

ИЗУЧЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ В КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ПАПУЛЫ И В ВЕНОЗНОЙ КРОВИ ПРИ ПСОРИАЗЕ

Шерстеникова А.К.¹, Кашутин С.Л.¹, Неклюдова В.С.¹, Калмин О.В.², Николаев В.И.³

¹Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; ²Пензенский государственный университет, Пенза, Россия;

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: a.sherstennikova@yandex.ru

THE STUDY OF THE RATIO OF SUBPOPULATIONS OF LYMPHOCYTES IN THE CAPILLARY BLOOD OF THE PAPULE AND IN THE VENOUS BLOOD IN PATIENTS WITH THE PSORIASIS

Sherstennikova AK¹, Kashutin SL¹, Neklyudova VS¹, Kalmin OV², Nikolaev VI³

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ²Penza State University, Penza, Russia; ³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia, e-mail: a.sherstennikova@yandex.ru

Для цитирования:

Шерстеникова А.К., Кашутин С.Л., Неклюдова В.С., Калмин О.В., Николаев В.И. Изучение соотношения субпопуляций лимфоцитов в капиллярной крови папулы и в венозной крови при псориазе// Морфологические ведомости.- 2018.- Том 26.- № 3.- С. 31-36. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).03.31-36](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).03.31-36)

For the citation:

Sherstennikova AK, Kashutin SL, Neklyudova VS, Kalmin OV, Nikolaev VI. The study of the ratio of subpopulations of lymphocytes in the capillary blood of the papule and in the venous blood in patients with the psoriasis. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter*. 2018 Oct 31;26(3):31-36. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.18\(26\).03.31-36](https://doi.org/10.20340/mv-mn.18(26).03.31-36)

Резюме: Понимание процессов миграции различных морфологических популяций лимфоцитов, а также условий, при которых может активизироваться или замедляться данная миграция, является особенно важной для интерпретации резервов стабильности и сохранения гомеостаза. Цель исследования – изучение соотношения содержания субпопуляций лимфоцитов капиллярной крови папулы и венозной крови у пациентов псориазом. Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 пациентов в возрасте от 20 до 60 лет, страдающих вульгарным и экссудативным псориазом в прогрессирующую и стационарную стадии. Давность заболевания составила от 3 месяцев до 10 лет. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 60 лет, не имеющих на момент обследования острых хронических заболеваний или их обострения. На мазках венозной крови, и крови, полученной с поверхности псориагической папулы (феномен точечного кровотечения при проведении псориагической триады), зафиксированных в смеси Никифорова и окрашенных по Романовскому-Гимзе, определяли концентрацию лимфоцитов среди других лейкоцитов. Лимфоциты дифференцировали по величине клетки с учетом размеров цитоплазмы: малые лимфоциты – до 8 мкм, средние – от 8 до 12 мкм, большие – больше 12 мкм. Венозную кровь для исследования брали утром натощак. На проточном цитометре FC-500 Beckman Coulter (США) определяли содержание L-селектина (CD62L, FITC), LFA-1 (CD11a, FITC), LFA-3 (CD58, FITC), ICAM-1 (CD54, FITC), а также PECAM-1 (CD31, FITC) на мононуклеарных клетках цельной крови. Результаты свидетельствуют, что наибольшие изменения касались содержания в венозной крови больших лимфоцитов, уровень которых существенно был снижен, тогда как в псориагической папуле, наоборот, резко повышен. Как известно, большие лимфоциты являются свидетельством лимфопролиферации. В пользу увеличения миграционной активности больших лимфоцитов указывает факт, что воспалительный процесс сопровождается лимфопролиферацией. С другой стороны, наличие статистически достоверных корреляций между концентрациями больших лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1 при отсутствии таковых корреляций в группе сравнения, может дополнительно указывать на преимущественную миграцию лимфоцитов, вступивших в лимфопролиферацию.

Ключевые слова: лимфоциты, молекулы адгезии, псориаз

Summary: Understanding the migration processes of various morphological populations of lymphocytes, as well as the conditions under which this migration can be activated or slowed down, is especially important for interpreting the stability reserves and maintaining homeostasis. The purpose of the study is to comparison of the ratio of the subpopulations of capillary blood lymphocytes in psoriatic papules and in venous blood, depending on their morphology and receptors expression in patients with psoriasis. A clinical and immunological examination of 82 patients aged from 20 to 60 years, suffering from vulgar and exudative psoriasis in progressive and inpatient stages was carried out. Disease duration ranged from 3 months to 10 years. As a control group, 50 practically healthy individuals aged from 20 to 60 years who had no acute chronic diseases or their exacerbations at the time of the survey were examined. On smears of venous blood, and blood obtained from the surface of psoriatic papules (the phenomenon of point bleeding during the psoriatic triad), fixed in a mixture of Nikiforov and stained by Romanowsky-Giemsa, determined the concentration of lymphocytes among other leukocytes. Lymphocytes was differentiated according to the size of the cell, taking into account the size of the cytoplasm: small lymphocytes - up to 8 microns, medium - from 8 to 12 microns, large - more than 12 microns. Venous blood for the study was taken in the morning on an empty stomach. By using the flow cytometer FC-500 Beckman Coulter (USA) was determined the content of L-selectin (CD62L, FITC), LFA-1 (CD11a, FITC), LFA-3 (CD58, FITC), ICAM-1 (CD54, FITC), PECAM-1 (CD31, FITC) on whole blood mononuclears. The results show that the greatest changes were related to the content in the venous blood of large lymphocytes, the level of which was significantly reduced, whereas in psoriatic papule, on the contrary, it was sharply increased. Large lymphocytes are known to be evidence of lymphoproliferation. The inflammatory process is accompanied by lymphoproliferation. On the other hand, statistically significant correlations between concentrations of large lymphocytes and lymphocytes expressing receptors for LFA-1, ICAM-1, LFA-3 and PECAM-1 and the absence of such correlations in the comparison group, may additionally indicate the preferential migration of lymphocytes that have entered lymphoproliferation.

Key words: lymphocytes, adhesion molecules, psoriasis

Введение. К функциям молекул адгезии относится регуляция миграции и расселения иммунокомпетентных клеток в периферических органах, процесса специфического хоминга в лимфоидные органы, участие в клеточном взаимодействии при развитии иммунного ответа [1-2]. 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, однако это не обеспечивает миграцию клеток через эндотелий [3]. Преодоление эндотелиального барьера осуществляется после наступления прочной адгезии при участии двух других групп адгезинов: интегринов и членов суперсемейства иммуноглобулинов [4]. На лимфоцитах экспрессируются такие важные для преодоления эндотелиального барьера интегрины, как LFA-1, LFA-3, взаимодействующие с членами суперсемейства иммуноглобулинов, представленными на эндотелиальных клетках: ICAM-1, ICAM-2 и VCAM-1 [5]. После фазы прочной адгезии следует собственно миграция лимфоцитов через эндотелий, связанная с экспрессией молекул PECAM [6]. Если миграция лимфоцитов в очаг воспаления исследована, то данные о миграции их в ткани в условиях отсутствия антигенной нагрузки, которой может быть инфекция, химическое или радиационное повреждение, стандартная иммунная нагрузка, единичны и разрозненны [7-9]. Нет количественных данных указывающих на уровень экспрессии молекул адгезии на лимфоцитах, в том числе в зависимости от размеров их цитоплазмы, поскольку данный критерий может указывать на уровень синтетической активности лимфоцитов и активность бласттрансформации [10-11]. Кроме того, представляет интерес изучение соотношения уровня экспрессии молекул L-селектина с уровнем экспрессии молекул фазы прочной адгезии: LFA-1, LFA-3 и ICAM-1. Таким образом, понимание процессов миграции различных морфологических популяций лимфоцитов, а также условий, при которых может активизироваться или замедляться данная миграция, является особенно важной для интерпретации резервов стабильности и сохранения гомеостаза.

Цель исследования – изучение соотношения содержания субпопуляций лимфоцитов капиллярной крови папулы и венозной крови в зависимости от их размеров и экспрессии поверхностных маркеров у пациентов с псориазом.

Материалы и методы исследования. Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 пациентов (39 женщин и 43 мужчин) в возрасте от 20 до 60 лет, страдающих вульгарным и экссудативным псориазом в прогрессирующей и стационарной стадиях. Давность заболевания составила от 3 месяцев до 10 лет. В качестве контрольной группы обследованы 50 практически здоровых лиц (28 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет, не имеющих на момент обследования острых хронических заболеваний или их обострения. Обследование проводили с письменного согласия респондентов, с соблюдением основных норм биомедицинской этики в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями на 2008 год). На мазках венозной крови и крови, полученной с поверхности псориатической папулы (феномен точечного кровотечения при проведении псориатической триады), зафиксированных в смеси Никифорова и окрашенных по Романовскому-Гимза, определяли концентрацию 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 – от 8 до 12 мкм, большие – больше 12 мкм [10]. Венозную кровь для исследования брали утром натощак. На проточном цитометре FC-500 “Beckman Coulter”, (США) определяли содержание L-селектина (CD62L, FITC), LFA-1 (CD11a, FITC), LFA-3 (CD58, FITC), ICAM-1 (CD54, FITC), PECAM-1 (CD31, FITC) на моноцитах цельной крови. Статистическую обработку результатов проводили с помощью SPSS 13.0 for Windows. Распределение параметров было ненормальным, в связи с чем описание выборок проводили с помощью подсчета медианы (*Me*) и межквартильного интервала (25 и 75 процентиля). Вероятность различий оценивали по непараметрическим критериям Колмогорова–Смирнова (*Z*) и Вилкоксона (*W*). Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента корреляции Спирмена (ρ).

Результаты исследования и обсуждение. Содержание лимфоцитов венозной крови как у пациентов с псориазом, так и в группе контроля было одинаковым (34,0% (28,0;43,0) и 37,0% (29,5;43,0); $Z=0,75$; $p=0,62$). Изменения касались структуры лимфоцитограммы (рис. 1). Так, у пациентов с псориазом регистрировали статистически значимое снижение концентрации больших по размеру лимфоцитов (с 10,0% (5,0;16,5) до 2,0% (0,1;6,0); $Z=2,39$; $p=0,001$), содержание

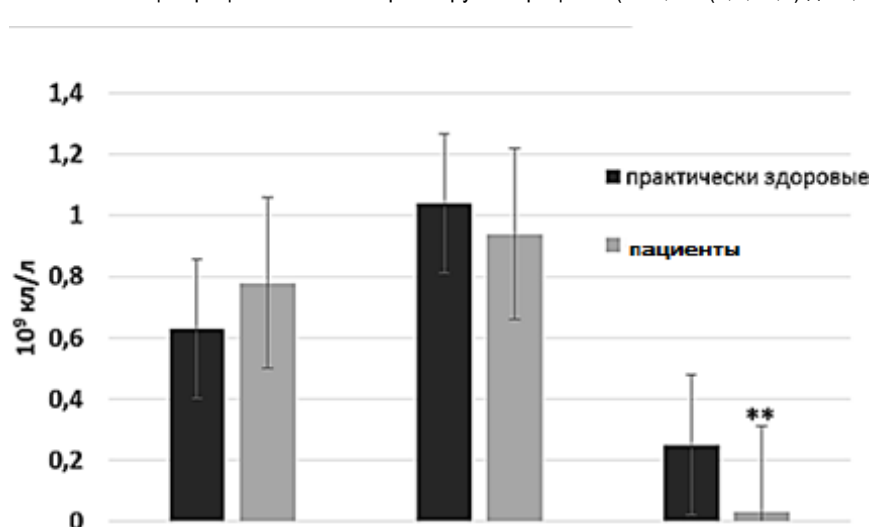


Рис. 1. Лимфоцитограмма у практически здоровых и пациентов псориазом. По оси абсцисс – наименования субпопуляций лимфоцитов в зависимости от размеров; по оси ординат – абсолютное содержание лимфоцитов; ** – $p \leq 0,01$.

малых лимфоцитов имело незначительную тенденцию к увеличению (с 26,0% (16,0;37,0) до 33,0% (23,0;50,0); $Z=1,11$; $p=0,16$), тогда как уровень средних по размеру цитоплазмы лимфоцитов как у пациентов с псориазом, так и в группе контроля было одинаковым (44,0% (36,0;50,0) и 44,0% (37,0;50,0); $Z=0,41$; $p=0,99$).

Таким образом, несмотря на то, что в целом содержание лимфоцитов в венозной крови у пациентов псориазом и контрольной группой было одинаковым, различия заключались в статистически значимом снижении концентрации больших лимфоцитов и тенденцией к увеличению содержания малых лимфоцитов в структуре лимфоцитограммы.

Сравнение концентрации лимфоцитов (табл. 1) и их популяции в капиллярной крови, выделяемой с поверхности псориазической папулы и венозной крови, показало отсутствие различий в содержании общего количества лимфоцитов (30,53% (26,83;45,22) и 34,0% (28,0;43,0); $W=0,01$; $p=0,89$), а также малых (32,77% (18,41;45,46) и 33,0 (23,0;50,0); $W=-0,72$; $p=0,47$) и средних (47,12% (36,75;58,87) и 44,0% (37,0;50,0); $W=-1,41$; $p=0,15$) лимфоцитов. Заметно нарастала концентрация больших лимфоцитов в капиллярной крови (с 2,0% (0,1;6,0) до 19,10% (10,75;25,3); $W=-3,11$; $p=0,002$). Итак, несмотря на отсутствие видимых различий в содержании лимфоцитов венозной крови у пациентов псориазом изменения все же были, и они заключались в статистически значимом снижении концентрации больших лимфоцитов в структуре лимфоцитограммы. В капиллярной крови псориазической папулы содержание больших лимфоцитов нарастало. Учитывая, что процессы миграции клеток, в том числе и лимфоцитов, связаны с молекулами адгезии нами было изучено содержание лимфоцитов венозной крови имеющих молекулы адгезии.

Таблица 1

Соотношение содержания гематологических показателей в крови и папуле пациентов с псориазом (Ме (C25; C75))

Показатели, %	Венозная кровь практ. здоровых n= 50	Венозная кровь пациентов псориазом n= 82	Кровь с поверхности папулы n= 82	Уровень значимости различий (p)
Лимфоциты	37,0 (29,5; 43,0)	34,0 (28,0; 43,0)	30,53 (26,83;45,22)	$Z=0,75$; $p=0,62$ $W=0,01$; $p=0,89$
Малые лимфоциты	26,0 (16,0; 37,0)	33,0 (23,0; 50,0)	32,77 (18,41;45,46)	$Z=1,11$; $p=0,16$ $W=-0,72$; $p=0,47$
Средние лимфоциты	44,0 (36,0; 50,0)	44,0 (37,0; 50,0)	47,12 (36,75;58,87)	$Z=0,41$; $p=0,99$ $W=-1,41$; $p=0,15$
Большие лимфоциты	10,0 (5,0; 16,5)	2,0 (0,1; 6,0)	19,10 (10,75;25,3)	$Z=2,39$; $p=0,001$ $W=-3,11$; $p=0,002$

В соответствии с полученными данными различий в концентрации лимфоцитов, несущих молекулы L-селектина, между изучаемыми группами в зависимости от пола не выявлено (табл. 2). Статистически значимых различий не выявлено также в отношении содержания лимфоцитов, имеющих молекулы ICAM-1, LFA-1, LFA-3 и PECAM-1.

Таблица 2

Содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы адгезии, у практически здоровых лиц и пациентов псориазом в зависимости от пола (Ме (C25; C75)) %

Показатели	Практически здоровые мужчины n=22	Практически здоровые женщины n= 28	Пациенты псориазом мужчины n=43	Пациенты псориазом женщины n=39	Уровень значимости различий (p)
L-селектин (CD62L)	9,9 (4,9; 17,5)	15,3 (3,0; 27,0)	13,8 (6,0; 30,6)	4,5 (1,1; 19,2)	2-3 $Z=0,96$; $p=0,3$ 2-4 $Z=0,81$; $p=0,51$ 3-5 $Z=1,24$; $p=0,09$ 4-5 $Z=1,19$; $p=0,11$
LFA-1 (CD11a)	65,6 (45,9; 78,7)	69,7 (42,1; 77,1)	65,8 (46,3; 79,5)	63,5 (4,9; 80,79)	2-3 $Z=0,53$; $p=0,93$ 2-4 $Z=0,46$; $p=0,98$ 3-5 $Z=0,89$; $p=0,39$ 4-5 $Z=0,98$; $p=0,29$
ICAM-1 (CD54)	9,4 (1,1; 21,3)	11,7 (4,6; 25,7)	24,7 (8,4; 41,5)	10,2 (1,4; 32,7)	2-3 $Z=0,74$; $p=0,64$ 2-4 $Z=1,34$; $p=0,05$ 3-5 $Z=1,04$; $p=0,22$ 4-5 $Z=1,25$; $p=0,08$
LFA-3 (CD58)	63,0 (15,4; 82,7)	19,9 (9,6; 83,0)	64,1 (32,0; 84,6)	19,2 (6,2; 64,2)	2-3 $Z=0,55$; $p=0,92$ 2-4 $Z=0,56$; $p=0,91$ 3-5 $Z=0,70$; $p=0,70$ 4-5 $Z=1,67$; $p=0,007$
PECAM-1 (CD31)	12,1 (3,2; 20,2)	14,2 (3,9; 29,8)	8,5 (4,4; 16,4)	7,0 (0,9; 15,4)	2-3 $Z=0,73$; $p=0,64$ 2-4 $Z=0,58$; $p=0,88$ 3-5 $Z=1,20$; $p=0,11$ 4-5 $Z=0,93$; $p=0,35$

Корреляционный анализ на этапе «роллинга» у пациентов псориазом показал отсутствие достоверных корреляций между содержанием лимфоцитов с рецепторами к L-селектину и концентрацией малых, средних и больших лимфоцитов, тогда как в группе сравнения между концентрациями средних по размеру лимфоцитов и лимфоцитами с рецепторами к L-селектину выявлена статистически достоверная корреляция ($\rho=0,35$; $p=0,01$) (рис. 2). На этапе «прочной адгезии»

количество лимфоцитов с рецепторами к LFA-1 коррелировало с концентрацией средних лимфоцитов как у пациентов псориазом ($\rho=0,50$; $p=0,001$), так и у здоровых лиц ($\rho=0,57$; $p=0,001$). Различие состояло в том, что у пациентов псориазом была отмечена корреляция с большими лимфоцитами ($\rho=0,41$; $p=0,003$) и не было, как в группе сравнения, корреляций с концентрацией малых лимфоцитов (рис. 3). Существенные различия были отмечены в отношении лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ICAM-1: у пациентов псориазом в отличие от контрольной группы регистрировались статистически достоверные корреляции с содержанием средних ($\rho=0,29$; $p=0,013$) и больших лимфоцитов ($\rho=0,39$; $p=0,005$) (рис.4).

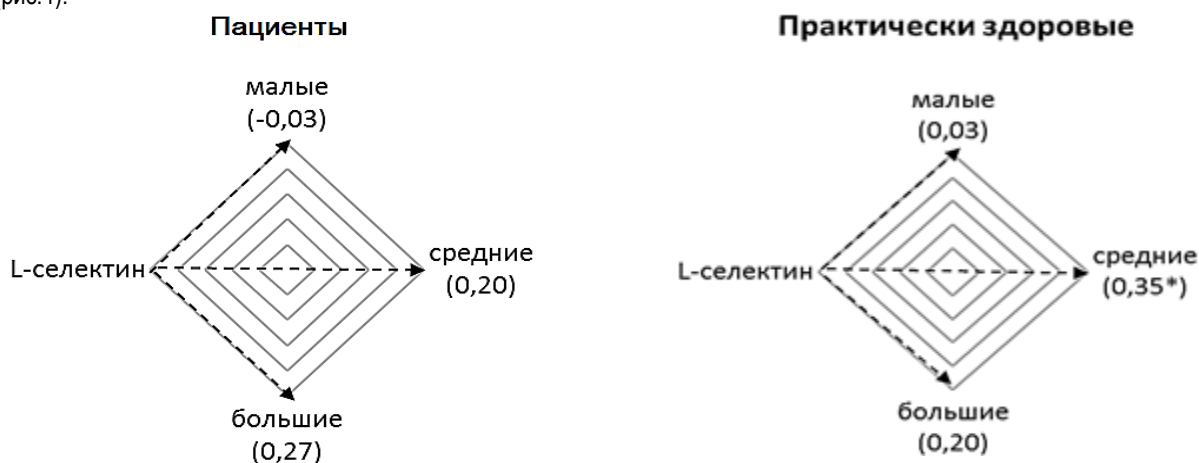


Рис. 2. Корреляция между содержанием молекул адгезии L-селектина (CD62L) на лимфоцитах и размером их цитоплазмы (малые, средние и большие). В скобках указаны корреляционные значения по Спирмену и значимость коэффициента корреляции: * – $p<0,05$ и ** – $p<0,01$.

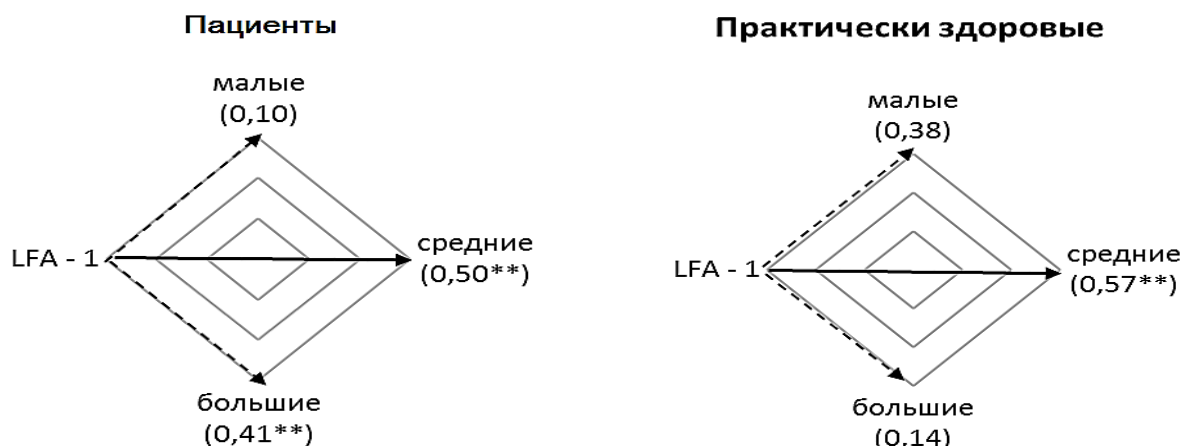


Рис. 3. Корреляция между содержанием молекул адгезии LFA-1 (CD11a) на лимфоцитах и размером их цитоплазмы (малые, средние и большие). Условные обозначения: слабая связь – стрелка штрихами; умеренная и сильная связь – стрелка линией. В скобках указаны корреляционные значения по Спирмену и значимость коэффициента корреляции: * – $p<0,05$ и ** – $p<0,01$.

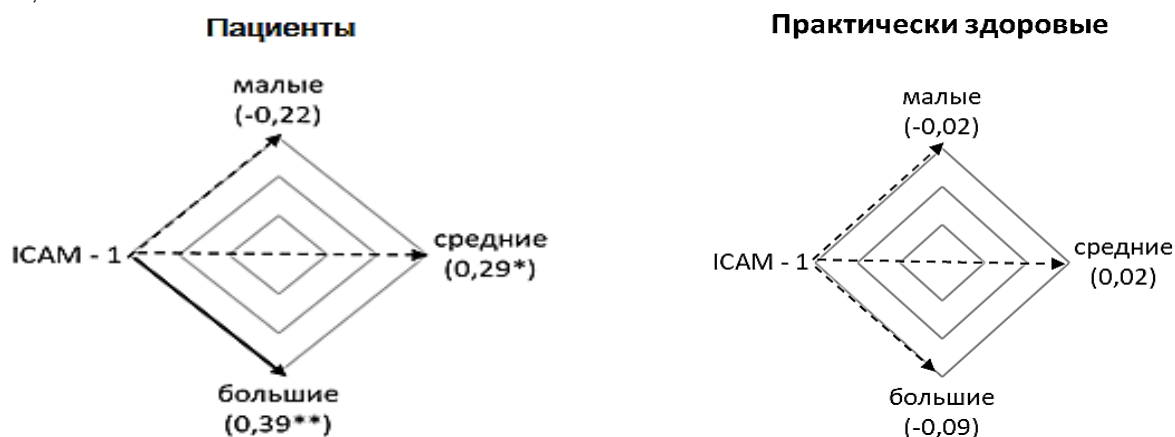


Рис. 4. Корреляция между содержанием молекул адгезии ICAM-1 (CD54) на лимфоцитах и размером их цитоплазмы (малые, средние и большие). Условные обозначения: см. обозначения на рис. 3.

Между содержанием лимфоцитов с рецепторами LFA-3 выявлены корреляции с концентрациями средних лимфоцитов как у пациентов псориазом ($\rho=0,49$; $p=0,001$), так и у здоровых лиц ($\rho=0,43$; $p=0,01$). Различие состояло в том, что у пациентов псориазом была отмечена корреляция с большими лимфоцитами ($\rho=0,59$; $p=0,001$), которой не было в группе сравнения (рис. 5).

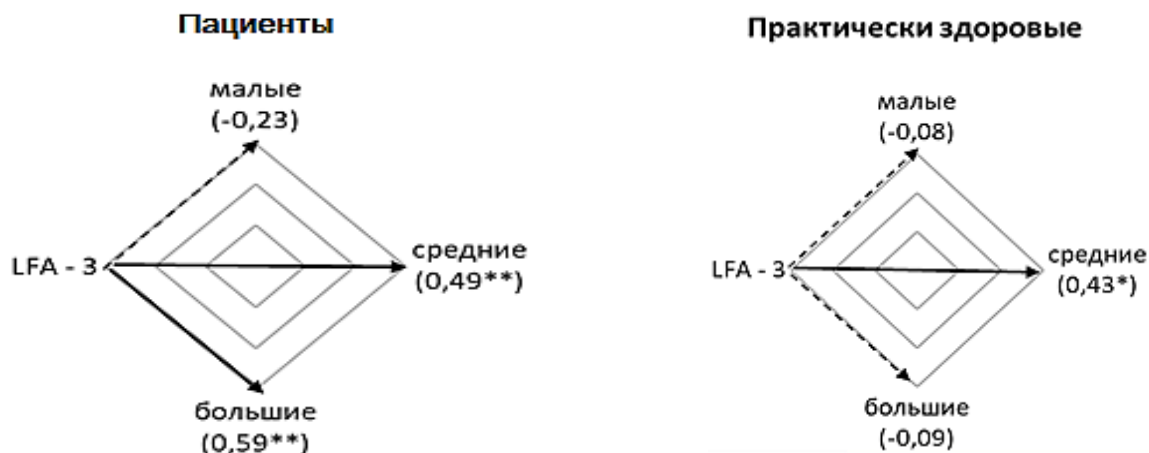


Рис. 5. Корреляция между содержанием молекул адгезии LFA-3 (CD58) на лимфоцитах и размером их цитоплазмы (малые, средние и большие). Условные обозначения: слабая связь – стрелка штрихами; умеренная и сильная связь – стрелка сплошной линией. В скобках указаны корреляционные значения по Спирмену и значимость коэффициента корреляции * – $p<0,05$ и ** – $p<0,01$.

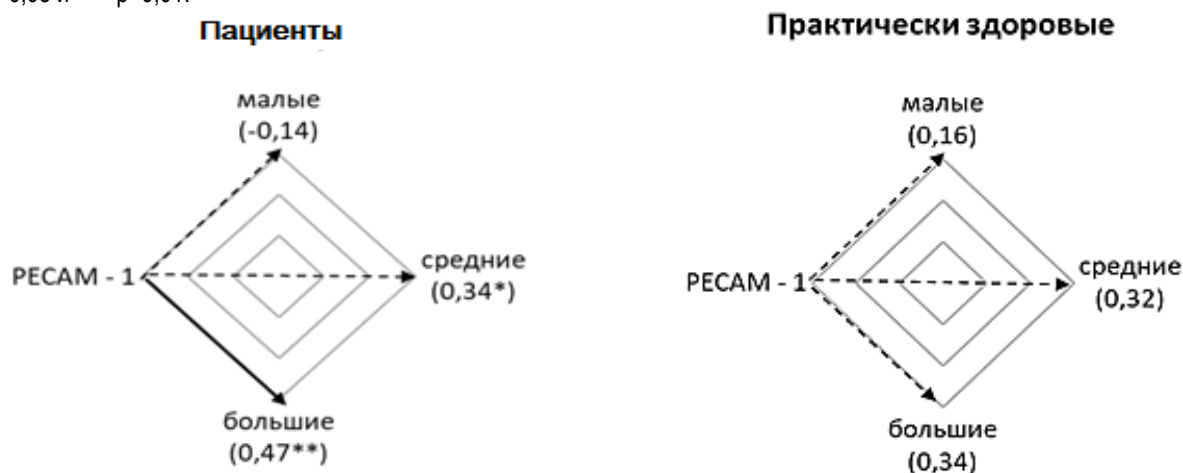


Рис. 6. Корреляция между содержанием молекул адгезии PECAM-1 (CD31) на лимфоцитах и размером их цитоплазмы (малые, средние и большие). Условные обозначения: см. обозначения на рис 5.

На этапе «трансмиграции» у пациентов с псориазом выявлены статистически достоверные корреляции между уровнем лимфоцитов с рецепторами к 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. 6). Итак, в условиях гиперпролиферации кератиноцитов, что и наблюдается при псориазе, содержание малых лимфоцитов не изменялось. Не было и статистически достоверных корреляций между концентрациями малых лимфоцитов и лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к L-селектину, LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1. В связи с этим можно предполагать об отсутствии существенной роли малых лимфоцитов в патогенезе гиперпролиферации кератиноцитов при псориазе. Изменений в концентрации средних лимфоцитов у пациентов с псориазом не зарегистрировали. Корреляции между содержаниями средних лимфоцитов и лимфоцитами, экспрессирующими рецепторы к LFA-1 и LFA-3, наблюдали как у пациентов с псориазом, так и в группе сравнения. Отличием являлось то, что в условиях гиперпролиферации кератиноцитов отмечены статистически достоверные корреляции между уровнями средних лимфоцитов и лимфоцитами с рецепторами к ICAM-1 и PECAM-1.

Заключение. Таким образом, у пациентов с псориазом наибольшие изменения касались содержания в венозной крови больших лимфоцитов, уровень которых существенно был снижен, тогда как в псориатической папуле, наоборот, резко повышен. Как известно, большие лимфоциты являются свидетельством лимфопролиферации [5]. Складывается впечатление, что в условиях гиперпролиферации кератиноцитов увеличивается миграция именно больших, но не средних и, тем более, малых лимфоцитов. В пользу увеличения миграционной активности больших лимфоцитов может указывать тот факт, что воспалительный процесс сопровождается лимфопролиферацией и псориаз в этом смысле не является исключением [7, 11]. С другой стороны, наличие статистически достоверных корреляций между концентрациями больших лимфоцитов и лимфоцитами, экспрессирующих рецепторы к LFA-1, ICAM-1, LFA-3 и PECAM-1 при отсутствии таковых

корреляций в группе сравнения может дополнительно указывать на преимущественную миграцию лимфоцитов вступивших в лимфопротиферацию.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Privratsky JR, Paddock CM, Florey O, Newman DK, Muller WA, Newman PJ. Relative contribution of PECAM-1 adhesion and signaling to the maintenance of vascular integrity. *J Cell Sci.* 2011;124(Pt.9):1477-85.
2. Smith CJ. Adhesion molecules and receptors. *J. Allergy Clin Immunol.* 2008;3(2):375-9.
3. Ivanov A.N. Norkin I.A., Puchin'yan D.M. Adgezivnye molekuly ehndoteliya sosudistoj stenki // *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* - 2014. - T.45, №4. - S.34-49.
4. Kkhedri F., Kurnikov G.Yu., Varshavskaya L.V., Novikov V.V. Syvorotochnyj uroven' rastvorimyh differencirovochnyh molekul adgezii i ih geterokompleksov pri psoriaze// *Medicinskaya immunologiya.* - 2015.- T. 17.- №.- S. 135.
5. Koopman G, Keehnen RM, Lindhout E, Newman W, Shimizu Y, van Seventer GA. 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.
6. Muller WA. Mechanisms of transendothelial migration of leukocytes. *Circ Res.* 2009;105(3):223-30.
7. Pal'cev M.A. Mezhhketochnye vzaimodejstviya. - M.: Medicina, 1995.- 224s.
8. Madonova Yu.B., Trofimov V.A. Morfologicheskie anomalii interfaznogo yadra limfocitov donorov pri hronicheskom ioniziruyushchem obluchenii v malyh dozah// *Morfologicheskie vedomosti.* - 2009.- № 3-4.- S. 52-57.
9. Gudjonsson JE, Jonhson A, Sigmundsdottir H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *J Clin Exp Immunol.* 2004;135(1):1-8.
10. Zak K.P., Kindzel'skij L.P., Butenko A.K. Bol'shie granuloderzhashchie limfocity i patologicheskie processy.- Kiev: Naukova dumka, 1992.- 205s.
11. Pichugina L.V. Izmenenie fenotipa limfocitov pri neimmunodeficitnyh patologiyah// *Laboratornaya medicina.* - 2008.- № 9.- S.39-44.
12. Gelashvili P. A., Sapelnikov A. A., Plokhova V. A. Human skin (anatomy, histology, histopathology). - Samara, 2013.
13. Supilnikov A. A., Yuhimec S. N. Applied aspects of application of mathematical and statistical methods of modeling in medicine *Bulletin of medical Institute "REAVIZ": rehabilitation, doctor and health.* 2012;2(6):18-22.

Авторская справка

Шерстенникова Александра Константиновна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; e-mail: a.sherstennikova@yandex.ru

Кашутин Сергей Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; e-mail: sergeycash@yandex.ru;

Неклюдова Виктория Сергеевна, ассистент кафедры кожных, венерических болезней, Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия; e-mail: viknek999@yandex.ru

Калмин Олег Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии, Пензенский государственный университет, Пенза, Россия; e-mail: ovkalmin@gmail.com

Николаев Валентин Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: kafedra33@mail.ru