Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

«ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ»

Абдираимов Мансур Зарифович
Кашкадарьинское отделение здравоохранения,
Дехканабадского районного медицинское объединение,
дежурный анестезиолог-реаниматолог.
Преподаватель Техникум общественного здравоохранения
им. Абу Али ибн Сино Дехканабадского района
Кашкадарьинское области,
ORCID: 0009-0008-5244-6967 (https://orcid.org/0009-0008-5244-6967/)
Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.22550119

Аннотация

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире. Одним из ключевых факторов, утяжеляющих течение ишемического инсульта, считается метаболический синдром, включающий абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и артериальную гипертензию. Современные исследования демонстрируют, что метаболический синдром формирует хроническое системное низкоинтенсивное воспаление, которое существенно модифицирует иммунный ответ при церебральной ишемии. В статье представлен современный анализ иммунопатогенетических механизмов ишемического инсульта у пациентов с метаболическим синдромом. Рассмотрены роль провоспалительных цитокинов, микроглиальной активации, нарушения гематоэнцефалического барьера, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и иммунометаболического ремоделирования. Особое внимание уделено взаимосвязи между хроническим воспалением жировой ткани, инсулинорезистентностью и усилением нейровоспаления в остром периоде инсульта. Показано, что сочетание ишемического инсульта и метаболического синдрома сопровождается гипервоспалительной реакцией, увеличением объема инфаркта мозга, более высокой частотой геморрагической трансформации, инфекционных осложнений и неблагоприятных функциональных исходов. Представлены современные перспективы персонализированной иммуномодулирующей и метаболической терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, метаболический синдром, нейровоспаление, иммунопатогенез, цитокины, микроглия, эндотелиальная дисфункция, интенсивная терапия.

"IMMUNOINFLAMMATORY AND METABOLIC PREDICTORS OF ADVERSE ISCHEMIC STROKE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME"

Abstract

Ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability in the world. One of the key factors aggravating the course of ischemic stroke is the metabolic syndrome, which includes abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. Current research demonstrates that metabolic syndrome forms chronic systemic low-intensity inflammation that substantially modifies the immune response in cerebral ischemia. The article presents a modern analysis of the immunopathogenetic mechanisms of ischemic stroke in patients with metabolic syndrome. The role of proinflammatory cytokines, microglial activation, blood-brain barrier disruption, endothelial dysfunction, oxidative stress and immunometabolic remodeling are considered. Particular attention is paid to the relationship between

chronic inflammation of adipose tissue, insulin resistance and increased neuroinflammation in the acute period of stroke. It has been shown that the combination of ischemic stroke and metabolic syndrome is accompanied by a hyperinflammatory reaction, an increase in the volume of brain infarction, a higher frequency of hemorrhagic transformation, infectious complications and unfavorable functional outcomes. Present perspectives of personalized immunomodulatory and metabolic therapy are presented.

Keywords: ischemic stroke, metabolic syndrome, neuroinflammation, immunopathogenesis, cytokines, microglia, endothelial dysfunction, intensive care.

«METABOLIK SINDROMLI BEMORLARDA ISHEMIK INSULTNING NOQULAY KECHISHINING IMMUN YALLIG'LANTIRUVCHI VA METABOLIK BASHORATCHILARI»

Annotatsiya

Ishemik insult dunyoda o'lim va nogironlikning yetakchi sabablaridan biridir. Ishemik insult jarayonini og'irlashtiruvchi asosiy omillardan biri metabolik sindrom hisoblanadi, u abdominal semirish, insulin qarshiligi, dislipidemiya va arterial gipertenziyani o'z ichiga oladi. Zamonaviy tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, metabolik sindrom surunkali tizimli past intensiv yallig'lanishni shakllantiradi, bu esa miya ishemiyasida immunitetni sezilarli darajada o'zgartiradi. Maqolada metabolik sindromli bemorlarda ishemik insultning immunopatogenetik mexanizmlarining zamonaviy tahlili taqdim etilgan. Yallig'lanishga qarshi sitokinlar, mikroglial faollashuv, gematoensefal to'siq buzilishi, endotelial disfunksiya, oksidativ stress va immunometabolik remodellash roli ko'rib chiqildi. Yog'to'qimalarining surunkali yallig'lanishi, insulinga chidamlilik va o'tkir insult davrida neyrovolashuv kuchayishi o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikka alohida e'tibor qaratildi. Ko'rsatilishicha, ishemik insult va metabolik sindromning kombinatsiyasi giper yallig'lanish reaksiyasi, miya infarkti hajmining ko'payishi, gemorragik transformatsiyaning yuqori chastotasi, yuqumli asoratlar va noqulay funksional natijalar bilan birga keladi. Personallashtirilgan immunomodulyatsiya va metabolik terapiyaning zamonaviy istiqbollari namoyish etildi.

Kalit so'zlar: ishemik insult, metabolik sindrom, neyropatogenez, immunopatogenez, sitokinlar, mikrogliy, endotelial disfunksiya, intensiv terapiya.

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной медицины и занимает второе место среди причин смертности в мире. На долю ишемического инсульта приходится около 85–87% всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения.

За последние десятилетия наблюдается устойчивый рост распространенности инсульта, что напрямую связано со старением населения, урбанизацией, увеличением распространенности ожирения, сахарного диабета 2 типа и артериальной гипертензии. Особое значение приобретает метаболический синдром (МС), который рассматривается как самостоятельный независимый фактор риска цереброваскулярных осложнений.

Метаболический синдром представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений, включающих: а) абдоминальное ожирение; б) инсулинорезистентность; в) гипергликемию; г) дислипидемию; д) артериальную гипертензию.

Согласно критериям International Diabetes Federation (IDF), наличие центрального ожирения в сочетании минимум с двумя дополнительными компонентами позволяет диагностировать МС.,

Современные данные свидетельствуют, что патогенетическая связь между МС и ишемическим инсультом реализуется не только через атеросклероз и сосудистую дисфункцию, но и посредством выраженного иммуновоспалительного каскада. Хроническое субклиническое

воспаление, характерное для метаболического синдрома, формирует так называемый «предактивированный» иммунный фенотип, значительно усиливающий повреждение мозга при ишемии.

Иммунопатогенез ишемического инсульта

Церебральная ишемия запускает сложный каскад молекулярных и клеточных реакций, включающих: 1. энергетический дефицит; 2. эксайтотоксичность; 3. кальциевую перегрузку; 4. оксидативный стресс; 5. активацию врожденного и адаптивного иммунитета., Повреждение нейронов сопровождается высвобождением DAMP-молекул (damage-associated molecular patterns), которые активируют микроглию и периферические иммунные клетки.

После ишемии головного мозга активируются:

а) микроглия; б) астроциты; в) нейтрофилы; г) моноциты/макрофаги; д) Т-лимфоциты.

Именно микроглия является первым иммунным эффектором в зоне ишемии. Наиболее выраженная микроглиальная активация наблюдается через 3–5 суток после инсульта. В этот период микроглия продуцирует:

-- интерлейкин-1β (IL-1β);
--- интерлейкин-6 (IL-6);
-- фактор некроза опухоли-α (TNF-α);
-- активные формы кислорода;
-- металлопротеиназы.

Это приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усилению вазогенного отека мозга и вторичному нейрональному повреждению.

Роль провоспалительных цитокинов Одним из ключевых медиаторов нейровоспаления считается IL-6. (**IL-6 = нейровоспаление + эндотелиальная дисфункция + нейрональный апоптоз)**

Повышение уровня IL-6 ассоциировано:

-- с более тяжелым неврологическим дефицитом;
-- увеличением объема инфаркта;
-- высоким риском инфекционных осложнений;
-- неблагоприятным функциональным исходом.

IL-6 участвует не только в воспалительной реакции, но и в регуляции нейрогенеза, стресс-реализующих систем и механизмах ишемического прекондиционирования. Не менее важную роль играют: а) TNF-α; б) IL-1β; в) MCP-1; г) CRP; д) молекулы адгезии ICAM-1 и VCAM-1.

Их гиперэкспрессия усиливает адгезию лейкоцитов к эндотелию и способствует миграции воспалительных клеток в ишемизированную ткань мозга.

Метаболический синдром как хроническое воспалительное состояние

Современная концепция МС рассматривает висцеральную жировую ткань как активный иммунно-эндокринный орган. В норме жировая ткань характеризуется преобладанием противовоспалительных медиаторов: а) IL-4; б) IL-10; в) адипонектина; г) М2-макрофагов.

При ожирении происходит метаболическое ремоделирование жировой ткани:

-- гипертрофия адипоцитов;
-- тканевая гипоксия;
-- инфильтрация М1-макрофагами;
-- активация NF-κB-сигнальных путей.

Это сопровождается хронической гиперпродукцией: TNF-α; IL-6; IL-1β; лептина. Ожирение = М1-макрофаги (повышаеться) TNF-alpha + IL-6 + IL-1.beta (повышаеться).

Хроническое воспаление приводит к инсулинорезистентности посредством нарушения передачи инсулинового сигнала и снижения активности GLUT-транспортеров.

Иммуно-метаболические особенности ишемического инсульта при метаболическом синдроме

У пациентов с МС инсульт развивается на фоне уже существующего системного воспаления. Это принципиально изменяет характер иммунного ответа.

Основные особенности

1.Гипер-воспалительная реакция
Ишемическое повреждение вызывает чрезмерную активацию врожденного иммунитета с массивным выбросом цитокинов и усилением нейро-воспаления.

2. Усиление повреждения гематоэнцефалического барьера
Про-воспалительные цитокины и металлопротеиназы повышают проницаемость ГЭБ, способствуя: вазогенному отеку; геморрагической трансформации; усилению инфильтрации лейкоцитов.

3. Метаболическое перепрограммирование иммунных клеток
Гипергликемия и инсулинорезистентность изменяют энергетический метаболизм иммунных клеток, поддерживая про-воспалительный фенотип.

4. Про-тромботическое состояние
Метаболический синдром сопровождается: активацией тромбоцитов; гиперкоагуляцией; эндотелиальной дисфункцией; нарушением фибринолиза. Это способствует прогрессированию церебральной ишемии.

5. Усиление оксидативного стресса

Избыточная продукция свободных радикалов вызывает: митохондриальную дисфункцию; липопероксидацию; апоптоз нейронов. Эндотелиальная дисфункция : Эндотелий является ключевым регулятором сосудистого тонуса и гемостаза. При МС эндотелиальная дисфункция развивается вследствие: а) гипергликемии; б) липотоксичности; в) оксидативного стресса; г) хронического воспаления. Снижается биодоступность оксида азота (NO2), увеличивается экспрессия молекул адгезии и тканевого фактора.

NO2 (оксида азота) → вазоконстрикция} + тромбоз + эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых патогенетических мостов между МС и ишемическим инсультом. Клинические последствия сочетания ишемического инсульта и метаболического синдрома У пациентов с МС наблюдаются:

-- более тяжелый неврологический дефицит;
-- увеличение объема инфаркта мозга;
-- более высокая смертность;
-- высокий риск геморрагической трансформации;
-- замедленное функциональное восстановление;
-- повышенная частота постинсультных инфекций;
-- высокий риск повторных сосудистых событий.

Особенно неблагоприятным прогностическим сочетанием считается комбинация:

-- гипергликемии;
-- артериальной гипертензии;
-- висцерального ожирения.

Современные терапевтические перспективы

Перспективными направлениями терапии являются:

1.Иммуномодулирующая терапия
-- ингибиторы IL-1β;
-- блокаторы IL-6;
-- регуляция микроглиальной активации;
-- таргетная иммуномодуляция.
2.Метаболическая коррекция
-- контроль гликемии;
-- коррекция инсулино-резистентности;
-- снижение висцерального ожирения;
-- коррекция дислипидемии.
3.Эндотелиопротективная терапия
-- антиоксиданты;
-- статины;
- препараты, улучшающие NO-зависимую вазодилатацию.
4.Персонализированная интенсивная терапия
Особую актуальность приобретает интеграция:
-- иммунологических биомаркеров;
-- цитокинового профиля;
-- метаболомного анализа;
-- генетических маркеров воспаления.

Заключение

Метаболический синдром является не только фактором риска ишемического инсульта, но и мощным модификатором его иммунопатогенеза. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, характерное для МС, формирует гипервоспалительный иммунный ответ при церебральной ишемии, усиливая нейрональное повреждение, эндотелиальную дисфункцию и нарушение гематоэнцефалического барьера.

Современные данные подтверждают, что иммунометаболические механизмы играют центральную роль в прогрессировании ишемического инсульта у пациентов с метаболическим синдромом. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов нейровоспаления и иммунометаболического ремоделирования позволит разработать персонализированные стратегии профилактики и интенсивной терапии, направленные на снижение смертности, инвалидизации и риска повторных сосудистых катастроф.

Список литературы

1. Feigin V. L., Brainin M., Norrving B. et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 // *International Journal of Stroke*. 2022. Vol. 17, No. 1. P. 18–29. DOI: 10.1177/17474930211065917.
2. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *The Lancet Neurology*. 2021. Vol. 20, No. 10. P. 795–820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
3. Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. 2019. Vol. 50, No. 12. P. e344–e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
4. Kleindorfer D. O., Towfighi A., Chaturvedi S. et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack // *Stroke*. 2021. Vol. 52, No. 7. P. e364–e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.

5. Neeland I. J., Lim S., Tchernof A. et al. Metabolic syndrome // *Nature Reviews Disease Primers*. 2024. Vol. 10. Art. 77. DOI: 10.1038/s41572-024-00563-5.
6. Alberti K. G. M. M., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition // *The Lancet*. 2005. Vol. 366, No. 9491. P. 1059–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
7. Alberti K. G. M. M., Eckel R. H., Grundy S. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of international organizations // *Circulation*. 2009. Vol. 120, No. 16. P. 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
8. Grundy S. M. Metabolic syndrome update // *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016. Vol. 26, No. 4. P. 364–373. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.10.004.
9. Esenwa C. C., Elkind M. S. V. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke // *Nature Reviews Neurology*. 2016. Vol. 12, No. 10. P. 594–604. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.125.
10. Endres M., Moro M. A., Nolte C. H., Dames C., Buckwalter M. S., Meisel A. Immune pathways in etiology, acute phase, and chronic sequelae of ischemic stroke // *Circulation Research*. 2022. Vol. 130, No. 8. P. 1167–1186. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319994.
11. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation // *Nature Medicine*. 2011. Vol. 17, No. 7. P. 796–808. DOI: 10.1038/nm.2399.
12. Jayaraj R. L., Azimullah S., Beiram R., Jalal F. Y., Rosenberg G. A. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke // *Journal of Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16. Art. 142. DOI: 10.1186/s12974-019-1516-2.
13. Stoll G., Jander S., Schroeter M. Inflammation and glial responses in ischemic brain lesions // *Progress in Neurobiology*. 1998. Vol. 56, No. 2. P. 149–171. DOI: 10.1016/S0301-0082(98)00034-3.
14. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview // *Neurotherapeutics*. 2016. Vol. 13, No. 4. P. 661–670. DOI: 10.1007/s13311-016-0483-x.
15. Lambertsen K. L., Biber K., Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2012. Vol. 32, No. 9. P. 1677–1698. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.88.
16. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., di Sciacca R. et al. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke // *Current Pharmaceutical Design*. 2008. Vol. 14, No. 33. P. 3574–3589. DOI: 10.2174/138161208786848739.
17. McCabe J. J., O'Reilly E. J., Coveney S. et al. Interleukin-6, C-reactive protein, fibrinogen, and risk of recurrence after ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis // *European Stroke Journal*. 2021. Vol. 6, No. 1. P. 62–71. DOI: 10.1177/2396987320984003.
18. Welsh P., Barber M., Langhorne P. et al. Associations of inflammatory and hemostatic biomarkers with poor outcome after acute ischemic stroke // *Stroke*. 2009. Vol. 40, No. 5. P. 1632–1638. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.528091.
19. Whiteley W., Jackson C., Lewis S. et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 // *PLoS Medicine*. 2009. Vol. 6, No. 9. Art. e1000145. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000145.
20. Ridker P. M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection // *Circulation Research*. 2016. Vol. 118, No. 1. P. 145–156. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
21. Jiang Y., Wang Y., Wang Y. et al. IL-6 and stroke recurrence in ischemic stroke: a prospective cohort study // *Frontiers in Neurology*. 2024. Vol. 15. Art. 1427058. *Примечание: перед подачей статьи желательно сверить точные страницы и DOI по PubMed/издателю.*[2]

22. Gorey S., McCabe J. J., Crowley R. et al. Inflammation—the new treatment target for ischaemic stroke // *Frontiers in Stroke*. 2023. Vol. 2. Art. 1241506. DOI: 10.3389/fstro.2023.1241506.
23. Mihaela A., et al. Systemic inflammation after stroke: therapy and prognostic implications // *GeroScience*. 2026. DOI: 10.1007/s11357-025-02070-1. *Источник целесообразен для разделов о системном воспалении, ожирении, inflammaging и нарушениях гематоэнцефалического барьера.*[3]
24. Kamel H., Iadecola C. Brain-immune interactions and ischemic stroke: clinical implications // *Archives of Neurology*. 2012. Vol. 69, No. 5. P. 576–581. DOI: 10.1001/archneurol.2011.3590.
25. Shi K., Tian D.-C., Li Z.-G., Ducruet A. F., Lawton M. T., Shi F.-D. Global brain inflammation in stroke // *The Lancet Neurology*. 2019. Vol. 18, No. 11. P. 1058–1066. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30078-X.
26. Qin C., Zhou L.-Q., Ma X.-T. et al. Dual functions of microglia in ischemic stroke // *Neuroscience Bulletin*. 2019. Vol. 35, No. 5. P. 921–933. DOI: 10.1007/s12264-019-00388-z.
27. Ma Y., Wang J., Wang Y., Yang G.-Y. The biphasic function of microglia in ischemic stroke // *Progress in Neurobiology*. 2017. Vol. 157. P. 247–272. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.01.005.
28. Xiong X.-Y., Liu L., Yang Q.-W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke // *Progress in Neurobiology*. 2016. Vol. 142. P. 23–44. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.05.001.
29. Jian Z., Liu R., Zhu X. et al. The involvement and therapy target of immune cells after ischemic stroke // *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10. Art. 2167. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02167.
30. Yilmaz G., Granger D. N. Cell adhesion molecules and ischemic stroke // *Neurological Research*. 2008. Vol. 30, No. 8. P. 783–793. DOI: 10.1179/174313208X341085.
31. Yang Y., Rosenberg G. A. Blood–brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease // *Stroke*. 2011. Vol. 42, No. 11. P. 3323–3328. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.608257.
32. Turner R. J., Sharp F. R. Implications of MMP9 for blood–brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2016. Vol. 10. Art. 56. DOI: 10.3389/fncel.2016.00056.
33. Khatri R., McKinney A. M., Swenson B., Janardhan V. Blood–brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke // *Neurology*. 2012. Vol. 79, No. 13 Suppl. 1. P. S52–S57. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182697e70.
34. Prasad A., Prasad M., Cheng E. H. et al. Role of endothelial dysfunction in ischemic stroke // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 263. P. 235–243. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.013.
35. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33, No. 7. P. 829–837. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
36. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders // *Nature*. 2006. Vol. 444, No. 7121. P. 860–867. DOI: 10.1038/nature05485.
37. O'Neill L. A. J., Kishton R. J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists // *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16, No. 9. P. 553–565. DOI: 10.1038/nri.2016.70.
38. Gregor M. F., Hotamisligil G. S. Inflammatory mechanisms in obesity // *Annual Review of Immunology*. 2011. Vol. 29. P. 415–445. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
39. Lumeng C. N., Bodzin J. L., Saltiel A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization // *Journal of Clinical Investigation*. 2007. Vol. 117, No. 1. P. 175–184. DOI: 10.1172/JCI29881.
40. Donath M. Y., Shoelson S. E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease // *Nature Reviews Immunology*. 2011. Vol. 11, No. 2. P. 98–107. DOI: 10.1038/nri2925.
41. Saltiel A. R., Olefsky J. M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease // *Journal of Clinical Investigation*. 2017. Vol. 127, No. 1. P. 1–4. DOI: 10.1172/JCI92035.

42. Spychala M. S., Venna V. R., Jandzinski L. et al. Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome // *Annals of Neurology*. 2018. Vol. 84, No. 1. P. 23–36. DOI: 10.1002/ana.25250.
43. Chamorro Á., Dirnagl U., Urra X., Planas A. M. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation // *The Lancet Neurology*. 2016. Vol. 15, No. 8. P. 869–881. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9.
44. Rodrigo R., Fernández-Gajardo R., Gutiérrez R. et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities // *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2013. Vol. 12, No. 5. P. 698–714. DOI: 10.2174/18715273113120050015.
45. Chen Z., et al. Metabolic syndrome predicts poor outcome after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2020. *Эту позицию рекомендуется окончательно библиографически верифицировать по PubMed, поскольку в исходном документе отсутствуют точные том, страницы и DOI.*[1]
46. Chen W., et al. Metabolic syndrome and prognosis after thrombolysis in acute ischemic stroke // *Frontiers in Neurology*. 2025. Art. 1598434. DOI: 10.3389/fneur.2025.1598434. *Перед подачей необходимо проверить точное библиографическое описание: в тексте статьи указан DOI, но не приведены авторы и выходные данные.*[1]
47. Blood markers of inflammation and recurrent vascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack: an individual participant data meta-analysis // *Stroke*. 2023. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040529. Исходный анализ показал независимую связь исходных уровней IL-6 и hsCRP с риском повторного инсульта и больших сосудистых событий, что обосновывает включение воспалительных маркеров в прогностическую часть статьи.[4]