

*Пасичнюк Дарья Николаевна, студентка 3 курса, отделения «Лечебное дело»
ФГБОУ ВО Тихоокеанского Государственного медицинского университета,
Россия, г. Владивосток*

*Горбаренко Родион Сергеевич, научный руководитель: заведующий
нейрохирургическим отделением ГБУЗ ПККБ№1 г. Владивосток, аспирант
кафедры нормальной и патологической физиологии,
ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России*

РОЛЬ ЦИТОКИНОВ IL-1, IL1-β, IL-6 В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОДТИПАХ ПО КЛАССИФИКАЦИИ TOAST. ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ НА ФОНЕ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Аннотация: Сосудистые заболевания нервной системы широко известны во всем мире, острые церебральные патологии нередко являются причиной смертности среди населения и инвалидизации. По статистике на 2017 год, Департаментом мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, приводятся такие данные, что на 100.000 плотности населения насчитывается около 221,8 случаев заболеваемости инфаркта мозга в Российской Федерации, кроме того, в Приморском крае 151,1 случай. Обеспечить снижение роста таких показателей, как смертность и инвалидизация при ишемическом инсульте, остается одной из самых актуальных задач медицины в настоящее время.

Ключевые слова: цитокины, ИЛ-1, ИЛ1-β, ИЛ-6, ишемический инсульт, TOAST, реперфузионные технологии.

Abstract: Vascular diseases of the nervous system are widely known all over the

world, acute cerebral pathologies are often the cause of mortality among the population and disability. According to statistics for 2017, the Department of Monitoring, Analysis and Strategic Development of Healthcare of the Federal State Budgetary Institution "Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare" of the Ministry of Health of the Russian Federation provides such data provides about 221.8 cases of brain infarction in the Russian Federation per 100,000 population density, in addition, there are 151.1 cases in Primorsky region. To ensure a reduction in the growth of such indicators as mortality and disability in ischemic stroke remains one of the most urgent tasks of medicine at the present time.

Key words: cytokines, IL-1, IL1- β , IL-6, ischemic stroke, TOAST, reperfusion technologies.

Сосудистые заболевания нервной системы широко известны во всем мире, острые церебральные патологии нередко являются причиной смертности среди населения и инвалидизации. По статистике на 2017 год, Департаментом мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, приводятся такие данные, что на 100.000 плотности населения насчитывается около 221,8 случаев заболеваемости инфаркта мозга в Российской Федерации [21]. Обеспечить снижение роста таких показателей, как смертность и инвалидизация при ишемическом инсульте, остается одной из самых актуальных задач медицины в настоящее время. Проводятся многочисленные исследования во всем мире, в попытке найти альтернативные методы лечения, влияющие на те или иные факторы эндогенного и экзогенного характера, так как точные механизмы повреждения при инсульте до конца не изучены. Основываясь на терминологии клинических рекомендаций Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ишемический инсульт (ИИ) – это эпизод неврологической дисфункции, вызванный фокальным инфарктом головного мозга. Иначе говоря, ИИ характеризуется поражением сосудов или отмиранием ткани головного

мозга в результате недостаточной трофики мозга кровью и кислородом вследствие закупорки артерии.

Цель исследования проанализировать механизм влияния интерлейкинов (IL-1, IL-1 β , IL-6), их особенности и общие данные, а также взаимосвязь интерлейкинов с патогенетическими подтипами инсультов Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST).

Материалы и методы. В научной работе применяется теоретический анализ литературных источников; описательный метод на основе научных исследований.

Результаты и обсуждения. Цитокины имеют большое количество различных свойств, одним из которых является преобладающим, это – регуляция воспаления при участии IL-1, IL-6. Несомненно, в результате ИИ, интерлейкины имеют тесную взаимосвязь с патогенезом. Воспалительная реакция, возникающая вследствие острой нехватки кровообращения, а также циркуляторной гипоксии, приводит к гибели нейронов и, соответственно, ишемическим повреждением тканей головного мозга. Воспаление идет на границе между кровью и эндотелием, происходит взаимодействие различных клеток и молекул, приводящее к патофизиологическим изменениям и патологической активации иммунных клеток, которые также ведут к гибели нейронов.

IL-1, выделяется макрофагами, и является пирогеном, т.е. вызывает повышение температуры, лихорадку. Активирует Т и В – лимфоциты, стволовые клетки и нейтрофилы, лежит в основе развития воспалительных реакций. IL-1 имеет две формы: IL-1 α и IL-1 β , рецепторы CD121 α и β могут блокироваться ИЛ-1RA, который является антагонистом рецептора. Авторы всех статей выделяют IL-1 ключевым провоспалительным цитокином. Данный IL является многофакторным, проявляя множественное количество биологических эффектов. В эндотелии капилляров имеется большое количество молекул адгезии, которые интенсивно экспрессируются из-за связывания IL-1 с рецепторами, в ходе воспалительной реакции и иммунной защиты. Через

эндотелий при участии молекул адгезии происходит миграция лейкоцитов в экстраваскулярное пространство, возникает повышенная инфильтрация лейкоцитов. Обнаруживается активация тромбоцитов, матриксных металлопротеиназ, а также, выделяются цитокины, хемокины и факторы роста, эти эффекты IL-1 влияют на изменение кровотока, усиление ангиогенеза и снижение нейрогенеза. Повышенное системное воспаление после ИИ, по большей части приходится на IL-1, усиленная продукция этого цитокина воздействует на астроциты и увеличивает экспрессию IL-6, TNF- α , MMP-9. Следует отметить, что астроциты являются основным источником цитокинов в центральной нервной системе (ЦНС), благодаря чему развивается демаркационная линия воспалительного процесса. Активируя IL-6, и другие провоспалительные цитокины, увеличивается продукция молекул адгезии, снижается целостность гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и кровотока за счет воздействия на эндотелиальные клетки, что в свою очередь приводит к повреждению и худшему исходу. В результате пролиферации, которая стимулируется IL-1, возникает активация астроцитов, происходит их гиперплазия, что в свою очередь, является патогномичным фактором - реакцией на повреждение головного мозга. Привлечение лейкоцитов, в особенности, нейтрофилов, в условиях индукции IL-1, также провоцирует повреждение сосудисто-нервной системы за счет высвобождения активных форм кислорода (АФК) [15], которые, в результате ишемии не утилизируются и, повреждая мембраны митохондриальных клеток, приводят к апоптозу нейронов.

При экспериментальном инсульте, отмечается быстрое повышение провоспалительного цитокина IL-1, который, как нам уже известно, ухудшает ишемическое повреждение, в т.ч. доклинических моделях ишемии головного мозга [16]. Однако некоторые авторы приводят и другое мнение. IL-1 может быть не только провоспалительным, но и противовоспалительным. Если IL-1RN конкурентно связывается с IL-1 и его рецептором, он превращается в важный противовоспалительный цитокин, рассуждают авторы [18].

IL-1 β , по мнению большинства авторов, является одним из самых мощных

провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. Не все авторы утверждают о его двойной роли, положительном или отрицательном эффекте. Есть мнение, что IL-1 β может благотворно влиять на ангиогенез эндотелиальных клеток-предшественниц (ЭКП), как в физиологических, так и патологических условиях. Хемокиновый рецептор C-X-C типа 7 (CXCR- 7) играет решающую роль в усилении ангиогенной функции ЭКП. В своих исследованиях авторы статьи [7] показали, что дозовое лечение IL-1 β влияет на уровень экспрессии данного рецептора. Белок CXCR-7 выделяется в кровеносных сосудах, а также в мозге. Таким образом, можно отметить позитивное влияние IL-1 β , которое способствует усилению способности ЭКП, формируя трубки и капилляры. Ограничиваясь в рамках ИИ, стоит учесть, что научные исследования имеют разные мнения конкретно о действии тех, или иных цитокинов, действие эффекта IL-1 β , в данном контексте также возможен. Большинство авторов [7; 12; 18], считают, что данный IL в большей степени проявляет провоспалительные эффекты, которые приводят к усугублению ишемического повреждения. И мнение в статье [18], уже упомянутого ранее, является таковым, что IL-1 β способствуя пенетрации молекул адгезии между эндотелиальными клетками, провоцирует внедрение лейкоцитов в ишемизированную область, что в свою очередь вызывает воспалительную реакцию. Помимо этого, данный цитокин может способствовать вторичному повреждению путем активации микроглии, усиливает секрецию и высвобождение ряда потенциальных нейротоксичных веществ, таких как TNF- α и др. IL-1 β остается мало упомянутым цитокином среди отечественной литературы, именно поэтому, следует привлечь научных деятелей для более подробного изучения данного IL.

Одни авторы в своих исследованиях упоминают IL-6 как фактор риска, другие оценивают его ключевую роль в патогенезе ИИ [12]. И тот, и другой факт рассматривается и подтверждается в большинстве случаев. Исследователи нашей страны, также привели научное обоснование, пациентов разделили на две группы в зависимости от тяжести ИИ. В исследовании концентрации IL-6 в сыворотке крови во второй группе пациентов, с тяжелым течением инсульта -

21,4 пг/мл, при этом в контрольной группе показатели были - 2,05 пг/мл, а в первой группе - 2,1 пг/мл. Наглядно можно увидеть значительное повышение уровня во второй группе пациентов с тяжелым течением инсульта, в отличие от контрольной и первой группы. IL-6 является регулятором и инициатором воспаления, однако с другой стороны, его повышенное содержание может быть связано с влиянием на клетки печени, которые непосредственно участвуют в углеводном обмене. Гепатоциты, имеющие большое количество рецепторов к данному провоспалительному интерлейкину, влияют на метаболизм глюкозы. IL-6 способствует её высвобождению и стимулирует расщепление гликогена и торможение его синтеза. Есть мнение, что значительное увеличение концентрации данного цитокина, частично приводит к выработке белка острой фазы в печени [2, с. 133-143]. Таким образом, стимулируя набор лейкоцитов и тромбоз, в итоге вызывает ИИ. Мы видим, что с одной стороны, уровень IL-6 коррелирует с размерами инфаркта и тяжестью инсульта, с другой – делеция гена IL-6 не оказывает способствующего действия в модели инсульта, что, возможно, связано с участием данного цитокина в регуляции нейрогенеза [4, с. 19-34].

ИИ можно подразделить на причины их возникновения, так, исследование Org 10172 (TOAST) представляет собой систему, разработанную для классификации подтипов ишемических инсультов и, следовательно, стратегии их лечения [10]. Выделяют 5 патогенетических подтипов ИИ: 1) атеросклероз крупных артерий; 2) кардиоэмболический инфаркт; 3) лакунарный инфаркт; 4) инсульт другой определенной этиологии; 5) инсульт неопределенной этиологии [20]. Корреляции разных IL и взаимодействие их в TOAST имеет прогностическое значение в исходе ИИ. Ряд авторов предполагает ключевое влияние IL-6. Так, было проведено обследование, среди которого: атеротромботический подтип инсульта диагностирован у 66 пациентов, кардиоэмболический – у 29, лакунарный – у 28, инсульт неустановленной этиологии – у 32. Самый высокий уровень IL-6 был зафиксирован у пациентов с атеротромботическим подтипом ИИ – $13,76 \pm 3,63$; $27,84 \pm 8,42$ и $17,24 \pm 7,90$ пг/мл соответственно в 1-е, на 7-е и 21-е сутки исследования. В сравнении, меньший

показатель наблюдали у пациентов с лакунарным подтипом ИИ: $6,72 \pm 1,40$; $6,78 \pm 2,13$ и $7,00 \pm 2,08$ пг/мл соответственно в 1-е, на 7-е и 21-е сутки. Кардиоэмболический и неуточненные подтипы ИИ: в 1-е сутки – соответственно $11,43 \pm 3,05$ и $9,12 \pm 3,94$ пг/мл, на 7-е сутки – $24,72 \pm 7,11$ и $18,99 \pm 9,43$ пг/мл, на 21-е сутки – $14,35 \pm 3,44$ и $15,00 \pm 6,43$ пг/мл [3, с. 29-35]. Повышение концентрации IL-6 обусловлено острым периодом ИИ. Активированная микроглия реагирует на повреждение [17], высвобождая IL-6, который затем, циркулирует в зоне воспаления и стимулирует выработку белка острой фазы (CRP) в печени [6]. Для сравнения средних значений IL-6 среди различных подтипов инсульта, было проведено исследование [3]. Анализ показал статистически значимо более высокое среднее значение IL-6 в подтипах при окклюзии мелких сосудов (LAC), за которым следует кардиоэмболический (CEI), а затем атеросклероз крупных артерий (LAAS) - инсульта. Противоречивые результаты, однако, в двух случаях, именно IL-6 является в большей степени циркулирующим в крови и имеет высокие показатели, что определяет его важным биомаркером воспаления [13]. В связи с чем можно сделать вывод, что данный прогностический маркер можно использовать в качестве раннего выявления и наблюдения за пациентами [11].

В результате ишемического повреждения организуется системная воспалительная реакция - «цитокиновый шторм», вследствие которого в зоне воспаления присутствует избыточное содержание цитокинов. Стратегия применения реперфузионной терапии позволяет изменить концентрации провоспалительных цитокинов. Проведенное исследование [1, с. 16-25], показало динамику концентрации IL у пациентов без реперфузии и с введением внутривенной тромболитической терапии (ТЛТ). Было установлено, что сывороточные концентрации IL-1 β , IL-6 у пациентов в остром периоде ИИ в зависимости от стратегии реперфузионной терапии - снижаются в течение острейшего периода инсульта. Данное снижение наиболее выражено для пациентов с успешно проведенной ТЛТ, в то время как без её проведения, у пациентов наблюдалось снижение IL-6 в течение только первых 10 сут.

заболевания. Реперфузия сосудов может предотвратить инвалидность, которая возникает в результате прогрессирования инсульта, сопутствующих заболеваний, а также возникновении рецидивов инсульта [9]. Воспаление в области ишемии мозга, индуцированное эндотелиальными клетками, микроглией и астроцитами в результате повреждения, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов. Снижение активации и циркуляции высоких показателей IL может иметь решающее значение для терапии. В научной статье исследователи статьи [14] считают, что эффективное лечение ИИ должно состоять из трех последовательно прогрессирующих элементов: 1) механизмов нейропротекции и иммуномодуляции; 2) успешной реканализации; 3) нейропротекторного и иммуномодулирующего лечения во время реперфузии. Остается главный вопрос в эффективности проведения терапии, хирургическим вмешательством или комбинированной с терапевтической реперфузией? Клиническое исследование в Китае показало успешные результаты. Было выделено две группы, первая – с хирургическим (эндоваскулярным) вмешательством, вторая – комбинированная, с введением альтеплазы в качестве тромболиза вместе с эндоваскулярной терапией. Исследование показало, что 63 пациента (54,3%) в группе с эндоваскулярным вмешательством достигли функциональной независимости через 90-днев по сравнению с 55 пациентами (46,6%) в группе комбинированного лечения. В двух группах была успешно проведена полная или частичная реканализация закупоренного сосуда, а также отличный результат успешной реперфузии [19].

Выводы. Вышесказанное дает все предпосылки к тому, чтобы с уверенностью говорить о провоспалительном эффекте IL-1. Активируется не только действие цитокинов (IL-1 β , IL-6), но и астроцитов, клеток головного мозга, а также микроглии, являющиеся основными источниками цитокинов в ЦНС, приводящих к мощному воспалительному процессу при ИИ и ухудшении в динамике его развития. Мы также можем выделить и позитивное влияние IL-1 β , в формировании трубок и капилляров, способствующие улучшению

кровотока, однако есть смысл в дальнейшем подробном изучении этого эффекта относительно ИИ. IL-6 имеет механизмы двойной роли, он также может быть инициатором воспаления, является важным биомаркером в сыворотке крови, в то же время он опосредует воспаление и действует на клетки печени, стимулируя не только метаболизм глюкозы, но и активируя CRP в печени. Влияние альтеплазы и др. терапевтической реперфузии снижает концентрации IL-6, IL-1 β , что помогает уменьшить риски инвалидизации ИИ. Хирургическая реканализация является важным вмешательством во время ИИ позволяя провести успешную реперфузию, наряду вместе с в/в введением альтеплазы могут также снижать риски инвалидизации, применяя как комбинированную терапию, так и одну выбранную стратегию терапии, скорее, выбор тактики лечения будет обусловлен тяжестью состояния пациента и наличием сопутствующих патологий. Сделанный мной вывод, позволяет обратить внимание на все аспекты иммунного ответа в ИИ, так или иначе, взаимодействие IL с подтипами TOAST остается малоизученной темой, как и влияние реперфузионной терапии на IL. Данная работа представляет путь для дальнейшего углубленного изучения.

Библиографический список:

1. Быкова А. Ю. Взаимосвязь динамики сывороточных концентраций интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерлейкина-10 с клиническими данными в остром периоде ишемического инсульта в зависимости от стратегии реперфузионной терапии / А. Ю. Быкова, А. А. Кулеш, Н. А. Кайлева, Е.М. Куклина, В. В. Шестаков // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18. – № 4. – С. 16-25. – DOI 10.20538/1682-0363-2019-4-16-25. – EDN DAYFQJ.
2. Левашова О. А. Оценка цитокинового профиля, с-реактивного белка и уровня глюкозы крови у больных с ишемическим инсультом в остром периоде заболевания / О. А. Левашова, Е. А. Орлова, И. Г. Золкорняев, Н. И. Микуляк, Я. П. Моисеев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2020. – № 3(55). – С. 133-143. – DOI 10.21685/2072-3032-

2020-3-12. – EDN OPZSMG.

3. Сергеева С. П. Уровень интерлейкина 6 в остром периоде ишемического инсульта: влияние на темп восстановления пациентов и выраженность неврологического дефекта / С. П. Сергеева, А. А. Савин, И. Д. Бреславич, П. Ф. Литвицкий, В. В. Архипов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 29-35. – DOI 10.14412/2074-2711-2018-3-29-35. – EDN YOBWVN.

4. Черных Е. Р. Иммунопатогенетические аспекты ишемического инсульта / Е. Р. Черных, Е. Я. Шевела, С. А. Морозов, А. А. Останин // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 1. – С. 19-34. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-1-19-34. – EDN YNTDTS.

5. Aref, H.M.A., Fahmy, N.A., Khalil, S.H. et al. Role of interleukin-6 in ischemic stroke outcome. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg 56, 12 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41983-019-0121-8>.

6. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. Brain Behav Immun. 2018 May;70:61-75. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.013. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29499302.

7. Fan X, He L, Dai Q, He J, Chen X, Dai X, Zhang C, Sun D, Meng X, Sun S, Huang J, Chen J, Lin L, Chen L, Tan Y, Yan X. Interleukin-1 β augments the angiogenesis of endothelial progenitor cells in an NF- κ B/CXCR7-dependent manner. J Cell Mol Med. 2020 May;24(10):5605-5614. doi: 10.1111/jcmm.15220. Epub 2020 Apr 2. PMID: 32239650; PMCID: PMC7214148.

8. Jenny NS, Callas PW, Judd SE, McClure LA, Kissela B, Zakai NA, Cushman M. Inflammatory cytokines and ischemic stroke risk: The REGARDS cohort. Neurology. 2019 May 14;92(20): e2375- e2384. doi:10.1212/WNL.0000000000007416. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31004072; PMCID: PMC6598817.

9. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, Sawyer RN Jr, Starr M, Mejilla J, Broderick J, Chatterjee A, Jauch EC, Levine SR, Romano JG, Saver JL, Vagal A, Purdon B, Devenport J, Pavlov A, Yeatts SD; PRISMS Investigators. Effect of

Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 10;320(2):156-166.

10. Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach. *Radiol Clin North Am*. 2019 Nov;57(6):1093-1108. doi: 10.1016/j.rcl.2019.07.007. PMID: 31582037; PMCID: PMC7040961.

11. Lasek-Bal A, Jedrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, Bal W, Pawletko K, Lewin-Kowalik J. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019 Apr;70(2). doi: 10.26402/jpp.2019.2.04. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31356182.

12. Papadopoulos A, Palaiopoulos K, Björkbacka H, Peters A, de Lemos JA, Seshadri S, Dichgans M, Georgakis MK. Circulating Interleukin-6 Levels and Incident Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Neurology*. 2022 Mar 8;98(10):e1002- e1012. doi: 10.1212/WNL.0000000000013274. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34969940; PMCID: PMC8967391.

13. Pawluk H, Kołodziejaska R, Grzešek G, Kozakiewicz M, Woźniak A, Pawluk M, Kosinska A, Grzešek M, Wojtasik J, Kozera G. Selected Mediators of Inflammation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 13;23(18):10614. doi: 10.3390/ijms231810614. PMID: 36142524; PMCID: PMC9500922.

14. Przykaza Ł. Understanding the Connection Between Common Stroke Comorbidities, Their Associated Inflammation, and the Course of the Cerebral Ischemia/Reperfusion Cascade. *Front Immunol*. 2021 Nov 15;12:782569. doi: 10.3389/fimmu.2021.782569. PMID: 34868060; PMCID: PMC8634336.

15. Qin C, Yang S, Chu YH, Zhang H, Pang XW, Chen L, Zhou LQ, Chen M, Tian DS, Wang W. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Jul 6;7(1):215. doi: 10.1038/s41392-022-01064-1. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Aug 12;7(1):278. PMID: 35794095; PMCID: PMC9259607.

16. Smith CJ, Hulme S, Vail A, Heal C, Parry-Jones AR, Scarth S, Hopkins K, Hoadley M, Allan SM, Rothwell NJ, Hopkins SJ, Tyrrell PJ. SCIL-STROKE (Subcutaneous Interleukin-1 Receptor Antagonist in Ischemic Stroke): A Randomized Controlled Phase 2 Trial. *Stroke*. 2018 May;49(5):1210-1216. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020750. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29567761.
17. Willis EF, MacDonald KPA, Nguyen QH, Garrido AL, Gillespie ER, Harley SBR, Bartlett PF, Schroder WA, Yates AG, Anthony DC, Rose-John S, Ruitenberg MJ, Vukovic J. Repopulating Microglia Promote Brain Repair in an IL-6-Dependent Manner. *Cell*. 2020 Mar 5;180(5):833-846.e16. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.013. PMID: 32142677.
18. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, Chen J, Qiu S. Interleukins and Ischemic Stroke. *Front Immunol*. 2022 Jan 31;13:828447. doi: 10.3389/fimmu.2022.828447. PMID: 35173738; PMCID: PMC8841354.
19. Zi W, Qiu Z, Li F, Sang H, Wu D, Luo W, Liu S, Yuan J, Song J, Shi Z, Huang W, Zhang M, Liu W, Guo Z, Qiu T, Shi Q, Zhou P, Wang L, Fu X, Liu S, Yang S, Zhang S, Zhou Z, Huang X, Wang Y, Luo J, Bai Y, Zhang M, Wu Y, Zeng G, Wan Y, Wen C, Wen H, Ling W, Chen Z, Peng M, Ai Z, Guo F, Li H, Guo J, Guan H, Wang Z, Liu Y, Pu J, Wang Z, Liu H, Chen L, Huang J, Yang G, Gong Z, Shuai J, Nogueira RG, Yang Q; DEVT Trial Investigators. Effect of Endovascular Treatment Alone vs Intravenous Alteplase Plus Endovascular Treatment on Functional Independence in Patients With Acute Ischemic Stroke: The DEVT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 19;325(3):234-243. doi: 10.1001/jama.2020.23523. PMID: 33464335; PMCID: PMC7816099.
20. Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic Stroke. 2022 Jun 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 29763173.
21. Министерство здравоохранения РФ. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Заболеваемость всего населения в России в 2017 г.: статистические материалы. – Ч.1. – С. 81-82. – Электронный ресурс:

<https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 03.12.2022).

