https://doi.org/10.17116/jnevro20171178263-70

Клеточный состав лимфоидных узелков стенки трахеи крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу в условиях моделирования геморрагического инсульта

Л.А. КЛЮЕВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Выявить закономерности изменения клеточного состава лимфоидных узелков стенки трахеи крыс, устойчивых и неустойчивых к эмоциональному стрессу в условиях моделирования геморрагического инсульта. **Материал и методы.** Гистологическими методами исследованы лимфоидные образования стенки трахеи 98 крыс-самцов линии Вистар (зона вблизи бифуркации органа). **Результаты и заключение.** В условиях эксперимента наблюдали значительные изменения клеточного состава лимфоидных узелков, характер которых зависел от стрессоустойчивости животного и срока эксперимента. В то же время активная деструкция клеток в лимфоидных узелках в условиях геморрагического инсульта отмечалась как у устойчивых, так и у предрасположенных к стрессу крыс. Выявленные в условиях экспериментального геморрагического инсульта изменения структуры лимфоидных узелков стенки трахеи свидетельствуют о снижении местной иммунной резистентности, что наиболее выражено у неустойчивых к стрессу крыс и может способствовать возникновению такого грозного воспалительного осложнения инсульта, как пневмония.

Ключевые слова: *геморрагический инсульт, лимфоидные узелки, трахея, устойчивость к стрессу.*

Cellular composition of lymphoid nodules in the trachea wall in rats with different resistance to emotional stress in a model of hemorrhagic stroke

L.A. KLYUEVA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Objective. To reveal regularities of changes in cellular composition of lymphoid nodules in the tracheal wall in male Wistar rats resistant and not resistant to emotional stress in a model of hemorrhagic stroke. **Material and methods**. Lymphoid formations of the tracheal wall (an area near the bifurcation of the organ) were investigated in 98 male Wistar rats using histological methods. **Results and conclusion.** Significant changes in the cellular composition of lymphoid nodules were found. The pattern of changes depends on the stress resistance of rats and the period of the experiment. The active cell destruction in lymphoid nodules was noted both in stress resistant and stress susceptible animals. The changes in the structure of lymphoid nodules found in the experimental hemorrhagic stroke suggest a decrease in the local immune resistance, which is most pronounced in rats not resistant to stress, that may contribute to the development of severe inflammatory complications of stroke such as pneumonia.

Keywords: *hemorrhagic stroke, lymphoid nodules, trachea, resistance to stress.*

Геморрагический инсульт является актуальной медико-социальной проблемой, поскольку характеризуется широким распространением (20% от общего числа инсультов при заболеваемости инсультом 2,5—3,0 случая на 1 тыс. населения в год) и высокой летальностью (до 51%) [1].

Наиболее частым ранним осложнением инсульта является пневмония, которая поражает, по данным разных исследователей [2—4], от 12 до 33% пациентов. Многочисленные исследователи [5—10] описывают иммунологические нарушения, развивающиеся в условиях инсульта. При этом цитоархитектоника лимфоидных образований органов дыхания, состояние которой определяет местную иммунную резистентность, в этих условиях ранее не изучалась.

Цель настоящего исследования — выявление закономерностей изменения клеточного состава лим-

© Л.А. Клюева, 2017

e-mail: moloko1978@gmail.com

фоидных узелков в условиях моделирования геморрагического инсульта у крыс с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу.

Материал и методы

Исследовали трахеи 98 крыс-самцов линии Вистар массой 250—300 г в возрасте 4—6 мес. Для оценки устойчивости к эмоциональному стрессу животных предварительно оценивали по тесту «открытое поле («Open field») [11, 12]. С помощью теста регистрировали латентные периоды первого перемещения и выхода в центр поля, горизонтальные амбуляции (количество пересеченных периферических и центральных квадратов), вертикальную активность (количество периферических и центральных стоек), исследовательскую активность (заглядывание в норы), время грумминга, количество дефекаций [13]. Тестирование проводилось в течение 3 мин. Устойчивость крыс к эмоциональному стрессу оценивали по величине индекса активности, для вычисления которого сумму числа пересеченных периферических и центральных секторов, периферических и центральных стоек, а также исследованных объектов делили на сумму латентных периодов 1-го движения и выхода в центр открытого поля.

Для эксперимента отбирали устойчивых (индекс активности — ИА от 2,25 до 5,8) и неустойчивых к стрессу крыс (ИА от 0,25 до 0,79) [13]. Из 150 животных для эксперимента были отобраны 49 устойчивых и 49 неустойчивых к стрессу особей, амбивалентных животных из эксперимента исключали. Как устойчивых, так и неустойчивых к стрессу крыс разделили на группы: интактная (по 7 особей), контрольная (по 21 особи) и экспериментальная (по 21 особи). В контрольных и экспериментальных группах выделили 3 подгруппы в соответствии со сроками выведения из эксперимента (1, 3, 7-е сутки после экспериментального геморрагического инсульта).

Через 3 сут после тестирования у крыс экспериментальной группы был смоделирован геморрагический инсульт, крысам контрольной группы проведена ложная операция. Наркотизированным животным (вводили внутрибрюшинно хлоралгидрат 400 мг/кг) проводилась трепанация черепа с последующим введением через иглу в головной мозг аутокрови в объеме 60 мкл. В качестве контроля использовали крыс, которым были проведены только трепанация и введение иглы в головной мозг. Экспериментальных и контрольных крыс сакрифицировали методом декапитации на 1, 3 и 7-е сутки после моделирования инсульта или после ложной операции. При работе с животными учитывались положения приказа Минвуза СССР №742 от 13.11.1984 «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Этическая комиссия НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, протокол №1 от 03.09.2005).

Животных вскрывали, трахею препарировали целиком, затем выделяли зону вблизи бифуркации органа. Выбор для исследования отдела трахеи обусловлен тем, что именно вблизи бифуркации стенка органа содержит наибольшее количество лимфоидной ткани [14] и, в частности, наибольшее количество лимфоидных узелков — наиболее зрелых в морфофункциональном отношении структур этой ткани [15—17].

Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 4—5 мкм окрашивали азур-2-эозином, гематоксилином и эозином, по Маллори. Подсчет клеток лимфоидного ряда проводили на стандартной площади гистологического среза (880 мкм²) в 10 полях зрения. Результаты подсчета обрабатывали статистически (SPSS17), достоверность различий оценивали по *U*-критерию Манна—Уитни, различия считали достоверными при $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Анализ экспериментальных данных показал, что клеточный состав лимфоидных узелков в условиях геморрагического инсульта изменяется, причем не одинаково, у устойчивых и предрасположенных к стрессу особей. Следует отметить, что на 1, 3 и 7-е сутки эксперимента показатели клеточного состава лимфоидных узелков трахеи у экспериментальных крыс заметно отличались от показателей контрольных групп животных.

Учитывая, что лимфоидные образования стенки трахеи у крыс существуют в тесной морфофункциональной связи с другими ее элементами [18], было необходимо изучить и морфологию стенки органа [19]. Исследования показали, что в условиях экспериментального геморрагического инсульта уже на 1-е сутки в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе стенки трахеи происходит нарушение микроциркуляции крови (полнокровие венул, образование «монетных столбиков» из эритроцитов, диапедезные кровоизлияния), разрыхление и отечность ткани, деструкция эпителиального пласта трахеи (декомплексация эпителия, деструкция эпителиоцитов, локальная отслойка эпителиального пласта). Увеличивается число малых лимфоцитов между эпителиоцитами трахеи, особенно у предрасположенных к стрессу крыс (в 2,2 раза — от 0,5±0,16 клетки/880 мкм² в контроле до 1,1±0,31 клетки на 1-е сутки эксперимента; p=0,047). Отмечался выход лимфоцитов и эритроцитов в просвет органа [19]. Активная миграция клеток лимфоидного ряда признается исследовате-

лями основным механизмом обеднения лимфоидных структур в условиях стресса [20, 21], а участие в патогенезе инсульта стресс-реализующих механизмов представляется несомненным [22]. Так, по данным С.П. Сергеевой [23], уменьшение массы тимуса у крыс отмечается как в условиях внутримозгового кровоизлияния, так и при эмоциональном стрессе.

К 7-м суткам после моделирования инсульта, по данным исследования, проведенного нами ранее [19], эпителиальная выстилка трахеи не восстановилась, венулы стенки органа были по-прежнему полнокровны, число малых лимфоцитов среди эпителиоцитов превышало норму, особенно у неустойчивых к стрессу крыс (в 6,5 раз — 0,2±0,1 клетки/880 мкм^2 в норме и 1,3±0,21 клетки/880 мкм^2 на 7-е сутки эксперимента; p=0,003). В то же время отека в стенке трахеи не наблюдалось.

Анализируя клеточный состав лимфоидных узелков в стенке трахеи крыс в условиях моделирования инсульта, следует отметить, что у устойчивых к стрессу особей на 1-е сутки эксперимента плотность распределения клеток на стандартной площади гистологического среза достоверно увеличивалась по сравнению с показателями в контрольной группе (в центральной части в 1,32 раза, до 45,6±1,22 клетки/880 мкм^2; p=0,009) в основном за счет малых и средних лимфоцитов **(рис. 1)**.

В области верхушки узелков появлялись бласты, в центральной части абсолютное количество больших лимфоцитов увеличивалось в 1,4 раза (до 2,6±0,46 клетки/880 мкм^2; p=0,045). Следует упомянуть, что только зрелые Т- и В-лимфоциты могут мигрировать через посткапиллярные венулы [24]. Вероятно, малодифференцированные клетки появлялись в результате бласттрансформации зрелых форм лимфоцитов. При этом в узелках увеличивалось число деструктивно измененных клеток (в центральной части в 1,86 раза — до 5,6±0,54 клетки/880 мкм^2; p=0,024), количество плазмоцитов уменьшалось (в верхушке узелков в 2,66 раза — до 0,6±0,36 клетки/880 мкм^2; p=0,01).

В отличие от стрессоустойчивых животных, у крыс, предрасположенных к стрессу, на 1-е сутки эксперимента в основании узелков плотность распределения клеток незначительно уменьшалась (в 1,21 раза — до 27,3±0,74 клетки/880 мкм^2; p=0,046), в центральной части — увеличивалась (в 1,28 раза — до 37,3±1,35 клетки/880 мкм^2; p=0,014), а в верхушке — достоверно не изменялась по сравнению с контрольной группой **(рис. 2)**.

Такая перестройка связана как с ослаблением миграции клеток лимфоидного ряда из венул с высоким эндотелием в основание узелка, так и с перераспределением клеток в пределах узелка в связи с их активной миграцией в просвет органа (число малых лимфоцитов между эпителиоцитами трахеи увеличивалось в 2,2 раза — до 1,1±0,31 клетки/880 мкм^2). Ослабление миграции лимфоцитов из сосудистого русла в основание узелков может быть связано с накоплением избытка жидкости в интерстиции. Число малых лимфоцитов в верхушке и основании лимфоидных узелков на 1-е сутки эксперимента у неустойчивых к стрессу крыс уменьшалось по сравнению с контролем в 1,28 раза (до 14,0±1,26 клетки/880 мкм^2) в верхушке и в 1,44 раза (до 12,7±0,96 клетки) в основании (p=0,045 и p=0,043 соответственно).

В то же время в узелках увеличивалось число малодифференцированных лимфоцитов (особенно в основании узелков появлялись бласты, число больших лимфоцитов увеличивалось в 3,8 раза — до 1,9±0,45 клетки/880 мкм^2; p=0,018). При этом число плазматических клеток в узелках резко уменьшалось, особенно в их центре (в 9 раз — до 0,1±0,09 клетки/880 мкм^2; p=0,049). Содержание деструктивно измененных клеток и макрофагов в верхушке и центре узелков у неустойчивых к стрессу крыс увеличивалось, особенно в центре (в 2,79 раза — до 9,5±1,19 клетки клетки/880 мкм^2 и в 5,33 раза — до 1,6±0,16 клетки; p=0,001 и p=0,001 соответственно). У устойчивых к стрессу крыс увеличение содержания деструктивно измененных клеток в узелках на 1-е сутки после инсульта было выражено в меньшей степени (лишь в 1,86 раза).

На 3-и сутки после моделирования инсульта у устойчивых к стрессу крыс плотность распределения клеток в лимфоидных узелках стенки трахеи уменьшалась, особенно в центральной части (в 1,46 раза — до 31,1±2,31 клетки/880 мкм^2; p=0,003), в основном за счет средних и малых лимфоцитов **(см. рис. 1)**. Следует отметить, что у предрасположенных к стрессу животных подобные изменения клеточного состава лимфоидных узелков наблюдались уже на 1-е сутки эксперимента. Вместе с этим на 3-и сутки эксперимента в верхушке узелков появлялись картины митозов, а в центральной части в 2,5 раза (до 1,0±0,39 клетки/880 мкм^2; p=0,048) увеличивалось абсолютное содержание бластов, что свидетельствовало о компенсаторных возможностях лимфоидных узелков.

У неустойчивых к стрессу крыс на 3-и сутки после моделирования инсульта плотность распределения клеток в центральной части узелков продолжала уменьшаться (от 37,3±1,35 клетки/880 мкм^2 на 1-е сутки до 32,4±1,34 клетки на 3-и сутки эксперимента; p=0,039), а в основании — увеличивалась по сравнению с показателями на 1-е сутки эксперимента (от 27,3±0,74 клетки/880 мкм^2 на 1-е сутки до 32,3±1,08 клетки на 3-и сутки; p=0,003), в основном за счет малых лимфоцитов **(см. рис. 2)**. В то же время в узелках появлялись плазмобласты и увеличивалось число плазмоцитов (в верхушке узелков в 3,15 раза — до 1,89±0,42 клетки/880 мкм^2 и в центре

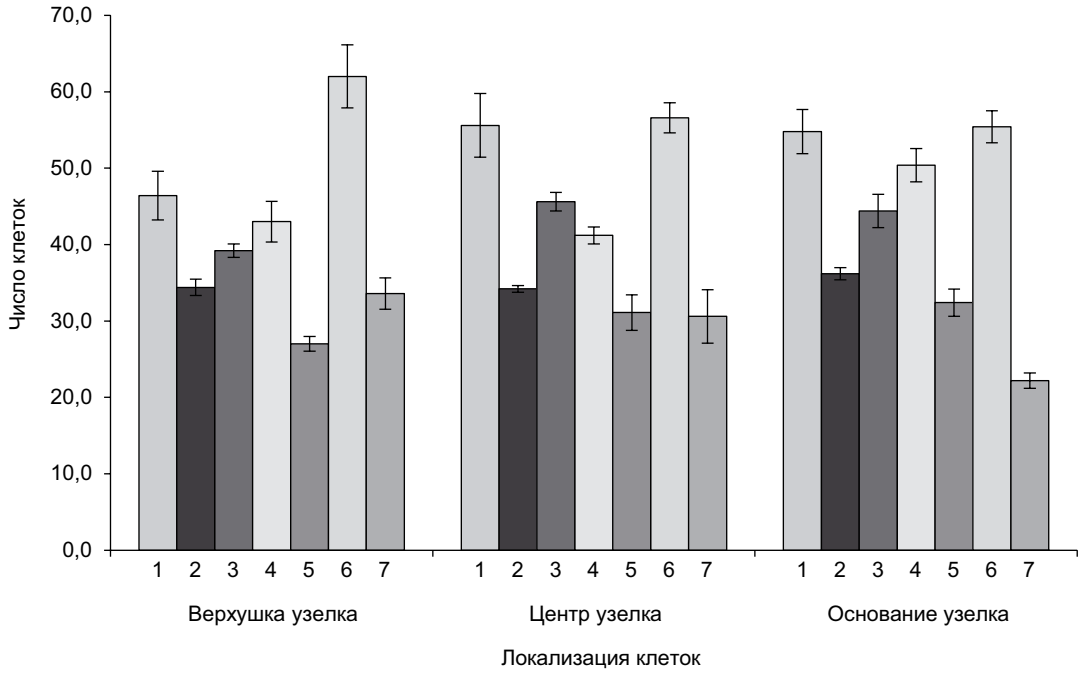

Рис. 1. **Плотность распределения клеток в лимфоидных узелках стенки трахеи у устойчивых к стрессу крыс в условиях экспериментального геморрагического инсульта.**

Здесь и на рис. 2: 1 — норма; 2 — контроль 1 сут; 3 — контроль 3 сут; 4— контроль 3 сут; 5 — эксперимент 3 сут; 6 — контроль 7 сут; 7 — эксперимент 7 сут; по оси абсцисс — локализация клеток; по оси ординат — количество клеток.

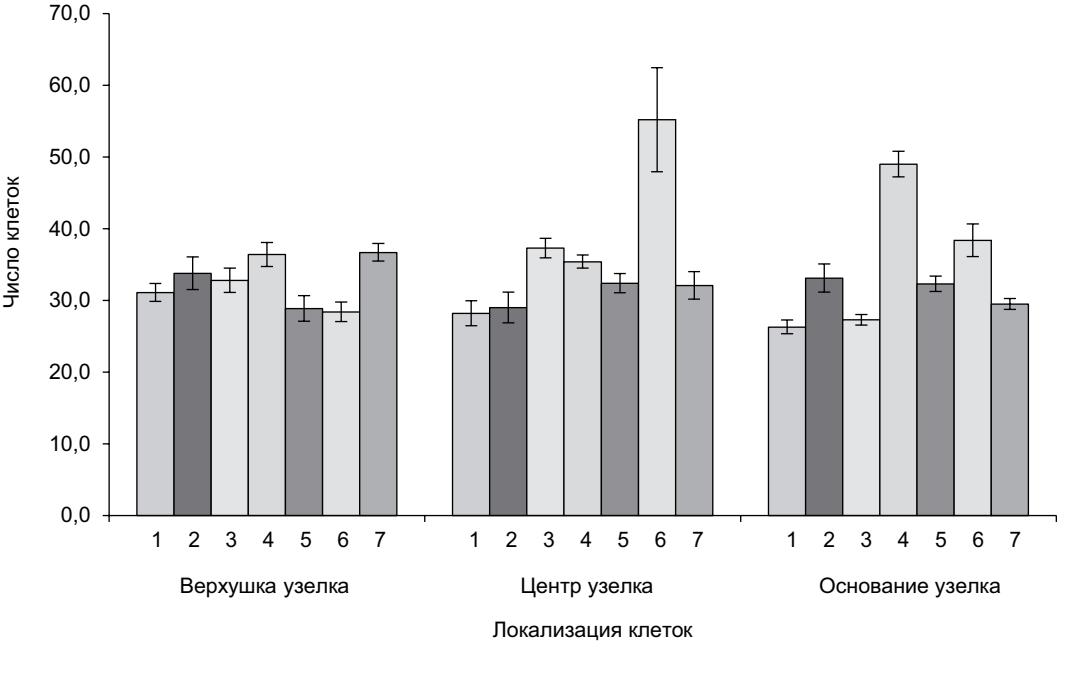

Рис. 2. **Плотность распределения клеток в лимфоидных узелках стенки трахеи у неустойчивых к стрессу крыс в условиях экспериментального геморрагического инсульта.**

в 9 раз — до 0,9±0,23 клетки; p=0,013 и p=0,007 соответственно).

Число деструктивно измененных клеток в 1,55 раза уменьшалось в верхушке (до 4,0±0,57 клетки/880 мкм^2; p=0,026) и в 1,7 раза увеличивалось в основании узелков (до 5,3±0,42 клетки; p=0,007). В целом на 3-и сутки эксперимента отмечались наиболее глубокие изменения клеточного состава лимфоидных узелков в стенке трахеи крыс, при этом наблюдались и признаки компенсаторной реакции: у неустойчивых к стрессу особей увеличивалось число плазматических клеток, а у стрессоустойчивых — увеличивалось содержание малодифференцированных форм лимфоцитов, появлялись клетки с картинами митозов.

На 7-е сутки после геморрагического инсульта у стрессоустойчивых крыс плотность распределения клеток в верхушке узелков увеличивалась (от 27,0±0,97 клетки/880 мкм^2 на 3-и сутки до 33,6±2,05 клетки на 7-е сутки эксперимента; p=0,016), а в основании — уменьшалась в 1,46 раза по сравнению с 3-ми сутками до 22,2±1,01 клетки/880 мкм^2; p=0,003 **(см. рис. 1)**. Увеличивалось число малых лимфоцитов (в верхушке узелков в 1,46 раза — до 14,8±1,06 клетки; в центре в 1,38 раза — до 17,2±2,51 клетки/880 мкм^2; p=0,010). Также увеличивалось содержание плазматических клеток (в центре узелков в 8 раз — до 0,8±0,58 клетки; в основании в 2 раза — до 0,6±0,59 клетки/880 мкм^2; p=0,016 и p=0,008 соответственно). Это может свидетельствовать об усилении иммунной защиты у стрессоустойчивых особей на 7-е сутки эксперимента. Кроме того, уменьшалось число деструктивно измененных клеток (в основании в 3,77 раза — до 2,2±0,73 клетки; в центре в 2,42 раза — до 2,8±0,73 клетки/880 мкм^2; p=0,009 и p=0,010 соответственно).

В целом у стрессоустойчивых крыс на 7-е сутки эксперимента число малых и средних лимфоцитов в лимфоидных узелках было достоверно меньше, чем в норме, особенно в основании узелков (малых лимфоцитов в 2,38 раза; средних лимфоцитов в 2,66 раза; p=0,002 и p=0,009 соответственно). Число малодифференцированных клеток лимфоидного ряда в центре и в основании узелка было меньше (в 4 и в 24 раза; p=0,001 и p=0,004 соответственно), а в области верхушки в 3 раза больше по сравнению с нормой (p=0,025). Содержание плазматических клеток в верхушке лимфоидных узелков у стрессоустойчивых крыс на 7-е сутки после инсульта было в 2 раза больше, чем в норме (норма — 0,4±0,19 клетки/880 мкм^2). Число деструктивно измененных клеток в узелках достоверно меньше нормы (в центре в 2,35 раза; в основании в 1,9 раза; p=0,048 и p=0,045 соответственно). Плотность распределения клеток на стандартной площади гистологического среза также была достоверно меньше, чем в норме, особенно в основании узелков (в 2,47 раза; 22,2±1,01 клетки/880 мкм^2; p=0,002) **(см. рис. 1)**.

У неустойчивых к стрессу крыс на 7-е сутки после инсульта плотность распределения клеток на стандартной площади гистологического среза достоверно увеличивалась в верхушке лимфоидных узелков в 1,27 раза по сравнению с показателем на 3-и сутки эксперимента (до 36,7±1,22 клетки/880 мкм^2; p=0,002) **(см. рис. 2)**. В верхушке и центре узелков увеличивалось число малых лимфоцитов (в 1,28 и 1,17 раза — до 16,9±0,8 и 14,5±1,16 клетки/880 мкм^2; p=0,036 и p=0,039 соответственно) и средних лимфоцитов (в 1,58 и в 1,63 раза — до 4,4±0,47 и 3,6±0,26 клетки/880 мкм^2; p=0,014 и p=0,009 соответственно).

Уменьшалось число плазматических клеток в узелках, особенно в их основании (в 13 раз — до 0,1±0,09 клетки/880 мкм^2; p=0,030). Во всех отделах узелков на 7-е сутки эксперимента появлялись единичные нейтрофилы. Число деструктивно измененных клеток уменьшалось лишь в центре узелка (в 1,44 раза по сравнению с 3-ми сутками — до 6,5±0,65 клетки/880 мкм^2; p=0,027). В целом у неустойчивых к стрессу крыс на 7-е сутки после инсульта восстановление числа малых лимфоцитов имело характер чрезмерной компенсации (в верхушке и центральной части узелка их содержание достоверно больше, чем в норме; норма — 13,7±1,73 клетки/880 мкм^2 в верхушке и 11,1±1,6 клетки в центре узелков; p=0,046).

Число малодифференцированных клеток, средних лимфоцитов и макрофагов в узелках достигало нормальных значений. Число плазматических клеток в верхушке и основании узелков в 2,23 и в 5 раз соответственно меньше, чем в норме (в верхушке 1,3±0,27 клетки/880 мкм^2 на 7-е сутки эксперимента, 2,9±0,42 клеток в норме; в основании 0,1±0,09 клетки/880 мкм^2 на 7-е сутки, 0,5±0,26 клетки в норме; p=0,012 и p=0,001 соответственно). В лимфоидных узелках присутствовали нейтрофилы (в норме не обнаруживаются). Содержание деструктивно измененных клеток в узелках на 7-е сутки эксперимента было заметно больше, чем в норме (особенно в основании узелков — 6,5±0,58 клетки/880 мкм^2, что в 2,7 раза выше нормы; p=0,001).

Плотность распределения клеток на стандартной площади гистологического среза в узелках у неустойчивых к стрессу крыс на 7-е сутки после инсульта достоверно больше, чем в норме **(см. рис. 2)**.

Анализируя полученные данные, можно отметить, что у неустойчивых к стрессу крыс на 7-е сутки эксперимента положительной динамики в восстановлении клеточного состава лимфоидных узелков не наблюдалось: число средних лимфоцитов и нейтрофилов чрезмерно возрастало, превышая нормальные значения, содержание плазматических клеток наоборот уменьшалось, удаляясь от нормы,

по-прежнему было велико содержание деструктивно измененных клеток.

Таким образом, экспериментально доказано, что у неустойчивых к стрессу крыс уменьшение числа малых лимфоцитов в лимфоидных узелках происходит в более ранние сроки эксперимента (1- е сутки) по сравнению со стрессоустойчивыми крысами. Наиболее глубокие изменения клеточного состава лимфоидной ткани наблюдаются на 3-и сутки эксперимента. В то же время именно на 3-и сутки выявляется компенсаторная реакция: у стрессоустойчивых крыс она выражается появлением клеток с картинами митозов и усилением бласттрансформации лимфоцитов, а у неустойчивых к стрессу крыс — увеличением числа плазматических клеток в лимфоидных узелках. На 7-е сутки у предрасположенных к стрессу крыс происходит срыв компенсаторных процессов — содержание плазматических клеток снова уменьшается. Число малых лимфоцитов становится бóльшим, чем в норме, в узелках появляются нейтрофилы. У устойчивых к стрессу особей к 7-м суткам эксперимента количество малых лимфоцитов не достигает нормы, но содержание деструктивно измененных клеток в узелках приближается к нормальным значениям. Следует подчеркнуть, что, по мнению В.К. Сырцова [18], именно морфофункциональное состояние лимфоидных узелков играет основную роль в формировании специфической резистентности трахеобронхиальной системы. Полученные данные об особенностях реакции лимфоидных узелков трахеи на моделирование инсульта у крыс перекликаются с результатами Н.О. Иванниковой и Е.В. Коплик [25], полученными в тех же экспериментальных условиях. Авторы описывают морфологические изменения сосудов и нейронов сенсомоторной коры головного мозга на контралатеральной геморрагическому очагу стороне. Выраженность дегенеративных изменений нейронов и сосудов коры на 1, 3 и 7-е сутки экспериментального инсульта больше у неустойчивых к стрессу особей. На 3-и сутки после инсульта у неустойчивых к стрессу крыс наблюдается срыв компенсаторных процессов, а именно прекращение формирования конусов роста капилляров.

Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что иммунная защита стенки трахеи в условиях инсульта угнетена, что может способствовать развитию воспалительных бронхолегочных осложнений заболевания. Выявлены также и особенности реакции лимфоидной ткани трахеи у крыс с различной исходной устойчивостью к стрессу. Наиболее глубокие нарушения клеточного состава лимфоидных узелков в стенке трахеи как у устойчивых, так и у неустойчивых к стрессу крыс определяются на 3-и сутки эксперимента. При этом у неустойчивых к стрессу особей эти нарушения наблюдаются уже на 1-е сутки эксперимента. В то же время только у устойчивых к стрессу крыс на 7-е сутки эксперимента в процессе восстановления цитоархитектоники лимфоидных узелков выявляется отчетливая положительная динамика. Таким образом, по данным настоящего морфологического исследования, в условиях моделирования геморрагического инсульта у устойчивых к эмоциональному стрессу крыс, по сравнению с предрасположенными к стрессу особями иммунная резистентность стенки трахеи более высока.

Полученные данные и использованная экспериментальная модель могут лечь в основу разработки новых алгоритмов терапии и профилактики воспалительных бронхолегочных осложнений у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Выявленная связь между исходной стрессоустойчивостью и степенью нарушения цитоархитектоники лимфоидных структур трахеи в условиях мозгового кровоизлияния также может быть принята во внимание исследователями-клиницистами, занимающимися проблемой профилактики угрожающих жизни осложнений у пациентов с факторами риска инсульта.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клочихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009—2012 гг. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(6):63-69. [Klochikhina OA, Stakhovskaya LV. An analysis of epidemiological indices of stroke based on the data of a regional population register from 2009 to 2012. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im SS Korsakova*. 2014;114(6):63-69. (In Russ.)].
2. Davenport R. Complications following acute stroke. *Stroke*.1996;27:415-420. https://doi.org/10.1161/01.STR.27.3.415
3. Виленский Б.С. *Осложнения инсульта*. СПб: Фолиант; 2000. [Vilenskii BS. *Oslozhneniya insul'ta*. SPb: Foliant; 2000. (In Russ.)].
4. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, Heiss WD. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke.* 2003;34:975-981. https://doi.org/10.1161/01.STR.0000063373.7099
5. Погорельцева О.А., Джулай Т.А. Прогностическое значение инсульт-индуцированных нозокомиальных пневмоний и интерлейкина-1А у больных с геморрагическим инсультом. *Верхневолжский медицинский журнал*. 2014;12(1):9-13. [Pogoreltseva OA, Dzhulay GS. Prognostic importance of stroke-induced nosocomial pneumonia and interleukin-1A in the patients with cerebral hemorrhage. *Verkhnevolzhskii meditsinskii zhurnal.* 2014;12(1):9-13. (In Russ.)].
6. Castellanos M, Castillo J, García MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, Dávalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions. *Stroke.* 2002;33(4):982-987. https://doi.org/10.1161/hs0402.105339
7. Chamorro A, Amaro S, Vargas M, Obach V, Cervera A, Torres F, Planas AM. Interleukin 10, monocytes and increased risk of early infection in ischaemic stroke. Journal of Neurology Neurosurgery and *Psychiatry.* 2006;77:1279-1281. https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100800

8. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature Medicine.* 2011;17:796-808. https://doi.org/10.1038/nm.2399
9. Prass K, Meisel C, Hoflich C. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T-helper cell type I-like immunostimulation. *Journal of Experimental Medicine*. 2003;198:725-736. https://doi.org/10.1084/jem.20021098
10. Urra X, Obach V, Chamorro A. Stroke induced immunodepression syndrome: from bench to bedside. *Current Molecular Medicine.* 2009;9(2):195-202. https://doi.org/10.2174/156652409787581574
11. Walsh RN, Cummins RA. The open-field test: A critical review. *Psychological Bulletin.* 1976;83(3):482-504. https://doi.org/10.1037/0033-2909.83.3.482
12. Archer J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Animal Behavior*. 1973;21(2):205-235. https://doi.org/10.1016/S0003-3472(73)80065-X
13. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. *Вестник новых медицинских технологий*. 2002;9(1):16. [Koplik EV. Metod opredeleniya kriteriya ustoichivosti krys k emotsional'nomu stress.*Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2002;9(1):16. (In Russ.)].
14. Никифорова Е.Е. *Лимфоидные структуры трахеи и главных бронхов крысы при воздействии паров ацетальдегида в различных концентрациях:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1999. Ссылка активна на 09.03.2016. Доступно по http://medical-diss.com/medicina/lifoidnye-struktury-trahei-i-glavnyh-bronhov-krysy-pri-vozdeystvii-na-organizm-atsetaldegida-v-razlichnyh-kontsentratsiya. [Nikiforova EE. *Limfoidnye struktury trakhei i glavnykh bronkhov krysy pri vozdeistvii parov atsetal'degida v razlichnykh kontsentratsiyakh:* Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 1999. Available at: http://medical-diss.com/medicina/lifoidnye-struktury-trahei-i-glavnyh-bronhov-krysy-pri-vozdeystvii-na-organizm-atsetaldegida-v-razlichnyh-kontsentratsiya Accessed March 9, 2016 (In Russ.)].
15. Юнусов Р. *Лимфоидные скопления стенок трахеи и бронхов человека в постнатальном онтогенезе:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ташкент; 1988. Ссылка активна на 10.03.2016. Доступно по http://medical-diss.com/medicina/limfoidnye-skopleniya-stenok-trahei-i-bronhov-cheloveka-v-postnatalnom-ontogeneze [Yunusov R. *Limfoidnye skopleniya stenok trakhei i bronkhov cheloveka v postnatal'nom ontogeneze:* Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Tashkent; 1988. Accessed March 10, 2016. Available at: http://medical-diss.com/medicina/limfoidnye-skopleniya-stenok-trahei-i-bronhov-cheloveka-v-postnatalnom-ontogeneze (In Russ.)].
16. Fichtelius KE, Sundstrom C, Kullgren B, Linna J. The lymphoepitelial organs of Homo sapiens revisited. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*. 1969;77:103-116. https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1969.tb04212.x
17. Gregson RL. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) in the laboratory — bred an rat Rattus norvegious. *Lab Animal.* 1979;13(3):239-243. https://doi.org/10.1258/002367779780937735
18. Сырцов В.К., Криворучко Е.Г., Потоцкая Е.И. Особенности структурно-метаболических процессов в лимфоидных образованиях нижних дыхательных путей и легких после антигенного раздражения. I Всеукраинская научная морфологическая конференция; Май 18-21, 2004; Днепропетровск. Ссылка активна на 11.03.2016. Доступно по: http://www.morphology.dp.ua/_pub/KARPOV/k04028.php?lang=ru [Syrtsov VK, Krivoruchko EG, Pototskaya EI. Osobennosti strukturno-metabolicheskikh protsessov v limfoidnykh obrazovaniyakh nizhnikh dykhatel'nykh putei i legkikh posle antigennogo razdrazheniya. I Vseukrainskaya nauchnaya morfologicheskaya konferentsiya; Mai 18-21, 2004; Dnepropetrovsk. Available at: http://www.morphology.dp.ua/_pub/KARPOV/k04028.php?lang=ru Accessed March 11, 2016 (In Russ.)].
19. Клюева Л.А. Морфологические изменения стенки трахеи крыс в условиях экспериментального геморрагического инсульта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2011;151(4):467-469. [Klyueva LA. Morphological changes of tracheas wall in the conditions of experimental hemorragic stroke. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2011; 151(4):467-469. (In Russ.)].
20. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология*. М.: Медицина; 2000. [Khaitov RM, Ignat'eva GA, Sidorovich IG. *Immunologiya*. M.: Meditsina; 2000. (In Russ.)].
21. Miller AH, Spenser RL, Pearce BD. Effects of viral infection on corticosterone secretion and glucobinding in immune tissues. *Psychoneuroendocrinology.* 1997;22(6):455-474. https://doi.org10.1016/S0306-4530(97)00028-0.
22. Барабанова М.А. *Клинико-патокинетические варианты течения острого периода инсультов:* Дис. ... док. мед. наук. Санкт-Петербург; 2003. Доступно по http://primo.nlr.ru/primo_library/libweb/action/dlDisplay.do?vid=07NLR_VU1&search_scope=default_scope&docId=07NLR_LMS001003965&fn=permalink Ссылка активна на 09.03.2016. [Barabanova MA. *Kliniko-patokineticheskie varianty techeniya ostrogo perioda insul'tov:* Dis. ... dok. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2003. Available at http://primo.nlr.ru/primo_library/libweb/action/dlDisplay.do?vid=07NLR_VU1&search_scope=default_scope&docId=07NLR_LMS001003965&fn=permalink Accessed March 9, 2016 (In Russ.)].
23. Сергеева С.П., Ерофеева Л.М., Сапин М.Р., Коплик Е.В. Морфологические характеристики тимуса крыс Вистар в условиях экспериментального внутримозгового кровоизлияния. *Морфология.* 2010;137(2):35-38. [Sergeeva SP, Erofeeva LM, Sapin MR, Koplik EV. Cellular composition of the thymus in Wistar rats in experimental intracerebral hemorrhage. *Morfologiya.* 2010;137(2):35-38. (In Russ.)].
24. Ярилин А.А. *Основы иммунологии*. М.: Медицина; 1999. [Yarilin AA. *Osnovy immunologii*. M.: Meditsina; 1999. (In Russ.)].
25. Ivannikova NO, Koplik EV, Popova EN, Sudakov KV. Emotional stress in the development of experimental hemorrhagic stroke in rats with different levels of stress resistance. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2011;41(1):35-41. https://doi.org/10.1007/s11055-010-9375-4

ОРГАНИЗАЦИЯ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ