

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 616-092

Кашутин С.Л.<sup>1</sup>, Шерстенникова А.К.<sup>1</sup>, Николаев В.И.<sup>2</sup>, Ключарева С.Н.<sup>2</sup>, Пирятинская В.А.<sup>2</sup>

## Изучение содержания нейтрофилов, несущих молекулы адгезии, у больных псориазом

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», 195067, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Кирочная, д. 41

Изучение механизмов регуляции миграционной активности нейтрофильных лейкоцитов в кожу при псориазе, представляет собой не только теоретический, но и практический интерес, поскольку с высокой интенсивностью инфильтрации нейтрофилами в эпидермисе, связано более тяжелое течение заболевания. Как известно, процесс миграции нейтрофилов через эндотелий микроциркуляции регулируется молекулами адгезии. **Цель исследования** состояла в определении содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии, в зависимости от сегментации их ядра. **Методика.** В венозной крови определяли удельный вес молекул адгезии на нейтрофилах и сегментацию их ядер. Исследование проведено у 82 больных с вульгарным и экссудативным псориазом в прогрессирующую и стационарную стадии (из них 39 женщин и 43 мужчины) в возрасте от 20 до 60 лет. Группу контроля составили 50 практически здоровых лиц (из них 28 женщин и 22 мужчины). **Результаты** исследования показали, что в прогрессирующую и стационарную стадии псориаза наблюдалось снижение количества нейтрофилов, несущих молекулы адгезии, исключение составило увеличение числа нейтрофилов с молекулами L-селектина. Анализ сегментограммы у больных псориазом выявил более высокий удельный вес нейтрофилов с двумя и тремя сегментами в ядре, при этом концентрация нейтрофилов с четырьмя и пятью сегментами была статистически достоверно ниже. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о повышенной миграционной активности нейтрофилов из крови в ткань в прогрессирующую и стационарную стадии псориаза.

**Ключевые слова:** нейтрофилы; молекулы адгезии; сегментация ядер нейтрофилов.

**Для цитирования:** Кашутин С.Л., Шерстенникова А.К., Николаев В.И., Ключарева С.Н., Пирятинская В.А. изучение содержания нейтрофилов, несущих молекулы адгезии, у больных псориазом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61(4): 98—103. DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8529

**Для корреспонденции:** Шерстенникова Александра Константиновна, канд. мед наук, доцент каф. нормальной физиологии ГБОУ ВО СГМУ, e-mail: a.sherstennikova@yandex.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.11.2016

Kashutin S.L.<sup>1</sup>, Sherstennikova A.K.<sup>1</sup>, Nikolaev V.I.<sup>2</sup>, Klyuchareva S.N.<sup>2</sup>, Piryatinsky V.A.<sup>2</sup>

## Content of neutrophils carrying adhesion molecules in patients with psoriasis

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Troitsky Pr. 51, Arkhangelsk 163000, Russia

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Kirochnaya Str. 41, St. Petersburg 195067, Russia

Studying regulation of neutrophil migration to the skin in psoriasis is of both theoretical and practical interest since high-intensity epidermal infiltration by neutrophils is associated with more severe disease. The process of neutrophil transmigration through the microvascular endothelium is known to be regulated by adhesion molecules. The **aim** of the study was to measure the content of neutrophils expressing adhesion molecules based on neutrophil nucleus segmentation. **Methods.** Specific gravity of adhesion molecules expressed on neutrophils and segmentation of neutrophil nuclei were determined in venous blood. The study included 82 patients (39 women and 43 men aged 20-60) with vulgar and exudative psoriasis at progressive and stationary stages. The control group consisted of 50 healthy individuals (28 women and 22 men). **Results.** Progressive and stationary stages of psoriasis were associated with a decreased number of neutrophils carrying adhesion molecules, except for the increased number of neutrophils with L-selectin molecules. Analysis of neutrophil segmentation in patients with psoriasis showed a higher specific gravity of neutrophils with 2 and 3 nuclear lobes («segments»); the content of neutrophils with 4 and 5 nuclear lobes was significantly lower. **Conclusion.** The results indicate increased activity of neutrophil migration from blood into tissue at progressive and stationary stages of psoriasis.

**Keywords:** neutrophils, adhesion molecules, nuclear segmentation of neutrophil.

**For citation:** Kashutin S.L., Sherstennikova A.K., Nikolaev V.I., Klyuchareva S.N., Piryatinsky V.A. Content of neutrophils carrying adhesion molecules in patients with psoriasis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2017; 61(4): 98–103. (in Russian). DOI: 10.25557/IGPP.2017.4.8529

**For correspondence:** Sherstennikova A.K. (assistant professor, of department normal physiology NSMU), e-mail a.sherstennikova@yandex.ru

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

#### Information about authors:

Kashutin S.L. <http://orcid.org/0000-0002-2687-3059>

Sherstennikova A.K. <http://orcid.org/0000-0001-8576-6459>

Nikolaev V.I. <http://orcid.org/0000-0001-7494-6497>

Klyuchareva S.N. <http://orcid.org/0000-0003-0801-6181>

Piryatinsky V.A. <http://orcid.org/0000-0002-3166-522X>

Received 27.11.2016

## Введение

Накопленный в настоящее время фактический материал показывает, что функциональные возможности нейтрофильных лейкоцитов выходят за пределы традиционного представления как о клетках исключительно системы противoinфекционной защиты [1, 2]. Имеется достаточно много свидетельств о роли нейтрофилов в представлении антигенов и аутоантигенов моноцитам и лимфоцитам, их влияния на антителообразование, а также возможности участия в регулировании функции иммунокомпетентных клеток через продукцию цитокинов [3–5].

Инфильтрация нейтрофилами эпидермиса при псориазе, при котором гиперпролиферация кератиноцитов опосредована активированными Т-лимфоцитами, служит еще одним свидетельством многогранности функций нейтрофилов [6–8]. В данном случае уникальность псориаза как модели для изучения миграции нейтрофилов заключается в инфильтрации нейтрофилами эпидермиса при отсутствии инфекционного фактора в зоне пораженной кожи [9, 10]. Кроме того, механизмы регуляции миграционной активности нейтрофильных лейкоцитов в кожу при псориазе представляют теоретический и практический интерес, поскольку с высокой интенсивностью инфильтрации нейтрофилами эпидермиса связано более тяжелое течение заболевания [6, 8].

Известно, что компартмент нейтрофилов крови включает в себя циркулирующий и маргинальный пулы, а миграция нейтрофилов через эндотелий микроциркуляции регулируется молекулами адгезии [11]. Процесс миграции нейтрофилов в ткани представляет собой трехступенчатый процесс, включающий скольжение — «роллинг» — нейтрофильных лейкоцитов по поверхности эндотелия с последующей фазой прочной адгезии и заканчивающийся фазой трансми-

рации через эндотелий [12, 13]. Роллинг нейтрофилов опосредуется низкоаффинными рецепторами — селектинами, в том числе L-селектинами [14]. Фаза прочной адгезии реализуется с участием молекул LFA-1, LFA-3, ICAM-1 [15]. Собственно, миграция лейкоцитов через эндотелий связана с экспрессией молекул PECAM [16].

Фактически нет сведений о зависимости уровня экспрессии молекул адгезии циркулирующего пула нейтрофилов от морфологических изменений этих клеток, в частности, выраженности сегментации их ядра. Известно, что с увеличением сегментации ядра нейтрофилов увеличивается способность их к миграции в ткани [16].

Цель исследования — определение содержания нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии, в зависимости от сегментации их ядра в условиях антигенной нагрузки, связанной с гиперпролиферацией кератиноцитов (на модели псориаза).

## Методика

Проведено клинико-иммунологическое обследование 82 больных с вульгарным и экссудативным псориазом в прогрессирующую и стационарную стадии (из них 39 женщин и 43 мужчин) в возрасте от 20 до 60 лет. Давность заболевания составила от 3 мес. до 10 лет. В качестве контрольной группы обследовано 50 практически здоровых лиц (из них 28 женщин и 22 мужчин). На проточном цитометре FC-500 фирмы Beckman Coulter (США) определяли удельный вес L-селектина (CD62L, FITC), LFA-1 (CD11a, FITC), LFA-3 (CD58, FITC), ICAM-1 (CD54, FITC), PECAM-1 (CD31, FITC) на нейтрофилах цельной крови.

В мазке крови, зафиксированном смесью Никифорова и окрашенном по Романовскому-Гимзе, опре-

деляли удельный вес нейтрофилов среди других лейкоцитов: эозинофилов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов. Цитоскопическое исследование нейтрофильных лейкоцитов проводили путем подсчета среднего количества фрагментов ядра у 100 клеток [17].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерного пакета прикладных программ SPSS 13.0 for Windows. Распределение параметров не было нормальным, в связи с чем описание выборок проводили с помощью подсчета медианы (Me) и межквартильного интервала C25C75. Вероятность различий оценивали по непараметрическому критерию Колмогорова—Смирнова и Вилкоксона. Корреляционный анализ проведен с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

### Результаты и обсуждение

Общее содержание нейтрофильных лейкоцитов у больных псориазом не отличалось от уровня контрольной группы и составило  $3,51 \times 10^9$  кл/л (2,89,4,58) против  $3,90 \times 10^9$  кл/л (3,02,4,78);

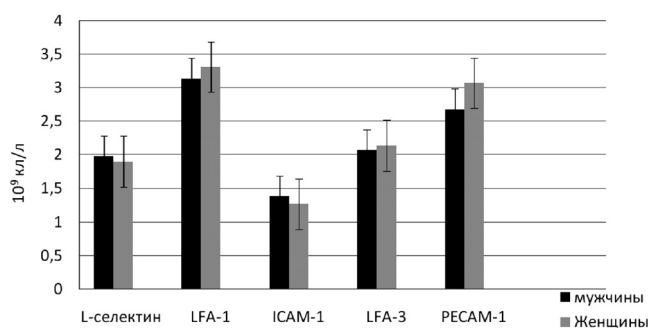


Рис. 1. Содержание нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии, в зависимости от пола у больных псориазом ( $10^9$  кл/л). По оси абсцисс — нейтрофилы с молекулами адгезии: L-селектин (CD62L), LFA-1 (CD11a), ICAM-1 (CD54), LFA-3 (CD58), PECAM-1 (CD31) у мужчин и женщин. По оси ординат — удельный вес нейтрофилов, содержащих молекулы адгезии в  $10^9$  кл/л (Me).

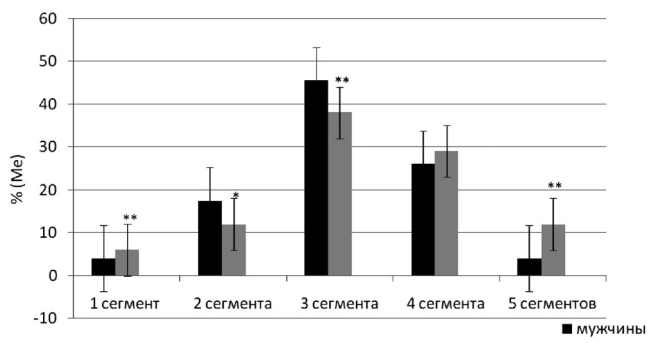


Рис. 2. Сегментограмма нейтрофилов в зависимости от пола у больных псориазом. По оси абсцисс — сегментация ядер нейтрофилов у мужчин и женщин. По оси ординат — содержание нейтрофилов в % (Me).  $p < 0,05$ ;  $p^{**} < 0,01$  сравнение между мужчинами и женщинами (непараметрический критерий Колмогорова—Смирнова).

$Z = 0,79$ ;  $\rho = 0,55$ . Абсолютное количество нейтрофилов с молекулой L-селектина при псориазе обнаруживало тенденцию к снижению (с  $2,43 \times 10^9$  кл/л (1,34;3,63) до  $2,20 \times 10^9$  кл/л (1,39;2,99);  $Z = 0,87$ ;  $\rho = 0,42$ ). Подобная тенденция была зарегистрирована также в отношении концентрации нейтрофилов, несущих молекулу LFA-1 (с  $3,67 \times 10^9$  кл/л (2,85;4,60) до  $3,25 \times 10^9$  кл/л (2,24;4,36);  $Z = 0,99$ ;  $\rho = 0,27$ ) и ICAM-1 ( $1,91 \times 10^9$  кл/л (1,16;2,85) до  $1,58 \times 10^9$  кл/л (0,71;2,62);  $Z = 0,94$ ;  $\rho = 0,33$ ). Отличия в концентрации нейтрофилов с молекулой LFA-3 и PECAM-1 у больных псориазом были подтверждены статистически:  $2,32 \times 10^9$  кл/л (1,43;3,65) против  $3,14 \times 10^9$  кл/л (1,77;4,55);  $Z = 1,46$ ;  $\rho = 0,02$  и  $3,0 \times 10^9$  кл/л (2,20;3,76) против  $3,53 \times 10^9$  кл/л (2,59;4,47);  $Z = 0,95$ ;  $\rho = 0,31$ .

Таким образом, при псориазе имеется тенденция к снижению уровня экспрессии молекул адгезии на нейтрофилах, участвующих на этапах «роллинга», «прочной адгезии» и «трансмиграции».

Изучение уровня экспрессии молекул адгезии нейтрофилами у больных псориазом в зависимости от пола выявило отсутствие статистически значимых различий. Однако у женщин больных псориазом содержание нейтрофилов с молекулами LFA-1, LFA-3 и PECAM-1 было несколько выше (рис. 1).

Анализ сегментограммы показал, что в венозной крови у больных псориазом индекс сегментации статистически значимо ниже ( $3,17$  (2,96;3,43); против  $3,38$  (3,21;3,52);  $Z = 2,16$ ;  $\rho = 0,001$ ) за счет более высокого удельного веса нейтрофилов с двумя сегментами ( $14,0\%$  (10,0;23,0) против  $12,0\%$  (9,0;16,0);  $Z = 1,4$ ;  $\rho = 0,03$ ) и тремя сегментами ( $41,0\%$  (34,0;48,0) против  $38,0\%$  (31,0;41,0);  $Z = 1,44$ ;  $\rho = 0,03$ ) в ядре. При этом концентрация нейтрофилов с четырьмя и пятью сегментами была статистически значимо ниже:  $27,0\%$  (22,0;34,0) против  $31,0\%$  (28,0;35,0);  $Z = 1,63$ ;  $\rho = 0,01$ ) и  $7,0\%$  (3,0;14,0) против  $13,0\%$  (10,5;18,5)  $Z = 2,44$ ;  $\rho = 0,001$  соответственно.

При изучении структуры сегментограммы у больных псориазом в зависимости от пола выявлено наличие статистически значимых различий. Так, в сравнении с мужчинами у женщин больных псориазом существенно снижался удельный вес нейтрофилов с двумя сегментами (с  $17,5\%$  (11,0;24,0) до  $12,0\%$  (8,0;16,5)  $Z = 1,45$ ;  $\rho = 0,02$ ) и тремя сегментами (с  $45,5\%$  (41,0;50,25) до  $38,0\%$  (29,5;44,5);  $Z = 1,97$ ;  $\rho = 0,001$ ) на фоне увеличения числа нейтрофилов с одним и пятью сегментами (с  $4,0\%$  (3,0;5,0) до  $6,0\%$  (5,0;8,5);  $Z = 2,52$ ;  $\rho = 0,001$ ) (с  $4,0\%$  (1,0;8,0) до  $12,0\%$  (5,0;22,0);  $Z = 1,88$ ;  $\rho = 0,002$ ) соответственно (рис. 2).

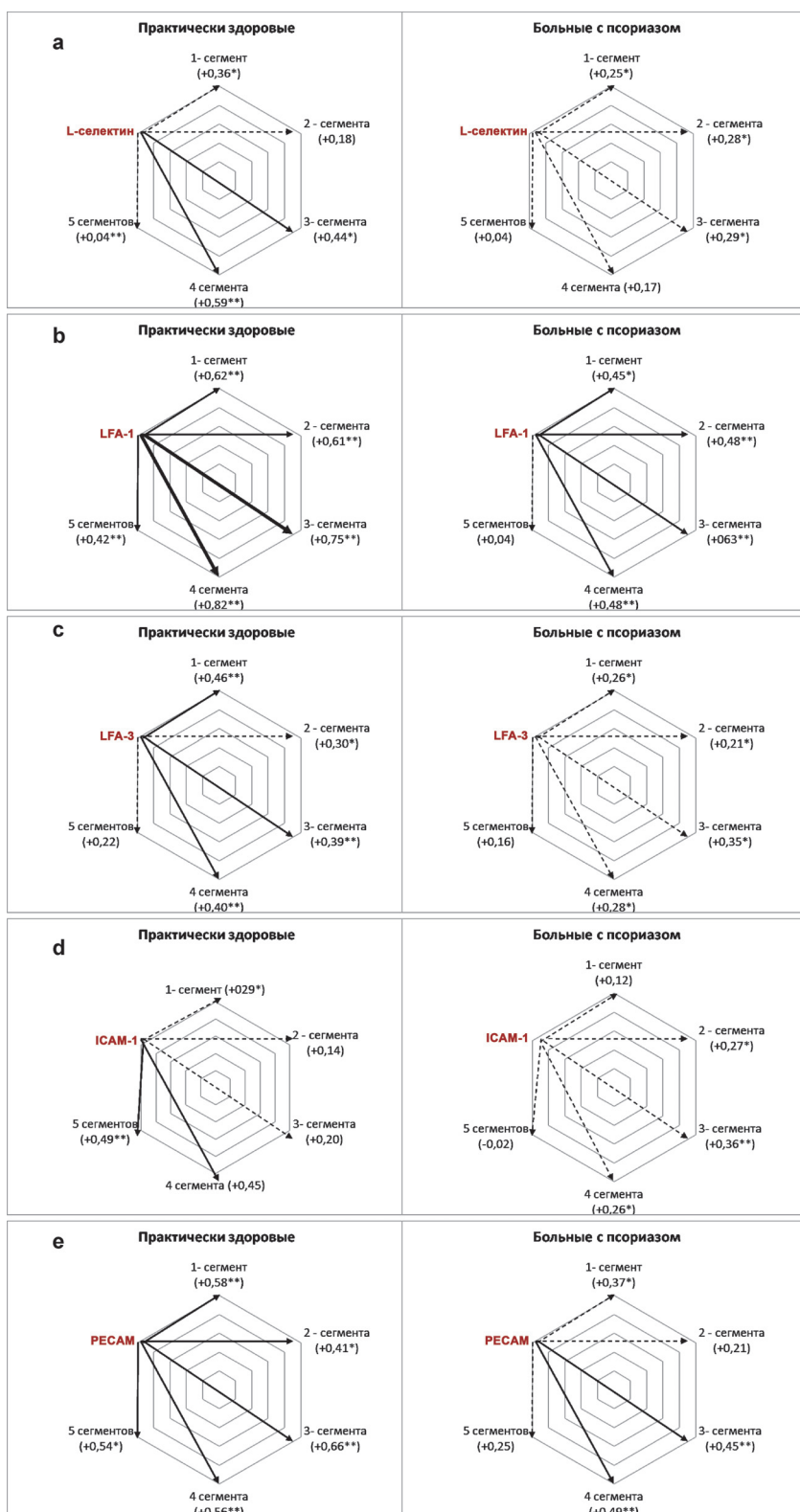


Рис. 3. Корреляционные связи между показателями удельного веса молекул: а) адгезии L-селектина (CD62L), б) LFA-1 (CD11a), в) LFA-3 (CD58), д) ICAM-1 (CD54), е) PECAM-1 (CD31) на нейтрофилах и сегментацией ядер нейтрофильных лейкоцитов. Условные обозначения: слабая связь – стрелка со штрихами; умеренная связь – стрелка средней толщины; высокая связь – стрелка толстая. В скобках указаны корреляционные значения по Спирмену и значимость коэффициента корреляции \*  $p < 0,05$  и \*\*  $p < 0,01$ .



Корреляционный анализ на этапе «роллинга» у больных псориазом показал наличие слабых, однако значимых корреляций между уровнем экспрессии L-селектина и удельным весом нейтрофилов с одним-тремя сегментами в ядре. Напротив, между концентрацией нейтрофилов с L-селектином и содержанием четырех-пяти сегментарных нейтрофилов, значимых корреляций не выявлено, что является отличием от контроля, где выявляется связь между содержанием нейтрофилов с L-селектином и нейтрофилами с четырьмя сегментами в ядре (рис. 3, а).

На этапе «прочной адгезии» количество нейтрофилов с молекулой LFA-1 коррелировало с концентрацией нейтрофилов с одним-пятью сегментами в ядре как у больных псориазом, так и у здоровых лиц, с той разницей, что у больных псориазом наблюдалось ослабление корреляционных связей (рис. 3, б). Между содержанием нейтрофилов с рецепторами LFA-3 выявлены корреляции с концентрациями нейтрофилов, содержащими 1—4 сегмента в ядре как у больных псориазом, так и у здоровых лиц. Корреляций с числом нейтрофилов, содержащих 5 сегментов в ядре не прослеживалось ни у больных псориазом, ни в группе контроля (рис. 3, с). Существенные различия были отмечены в отношении нейтрофилов, экспрессирующих молекулу ICAM-1: у больных псориазом в отличие от контроля регистрировались статистически значимые корреляции с содержанием нейтрофилов с двумя-четырьмя сегментами в ядре, которые отсутствовали в случае, когда ядра нейтрофилов имели 5 и более сегментов (рис. 3, d). На этапе «трансмиграции» у практически здоровых регистрировали статистически значимые корреляции между содержанием нейтрофилов, имеющих рецепторы PECAM-1 с концентрацией нейтрофилов, содержащих 1—5 и более сегментов в ядре. У больных псориазом корреляционные связи ослабевали и даже отсутствовали в случае с нейтрофилами, содержащими 2 и 5 сегментов в ядре (рис. 3, e).

Итак, в прогрессирующую и стационарную стадии псориаза циркулирующие нейтрофильные лейкоциты имеют на своей поверхности молекулы адгезии — L-селектина, LFA-1, ICAM-1, LFA-3, PECAM-1. Если учитывать, что в сосудистом русле существуют 2 почти равных пула нейтрофилов: циркулирующий и пристеночный, и при заборе венозной крови сосчитывается только циркулирующий пул, можно полагать, что у больных псориазом, впрочем, как и в группе контроля, уже на уровне нейтрофилов циркулирующего пула имеются все необходимые возможности для трансмиграции [1, 15, 18]. При этом обращает на себя внимание факт снижения абсолютного количества нейтрофилов, несущих данные молекулы адгезии.

Снижение абсолютного количества нейтрофилов, экспрессирующих молекулы адгезии, может быть связано либо с уменьшением поступления их из красного костного мозга в кровь, либо повышением интенсивности миграции из крови в ткань, в частности, в кожу. В случае снижения поступления нейтрофилов из красного костного мозга изменения в структуре сегментограммы касались бы резкого увеличения незрелых форм, т.е. односегментных нейтрофилов [5]. В соответствии с полученными данными, при псориазе, напротив, регистрировали увеличение двух- и трехсегментных форм, что, не подтверждает версию о снижении поступления нейтрофилов из красного костного мозга в периферическую кровь.

В пользу повышенной миграционной активности нейтрофилов из крови в ткань может свидетельствовать наличие положительных статистически значимых корреляций между концентрациями двух- и трехсегментных форм нейтрофилов с содержанием нейтрофилов с молекулами L-селектина, LFA-1, ICAM-1, LFA-3, PECAM-1. Кроме того, в пользу повышенной миграционной активности нейтрофилов из крови в кожу также свидетельствуют скопления нейтрофилов в эпидермисе псориазической папулы, определяемые как псевдоабсцессы Мунро [6].

В свою очередь известно, что адгезия, вызванная селектинами обратима, кратковременна и малоэффективна. Более прочную и необратимую адгезию нейтрофилов к эндотелию обуславливают  $\beta 2$ -интегрины, к которым относится молекула LFA-1 [12]. В соответствии с результатами исследования при псориазе число нейтрофилов циркулирующего пула с молекулой LFA-1 превышало число нейтрофилов с молекулой L-селектина ( $3,25 \times 10^9$  кл/л (2,24;4,36) против  $2,20 \times 10^9$  кл/л (1,39;2,99);  $W = -6,58$ ;  $\rho = 0,0001$ ). Учитывая возможность протеолитического отщепления молекулы L-селектина при экспрессии на нейтрофилах  $\beta 2$ -интегринов на клеточной поверхности, что определяется как шеддинг-феномен, можно предполагать, что шеддинг молекул L-селектина при псориазе проявляется среди нейтрофилов циркулирующего пула достаточно активно и связан с необходимостью более интенсивной миграции нейтрофилов в ткань [9, 10]. С учетом различий, в уровне экспрессии L-селектина и LFA-1 на нейтрофилах у мужчин и женщин, можно полагать, что шеддинг молекул L-селектина более активен у женщин больных псориазом.

Таким образом, при псориазе наблюдается более усиленная миграция нейтрофилов из периферической крови, о чем свидетельствует снижение абсолютного числа нейтрофилов с молекулами L-селектина, LFA-1, LFA-3, ICAM-1 и PECAM-1 на фоне увеличения удельного веса нейтрофилов с двумя и тремя сегментами в ядре при уменьшении содержания четырех- и пятисегментных форм.

## Список литературы

1. Долгушин И.И., Бухарин О.В. *Нейтрофилы и гомеостаз*. Екатеринбург; 2001. 278 с.
2. Пинегин Б.В. Нейтрофилы: структура и функция. *Иммунология*. 2007; 28 (6): 374-84.
3. Абакумова Т.В., Антонева И.И., Генинг Т.П., Генинг С.О., Долгова Д.Р., Фомина А.В. Цитокиновый профиль и метаболическая активность нейтрофилов периферической крови при прогрессировании неоплазмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 4: 86-90.
4. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. *Клетки иммунной системы*. СПб.: Наука; 2001. 390с.
5. Цинкернагель Р. *Основы иммунологии*. М: Мир; 2008. 134 с.
6. Цветкова Г.М., Мордовцева В.В., Вавилов А.М., Мордовцев В.Н. *Патоморфология болезней кожи: руководство для врачей*. М.: Медицина; 2003. 496 с.
7. 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. *J. Clin. and Exp. Immunol.* 2001; 126 (2): 365-9.
8. Ghoreschi K., Rocken M. Immunopathogenese der Psoriasis. *JDDG*. 2003; 1(7): 524-32.
9. Schon M., Behmenburg C., Denzer D., Scon M.P., Schon M. Pathogenic function of IL-1 in psoriasiform skin lesions of flaky skin (fsn/fsn) mice. *J. Clin. and Exp. Immunol.* 2001; 123(3): 505-510.
10. Gudjonsson J.E., Jonhanson A., Sigmundsdottir H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *J. Clin. and Exp. Immunol.* 2004; 135(1): 1-8.
11. Пальцев М.А. *Межклеточные взаимодействия*. М.: Медицина; 1995. 224 с.
12. Smith C.J. Adhesion molecules and receptors. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 375.
13. Rot A. Neutrophil attractant/activation protein-1 (interleukin-8) induces in vitro neutrophil migration by haptotactic mechanism. *Eur. J. Immunol.* 1993; 23: 303-6.
14. Smith C.A., Gruss H.-J., Davis T. et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *J. Cell.* 1993; 73: 1349-60.
15. Кошевенко Ю.Н. Механизмы клеточного иммунитета в коже. *Косметика и медицина*. 2001; 3: 15-26.
16. Rot A. Some aspects of IL-8 pathophysiology. III Chemokine interaction with endothelial cells. *J. Leukocyte Biol.* 1996; 59: 3944.
17. Тодоров Й.Т. *Клинические лабораторные исследования в педиатрии*. София; 1968. 1064 с.
18. Ярилин А.А. Кожа и иммунная система. *Косметика и медицина*. 2001; 2: 5-13.

## Сведения об авторах:

Кашутин Сергей Леонидович, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. кожных и венерических болезней Северного государственного медицинского университета, e-mail: sergeycash@yandex.ru

Николаев Валентин Иванович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. патологической физиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

Ключарева Светлана Викторовна, доктор мед., проф., каф. дерматовенерологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

Пирятинская Вера Андреевна, канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

## References

1. Dolgushin I.I., Buharin O.V. *Neutrophils and homeostasis. [Neytrofily i gomeostaz]*. Ekaterinburg; 2001. (in Russian)
2. Pinegin B.V. Neutrophils: structure and function. *Immunologiya*. 2007; 28 (6): 374-84. (in Russian)
3. Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Gening T.P., Gening S.O., Dolgova D.R., Fomina A.V. Cytokine profile and metabolic activity of peripheral blood neutrophils in the progression of neoplasms. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 4: 86-90. (in Russian)
4. Frejdlin I.S., Totoljan A.A. *Cells of the immune system. [Kletki immunnoy sistemy]*. SPb.; Nauka; 2001. (in Russian)
5. Cinkernagel' R. *Essentials of Immunology. [Osnovy immunologii]*. Moscow; Mir; 2008. (in Russian)
6. Cvetkova G.M., Mordovceva V.V., Vavilov A.M., Mordovcev V.N. *Pathology of skin diseases: a guide for physicians. [Patomorfologiya bolezney kozhi: rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow; Meditsina; 2003. (in Russian)
7. 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. *J. Clin. and Exp. Immunol.* 2001; 126 (2): 365-9.
8. Ghoreschi K., Rocken M. Immunopathogenese der Psoriasis. *JDDG*. 2003; 1(7): 524-32.
9. Schon M., Behmenburg C., Denzer D., Scon M.P., Schon M. Pathogenic function of IL-1 in psoriasiform skin lesions of flaky skin (fsn/fsn) mice. *J. Clin. and Exp. Immunol.* 2001; 123(3): 505-10.
10. Gudjonsson J.E., Jonhanson A., Sigmundsdottir H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *J. Clin. and Exp. Immunol.* 2004; 135(1): 1-8.
11. Pal'cev M. A. *Cellular interactions. [Mezhkлетochnye vzaimodejstviya]*. Moscow: Meditsina; 1995. (in Russian)
12. Smith C.J. Adhesion molecules and receptors. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 375.
13. Rot A. Neutrophil attractant/activation protein-1 (interleukin-8) induces in vitro neutrophil migration by haptotactic mechanism. *Eur. J. Immunol.* 1993; 23: 303-6.
14. Smith C.A., Gruss H.-J., Davis T. et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *J. Cell.* 1993; 73: 1349-60.
15. Koshevenko Ju.N. The mechanisms of cellular immunity in the skin. *Kosmetika i meditsina*. 2001; 3: 15-26. (in Russian)
16. Rot A. Some aspects of IL-8 pathophysiology. III Chemokine interaction with endothelial cells. *J. Leukocyte Biol.* 1996; 59: 3944.
17. Todorov J.T. *Clinical laboratory studies in pediatric patients. [Klinicheskie laboratornye issledovaniya v pediatrii]*. Sofiya; 1968. (in Russian)
18. Jarilin A.A. The skin and the immune system. *Kosmetika i meditsina*. 2001; 2: 5-13. (in Russian)