the methods allowing Treg activation and expansion ex vivo open up several new avenues for the immunocorrection not only in systemic and autoimmune diseases, but, potentially, in the neuroprotective therapy for ischemic stroke. The relationship between Treg, inflammation, and cerebrovascular pathology is of particular interest in the case of ischemic stroke and COVID-19 as a comorbidity. It has been demonstrated that systemic inflammation caused by SARS-CoV-2 infection leads to a significant suppression of Treg, which is accompanied by an increased risk for the development of ischemic stroke and other neurological complications. Overall, the information summarized herein about the possible therapeutic potential of Treg in cerebrovascular pathology may be of practical interest not only for researchers, but also for clinicians.

Keywords: Treg; regulatory T cells; ischemic stroke; COVID-19; biomarkers.

For citation:

Zhukova OA, Chudakova DA, Belopasov VV, Shirshova EV, Baklaushev VP, Yusubalieva GM. Treg Cells in Ischemic Stroke: A Small Key to a Great Orchestration. *Journal of Clinical Practice*. 2023;14(3):36–49. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract568210>

Submitted 10.08.2023

Revised 15.09.2023

Published 29.09.2023

ная терапия [3]. Наибольшие сложности возникают в случаях, если терапевтическое окно для восстановления церебрального кровотока упущено. В этом случае возможности терапии сужаются до защиты клеток головного мозга от оксидативного стресса [3], в частности блокирования ферроптоза [4], и симптоматической терапии. В качестве новых мишеней терапии развившегося инсульта активно исследуется ряд биомолекул (TIM-3, DOR, PD-1, ROCK, ADAMTS-13, S1PR и др.), потенциально играющих роль в его патогенезе [1, 5–7], но их терапевтический потенциал ещё предстоит оценить в рандомизированных клинических испытаниях.

В многочисленных работах последних лет [2, 5–7] обращалось внимание на то, что интенсивная воспалительная реакция в пределах пенумбры и вовлечённый в неё иммунный ответ играют важную роль в судьбе ишемизированной периферической ткани, организации очага и нейрональной пластичности при восстановлении утраченной функции. Вклад Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) — специализированных иммунных клеток, обеспечивающих инициацию противовоспалительных сигнальных каскадов и супрессию иммунного ответа, — признан ключевым в регуляции этих процессов [2, 5, 8–10].

В исследованиях на животных с экспериментальной ишемией головного мозга накоплено большое количество данных о потенциальной трансляционной значимости Treg при инсульте. Несмотря на то, что в ряде работ отмечалась взаимосвязь Treg с дисфункцией церебральных микрососудов и развитием микротромбозов [11–13], подавляющее большинство исследователей отмечает положительное влияние Treg при ишемическом инсульте. Установлено, что системное введение нарощенных *ex vivo* Treg приводит к уменьшению размера экспериментального инфаркта мозга [9]. Отмечается, что Treg уменьшают зону воспалительного поражения тканей при ишемическом инсульте, блокируют нейровоспаление, регулируют регенерацию нервной ткани и ангиогенез, улучшают восстановление белого вещества, угнетают астроглиоз и цитотоксическую активность микроглии, что в итоге благоприятно отражается на восстановлении неврологического дефицита [10, 13–16].

Пилотные клинические исследования терапевтического потенциала Treg в неврологии реализованы пока только для рассеянного склероза и показали весьма обнадеживающие результаты [8]. Результаты доклинических исследований безопасности и эффективности Treg в терапии экспериментального инсульта также выглядят вполне оптимистично [9]. Следующим шагом должна стать оценка клинической релевантности и возможности внедрения в клиническую практику Treg-терапии ишемического инсульта. Отсутствие эффективных методов нейропротекции при свершившемся инсульте делает эту проблему крайне актуальной.

Приводим аналитический обзор более ста ключевых отечественных и зарубежных публикаций, посвящённых исследованию различных аспектов диагностического, прогностического и терапевтического применения Treg при инсульте, вышедших в печать преимущественно в период с 2018 по 2023 год.

ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: РОЛЬ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Известно, что поражение нервной ткани при ишемическом инсульте, сопровождаемое повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, вызывает интенсивную воспалительную реакцию и, обычно, соответствующий ей иммунный ответ (врождённый, адаптивный с локальной аутоиммунной направленностью) [17]. Дисбаланс (слишком выраженная иммунная реакция или, наоборот, её чрез-

мерная супрессия) может приводить к пагубным для пациента последствиям. Особенности и направленность иммунного ответа во многом определяют течение и исход ишемического инсульта [9, 18–20].

Головной мозг принято считать иммунопривилегированным органом, при этом в норме в нём присутствуют резидентные иммунные клетки (микроглия), пограничные макрофаги, а также Т-клетки, находящиеся в структурах мозговых оболочек [21]. При инсульте происходит повреждение гематоэнцефалического барьера, что делает возможным миграцию иммунных клеток в зону ишемического повреждения [17], параллельно этому митохондриальная деградация, окислительный стресс, лактоацидоз, метаболические изменения, эксайтотоксичность, развивающееся нейровоспаление в повреждённой области мозга вызывают разные формы клеточной гибели — апоптотические или неапоптотические (некроптоз, ферроптоз, купроптоз, партанатоз и пироптоз) [22–25]. Выделение гибнущими клетками так называемых аларминов (биоактивных молекул, служащих «сигналами опасности», к которым относятся белки теплового шока, S100B, HMGB1, b-амилоид, гиалуронан и др.) запускает механизмы врождённого иммунитета, стимулируя провоспалительную поляризацию микроглии и миграцию периферических иммунных клеток в зону ишемии — пенумбры [7, 26]. На разных этапах этого каскада вовлекаются субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, нейтрофилы, моноциты, астроциты и микроглия [27]. При этом Treg обеспечивают контроль иммунного ответа и аутоиммунных реакций путём подавления пролиферации и/или эффекторной активности Т- и В-клеток, натуральных киллеров (NK-клеток), антигенпрезентирующих клеток [14] (здесь мы не будем останавливаться на схожей иммуносупрессивной роли регуляторных В-клеток (Breg) [28]). Данный сценарий локального воспаления является универсальным и в той или иной степени наблюдается при рассеянном склерозе, геморрагическом инсульте, черепно-мозговой травме, демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы [8, 10, 26].

В экспериментах на грызунах достоверно установлено, что Treg уже в первые часы после развития инсульта уменьшают степень повреждения гематоэнцефалического барьера, в том числе связанного с введением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (Tissue Plasminogen Activator, tPA) — препарата, одобренного Управлением по контролю качества пищевых продук-

тов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для тромболитической терапии в течение первых часов после инсульта [15]. Снижая уровень экспрессии CCL2 клетками эндотелия сосудов, Treg одновременно положительно влияют на проницаемость гематоэнцефалического барьера, выживаемость олигодендроцитов и их предшественников [16], тормозят или подавляют реактивный астроглиоз [29], одновременно задействуя стволовые клетки в субвентрикулярных нишах, селезенке, кишечнике по оси мозг–кишечник [30], что определяет особенности клеточного ответа при развитии нейровоспаления в головном мозге в постинсультном периоде. Известна роль Treg в уменьшении степени демиелинизации [31], в том числе при рассеянном склерозе [8], а также в снижении воспаления при разных видах поражения тканей нервной системы [10].

Treg выполняют и другие функции, не связанные с их иммуносупрессивной ролью: например, участвуют в регуляции метаболизма и клеточной чувствительности к инсулину, влияют на стволовые клетки разной локализации (например, в костном мозге или кишечнике), а значит, потенциально могут влиять на стволовые клетки в их субвентрикулярной и субгранулярной нишах [30], что тоже может оказывать влияние на особенности клеточного ответа на ишемический инсульт.

В связи с этим весьма привлекательным представляется терапевтический подход, направленный на модуляцию иммунного ответа с помощью Treg [5], при этом возможны две терапевтические стратегии:

- 1) фармакологическое воздействие на Treg и иммунные механизмы с помощью низкомолекулярных препаратов, микроРНК, моноклональных антител, цитокинов и пр.;
- 2) трансплантация пациенту аутологических Treg определённого фенотипа после их наращивания *ex vivo* [8].

Приведённые выше экспериментальные данные позволяют предположить, что Treg могут быть потенциальным терапевтическим решением проблемы иммунопротекции и восстановления нервной ткани в первые сутки после развития инсульта; перспектива реализации Treg-таргетной терапии постинсультной ишемии всё чаще становится предметом обсуждения в публикациях последних лет [32–34].

На мышцах с экспериментальным инсультом показано, что при инфузии экзогенных Treg их количество увеличивается в период с первого дня до второй недели и сохраняется в течение месяца, объективно

наблюдается уменьшение объёма инсульта и долгосрочное функциональное восстановление [16]. В связи с этим очевидна важность определения молекулярных и клеточных механизмов регуляции Treg-клетками иммунного ответа в ходе развития ишемического инсульта [35]. Успешное клиническое применение трансплантации аутологических Treg в качестве терапевтического инструмента при рассеянном склерозе [8], а также данные о снижении уровня и дисфункции Treg при инсульте [36] позволяют надеяться, что они найдут клиническое применение и при ишемическом инсульте [34].

Фенотипическая и функциональная характеристика Treg

T-лимфоциты человека подразделяются на CD4+ T-хелперы (Th), CD8+ цитотоксические T-клетки (CTL), $\gamma\delta$ T-клетки и регуляторные T-клетки (Treg), среди которых можно выделить несколько субпопуляций (табл. 1) [37–43]. Treg являются функционально обособленной субпопуляцией CD4+ T-клеток, облигатным маркером которой принято считать фактор транскрипции FoxP3 (Forkhead box protein 3) [44]. Уровень экспрессии FoxP3 в Treg тесно связан с их иммуносупрессивной активностью, и её снижение ассоциировано с уменьшением содержания FoxP3 [45]. Мутации в гене, кодирующем FoxP3, приводят к развитию аутоиммунных синдромов, связанных с отсутствием функциональных Treg [46]. Эктопической экспрессии FoxP3 достаточно для того, чтобы получить Treg из «конвенционных» (нерегуляторных) T-клеток (Tconv), т.е. именно этот транскрипционный фактор является определяющим в дифференцировке T-клеток по иммуносупрессорному пути [47].

В норме FoxP3 *in vivo* индуцируется сигнальными путями от T-клеточного рецептора в тимусе [48]. FoxP3 в организме человека представлен тремя изоформами [49]: они функционально различны [50], и экспрессия различных изоформ играет роль в развитии некоторых заболеваний. Например, при аллергическом рините при экспрессии изоформы FOXP3 Δ 2 наблюдается снижение количества и, предположительно, функциональной активности Treg [51]. Таким образом, необходимо учитывать существование этих изоформ при фенотипической характеристике Treg.

У человека ген *FOXP3*, кодирующий белок FoxP3, расположен на X-хромосоме в центромерной области (регион Xq11.3–q13.3). Возможно, это вносит свой вклад в то, что у женщин в период

Таблица 1 / Table 1

**Основные субпопуляции Т-регуляторных клеток /
Basic subpopulation of Treg cells**

Субпопуляция	Описание/функция	Основные маркеры	Источник
nTreg	Наивные «натуральные» Treg, образующиеся в тимусе	CD4, FoxP3, Helios, CD25 ^{high} , CD39, CD73, CD127 ^{low} , CD152, CD357, LAG3	[10, 37]
Индукцированные iTreg, также известные как периферические pTreg. Подразделяются на Th3, Tr1, iT35	Периферические индуцированные эффекторные Treg, образующиеся из CD4 ⁺ Т-хелперных клеток (Th)	CD4, FoxP3, Helios-	[37, 38]
Активированные Treg	Активированные Treg по сравнению с Tconv	CD25, CD127, FOXP3, IKZF2, ITGA4, IKFZ, IKZF2, ITGA4, TRIM-	[39]
Цитотоксические Treg	Treg, обеспечивающие прямую цитотоксичность	CD8, субпопуляции FoxP3 ⁺ и FoxP3 ⁻	[40]
Субпопуляция с низким уровнем CD25	Субпопуляция Treg, обнаруженная при системных аутоиммунных заболеваниях	CD4, CD25 ^{-/low} , FoxP3	[41]
Резидентные Treg мозга	Резидентные Treg нервной ткани	FoxP3, CD69, PD1, KLRG1, 5-HT7, CD103, Neuropeptide Y, Osteopontin	[42]
mTreg	Treg памяти, тканерезидентные	CD4, CD25, FoxP3, CD45RA ⁻ , CD45RO ⁺	[43]

менопаузы риск инсульта выше, а выживаемость после инсульта ниже, чем у мужчин того же возраста [52]. Существует разница в иммунном ответе мужчин и женщин, причём отчасти она обусловлена кариотипом, а отчасти — влиянием половых гормонов, и многие из этих гормонов оказывают влияние на Treg. Так, на разных фазах менструального цикла у здоровых женщин меняется количество CD4⁺CD25⁺ FoxP3⁺Treg (хотя влияние этих изменений на ишемический инсульт ещё предстоит изучить) [53]. Прогестерон стимулирует образование iTreg [54], а тестостерон способствует экспансии Treg и влияет на модификацию хроматина в области гена, кодирующего FoxP3 [55]. У мышей ген, кодирующий FoxP3, также расположен на X-хромосоме. В эксперименте на трансгенных мышках, которым ген SRY, необходимый для развития организма по мужскому типу, переносили на аутосому, показано, что разница в протекании инсульта, независимо от уровня половых гормонов, определяется прежде всего кариотипом (кариотип XX в сравнении с XY всегда был ассоциирован с большим объёмом инфаркта после экспериментальной окклюзии средней мозговой артерии) [56].

Существуют два основных пути формирования пула клеток Treg. При первом из них в тимусе образуются наивные «натуральные» Treg (nTreg), которые далее активируются в периферических тканях. Фенотип таких клеток включает CD4⁺, Helios⁺, TCR(CD3), CD25^{high}, CD39, CD73, CD127^{low}, CD152

(CTLA-4), CD357(GITR), LAG3 [10, 57]. При втором пути наивные CD4⁺ Т-хелперные клетки (Th) покидают тимус и дифференцируются либо в клетки Th1 (под влиянием цитокинов IL-12, IFN-γ, IL-27), Th2 (под воздействием IL-4), Th17 (под влиянием IL-1β, IL-23, IL-6, TGF-β), либо в так называемые периферические индуцированные Treg (iTreg) (в присутствии IL-2 и TGF-β). Основными маркерами iTreg являются CD4 и FoxP3, эти клетки преимущественно секретируют TGF-β, либо IL-10, либо IL-35, и их можно подразделить на Th3, Tr1 и iT35 клетки соответственно [10, 48]. Предполагается, что репертуар Т-клеточных рецепторов (TCR) у nTreg и Treg, чьими предшественниками были Т-хелперы, различен [58]. Кроме того, они отличаются по профилям метилирования определённых CpG ДНК в области энхансера гена, кодирующего FoxP3. У клеток, образовавшихся из Т-хелперов, этот участок метилирован [59].

Существуют функционально схожие с CD4⁺ Treg клетки CD8⁺ [40]. Существуют также CD4⁺, CD25^{-/low}, FoxP3⁺ субпопуляции, причём количество клеток с таким фенотипом возрастает у пациентов с некоторыми заболеваниями воспалительного генеза, в том числе при системной красной волчанке [41]. Наконец, CD4⁺, CD25⁺, CD127^{low}, FoxP3⁺ клетки можно подразделить на наивные nTreg и клетки памяти mTreg (см. табл. 1). Эти субпопуляции, об чём будет сказано ниже, функционально отличаются.

Важно ещё отметить, что FoxP3 обнаруживается и в некоторых нерегуляторных Т-клетках, однако это

не приводит к иммуносупрессивному фенотипу клеток [60]. Чтобы отличать эти популяции клеток была сформирована более подробная панель маркеров. Так, к маркерам Treg теперь относят IKFZ⁺ IKZF2⁺, ITGA4⁺, а отсутствие на Treg маркера TRIM, чья экспрессия довольно высока в Tconv клетках, позволяет различать эти субпопуляции клеток [10, 39].

Treg значительно отличаются от других Т-клеток в плане метаболизма. Так, если у эффекторных Т-клеток основными регуляторами метаболизма являются mTor, HIF-1a, Мус, ROHA, ICOS, BCL6, то у Treg эту роль выполняют mTor, Мус и FoxP3 [61]. Недавние исследования показали, что FoxP3 контролирует клеточный метаболизм, облегчая адаптацию клеток к низкому уровню глюкозы и высокому уровню лактата, что, вероятно, позволяет Treg эффективно функционировать в ишемизированных тканях [62].

Иммунорегуляторные функции Treg осуществляются в основном за счёт секреции противовоспалительных цитокинов (IL-10, TGF- β), а также экспрессии иммуносупрессивных молекул (например, CD152, CD39, PD-1). Снижение интенсивности иммунного ответа возможно также при связывании внеклеточного IL-2 и возрастании уровня экспрессии CD25 (рецептора IL-2). Кроме этого, они модулируют активность антигенпрезентирующих клеток посредством экспрессированных на клеточной мембране регуляторных молекул, таких как гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA4, CTLA-4, CD152), интерлейкина IL-10, трансформирующего ростового фактора TGF- β 1 и др. [63]. Роль CD152 выражается в даунрегуляции (downregulation) костимулирующих молекул CD80 и CD86 на дендритных клетках [64], необходимых для стимуляции предотвращения их пролиферации и апоптоза активированных Т-клеток. Наконец, Treg, благодаря секреции перфорина и гранзимов, могут напрямую ликвидировать Т- и В-клетки, участвующие в развитии воспаления [61].

Современные методы секвенирования ДНК одиночных клеток (Single-cell DNA sequencing) выявили высокую фенотипическую гетерогенность клеточных популяций, участвующих в развитии ишемического инсульта [65]. Согласно данным транскриптомного анализа, высокая фенотипическая гетерогенность наблюдается и у Treg, причём в разных тканях проявляется их способность «адаптации к ткани-мишени» [66]. В зависимости от тканевого микроокружения Treg могут экспрессировать дополнительные фенотипические маркеры, различные интегрины, например интегрин ITGA4

и др. [39, 57]. Методом секвенирования РНК одиночных клеток уточнены фенотипические маркеры разных субпопуляций Treg, в том числе тканеспецифичные, как у мышей, так и у человека [66, 67].

Число Treg в тканях нормального мозга здорового человека невелико [29], их классифицируют как резидентные клетки [42]. Они отличаются от периферических Treg экспрессией генов *Blimp1*, *Ccr6*, *Ccr8*, *AREG*, *ST2*, *IL10*, *CD69*, *PD1*, *KLRG1*, *5-HT7*, *CD103*, *Neuropeptide Y* и *Osteopontin* [42]. CD69⁺ резидентные Treg, обнаруженные в нормальном мозге у мышей и человека, судя по всему, выполняют специализированные защитные функции и быстро активируются в условиях нейровоспаления. Эти клетки способны контролировать уровень астроглиоза посредством продукции амфирегулина (amphiregulin), поляризовать микроглию в «нейропротективное состояние» и угнетать тканевое воспаление путём продукции IL-10 [42].

Таким образом, представления о том, что Treg — гомогенная популяция клеток, можно считать устаревшими: очевидно, что существуют несколько субпопуляций регуляторных Т-клеток, отличающихся не только фенотипически, но и функционально. Гетерогенность Treg подчёркивает важность детальной фенотипической и функциональной характеристики и заставляет критически относиться к ранним работам, в которых Treg рассматривали как единую популяцию. Локальный и системный ответ при активации разных субпопуляций Treg может быть диаметрально противоположным, что необходимо учитывать при рекрутинге иммунных клеток в паренхиму мозга пациента при ишемическом повреждении в постинсультном периоде в будущем клиническом применении.

Уровень Treg как прогностический маркер при инсульте

Согласно данным клинико-лабораторных исследований, в первые сутки после ишемического инсульта наблюдается снижение уровня Treg в периферической крови, обусловленное их активной миграцией из церебрального микроциркуляторного русла в зону ишемии и воспаления в мозге [36, 68]. Данный процесс является динамическим и обратимым, поэтому снижение уровня периферических Treg при ишемическом инсульте удаётся зарегистрировать не всегда [69]. С практической точки зрения представляет интерес вопрос, может ли динамика периферического уровня Treg (в целом или в виде соотношения отдельных субпопуляций)

дать дополнительные прогностические данные при ишемическом инсульте.

Уровень определённых субпопуляций Treg может иметь особое значение в восстановлении после ишемического инсульта. Показано, что некоторые субпопуляции Treg могут продуцировать нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) — секреторный белок, поддерживающий жизнеспособность нейронов. В одном из исследований было выявлено увеличение в периферической крови количества клеток Treg, продуцирующих BDNF (BDNF+Treg), у пациентов после ишемического инсульта. Примечательно, что у пациентов с более благоприятным неврологическим исходом количество BDNF+Treg в периферической крови через 6 месяцев было выше, чем у остальных пациентов [70].

Колебания уровня Treg в периферической крови могут зависеть как от степени выраженности нейровоспаления, так и от объёма инфаркта. У пациентов с объёмом инфаркта менее 28,6 мл уровень Treg в периферической крови в первый день после инфаркта снижался незначительно, в то время как при объёме инфаркта выше 28,6 мл наблюдалось значимое снижение уровня Treg в первый день с последующим возрастанием на 3, 7 и 14-й дни [71].

В недавнем исследовании было показано, что у пациентов с острым ишемическим инсультом повышалась частота Treg и частота mTreg (CD45RA+ Treg составляют около 90% циркулирующих Treg) [72], но снижались частота nTreg и соотношение nTreg/mTreg. Соотношение nTreg/mTreg в день поступления пациента в стационар может быть независимым предиктором неблагоприятного 90-дневного исхода при остром ишемическом инсульте [73]. Пациенты, у которых при поступлении в стационар был высокий процент CD4+ Treg среди лимфоцитов, напротив, имели более низкий риск неблагоприятных исходов при выписке [74]. Количество циркулирующих Treg через 48 и 72 часа после инфаркта негативно коррелирует с его объёмом, т.е. при более высоком уровне Treg объём инфаркта уменьшается [69, 75].

Резюмируя приведённые выше исследования, можно заключить, что уровень периферических Treg, вероятно, может быть биомаркером прогнозирования исходов инсульта.

ПОДХОДЫ К МОДУЛЯЦИИ УРОВНЯ Treg ДЛЯ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Иммунomodулирующие и репаративные свойства Treg обеспечили их клиническое применение в каче-

стве эффективного средства иммуносупрессивной терапии при реакции «трансплантат против хозяина» при некоторых аутоиммунных заболеваниях, в том числе при рассеянном склерозе [8]. Выделение, наращивание *ex vivo* и последующая трансплантация CD4+CD25+CD127^{low}Foxp3+ Treg позволили получить длительную ремиссию аутоиммунного процесса у таких пациентов. Накопленные экспериментальные данные подтверждают, что Treg обладают нейропротекторным действием при острой стадии ишемического инсульта и способствуют восстановлению мозга на хронической стадии (подробнее см. ниже). Нейропротекторное действие Treg опосредовано различными механизмами, включающими прямые межклеточные взаимодействия и секрецию растворимых факторов [76].

Трансплантация выращенных *ex vivo* Treg требует лицензирования производственной площадки и регистрации самих клеток в качестве высокотехнологического лекарственного препарата либо получения разрешения на применение Treg в виде госпитального исключения. Гораздо более простыми, с точки зрения регуляторного законодательства, являются технологии опосредованного модулирования количества и функциональной активности Treg.

Давно известны такие модуляторы Treg, как ретиноевая кислота, стимулирующая Treg через TGF-β/Smad3 сигнальный путь [77], продуцируемая *in vivo* дендритными клетками [78], и хорионический гонадотропин, запатентованный в 2023 году российскими исследователями для аутологичной индукции Treg *ex vivo* [79]. Помимо этого, в качестве фармакологических агентов, запускающих экспансию Treg, предлагалось использовать известный иммуносупрессор рапамицин (ингибитор каскада сигнальных путей mTOR киназы), способный *ex vivo* в синергии с ретиноевой кислотой стимулировать экспансию Treg человека [80]. Продемонстрировано, что воздействие рапамицином приводит к селективной экспансии Treg [81]. Недавно было показано, что передача сигнала по пути mTOR также необходима для активации и поддержания иммуносупрессивной активности Treg [82], что, вероятно, требует пересмотра представлений о механизме действия рапамицина, активирующего экспансию Treg.

К повышению количества Treg в экспериментах на мышах приводят также малые дозы 5-аза-2'-деоксицитидина — ингибитора ДНК-метилтрансферазы DNMT, приводящего к деметилированию ДНК [83]. Такой эффект не удивителен, учитывая влияние метилирования ДНК на экспрессию FoxP3,

и возрастание уровня FoxP3 в клетках после обработки 5-аза-2'-деоксицитидином [84]. Такая обработка в сочетании с воздействием TGF- β делала клетки iTreg более близкими по фенотипу к nTreg.

В экспериментах на мышах введение комплекса IL-2 и антитела, распознающего IL-2, приводило к увеличению Treg в периферической крови, селезёнке, лимфоузлах и стимулированию экспрессии CD39 и CD73 на этих клетках. В конечном итоге, такая иммунотерапия защищала от ишемического повреждения вещество головного мозга при транзиторной окклюзии средней мозговой артерии [85].

Показано, что аутоантигены нервной ткани *in vitro* и *in vivo* запускают конверсию Tconv в Treg [86]. Аналогично, экзосомы, содержащие TGF- β , Smad2 и Smad4, секретлируемые эмбриональными стволовыми клетками (ESC-sEVs), приводят к заметному увеличению количества Treg после инсульта, что вполне объяснимо, учитывая роль активации сигнального пути TGF- β /Smad в индукции экспансии Treg. Таким образом, ESC-sEVs могут быть кандидатами на иммунную модуляцию [87]. У мышей введение рекомбинантного IL-33 после ишемического инсульта приводило к увеличению в мозге Treg, экспрессирующих IL-10, при этом наблюдалось уменьшение размера инфаркта, количества активированной микроглии и инфильтрирующих мозг цитотоксических Т-клеток более чем с трёхкратным увеличением числа Treg в мозге через 3 дня после инсульта по сравнению с контрольной группой [88].

На экспериментальной модели церебральной окклюзии было показано, что после инсульта микроглия индуцирует экспрессию сиртуина 2 (Sirtuin2), который, в свою очередь, приводит к подавлению противовоспалительной активности Treg клеток. Это вызывало значительное увеличение транскрипционного фактора HIF-1 α в клетках Treg, а ингибирование HIF-1 α , напротив, блокировало возрастание уровня сиртуина 2 [89]. Таким образом, фармакологическое ингибирование HIF-1 α при ишемическом инсульте может препятствовать подавлению активности Treg микроглией. Судя по литературным данным, ингибирование HIF-1 α рассматривается как один из возможных подходов к терапии инсульта независимо от его роли в регуляции Treg [90].

Число публикуемых работ по данной проблеме свидетельствует о её актуальности. Применение дистанционного ишемического кондиционирования (remote ischemic conditioning, RIC, или remote ischemic postconditioning, RIPC, — метод, при котором короткие обратимые эпизоды ишемии с ре-

перфузией, вызванные в определённых тканях или органах, защищают другие, отдалённые, ткани и органы от ишемического/реперфузионного повреждения) на мышах приводило к возрастанию уровня Treg и уменьшению поражённой области при инсульте. Таким образом, была доказана каузативная роль Treg в этом процессе. Подобный же эффект вызывал никотинамидадениндинуклеотид гидрат [91]. В другой работе описана роль рецептора для конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation end products, RAGE) в регуляции метаболизма периферических CD4⁺ Т-клеток, а также продемонстрировано, что нейтрализация действия RAGE путём добавления к клеткам «растворимого» (циркулирующего) RAGE (sRAGE) стимулирует поляризацию CD4⁺ Т-клеток в сторону Treg-фенотипа и приводит к уменьшению размера инсульта [92]. Активно исследуется терапевтический потенциал микроРНК, экспрессирующихся в Tregs или активирующих их экспансию [93–95].

Примечательно, что ряд плейотропных биологически активных веществ, уже применяемых для лечения ишемического инсульта, также влияют и на Treg [96]. Например, к модуляторам Treg относятся мелатонин, эстроген, статины, витамин D и др. [96]. Мелатонин привлекателен тем, что он давно известен в качестве нейропротектора, в том числе при лечении цереброваскулярной патологии [97]. Показано, что мелатонин влияет на Т-клетки, их активацию и дифференцировку, причём его эффект контекстно-зависим, а именно: при патологических процессах, для которых свойственно воспаление, мелатонин подавляет иммунный ответ, а при состояниях, сопровождающихся иммуносупрессией, — стимулирует [98] (например, мелатонин увеличивает число Treg в периферической крови у пациентов с системной красной волчанкой [99]). Ещё одним лекарственным кандидатом для воздействия на Treg при ишемическом инсульте является мультитаргетный препарат метформин [100]. Показано, что применение метформина как в комбинации с иммуносупрессантом такролимусом, так и в виде монотерапии приводит к увеличению количества Treg [101].

Уже более 10 лет ведутся исследования, оценивающие возможность применения ингибиторов сфингозин-1-фосфатных рецепторов (S1P-рецепторов) для терапии инсульта [102], при этом один из таких ингибиторов — финголимод — приводил на мышиной модели ишемического инсульта к увеличению доли FoxP3⁺Treg в селезёнке и периферической крови, а также в мозге после ишемии [103]. На очень неболь-

шой когорте исследуемых (5 здоровых волонтеров и 12 пациентов через 72 часа после острого ишемического инсульта) лечение ингибитором поли(АДФ-рибозо)-полимеразы 1 (Poly[ADP-ribose]polymerase 1, PARP-1) JPI-289 приводило к увеличению Treg, снижало уровень провоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α и IL-17) и повышало уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10 и TGF- β 1), при том что изначально доля Treg в периферической крови была значительно выше у здоровых [104]. Влияние ингибирования PARP-1 на функции Treg можно объяснить исходя из того, что PARP-1 осуществляет поли(АДФ-рибозил)ирование FoxP3 [105].

Всё большее внимание в последние годы привлекает роль метаболитов комменсальной (не причиняющей вреда) или патогенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта в модуляции иммунного ответа, в том числе в случае ишемического инсульта. Так, опубликованы данные, что стимулировать образование периферических Treg могут метаболиты комменсальной микрофлоры, такие, например, как бутират, относящийся к ингибиторам гистондеацетилаз (histone deacetylase inhibitor, HDACi) и оказывающий воздействие на Treg за счёт повышения уровня ацетилирования гистонов в локусе, где расположен ген, кодирующий FoxP3 [106]. Это особенно интересно, учитывая общую иммуномодуляторную и нейропротекторную роль ингибиторов гистондеацетилаз. Примечательно, что HDACi стимулируют иммуносупрессивную функцию Treg человека за счёт увеличения экспрессии CTLA-4 [107].

Рекрутирование Treg в мозг при ишемическом инсульте

Рекрутинг иммунных клеток в паренхиму мозга при ишемическом повреждении начинается с повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера, которое при ишемическом инсульте происходит довольно рано: у грызунов — в течение 10 минут после реперфузии, у людей — в течение 2–6 (в среднем 3,8) часов от начала инсульта [108]. Начиная примерно с 24 часов наблюдается постоянное патологическое повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, которое продолжается в течение нескольких недель [109]. Одновременно высвобождаемые в очаге воспаления медиаторы стимулируют продукцию хемокинов, главным образом CXCL8 у людей и CXCL1, CXCL2 у грызунов, делая возможным проникновение через гематоэнцефалический барьер периферических моноцитов, нейтрофилов, NK-клеток и лим-

фоцитов в мозг, запуская воспалительный каскад [110]. Инфильтрация Treg происходит позже в сравнении с другими T-клетками [111]. В то время как пребывание иммунофенотипически наивных Tregs в паренхиме головного мозга непродолжительно, активированные Tregs могут активно мигрировать в ишемизированную гемисферу мозга и находиться там намного дольше, в частности, у мышей — до 30 дней [112]. Важно отметить, что в патогенез ишемического инсульта вовлечены не только локальные, но и системные иммунологические механизмы, в которых определённая роль, вероятно, отведена и периферическим Treg [113].

COVID-19, Treg и инсульт

Взаимосвязь системного воспаления, Treg и ишемического инсульта стала особенно заметна на фоне недавно завершившейся пандемии COVID-19. Иммунопатологические механизмы, запускаемые инфекцией SARS-CoV-2, особенно в случае так называемого «длинного ковида» (long COVID-19), безусловно альтерируют систему Treg, что, в свою очередь, значительно повышает риск развития ишемического инсульта и других осложнений [114, 115]. Ранее нами были подробно освещены вопросы неврологических последствий COVID-19, среди которых значительное место занимают нарушения мозгового кровообращения [116], а также патогенетические механизмы, обуславливающие повышенный риск развития инсульта во время и после COVID-19 [26]. В данном разделе мы хотим ещё раз кратко обобщить основные иммунопатологические звенья, связывающие COVID-19 и повышенный риск инсульта в аспекте роли Treg.

Можно выделить четыре ключевых патогенетических механизма, обуславливающих поражение нервной системы при COVID-19. Во-первых, SARS-CoV-2 обладает нейротропностью и может напрямую инфицировать нейроэпителиальные клетки обонятельного анализатора, вызывая поражение I пары черепно-мозговых нервов, через которые вирус может проникать и распространяться в головном мозге. Во-вторых, вызываемое SARS-CoV-2 системное воспаление приводит к гиперкоагуляции и повышенному риску тромбозов, в том числе в сосудах головного мозга. В-третьих, гипоксемия, обусловленная субтотальным поражением лёгких, неизбежно воздействует на ЦНС, вызывая целый спектр осложнений, крайним проявлением которого является энцефалопатия критических состояний. И, наконец, инфекция SARS-CoV-2 вызывает

иммуноопосредованное поражение нервной ткани вследствие продукции провоспалительных цитокинов резидентными макрофагами и Th17+ клетками и смещения иммунного баланса в сторону системного воспаления в ответ на инфицирование клеток ЦНС [114–116]. Именно в последнем механизме, имеющем немаловажное значение в повышении риска инсульта, ключевую роль играют Treg.

Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2021 году, риск заболевания инсультом среди переболевших COVID-19 повышается минимум в 3 раза по сравнению с когортой не болевших [117], при этом у всех пациентов после COVID-19 наблюдаются снижение уровня Treg и нарушение их функций [118]. Драматическое снижение уровня Treg, очевидно, является одним из ключевых механизмов иммунопатологических проявлений COVID-19 [119, 120]. Снижение Treg, в свою очередь, приводит к дисбалансу Treg/Th17 и способствует развитию системного воспаления, ухудшающего как прогноз собственно COVID-19, так и исход всех коморбидных заболеваний и осложнений коронавирусной инфекции [120, 121]. Наиболее выраженное и продолжительное снижение уровня Treg наблюдают при так называемом длительном COVID-19 (long COVID-19) [121, 122].

Транскриптомный анализ более 100 000 распознающих вирусные антигены CD4+T-клеток от 40 пациентов с COVID-19 показал, что у госпитализированных пациентов, в отличие от амбулаторных с лёгкими формами заболевания, наблюдается выраженное увеличение цитотоксических Т-хелперов (CD4-CTL) относительно SARS-CoV-2-реактивных Treg [123]. Эти данные также свидетельствуют о смещении иммунного баланса в сторону системного воспаления, коррелирующем с тяжестью коронавирусной инфекции. Транскриптомный анализ показал также, что функциональные нарушения Treg, проявляющиеся в виде уменьшения экспрессии FoxP3 и иммуносупрессивных цитокинов IL-10 и TGF- β , также позитивно коррелируют с тяжестью COVID-19 [121]. Наоборот, у реконвалесцентов после COVID-19 спустя 4 месяца и более происходит восстановление пула долгоживущих Treg с высоким уровнем экспрессии HLA-DRA, и появляется уникальный кластер Treg, оверэкспрессирующих TGF- β [124].

Представляют интерес данные, полученные при исследовании взаимосвязи COVID-19, вакцинации и риска развития инсульта. В ретроспективном исследовании на когорте из 466 пациентов у лиц,

перенёвших вакцинацию против SARS-CoV-2, вероятность благоприятного течения ишемического инсульта оказалась повышена по сравнению с контрольной группой. Авторы предполагают, что вакцинация, воздействуя на возбудителя, может инициировать саногенетический механизм, повышая уровень Treg в церебральных сосудах, обеспечивающих микроциркуляцию в зоне ишемии/инфаркта мозга [125].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль Treg в модуляции ишемического инсульта можно считать общепризнанной. Создание полноценной панели маркеров для всех субпопуляций Treg сделает возможной более точную оценку функционирования отдельных субпопуляций Treg на разных этапах ишемического инсульта — от начальной острой фазы до его отдалённых последствий. Полученные на сегодня данные позволяют заключить, что Treg играют защитную роль при ишемическом инсульте, воздействуя на размеры пенумбры, ограничивая размеры инфаркта мозга, что благоприятно влияет на восстановление неврологического дефицита. Терапевтические подходы, направленные на увеличение количества Treg и/или их активности, возможно, будут оптимальным решением для защиты ишемизированной нервной ткани от иммунных воспалительных реакций, профилактики астроглиоза, системной нейропротекции и, как результат, более эффективного восстановления неврологических нарушений после инсульта.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России (НИР «TILs-Глиобластома»).

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

Вклад авторов. О.А. Жукова, Д.А. Чудакова, В.В. Белопасов — анализ литературы, написание чернового варианта рукописи; Е.В. Ширшова, В.П. Баклашев — редактирование текста рукописи; Г.М. Юсубалиева — идея обзора, анализ литературы, редактирование рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was supported by the grant of Federal Medical and Biological Agency of Russia (The project “TILs-Glioblastoma”).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors’ contribution. O.A. Zhukova, D.A. Chudakova, V.V. Belopasov — analysis of the literature, writing a draft version of the manuscript; E.V. Shirshova, V.P. Baklaushev — manuscript editing; G.M. Yusubaliev — conceptualization of the manuscript, literature review, manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global stroke fact sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1): 18–29. doi: 10.1177/17474930211065917
- Sakai S, Shichita T. Inflammation and neural repair after ischemic brain injury. *Neurochem Int*. 2019;(130):104316. doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.013
- Федин А.И., Бадалян К.Р. Обзор клинических рекомендаций лечения и профилактики ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119, № 8-2. С. 95–100. [Fedin AI, Badalyan KR. Review of clinical recommendations for the treatment and prevention of ischemic stroke. *J Neurology Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2019;119(8-2):95–100. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201911908295
- Alim I, Caulfield JT, Chen Y, et al. Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke. *Cell*. 2019;177(5):1262–1279. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.032
- Zhang SR, Phan TG, Sobey CG. Targeting the immune system for ischemic stroke. *Trends Pharmacol Sci*. 2021;42(2):96–105. doi: 10.1016/j.tips.2020.11.010
- Воробьев С.В., Янишевский С.Н., Кудрявцев И.В., и др. Участие иммунного ответа в патогенезе ишемического инсульта // *Медицинский совет*. 2023. № 3. С. 8–16. [Vorobyev SV, Yanishevsky SN, Kudryavtsev IV, et al. Involvement of the immune response in the pathogenesis of ischemic stroke. *Medical Advice*. 2023;(3):8–16. (In Russ.)]
- Thapa K, Shivam K, Khan H, et al. Emerging targets for modulation of immune response and inflammation in stroke. *Neurochem Res*. 2023;48(6):1663–1690. doi: 10.1007/s11064-023-03875-2
- Lifshitz GV, Zhdanov DD, Lokhonina AV, et al. Ex vivo expanded regulatory T cells CD4+CD25+FoxP3+CD127^{Low} develop strong immunosuppressive activity in patients with remitting-relapsing multiple sclerosis. *Autoimmunity*. 2016;49(6):388–396. doi: 10.1080/08916934.2016.1199020
- Brea D, Agulla J, Rodríguez-Yáñez M, et al. Regulatory T cells modulate inflammation and reduce infarct volume in experimental brain ischaemia. *J Cell Mol Med*. 2014;18(8): 1571–1579. doi: 10.1111/jcmm.12304
- Olson KE, Mosley RL, Gendelman HE. The potential for Treg-enhancing therapies in nervous system pathologies. *Clin Exp Immunol*. 2023;211(2):108–121. doi: 10.1093/cei/uxac084
- Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluft A, et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature. *Blood*. 2013;121(4):679–691. doi: 10.1182/blood-2012-04-426734
- Selvaraj UM, Stowe AM. Long-term T cell responses in the brain after an ischemic stroke. *Discovery Med*. 2017;24(134):323.
- Wu Y, Li J, Shou J, et al. Diverse functions and mechanisms of regulatory T cell in ischemic stroke. *Exp Neurol*. 2021;(343):113782. doi: 10.1016/j.expneurol.2021.113782
- Malviya V, Yshii L, Junius S, et al. Regulatory T-cell stability and functional plasticity in health and disease. *Immunol Cell Biol*. 2023;101(2):112–129. doi: 10.1111/imcb.12613
- Mao L, Li P, Zhu W, et al. Regulatory T cells ameliorate tissue plasminogen activator-induced brain haemorrhage after stroke. *Brain*. 2017;140(7):1914–1931. doi: 10.1093/brain/awx111
- Yuan C, Shi L, Sun Z, et al. Regulatory T cell expansion promotes white matter repair after stroke. *Neurobiol Dis*. 2023;(179):106063. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106063
- Sarvari S, Moakedi F, Hone E, et al. Mechanisms in blood-brain barrier opening and metabolism-challenged cerebrovascular ischemia with emphasis on ischemic stroke. *Metab Brain Dis*. 2020;35(6):851–868. doi: 10.1007/s11011-020-00573-8
- Nikolic D, Jankovic M, Petrovic B, Novakovic I. Genetic aspects of inflammation and immune response in stroke. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7409. doi: 10.3390/ijms21197409
- Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, et al. Immune responses in stroke: How the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures? *Immunology*. 2018;154(3):363–376. doi: 10.1111/imm.12918
- Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: What is known and where we go from here. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(10): 1573–1584. doi: 10.1038/jcbfm.2014.130
- Rustenhoven J, Drieu A, Mamuladze T, et al. Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. *Cell*. 2021;184(4):1000–1016.e27. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.040
- Fan X, Chen H, Jiang F, et al. Comprehensive analysis of cuproptosis-related genes in immune infiltration in ischemic stroke. *Front Neurol*. 2023;(13):1077178. doi: 10.3389/fneur.2022.1077178
- Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev*. 2022;(42):259–305. doi: 10.1002/med.21817
- Yang K, Zhang Z, Liu X, et al. Identification of hypoxia-related genes and exploration of their relationship with immune cells in ischemic stroke. *Sci Rep*. 2023;13(1):10570. doi: 10.1038/s41598-023-37753-2
- Mao R, Zong N, Hu Y, et al. Neuronal death mechanisms and therapeutic strategy in ischemic stroke. *Neurosci Bull*. 2022;38(10):1229–1247. doi: 10.1007/s12264-022-00859-0
- Samoilova EM, Yusubaliev GM, Belopasov VV, et al. Infections and inflammation in the development of stroke. *J Neurology Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(8-2):11-21. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202112108211
- Han L, Wang Z, Yuan J, et al. Circulating leukocyte as an inflammatory biomarker: Association with fibrinogen and neuronal damage in acute ischemic stroke. *J Inflamm Res*. 2023;(16):1213–1226. doi: 10.2147/JIR.S399021
- Seifert HA, Vandenbark AA, Offner H. Regulatory B cells in experimental stroke. *Immunology*. 2018;154(2):169–177. doi: 10.1111/imm.12887
- Ito M, Komai K, Mise-Omata S, et al. Brain regulatory T cells suppress astrogliosis and potentiate neurological recovery. *Nature*. 2019;565(7738):246–250. doi: 10.1038/s41586-018-0824-5
- Astarita JL, Dominguez CX, Tan C, et al. Treg specialization and functions beyond immune suppression. *Clin Exp Immunol*. 2023;211(2):176–183. doi: 10.1093/cei/uxac123
- Wang Y, Sadike D, Huang B, et al. Regulatory T cells alleviate myelin loss and cognitive dysfunction by regulating neuroinflammation and microglial pyroptosis via TLR4/MyD88/NF-κB pathway in LPC-induced demyelination. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):41. doi: 10.1186/s12974-023-02721-0

32. Bluestone JA, McKenzie BS, Beilke J, Ramsdell F. Opportunities for Treg cell therapy for the treatment of human disease. *Front Immunol.* 2023;(14):1166135. doi: 10.3389/fimmu.2023.1166135
33. Li Y, McBride DW, Tang Y, et al. Immunotherapy as a treatment for stroke: Utilizing regulatory T cells. *Brain Hemorrhages.* 2023. doi: 10.1016/j.heest.2023.02.003
34. Zhang Y, Liesz A, Li P. Coming to the rescue: Regulatory T cells for promoting recovery after ischemic stroke. *Stroke.* 2021;52(12):e837–e841. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036072
35. Qiao C, Liu Z, Qie S. The Implications of microglial regulation in neuroplasticity-dependent stroke recovery. *Biomolecules.* 2023;13(3):571. doi: 10.3390/biom13030571
36. Ruhnau J, Schulze J, von Sarnowski B, et al. Reduced numbers and impaired function of regulatory T cells in peripheral blood of ischemic stroke patients. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:2974605. doi: 10.1155/2016/2974605
37. Thornton AM, Lu J, Korty PE, et al. Helios+ and Helios- Treg subpopulations are phenotypically and functionally distinct and express dissimilar TCR repertoires. *Eur J Immunol.* 2019;49(3):398–412. doi: 10.1002/eji.201847935
38. Thornton AM, Korty PE, Tran DQ, et al. Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3+ T regulatory cells. *J Immunol.* 2010;184(7):3433–3441. doi: 10.4049/jimmunol.0904028
39. Reinhardt J, Sharma V, Stavridou A, et al. Distinguishing activated T regulatory cell and T conventional cells by single-cell technologies. *Immunology.* 2022;166(1):121–137. doi: 10.1111/imm.13460
40. Mishra S, Srinivasan S, Ma C, Zhang N. CD8+ regulatory T cell: A mystery to be revealed. *Front Immunol.* 2021;(12):708874. doi: 10.3389/fimmu.2021.708874
41. Zhang B, Zhang X, Tang FL, et al. Clinical significance of increased CD4+ CD25- Foxp3+ T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1037–1040. doi: 10.1136/ard.2007.083543
42. Liston A, Dooley J, Yshii L. Brain-resident regulatory T cells and their role in health and disease. *Immunol Letters.* 2022;(248):26–30. doi: 10.1016/j.imlet.2022.06.005
43. Khantakova JN, Bulygin AS, Sennikov SV. The regulatory T-cell memory phenotype: What we know. *Cells.* 2022;11(10):1687. doi: 10.3390/cells11101687
44. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Nature Immunol.* 2003;4(4):330–336. doi: 10.1038/ni904
45. Wan YY, Flavell RA. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature.* 2007;445(7129):766–770. doi: 10.1038/nature05479
46. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1132–1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301
47. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003;299(5609):1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
48. Hsieh CS, Lee HM, Lio CW. Selection of regulatory T cells in the thymus. *Nat Rev Immunol.* 2012;12(3):157–167. doi: 10.1038/nri3155
49. Allan SE, Passerini L, Bacchetta R, et al. The role of 2 FOXP3 isoforms in the generation of human CD4+ Tregs. *J Clin Invest.* 2005;115(11):3276–3284. doi: 10.1172/JCI24685
50. Mailer RK, Falk K, Rotzschke O. Absence of leucine zipper in the natural FOXP3D2D7 isoform does not affect dimerization but abrogates suppressive capacity. *PLoS One.* 2009;4(7):e6104. doi: 10.1371/journal.pone.0006104
51. Донецкова А.Д., Литвина М.М., Смирнов Д.С., и др. Сравнение экспрессии изоформ молекулы FOXP3 регуляторными Т-клетками периферической крови при аллергических и лимфопролиферативных заболеваниях // *Русский медицинский журнал.* 2020. Т. 4, № 1. С. 4–9. [Donetskova AD, Litvina MM, Smirnov DS, et al. Comparison of the expression of isoforms of the FOXP3 molecule by regulatory T cells of peripheral blood in allergic and lymphoproliferative diseases. *Russ Med J.* 2020;4(1):4–9. (In Russ).]
52. Bushnell CD, Chaturvedi S, Gage KR, et al. Sex differences in stroke: Challenges and opportunities. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(12):2179–2191. doi: 10.1177/0271678X18793324
53. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ Regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: Implications for human reproduction. *J Immunol.* 2014;178(4):2572–2578. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2572
54. Lee JH, Lydon JP, Kim CH. Progesterone suppresses the mTOR pathway and promotes generation of induced regulatory T cells with increased stability. *Eur J Immunol.* 2012;42(2):2683–2696. doi: 10.1002/eji.201142317
55. Brown MA, Su MA. An inconvenient variable: Sex hormones and their impact on T cell responses. *J Immunol.* 2019;202(7):1927–1933. doi: 10.4049/jimmunol.1801403
56. McCullough LD, Mirza MA, Xu Y, et al. Stroke sensitivity in the aged: Sex chromosome complement vs. gonadal hormones. *Aging (Albany NY).* 2016;8(7):1432. doi: 10.18632/aging.100997
57. Savage PA, Klawon DE, Miller CH. Regulatory T cell development. *Annu Rev Immunol.* 2020;(38):421–453. doi: 10.1146/annurev-immunol-100219-020937
58. De Lafaille MA, Lafaille JJ. Natural and adaptive FOXP3+ regulatory T cells: More of the same or a division of labor? *Immunity.* 2009;30(5):626–635. doi: 10.1016/j.immuni.2009.05.002
59. Lal G, Zhang N, van der Touw W, et al. Epigenetic regulation of Foxp3 expression in regulatory T cells by DNA methylation. *J Immunol.* 2009;182(1):259–273. doi: 10.4049/jimmunol.182.1.259
60. Magg T, Mannert J, Ellwart JW, et al. Subcellular localization of FOXP3 in human regulatory and nonregulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2012;42(6):1627–1638. doi: 10.1002/eji.201141838
61. Yang W, Yu T, Cong Y. CD4+ T cell metabolism, gut microbiota, and autoimmune diseases: Implication in precision medicine of autoimmune diseases. *Precis Clin Med.* 2022;5(3):pbac018. doi: 10.1093/pccmedi/pbac018
62. Angelin A, Gil-de-Gómez L, Dahiya S, et al. Foxp3 reprograms T cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. *Cell Metabol.* 2017;25(6):1282–1293.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.018
63. André S, Tough DF, Lacroix-Desmazes S, et al. Surveillance of antigen-presenting cells by CD4+ CD25+ regulatory T cells in autoimmunity: Immunopathogenesis and therapeutic implications. *Am J Pathol.* 2009;174(5):1575–1587. doi: 10.2353/ajpath.2009.080987
64. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science.* 2008;322(5899):271–275. doi: 10.1126/science.1160062
65. Qiu M, Zong JB, He QW, et al. Cell heterogeneity uncovered by single-cell RNA sequencing offers potential therapeutic targets for ischemic stroke. *Aging Dis.* 2022;13(5):1436–1454. doi: 10.14336/AD.2022.0212
66. Miragaia RJ, Gomes T, Chomka A, et al. Single-cell transcriptomics of regulatory T cells reveals trajectories of tissue adaptation. *Immunity.* 2019;50(2):493–504.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.001
67. Szabo PA, Levitin HM, Miron M, et al. Single-cell transcriptomics of human T cells reveals tissue and activation signatures in health and disease. *Nat Commun.* 2019;10(1):4706. doi: 10.1038/s41467-019-12464-3
68. Dolati S, Ahmadi M, Khalili M, et al. Peripheral Th17/Treg imbalance in elderly patients with ischemic stroke. *Neurol Sci.* 2018;39(4):647–654. doi: 10.1007/s10072-018-3250-4
69. Santamaría-Cadavid M, Rodríguez-Castro E, Rodríguez-Yáñez M, et al. Regulatory T cells participate in the recovery of ischemic stroke patients. *BMC Neurol.* 2020;20(1):68. doi: 10.1186/s12883-020-01648-w
70. Chan A, Yan J, Csurhes P, et al. Circulating brain derived neurotrophic factor (BDNF) and frequency of BDNF positive T cells in peripheral blood in human ischemic stroke: Effect on outcome. *J Neuroimmunol.* 2015;(286):42–47. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.013

71. Pang X, Qian W. Changes in regulatory T-cell levels in acute cerebral ischemia. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2017;78(4):374–379. doi: 10.1055/s-0037-1599055
72. Booth NJ, McQuaid AJ, Sobande T, et al. Different proliferative potential and migratory characteristics of human CD4⁺ regulatory T cells that express either CD45RA or CD45RO. *J Immunol.* 2010;184(8):4317–4326. doi: 10.4049/jimmunol.0903781
73. Deng G, Tang Y, Xiao J, et al. Naive-memory regulatory T cells ratio is a prognostic biomarker for patients with acute ischemic stroke. *Front Aging Neurosci.* 2023;(15):1072980. doi: 10.3389/fnagi.2023.1072980
74. Li S, Huang Y, Liu Y, et al. Change and predictive ability of circulating immunoregulatory lymphocytes in long-term outcomes of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021;41(9):2280–2294. doi: 10.1177/0271678X21995694
75. Yan J, Greer JM, Etherington K, et al. Immune activation in the peripheral blood of patients with acute ischemic stroke. *J Neuroimmunol.* 2009;206(1-2):112–117. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.11.001
76. Wang M, Thomson AW, Yu F, et al. Regulatory T lymphocytes as a therapy for ischemic stroke. *Semin Immunopathol.* 2023;45(3):329–346. doi: 10.1007/s00281-022-00975-z
77. Xiao S, Jin H, Korn T, et al. Retinoic acid increases Foxp3⁺ regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta-driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression. *J Immunol.* 2008;181(4):2277–2284. doi: 10.4049/jimmunol.181.4.2277
78. Manicassamy S, Pulendran B. Retinoic acid-dependent regulation of immune responses by dendritic cells and macrophages. *Seminars Immunol.* 2009;21(1):22–27. doi: 10.1016/j.smim.2008.07.007
79. Патент РФ № RU 2791738 C1. Шардина К.Ю., Заморина С.А., Бочкова М.С., и др. Способ получения аутологичных регуляторных Т-лимфоцитов путем культивирования ex vivo в присутствии хорионического гонадотропина. [Patent RUS RU 2791738 C1. Shardina KYu, Zamorina SA, Bochkova MS, et al. A method for obtaining autologous regulatory T-lymphocytes by culturing ex vivo in the presence of chorionic gonadotropin. (In Russ).] Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2791738C1/ru>. Дата обращения: 15.08.2023.
80. Golovina TN, Mikheeva T, Brusko TM, et al. Retinoic acid and rapamycin differentially affect and synergistically promote the ex vivo expansion of natural human T regulatory cells. *PLoS One.* 2011;6(1):e15868. doi: 10.1371/journal.pone.0015868
81. Battaglia M, Stabilini A, Roncarolo MG. Rapamycin selectively expands CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺regulatory T cells. *Blood.* 2005; 105(12):4743–4748. doi: 10.1182/blood-2004-10-3932
82. Chapman NM, Zeng H, Nguyen TL, et al. mTOR coordinates transcriptional programs and mitochondrial metabolism of activated Treg subsets to protect tissue homeostasis. *Nat Commun.* 2018;9(1):2095. doi: 10.1038/s41467-018-04392-5
83. Chan MW, Chang CB, Tung CH, et al. Low-dose 5-aza-2'-deoxycytidine pretreatment inhibits experimental autoimmune encephalomyelitis by induction of regulatory T cells. *Mol Med.* 2014;20(1):248–256. doi: 10.2119/molmed.2013.00159
84. Polansky JK, Kretschmer K, Freyer J, et al. DNA methylation controls Foxp3 gene expression. *Eur J Immunol.* 2008; 38(6):1654–1663. doi: 10.1002/eji.200838105
85. Zhang H, Xia Y, Ye Q, et al. In vivo expansion of regulatory T cells with IL-2/IL-2 antibody complex protects against transient ischemic stroke. *J Neurosci.* 2018;38(47):10168–10179. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3411-17.2018
86. Greilach SA, McIntyre LL, Nguyen QH, et al. Presentation of human neural stem cell antigens drives regulatory T cell induction. *J Immunol.* 2023;210(11):1677–1686. doi: 10.4049/jimmunol.2200798
87. Xia Y, Hu G, Chen Y, et al. Embryonic stem cell derived small extracellular vesicles modulate regulatory T cells to protect against ischemic stroke. *ACS Nano.* 2021;15(4):7370–7385. doi: 10.1021/acsnano.1c00672
88. Guo S, Luo Y. Brain Foxp3⁺ regulatory T cells can be expanded by Interleukin-33 in mouse ischemic stroke. *Int Immunopharmacol.* 2020;(81):106027. doi: 10.1016/j.intimp.2019.020.043
89. Shu L, Xu C, Yan ZY, et al. Post-Stroke microglia induce Sirtuin2 expression to suppress the anti-inflammatory function of infiltrating regulatory T cells. *Inflammation.* 2019;42(6): 1968–1979. doi: 10.1007/s10753-019-01057-3
90. Pan Z, Ma G, Kong L, Du G. Hypoxia-inducible factor-1: Regulatory mechanisms and drug development in stroke. *Pharmacol Res.* 2021;(170):105742. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105742
91. Yu HH, Ma XT, Ma X, et al. Remote limb ischemic postconditioning protects against ischemic stroke by promoting regulatory T cells thriving. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e023077. doi: 10.1161/JAHA.121.023077
92. Zhang Y, Liesz A, Li P. Coming to the rescue: Regulatory T cells for promoting recovery after ischemic stroke. *Stroke.* 2021;52(12):e837–e841. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036072
93. Liu C, Li N, Liu G. The role of MicroRNAs in regulatory T cells. *J Immunol Res.* 2020;2020:3232061. doi: 10.1155/2020/3232061
94. Kadir RR, Alwjaj M, Bayraktutan U. MicroRNA: An emerging predictive, diagnostic, prognostic and therapeutic strategy in ischaemic stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;42(5):1301–1319. doi: 10.1007/s10571-020-01028-5
95. Xu W, Gao L, Zheng J, et al. The roles of MicroRNAs in stroke: Possible therapeutic targets. *Cell Transplant.* 2018;27(12): 1778–1788. doi: 10.1177/0963689718773361
96. Copsel SN, Malek TR, Levy RB. Medical treatment can unintentionally alter the regulatory T cell compartment in patients with widespread pathophysiologic conditions. *Am J Pathol.* 2020;190(10):2000–2012. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.012
97. Полуэктов М.Г., Нарбут А.М., Шувахина Н.А. Применение мелатонина в качестве нейропротектора при ишемическом инсульте // *Медицинский совет.* 2019. № 18. С. 18–24. [Poluektov MG, Narbut AM, Shuvakhina NA. The use of melatonin as a neuroprotector in ischemic stroke. *Medical Council.* 2019;(18):18–24. (In Russ).]
98. Ren W, Liu G, Chen S, et al. Melatonin signaling in T cells: Functions and applications. *J Pineal Res.* 2017;62(3):e12394. doi: 10.1111/jpi.12394
99. Medrano-Campillo P, Sarmiento-Soto H, Álvarez-Sánchez N, et al. Evaluation of the immunomodulatory effect of melatonin on the T-cell response in peripheral blood from systemic lupus erythematosus patients. *J Pineal Res.* 2015;58(2):219–226. doi: 10.1111/jpi.12208
100. Sharma S, Nozohouri S, Vaidya B, Abbruscato T. Repurposing metformin to treat age-related neurodegenerative disorders and ischemic stroke. *Life Sci.* 2021;(274):119343. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119343
101. Lee SK, Park MJ, Jhun JY, et al. Combination treatment with metformin and tacrolimus improves systemic immune cellular homeostasis by modulating Treg and Th17 imbalance. *Front Immunol.* 2021;(11):581728. doi: 10.3389/fimmu.2020.581728
102. Wang Z, Kawabori M, Houkin K. FTY720 (Fingolimod) ameliorates brain injury through multiple mechanisms and is a strong candidate for stroke treatment. *Curr Med Chem.* 2020; 27(18):2979–2993. doi: 10.2174/0929867326666190308133732
103. Malone K, Diaz Diaz AC, Shearer JA, et al. The effect of fingolimod on regulatory T cells in a mouse model of brain ischaemia. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):37. doi: 10.1186/s12974-021-02083-5
104. Noh MY, Lee WM, Lee SJ, et al. Regulatory T cells increase after treatment with poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor in ischemic stroke patients. *Int Immunopharmacol.* 2018;(60): 104–110. doi: 10.1016/j.intimp.2018.04.043
105. Luo X, Nie J, Wang S, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation of FOXP3 protein mediated by PARP-1 protein regulates the function of regulatory T cells. *J Biol Chem.* 2015;290(48):28675–82. doi: 10.1074/jbc.M115.661611
106. Arpaia N, Campbell C, Fan X, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451–455. doi: 10.1038/nature12726

107. Akimova T, Ge G, Golovina T, et al. Histone/protein deacetylase inhibitors increase suppressive functions of human FOXP3+ Tregs. *Clin Immunol.* 2010;136(3):348–363. doi: 10.1016/j.clim.2010.04.018
108. Ao LY, Yan YY, Zhou L, et al. Immune cells after ischemic stroke onset: Roles, migration, and target intervention. *J Mol Neurosci.* 2018;66(3):342–355. doi: 10.1007/s12031-018-1173-4
109. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):185–199. doi: 10.1038/jcbfm.2013.203
110. Pinheiro MA, Kooij G, Mizee MR, et al. Immune cell trafficking across the barriers of the central nervous system in multiple sclerosis and stroke. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(3):461–471. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.10.018
111. Zhang D, Ren J, Luo Y, et al. T cell response in ischemic stroke: From mechanisms to translational insights. *Front Immunol.* 2021;(12):707972. doi: 10.3389/fimmu.2021.707972
112. Stubbe T, Ebner F, Richter D, et al. Regulatory T cells accumulate and proliferate in the ischemic hemisphere for up to 30 days after MCAO. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(1):37–47. doi: 10.1038/jcbfm.2012.128
113. Yu H, Cai Y, Zhong A, et al. The «dialogue» between central and peripheral immunity after ischemic stroke: Focus on spleen. *Front Immunol.* 2021;(12):5194. doi: 10.3389/fimmu.2021.792522
114. Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы // *Клиническая практика.* 2021. Т. 12, № 2. С. 69–82. [Belopasov VV, Zhuravleva EN, Nugmanova NP, Abdrashitova AT. Postcovid neurological syndromes. *Clin Pract.* 2021;12(2):69–82. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract71137
115. Ahmad SJ, Feigen CM, Vazquez JP, et al. Neurological Sequelae of COVID-19. *J Integr Neurosci.* 2022;21(3):77. doi: 10.31083/j.jin2103077
116. Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The nervous system damage in COVID-19. *J Clin Pract.* 2020. Vol. 11, N 2. P. 60–80. doi: 10.17816/clinpract34851
117. Katsanos AH, Palaodimou L, Zand R, et al. The impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2021;89:380–388. doi: 10.1002/ana.25967
118. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV-2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol.* 2021;236(4):2829–2839. doi: 10.1002/jcp.30047
119. Wang H, Wang Z, Cao W, et al. Regulatory T cells in COVID-19. *Aging Dis.* 2021;12(7):1545–1553. doi: 10.14336/AD.2021.0709
120. Wang HY, Ye JR, Cui LY, et al. Regulatory T cells in ischemic stroke. *Acta Pharmacol Sin.* 2022;43(1):1–9. doi: 10.1038/s41401-021-00641-4
121. Dhawan M, Rabaan AA, Alwarthan S, et al. Regulatory T Cells (Tregs) and COVID-19: Unveiling the mechanisms, and therapeutic potentialities with a special focus on long COVID. *Vaccines (Basel).* 2023;11(3):699. doi: 10.3390/vaccines11030699
122. Haunhorst S, Bloch W, Javelle F, et al. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients: Indications for their potential involvement in the development of Long COVID? *Front Immunol.* 2022;(13):1070994. doi: 10.3389/fimmu.2022
123. Meckiff BJ, Ramirez-Suástegui C, Fajardo V, et al. Imbalance of regulatory and cytotoxic SARS-CoV-2-Reactive CD4+ T Cells in COVID-19. *Cell.* 2020;183(5):1340–1353.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.001
124. Hoffmann AD, Weinberg SE, Swaminathan S, et al. Unique molecular signatures sustained in circulating monocytes and regulatory T cells in convalescent COVID-19 patients. *Clin Immunol.* 2023;(252):109634. doi: 10.1016/j.clim.2023.109634
125. Rizzo PA, Bellavia S, Scala I, et al. COVID-19 vaccination is associated with a better outcome in acute ischemic stroke patients: A retrospective observational study. *J Clin Med.* 2022;11(23):6878. doi: 10.3390/jcm11236878

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Жукова Оксана Анатольевна, н.с.;

адрес: Россия, 115682, Москва, Ореховый б-р, д. 28;

ORCID: 0000-0002-0907-0078;

e-mail: Oksana.saprikina82@mail.ru

Соавторы:

Чудакова Дарья Александровна, к.б.н., с.н.с.;

ORCID: 0000-0002-9354-6824;

eLibrary SPIN: 1410-9581;

e-mail: daria.chudakova.bio@yandex.ru

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0003-0458-0703;

eLibrary SPIN: 6098-1321; e-mail: belopasov@yandex.ru

Ширшова Елена Вениаминовна, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0002-3557-5424;

eLibrary SPIN: 7491-0434; e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru

Баклаушев Владимир Павлович,

д.м.н., доцент;

ORCID: 0000-0003-1039-4245;

eLibrary SPIN: 3968-2971;

e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

Юсубалиева Гаухар Маратовна, к.м.н.;

ORCID: 0000-0003-3056-4889;

eLibrary SPIN: 1559-5866; e-mail: gaukhar@gaukhar.org

AUTHORS' INFO

The author responsible for the correspondence:

Oksana A. Zhukova, Research Associate;

address: 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-0907-0078;

e-mail: Oksana.saprikina82@mail.ru

Co-authors:

Daria A. Chudakova, PhD, Senior Researcher;

ORCID: 0000-0002-9354-6824;

eLibrary SPIN: 1410-9581;

e-mail: daria.chudakova.bio@yandex.ru

Vladimir V. Belopasov, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-0458-0703;

eLibrary SPIN: 6098-1321; e-mail: belopasov@yandex.ru

Elena V. Shirshova, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-3557-5424;

eLibrary SPIN: 7491-0434; e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru

Vladimir P. Baklaushev, MD, PhD, Dr. Sci. (Med.),

Assistant Professor;

ORCID: 0000-0003-1039-4245;

eLibrary SPIN: 3968-2971;

e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru

Gaukhar M. Yusubaliev, MD, PhD;

ORCID: 0000-0003-3056-4889;

eLibrary SPIN: 1559-5866; e-mail: gaukhar@gaukhar.org