

3. Poletaev A.B., Stepanyuk V.L., Gershwin M.E. Integrating immunity: the immunoculus and self-reactivity. *J. Autoimmun.* 2008; 30: 68–73. (in Russian)
4. Madi A. et al. Organization of the autoantibody repertoire in healthy newborns and adults revealed by system level informatics of antigen microarray data. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 14 484–9.
5. Pal'tsev M.A., Poletaev A.B., Suchkov S.V. Autoimmunity and autoimmune syndrome: limit of normal and pathological. *Vestnik RAMN.* 2010; 8: 1–3. (in Russian)
6. Myagkova M.A., Petrochenko S.N., Morozova V.S., Moseykin I.A., Shipitsyn V.V., Polyvyanaya O.Yu. The antibodies to endogenous bioregulators and their relationship with age and gender characteristics of chronic pain syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova.* 2013; 4: 41–4. (in Russian)
7. Myagkova M.A., Petrochenko S.N., Morozova V.S., Shipitsyn V.V., Sokol'chik E.I., Bryun E.A. ELISA natural antibodies to endogenous bioregulators for diagnosis of dependence. *Voprosy narkologii.* 2007; 5: 40–5. (in Russian)
8. Vysochin Yu.V., Denisenko Yu.P. Modern understanding of the physiological mechanisms of the organism athletes urgent adaptation to the effects of physical activity. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury.* 2002; 7: 2–6. (in Russian)
9. Polyvyanaya O.Yu., Levashova A.I., Morozova V.S., Petrochenko S.N., Myagkova M.A., Moseykin I.A. Levels of tolerance to pain and the factors of humoral immunity in dorsalgia. *Vestnik RAMN.* 2015; 1: 118–24. (in Russian)
10. Levashova A.I., Morozova V.S., Polyvyanaya O.Yu., Petrochenko S.N., Myagkova M.A., Moseykin I.A. Comparative analysis of the intensity of pain and immunochemical parameters levels of natural antibodies in patients with chronic dorsalgia. *Biologicheskie membrany.* 2014; 31 (3): 218–25. (in Russian)
11. Myagkova M.A., Morozova V.S. Immunochemical properties of natural antibodies to physiologically active compounds. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 11 (5): 1066–70. (in Russian)
12. Kubryak O.V., Umryukhin A.E., Emel'yanova I.N., Antipova O.S., Guseva A.L., Pertsov S.S., Sudakov S.K. Increased β -endorphin in plasma as an index of positive response for the treatment of depression. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2012; 153 (5): 721–3. (in Russian)
13. Hegadoren K.M., O'Donnell T., Lanius R., Coupland N.J., Lacaze-Masmonteil N. The role of beta-endorphin in the pathophysiology of major depression. *Neuropeptides.* 2009; 43 (5): 341–53.

Поступила 15.02.17

Принята к печати 15.02.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.517-07:616.155.32

Кашутин С.Л.¹, Шерстенникова А.К.¹, Николаев В.И.², Ключарева С.В.², Пирятинская В.А.²

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЛИМФОЦИТОВ, НЕСУЩИХ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ, У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

¹ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Архангельск;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 195067, Санкт-Петербург

Изучение механизмов миграционной активности лимфоцитов в кожу при псориазе представляет собой не только теоретический, но и практический интерес, поскольку регуляция данного процесса дает новые возможности в терапии. Как известно, процесс миграции лимфоцитов через эндотелий микроциркуляции регулируют молекулы адгезии. Цель исследования – определение содержания лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии, в зависимости от их морфологии. Исследование проведено у 82 больных с вульгарным и экссудативным псориазом в прогрессирующую и стационарную стадии (из них 39 женщин и 43 мужчины) в возрасте 20–60 лет. Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц (из них 28 женщин и 22 мужчины). В венозной крови наряду с изучением лимфоцитогаммы определяли содержание лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к молекулам адгезии. В условиях гиперпролиферации кератиноцитов, что и наблюдают при псориазе, содержание малых лимфоцитов не изменялось. Изменений в концентрации средних лимфоцитов у больных псориазом также не отмечено. При псориазе наблюдают усиленную миграцию больших лимфоцитов из периферической крови, о чем свидетельствуют снижение их абсолютного числа и статистически достоверные корреляции с содержанием лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к LFA-1, LFA-3, ICAM-1 и PECAM-1.

Ключевые слова: лимфоциты; молекулы адгезии; псориаз.

Для цитирования: Кашутин С.Л., Шерстенникова А.К., Николаев В.И., Ключарева С.В., Пирятинская В.А. Изучение содержания лимфоцитов, несущих молекулы адгезии, у больных псориазом. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62 (6): 350–354. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-350-354>

Kashutin S.L.¹, Sherstennikova A.K.¹, Nikolaev V.I.², Klyuchareva S.V.², Piryatinskaya V.A.²

THE ANALYSIS OF CONTENT OF LYMPHOCYTES CARRYING ADHESION MOLECULES IN PATIENTS WITH PSORIASIS

¹The Northern state medical university, 163000 Arkhangelsk, Russia

²The I.I. Mechnikov North-Western state medical university, 195067 St. Petersburg, Russia

The study of mechanisms of migration activity of lymphocytes into skin under psoriasis represents both theoretical and practical interest because regulation of the given process provides new possibility in therapy. As is well known, process of migration of lymphocytes through endothelium of micro-circulation is regulated by molecules of adhesion. The study was carried out to detect content of lymphocytes expressing molecules of adhesion depending on their morphology. The study was implemented in 82 patients with vulgar and exudative psoriasis at progressing and stationary stages (39 females and 43 males out of total number) aged from 20 to 60 years. The control group consisted of 50 healthy individuals (28 females and 22 males). The lymphocytogram

was analyzed alongside with detection of content of lymphocytes expressing receptors to molecules of adhesion in venous blood. The content of minor lymphocytes had no alteration in condition of hyper-proliferation of keratinocytes. This occurrence is typical for psoriasis. In patients with psoriasis, no alteration of concentration of medium lymphocytes was detected. Under psoriasis, intensified migration of large lymphocytes from peripheral blood is observed testified by decreasing of their absolute number and statistically reliable correlations with content of lymphocytes expressing receptors to LFA-1, LFA-3, ICAM-1 u PECAM-1.

Key words: *lymphocytes; molecules of adhesion; psoriasis.*

For citation: *Kashutin S.L., Sherstennikova A.K., Nikolaev V.I., Klyuchareva S.V., Piryatinskaya V.A. The analysis of content of lymphocytes carrying adhesion molecules in patients with psoriasis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (6): 350-354. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-350-354>*

For correspondence: *Sherstennikova A.K., candidate of medical sciences, associate professor of the chair of normal physiology. e-mail: a.sherstennikova@yandex.ru*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 10.01.2017

Accepted 13.02.2017

Среди большого многообразия выявленных реакций в основе псориаза лежит повышенная пролиферация кератиноцитов, опосредованная активированными Т-лимфоцитами. Значимость Т-лимфоцитов, а именно CD4⁺- и CD8⁺-субпопуляций в патогенезе заболевания подтверждена участием их в формировании псориагического инфильтрата в очагах акантоза и папилломатоза, терапевтической эффективностью циклоспорина, моноклональных антител к CD3, CD4 и IL-1 β , а также токсина DAB389, специфичного в отношении рецептора к IL-2 [1–4].

Как известно, активация Т-лимфоцитов связана с наличием антигенов [5, 6]. У больных псориазом предполагают существование аутоантигена или даже спектра различных аутоантигенов с высокой специфичностью экспрессии в коже [7, 8]. В результате запускается пролиферация Т-клеток, которая функционально расширяет клон таким образом, чтобы в циркуляцию поступило достаточно большое количество клеток для реакции с антигеном на периферии и запуска биологических ответов [9].

Изучение особенностей механизмов лимфопролиферации при псориазе, несомненно, представляет не только теоретический, но и практический интерес, поскольку регуляция данного процесса дает новые возможности в терапии, способной обеспечить более селективное действие, в отличие от лечения системными глюкокортикоидами и цитостатиками.

В этом плане представляет интерес изучение соотношения активности лимфопролиферации в венозной крови и миграции лимфоцитов из кровеносного русла в ткань. Методологически одним из возможных вариантов изучения данного соотношения может быть изучение количественных данных, указывающих на уровень экспрессии рецепторов к молекулам адгезии на лимфоцитах в зависимости от размеров их цитоплазмы, поскольку данный критерий указывает на уровень синтетической активности лимфоцитов и активность лимфопролиферации [2].

Как известно, реализация процессов миграции связана с L-селектинами, интегринами и молекулами суперсемейства иммуноглобулинов. На первом этапе непрочной адгезии в процесс адгезии вступают селектины, в том числе L-селектины, экспрессируемые на лимфоцитах [10]. Преодоление эндотелиального барьера происходит после наступления прочной адгезии при участии двух других групп адгезинов: интегринов и членов суперсемейства иммуноглобулинов [11]. На лимфоцитах

экспрессируются такие важные для преодоления эндотелиального барьера интегрин, как LFA-1, LFA-3, взаимодействующие с членами суперсемейства иммуноглобулинов, представленными на эндотелиальных клетках, ICAM-1, ICAM-2 и VCAM-1 [12]. После фазы прочной адгезии следует собственно миграция лимфоцитов через эндотелий, связанная с экспрессией молекул PECAM [13].

Таким образом, целью данного исследования стало изучение у больных псориазом уровня экспрессии молекул адгезии лимфоцитами в зависимости от их морфологии.

Материал и методы. Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 больных (из них 39 женщин и 43 мужчины) в возрасте 20–60 лет с вульгарным и экссудативным псориазом в прогрессирующую и стационарную стадии. Давность заболевания составила от 3 мес до 10 лет. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц (из них 28 женщин и 22 мужчины). На проточном цитометре FC-500 фирмы Beckman Coulter (США) определяли L-селектин, LFA-1, LFA-3, ICAM-1, PECAM-1 на лимфоцитах цельной крови.

На мазке крови, зафиксированном смесью Никифорова и окрашенном по Романовскому–Гимзе, определяли удельный вес лимфоцитов среди других лейкоцитов – эозинофилов, базофилов, нейтрофилов, моноцитов.

При изучении лимфоцитограммы дифференцировали лимфоциты по величине клетки с учетом размеров цитоплазмы: малые лимфоциты до 8 мкм, средние 8–12 мкм, большие больше 12 мкм [14].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS 13.0 для Windows. Распределение параметров было ненормальным, в связи с чем описание выборок проводили с помощью подсчета медианы (Md) и межквартильного интервала Q25Q75. Вероятность различий оценивали по непараметрическому критерию Колмогорова–Смирнова.

Результаты и обсуждение. Содержание лимфоцитов в периферической крови больных псориазом было такое же, как и в группе сравнения [2,2210⁹/л (1,85; 3,0) против 2,5610⁹/л (2,05; 3,2), $Z = 1,23$, $p = 0,09$]. Не установлено различий в содержании лимфоцитов, несущих молекулы L-селектина [0,2410⁹/л (0,06; 0,57) против 0,3210⁹/л (0,12; 0,64), $Z = 0,88$, $p = 0,41$], ICAM-1 [0,3310⁹/л (0,12; 0,85) против 0,2910⁹/л (0,1; 0,68), $Z = 0,77$, $p = 0,58$] и LFA-3 [1,1110⁹/л (1,18; 1,79) против 0,9110⁹/л (0,31; 2,28), $Z = 0,77$, $p = 0,58$]. При этом наблюдаемое снижение числа

ИММУНОЛОГИЯ

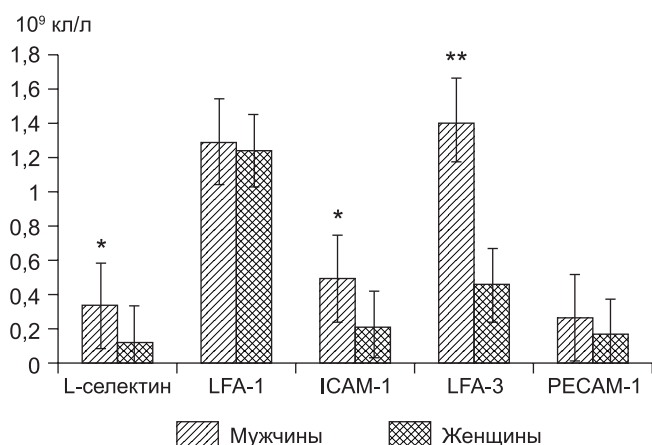


Рис. 1. Содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии, у больных псориазом в зависимости от пола (10⁹/л).

По оси абсцисс – лимфоциты с молекулами адгезии у мужчин и женщин: L-селектин (CD62L), LFA-1 (CD11a), ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58), PECAM-1 (CD31); по оси ординат – удельный вес лимфоцитов, содержащих молекулы адгезии, в 10⁹/л (Ме).

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, сравнение между мужчинами и женщинами (непараметрический критерий Колмогорова–Смирнова).

лимфоцитов с молекулами LFA-1 и PECAM-1 было статистически достоверным [1,2610⁹/л (0,68; 2,16) против 1,7310⁹/л (1,15; 2,27), $Z = 1,68$, $p = 0,007$ и 0,210⁹/л (0,06; 0,4) против 0,4110⁹/л (0,13; 0,75), $Z = 1,41$, $p = 0,03$].

Таким образом, в условиях гиперпролиферации кератиноцитов имеет место заметное снижение абсолютного числа лимфоцитов, несущих молекулы LFA-1 и PECAM-1, участвующих на этапах «прочной адгезии» и «трансмиграции». Различий в уровне экспрессии лимфоцитами, имеющими молекулы L-селектина, LFA-3 и ICAM-1, не выявлено.

Изучение уровня экспрессии молекул адгезии лимфоцитами у больных псориазом в зависимости от пола показало наличие статистически значимого увеличения концентрации лимфоцитов, несущих L-селектин, ICAM-1, LFA-3, у мужчин. В отношении уровня лимфоцитов с LFA-1 и PECAM-1 подобных изменений не отмечено (рис. 1).

Таким образом, в условиях гиперпролиферации кератиноцитов установлено заметное увеличение абсолютного числа лимфоцитов, имеющих молекулы L-селектина, ICAM-1, LFA-3, у мужчин по сравнению с женщинами.

Анализ лимфоцитогаммы показал, что в венозной крови у больных псориазом по сравнению с группой контроля различий в содержании малых и средних лимфоцитов не выявлено [0,7810⁹/л (0,5; 1,08) против 0,6310⁹/л (0,4; 1,07), $Z = 0,85$, $p = 0,45$ и 0,9410⁹/л (0,69; 1,37) против 1,0410⁹/л (0,81; 1,41), $Z = 0,89$; $p = 0,39$]. При этом наблюдаемое снижение концентрации больших лимфоцитов было статистически достоверным [с 0,2510⁹/л (0,11; 0,39) до 0,0310⁹/л (0,1; 0,16), $Z = 2,45$, $p = 0,001$] (рис. 2).

Корреляционный анализ на этапе «роллинга» у больных псориазом показал отсутствие достоверных корреляций между содержанием лимфоцитов с молекулой L-селектина и концентрацией малых, средних и больших лимфоцитов, тогда как в группе сравнения между

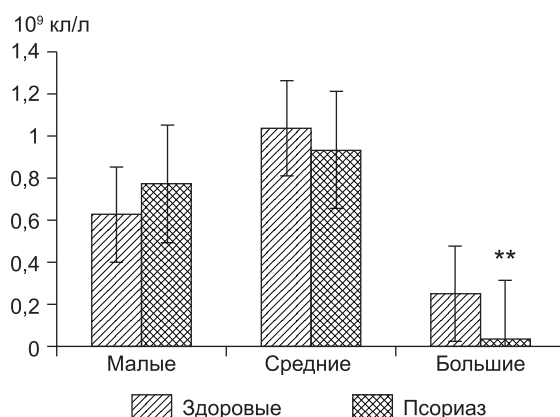


Рис. 2. Лимфоцитогамма у практически здоровых и больных псориазом.

По оси абсцисс – группы лимфоцитов в зависимости от величины их клетки с учетом размеров цитоплазмы: малые лимфоциты – до 8 мкм, средние 8–12 мкм, большие больше 12 мкм; по оси ординат – содержание лимфоцитов в процентах (Ме).

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, сравнение между практически здоровыми и больными (непараметрический критерий Колмогорова–Смирнова).

концентрациями средних по размеру лимфоцитов и лимфоцитами с молекулой L-селектина выявлена статистически достоверная корреляция ($\rho = 0,35$; $p = 0,01$) (рис. 3, а).

На этапе «прочной адгезии» количество лимфоцитов с LFA-1 коррелировало с концентрацией средних лимфоцитов как у больных псориазом ($\rho = 0,50$; $p = 0,001$), так и у здоровых лиц ($\rho = 0,57$; $p = 0,001$). Различие состояло в том, что у больных псориазом была отмечена корреляция с большими лимфоцитами ($\rho = 0,41$; $p = 0,003$) и в отличие от группы не было сравнения корреляции с концентрацией малых лимфоцитов (рис. 3, б).

Существенные различия были отмечены в отношении лимфоцитов, имеющих молекулу ICAM-1: у больных псориазом в отличие от контрольной группы регистрировали статистически достоверные корреляции с содержанием средних ($\rho = 0,29$; $p = 0,013$) и больших лимфоцитов ($\rho = 0,39$; $p = 0,005$) (рис. 3, в).

Между содержанием лимфоцитов с LFA-3 выявлены корреляции с концентрациями средних лимфоцитов как у больных псориазом ($\rho = 0,49$; $p = 0,001$), так и у здоровых лиц ($\rho = 0,43$; $p = 0,01$). Различие состояло в том, что у больных псориазом была отмечена корреляция с большими лимфоцитами ($\rho = 0,59$; $p = 0,001$), которой не было в группе сравнения (рис. 3, г).

На этапе «трансмиграции» у больных псориазом выявлены статистически достоверные корреляции между уровнем лимфоцитов с молекулой PECAM-1 и концентрациями средних ($\rho = 0,34$; $p = 0,01$) и больших лимфоцитов ($\rho = 0,47$; $p = 0,001$). В группе сравнения статистически значимых корреляций не выявлено (рис. 3, д).

Таким образом, в условиях гиперпролиферации кератиноцитов, что и наблюдают при псориазе, содержание малых лимфоцитов не изменялось. Не было и статистически достоверных корреляций между концентрациями малых лимфоцитов и лимфоцитов, несущих молекулы L-селектина, LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1. В связи с этим можно предположить отсутствие существенной роли малых лимфоцитов в патогенезе гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе.

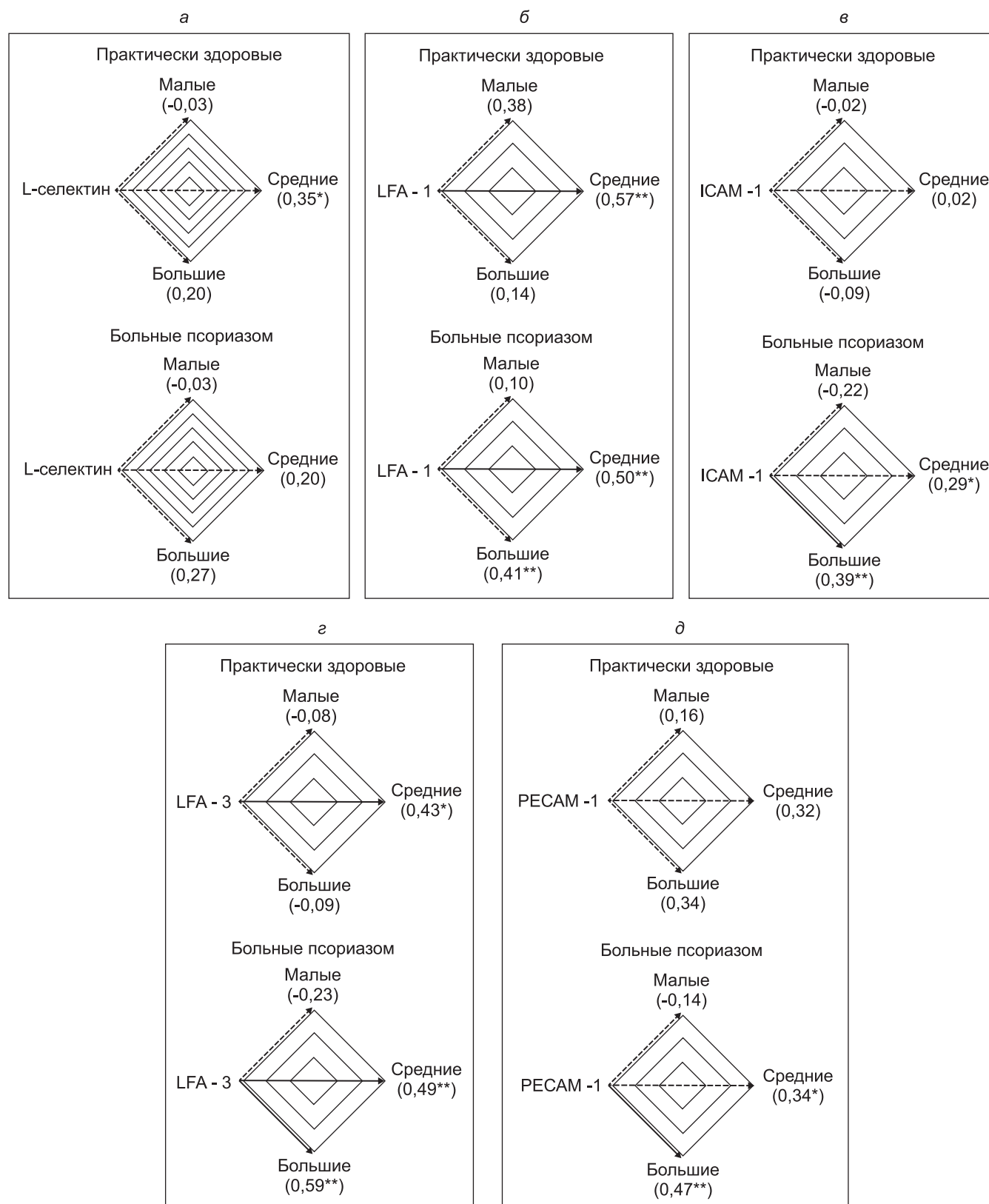


Рис. 3. Корреляционная зависимость между содержанием лимфоцитов с молекулами адгезии: а – L-селектина (CD62L), б – LFA-1 (CD11a), в – ICAM-1 (CD54), г – LFA-3 (CD58), д – PECAM-1 (CD31) и концентрацией малых, средних и больших лимфоцитов (клетки дифференцировали с учетом размеров цитоплазмы: малые лимфоциты до 8 мкм, средние 8–12 мкм, большие больше 12 мкм).

Слабая связь – стрелка со штрихами; умеренная связь – стрелка сплошная. В скобках указаны корреляционные значения по Спирмену и достоверность коэффициента корреляции: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

азе. Изменений в концентрации средних лимфоцитов у больных псориазом не отмечено. Корреляции между содержаниями средних лимфоцитов и лимфоцитами, имеющими молекулы LFA-1 и LFA-3, наблюдали как у больных псориазом, так и в группе сравнения. Отличие заключалось в том, что в условиях гиперпролиферации кератиноцитов отмечены статистически достоверные корреляции между уровнями средних лимфоцитов и лимфоцитов с молекулами ICAM-1 и PECAM-1.

Наибольшие изменения касались содержания в венозной крови больших лимфоцитов, уровень которых существенно был снижен. Как известно, большие лимфоциты служат свидетельством лимфолиферации [9]. Создается впечатление, что в условиях гиперпролиферации кератиноцитов либо снижается лимфолиферативная реакция, либо увеличивается миграция именно больших, но не средних, а тем более малых лимфоцитов. В пользу увеличения миграционной активности больших лимфоцитов может указывать тот факт, что воспалительный процесс сопровождается лимфолиферацией и псориаз в этом смысле не исключение [1, 2, 4]. С другой стороны, наличие статистически достоверных корреляций между концентрациями больших лимфоцитов и лимфоцитов, несущих молекулы LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1, при отсутствии таковых корреляций в группе сравнения может указывать на преимущественную миграцию лимфоцитов, вступивших в лимфолиферацию.

Заключение. Таким образом, при псориазе наблюдают усиленную миграцию больших лимфоцитов из периферической крови, о чем свидетельствуют снижение их абсолютного числа и корреляция с содержанием лимфоцитов, несущих молекулы LFA-1, LFA-3, ICAM-1 и PECAM-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–4, 10–13 см. REFERENCES)

1. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. *Клетки иммунной системы*. СПб.: Наука; 2001.
2. Цинкернагель Р. *Основы иммунологии*. М.: Мир; 2008.
3. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. *Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей*. М.: Медицина; 2003.
4. Косhevенко Ю.Н. Механизмы клеточного иммунитета в коже. *Косметика и медицина*. 2001; (3): 15–26.

5. Пичугина Л.В. Изменение фенотипа лимфоцитов при иммунодефицитных патологиях. *Лабораторная медицина*. 2008; (9): 39–44.
6. Федоров Н.А. *Нормальное кроветворение и его регуляция*. М.: Медицина; 1976.

REFERENCES

1. Sigmundsdottir H., Gudjonsson J.E., Jonsdottir I., Valdimarsson H. The frequency of CLA CD8+ T cells in the blood of psoriasis patients correlates closely with the severity of their disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 126 (2): 365–9.
2. Ghoreschi K., Rocken M. Immunopathogenese der Psoriasis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2003; 1 (7): 524–32. (in German)
3. Schon M., Behmenburg C., Denzer D., Scon M.P., Schon M. Pathogenic function of IL-1 beta in psoriasisform skin lesions of flaky skin (fsn/fsn) mice. *Clin. Exp. Immunol.* 2001; 123 (3): 505–10.
4. Gudjonsson J.E., Jonhson A., Sigmundsdottir H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 135 (1): 1–8.
5. Freydlin I.S., Totolyan A.A. *Cells of the Immune System [Kletki immunnyy sistemy]*. St. Petersburg: Nauka; 2001. (in Russian)
6. Tsinkernagel' R. *Essentials of Immunology [Osnovy immunologii]*. Moscow: Mir; 2008. (in Russian)
7. Tsvetkova G.M., Mordovtseva V.V., Vavilov A.M., Mordovtsev V.N. *Pathology of Skin Diseases: a Guide for Physicians [Patomorfologiya bolezney kozhi: rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: Meditsina; 2003. (in Russian)
8. Koshevenko Yu.N. The mechanisms of cellular immunity in the skin. *Kosmetika i meditsina*. 2001; (3): 15–26. (in Russian)
9. Pichugina L.V. Change phenotype of lymphocytes non-immunodeficient pathologies. *Laboratornaya meditsina*. 2008; (9): 39–44. (in Russian)
10. Muller W.A. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ. Res.* 2009; 105 (3): 223–30.
11. Albert-Wolf M., Meuer S.C., Wallich R. Dual function of recombinant human CD58: inhibition of T cell adhesion and activation via CD2 pathway. *Int. Immunol.* 1991; 3 (12): 1335–47.
12. Koopman G., Keehnen R.M., Lindhout E., Newman W., Shimizu Y., van Seventer G.A. et al. Adhesion through the LFA-1 (CD11a/CD18)-ICAM-1 (CD54) and the VLA-4 (CD49d)-VCAM-1 (CD 106) pathways prevents apoptosis of germinal center B cells. *J. Immunol.* 1994; 152 (8): 3760–7.
13. Privratsky J.R., Paddock C.M., Florey O., Newman D.K., Muller W.A., Newman P.J. Relative contribution of PECAM-1 adhesion and signaling to the maintenance of vascular integrity. *J. Cell Sci.* 2011; 124 (Pt. 9): 1477–85.
14. Fedorov N.A. *Normal Hematopoiesis and its Regulation [Normal'noe krovetvorenie i ego regulyatsiya]*. Moscow: Meditsina; 1976. (in Russian)

Поступила 10.01.17

Принята к печати 13.02.17