

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 591.11:639.113.5:639.113.5

ЛЕЙКОЦИТЫ КРОВИ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ ВИТАМИНОВ А И Е У АМЕРИКАНСКИХ НОРОК (*NEOVISON VISON*)

**И. В. Баишникова, Л. Б. Узенбаева, В. А. Илюха,
А. Г. Кижина, Э. Ф. Печорина, Т. Н. Ильина**

Институт биологии КарНЦ РАН, ФИЦ «Карельский научный центр РАН», Петрозаводск, Россия

Исследовали влияние дополнительного введения в рацион различных доз витаминов А и Е на количество лейкоцитов, состав лейкоцитарной формулы, а также морфометрические параметры лимфоцитов периферической крови у разводимых в условиях зоокультуры темно-коричневых американских норок (*Neovison vison*, Mustelidae, Carnivora). Установлено, что для норок характерно относительно высокое количество лейкоцитов с преобладанием в лейкоформуле нейтрофилов и более низким содержанием лимфоцитов. С помощью компьютерной морфометрии определены параметры лимфоцитов (площадь поверхности ядра и клетки) у животных контрольной группы и при введении витаминов. Показано, что у исследуемых животных лимфоциты варьируют по величине площади поверхности как клетки, так и ядра. Добавки к рациону витаминов А и Е в течение 14 дней существенно не повлияли на количество лейкоцитов и состав лейкоцитарной формулы, изменения касались в основном морфометрических параметров лимфоцитов. Оба витамина вызвали увеличение площади поверхности клеток, размеров цитоплазмы, а витамин Е в дозе 4 мг/животное – также и площади поверхности ядер. Повышение среднего размера лимфоцитов происходило вследствие уменьшения доли самых мелких клеток и увеличения количества средних и больших. Изменение распределения лимфоцитов по размеру особенно четко проявилось у животных, получавших витамин Е. Сделан вывод о том, что у норок иммуномодулирующее действие витаминов А и Е привело к изменению параметров лимфоцитов, а возможно, и их морфофункционального состояния.

Ключевые слова: норки; лейкоциты; компьютерная морфометрия; витамин А; витамин Е.

**I. V. Baishnikova, L. B. Uzenbaeva, V. A. Ilyukha, A. G. Kizhina,
E. F. Pechorina, T. N. Ilyina. BLOOD LEUKOCYTES AND MORPHOMETRIC
PARAMETERS OF LYMPHOCYTES AT DIFFERENT DOSES OF VITAMINS
A AND E IN AMERICAN MINKS (*NEOVISON VISON*)**

The effect of dietary supplementation of vitamins A and E on total and differential leukocyte count as well as morphometric parameters of lymphocytes in peripheral blood

of farmed dark-brown American mink (*Neovison vison*, Mustelidae, Carnivora) was examined. The mink were characterized by a relatively high number of leukocytes in blood with predominance of neutrophils and a lower content of lymphocytes. The parameters of lymphocytes (surface area and nuclei area) in control and experimental animals were determined by computer morphometry. Lymphocytes in mink peripheral blood were shown to vary in both cell surface area and in nuclei surface area. Supplementation with vitamins A and E for 14 days had no significant effect on the number of leukocytes and differential leukocyte count, but changed the morphometric parameters of lymphocytes. Both vitamins caused an increase in the surface area of the cells, cytoplasm dimensions, and vitamin E in a dose of 4 mg / animal promoted the nuclei surface area. The increase in the average size of lymphocytes occurred due to a decrease in the proportion of the smallest cells and an increase in the number of medium and large cells. This dependency was the most explicit in the groups receiving vitamin E. It was concluded that in mink the immunomodulatory effects of vitamins A and E led to a change in the parameters of lymphocytes, and, possibly, their morphofunctional state.

Key words: minks; leucocytes; computer morphometry; vitamin A; vitamin E.

Введение

Американская норка (*Neovison vison*, Mustelidae, Carnivora), получившая широкое распространение как объект зоокультуры, представляет уникальную экспериментальную модель с точки зрения ряда присущих ей физиолого-биохимических и иммунологических особенностей. Для вида характерно большое количество мутантных форм, отличающихся от дикого типа по окраске меха и многим другим параметрам, в частности иммунореактивности [Трапезов, 2008]. На сегодняшний день среди множества окрасов наибольшее распространение получила близкая к дикому типу стандартная темно-коричневая норка. Интересно, что у норок при клеточном содержании, а не у их диких предков, возникла алеутская болезнь (вирусный плазмозитоз) – медленно развивающееся инфекционное заболевание, характеризующееся распространенной плазмоклеточной пролиферацией, увеличением CD8-положительных лимфоцитов при неизменном количестве В-клеток [Aasted, 1989].

Среди биологически активных соединений, оказывающих влияние на иммунную систему, важная роль отводится витаминам. Во многих исследованиях установлено, что выраженными иммуномодулирующими свойствами обладают витамины А и Е [Adolfsson et al., 2001; Han et al., 2004; Chen et al., 2008; Ertesvåg et al., 2009]. В связи с этим большое значение имеет изучение влияния данных нутриентов на морфофункциональное состояние иммунокомпетентных клеток. Причем наибольший интерес представляет анализ морфофункциональных особенностей лимфоцитов, которые являются структурной и функциональной единицей специфического иммунитета.

В настоящее время имеются доказательства, что в качестве метода мониторинга иммунного статуса может быть использована компьютерная морфометрия. Морфометрические показатели относятся к объективным критериям, позволяющим получить не только размерные показатели клеток, но и данные об их морфофункциональной организации [Виноградская, 2005]. Информативность и клиническая значимость данных компьютерной морфометрии лимфоцитов выявлена у человека при диагностике некоторых видов патологии [Детиненко, 2006; Ватазин и др., 2009]. В предыдущих исследованиях нами определены параметры лимфоцитов периферической крови и обнаружены видовые особенности влияния витаминов А и Е на распределение этих клеток по размерам у лисиц (*Vulpes vulpes*) и песцов (*Vulpes син. Alopex lagopus*) – видов из семейства Canidae отряда Carnivora.

Целью данной работы являлось исследование количества лейкоцитов, состава лейкоцитарной формулы и морфометрических параметров лимфоцитов (площадь поверхности клетки и ядра) при введении в рацион темно-коричневых американских норок разных доз витаминов А и Е.

Материалы и методы

Исследования выполнены с использованием научного оборудования Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук». Проведено изучение влияния витаминов А и Е на гематологические параметры у введенных в зоокультуру 6–7-месячных темно-коричневых норок (ноябрь), продолжительность опыта составила 14 дней. Жи-

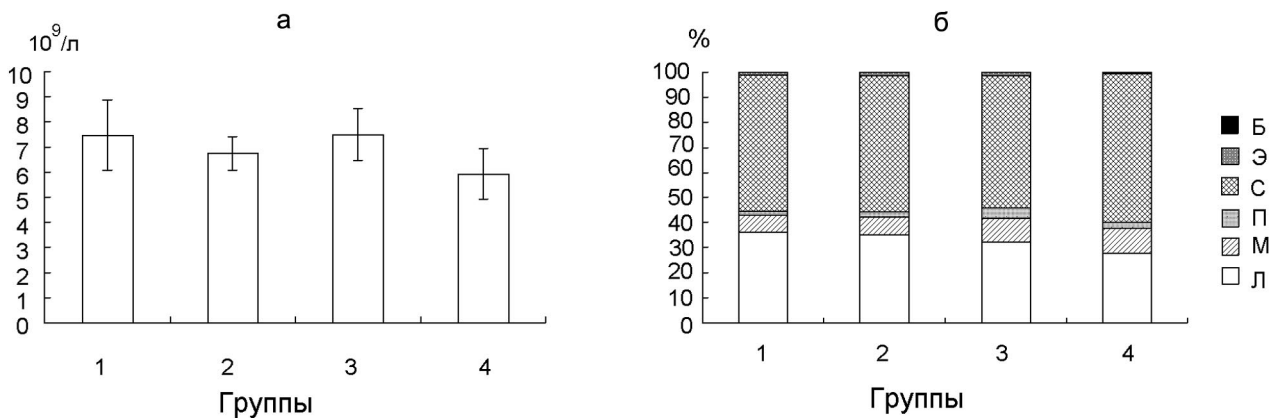


Рис. 1. Количество лейкоцитов (а) и состав лейкоформулы (б) в периферической крови темно-коричневых норок:

Б – базофилы; Э – эозинофилы; С – сегментоядерные нейтрофилы; П – палочкоядерные нейтрофилы; М – моноциты; Л – лимфоциты.

Здесь и на рис. 3: 1 – контрольная группа; 2 – витамин А в дозе 500 МЕ; 3 – витамин Е в дозе 4 мг; 4 – витамин Е в дозе 20 мг

Fig. 1. Total leukocyte count (а) and differential leukocyte count (б) in peripheral blood of dark-brown minks:

Б – basophils; Э – eosinophils; С – segmented neutrophils; П – band neutrophils; М – monocytes; Л – lymphocytes.

Here and in Fig. 3: 1 – control group; 2 – vitamin A in dose 500 IE; 3 – vitamin E in dose 4 mg; 4 – vitamin E in dose 20 mg

вотные содержались парами (самки и самцы) и получали основной рацион (ОР) зверохозяйства. Норкам экспериментальных групп дополнительно добавляли разные дозы витаминов А (Lutavit A 1000 Plus, Германия) или Е (Сухавит Е 50, Германия) из расчета на голову в сутки. Норки примерно одинакового веса были разделены на четыре группы: 1 – контрольная (ОР, n = 6), 2 – ОР + 500 МЕ витамина А (n = 9), 3 – ОР + 4 мг витамина Е (n = 10), 4 – ОР + 20 мг витамина Е (n = 10). ОР содержал 200 МЕ витамина А и 2 мг витамина Е на голову в сутки, что является нормой для зверей осенью.

Кровь для анализа получали на следующий день после окончания эксперимента утром натощак из кончика хвоста. Количество лейкоцитов оценивали общепринятым методом, состав лейкоформулы и морфометрические параметры лимфоцитов определяли на мазках периферической крови, окрашенных по Паппенгейму. В работе использовали световой микроскоп Axioscop 40 (Carl Zeiss) с цветной цифровой видеокамерой (Pixera 150ES) и компьютерной системой анализа изображений «Видеотест». При просмотре мазков крови для подсчета лейкоцитарной формулы визуально определяли типы лейкоцитов, создавали базу их изображений и после сортировки осуществляли передачу данных в MS Excel. Площадь ядер и поверхности лимфоцитов измеряли с помощью методики NCR (nuclear-cytoplasmic ratio), которая позволяет определить параметры клеток и внутриклеточных структур. Производили микроскопическую съемку лимфоцитов, в автоматическом режиме выделяли их изображения, которые попали в кадр, и передавали измерения

площади поверхности в MS Excel. Размеры лимфоцитов (ядра и клетки) определены у 1031 лимфоцита норок.

Полученные данные обрабатывались с использованием пакетов программ MS Excel и Statgraphics общепринятыми методами вариационной статистики. Оценку достоверности различий показателей проводили с применением критериев Вилкоксона – Манна – Уитни и Стьюдента [Коросов, Горбач, 2007]. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

Результаты и обсуждение

Лейкоцитам принадлежит важная роль в поддержании гомеостаза, устойчивости и иммунореактивности организма. У норок контрольной группы в периферической крови наблюдалось относительно высокое количество лейкоцитов – в среднем $7,47 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1, а). В лейкоцитарной формуле преобладали сегментоядерные нейтрофилы, на долю которых приходилось $54,50 \pm 3,65\%$, а лимфоцитов немного меньше – $36,17 \pm 3,70\%$ (рис. 1, б). На светомикроскопическом уровне у норок форменные элементы крови за исключением эозинофилов имеют морфологию, свойственную другим видам отряда Carnivora.

Из гематологических параметров особого внимания заслуживает изучение морфофункциональной организации лимфоцитов, играющих важнейшую роль в контроле иммунного гомеостаза и аккумуляции информации о ре-

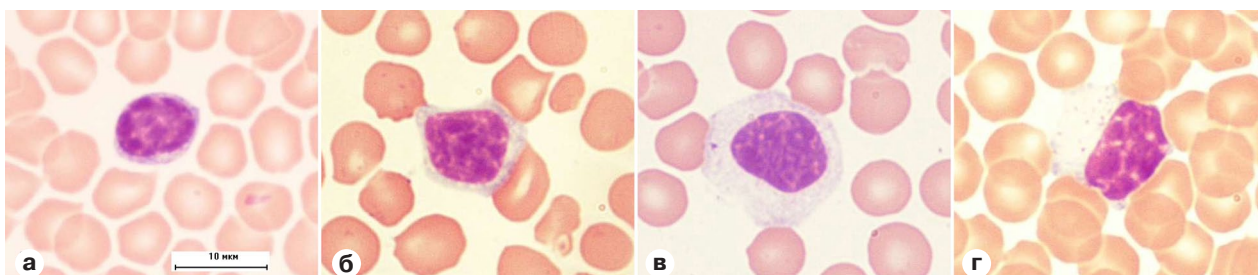


Рис. 2. Лимфоциты в периферической крови темно-коричневых норок:

а – малый; б – средний; в – большой; г – большой гранулярный; окраска по Паппенгейму; масштаб линейки 10 мкм

Fig. 2. Lymphocytes in peripheral blood of dark-brown minks:

а – small; б – medium-sized; в – large; г – large granular; Pappenheim stain; bar 10 mkm

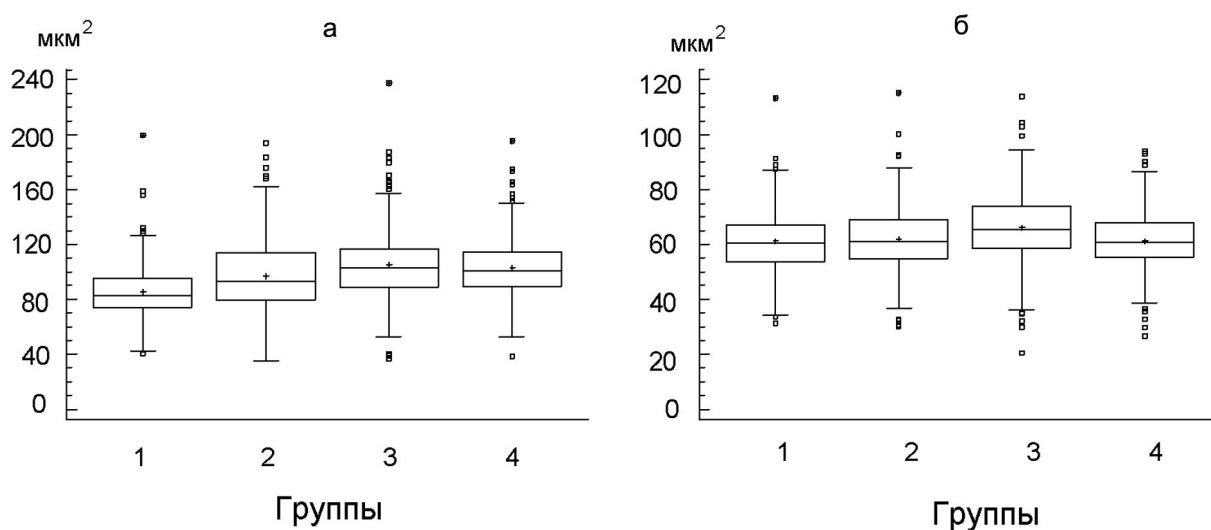


Рис. 3. Площадь лимфоцитов (а) и их ядер (б) у темно-коричневых норок:

(+) – среднее, (–) – медиана, □ – 25–75 %, ± – статистический диапазон, ◻ – выпадающие варианты

Fig. 3. Surface area (а) and nuclei area (б) of lymphocytes in dark-brown minks:

(+) – mean, (–) – median, □ – 25–75 %, ± – min – max, ◻ – outliers

ализации адаптивных и дизадаптивных процессов в организме [Ватазин и др., 2009]. Известно, что популяция лимфоцитов состоит из клеточных форм, отличающихся по размерам, морфологии, микроструктуре и функциям. Так, в исследованиях у человека выявлено, что незрелые тимоциты являются крупными бластами и клетками среднего размера, а Т-клетки памяти по размеру больше наивных, но мельче активированных [Давыдкин и др., 2010].

Исходя из проведенных нами микроскопических наблюдений видно, что в крови норок встречаются в основном малые, средние и редко большие лимфоциты, или, по другой терминологии, узко-, средне- и широкоцитоплазменные (рис. 2, а–в). Большие гранулярные лимфоциты, относящиеся к естественным киллерам, наблюдаются крайне редко (рис. 2, г). Ядра в лимфоцитах округлой или овальной формы, иногда с выемкой. Структура хрома-

тина в мелких лимфоцитах более грубая, чем в больших. Морфометрический анализ подтвердил вариабельность морфометрических параметров лимфоцитов. У норок контрольной группы в популяции преобладали лимфоциты с площадью поверхности около 100 мкм², некоторые достигали большей величины, вплоть до 200 мкм². В среднем площадь поверхности лимфоцитов составляла 85,80 ± 1,58 мкм², а их ядер – 61,26 ± 0,91 мкм² (рис. 3).

Дополнительное введение в рацион в течение 14 дней витаминов А и Е существенно не повлияло на общее содержание лейкоцитов и состав лейкоформулы норок (рис. 1). Также не было обнаружено каких-либо изменений в морфологии лимфоцитов. На светомикроскопическом уровне во всех исследованных группах циркулирующие лимфоциты были представлены относительно гладкими формами. В отличие от норок у песцов – представителей семейства

Canidae – при действии витамина А в периферической крови встречались лимфоциты с бульбарными цитоплазматическими выростами [Узенбаева и др., 2013]. Подобные изменения поверхностной архитектоники лимфоцитов обнаружены у человека при кратковременной высокогорной адаптации [Нартаева, 2013].

Отсутствие влияния на общее количество лейкоцитов и состав лейкоформулы, возможно, объясняется действием витаминов преимущественно на продукцию и функции отдельных типов этих клеток. В обзорных работах показано, что витамин А является регулятором развития, влияющим на детерминацию, пролиферацию и дифференцировку, т. е. на гистогенез клеток и тканей мезенхимной природы [Афанасьев и др., 1990; Webb, Villamor, 2007; Chen et al., 2008].

Дополнительное введение в рацион норок витаминов А и Е привело к изменениям морфометрических параметров лимфоцитов и их распределения по размеру (рис. 3). При добавке витамина А в дозе 500 МЕ по сравнению с контролем достоверно увеличивалась площадь поверхности клеток, а также диапазон ее колебаний при неизменной величине ядер. Сохранение площади поверхности ядер на уровне таковой у контрольных животных свидетельствует о повышении количества широкоцитоплазменных лимфоцитов.

Сходные изменения наблюдались при действии витамина Е, в результате чего в популяции возросла доля лимфоцитов большего размера за счет уменьшения количества самых мелких клеток. Однако в отличие от витамина А при меньшей дозе (4 мг на животное) увеличилась площадь поверхности не только лимфоцитов, но также и их ядер. Под влиянием более высокой дозы витамина Е (20 мг на животное), как и в случае с витамином А, происходило возрастание площади поверхности клеток при отсутствии изменений со стороны их ядер. В литературе встречаются данные о том, что эффект витамина Е зависит от применяемой дозы. Так, в культуре спленоцитов было показано, что низкая доза а-токоферола повышала экспрессию генов интерлейкина-2, который играет ключевую роль в активации и пролиферации Т-лимфоцитов, тогда как при высокой дозе обнаружено противоположное действие [Hsieh et al., 2006]. У крыс и кошек высокие дозы витамина Е не имели преимуществ по сравнению с умеренными в стимуляции пролиферации лимфоцитов, а в некоторых случаях даже снижали ее [Bendich et al., 1986; O'Brien et al., 2015].

Изменение морфометрических параметров лимфоцитов может объясняться перестройкой в иммунной системе, сопровождающейся появ-

лением групп клеток с иными размерными параметрами, характеризующими внутриклеточный метаболизм и содержание белкового вещества в клетке [Ватазин и др., 2009]. С помощью витальной компьютерной морфометрии установлено, что увеличение диаметра, периметра и площади соответствует уровню активации иммунокомпетентных клеток, а фазовая высота и объем – состоянию ядерных структур, причем уменьшение высоты и объема совпадает с высоким пролиферативным потенциалом клетки [Давыдкин и др., 2010]. Кроме того, процесс активации лимфоцитов сопровождается изменением метаболизма мембранных фосфолипидов: как синтезом *de novo*, так и обновлением, т. е. затрагивает структурно-функциональные особенности клеточной мембраны [Calder et al., 1994]. Морфометрические признаки активации лимфоцитов были продемонстрированы при сочетании хронической трансплантационной нефропатии и острого отторжения трансплантата. При этом на фоне ареактивности Т-звена иммунитета в популяции В-клеток вследствие активации увеличивались диаметр, периметр и площадь [Детиненко, 2006].

Согласно данным литературы, лимфоциты быстро реагируют на препараты с иммуномодулирующим влиянием [Труфакин и др., 2005]. Наблюдаемое нами изменение морфометрических параметров лимфоцитов периферической крови у темно-коричневых норок, получавших витамины, по-видимому, отражает структурно-функциональную перестройку лимфопоэза. Действие витамина А в основном опосредовано его активным метаболитом – ретиноевой кислотой, играющей значительную роль в осуществлении локальных иммунных реакций [Erkelens, Mebius, 2017]. Важным эффектом ретиноидов, обуславливающим влияние на иммунную систему, является способность поддерживать нормальное функционирование В- и Т-лимфоцитов [Ertesvåg et al., 2009]. Иммуномодулирующее действие витамина Е связано как с его антиоксидантными свойствами, обеспечивающими стабильность мембран иммунокомпетентных клеток, оптимальное функционирование мембранных рецепторов, активность ферментов и межклеточные взаимодействия [Adolfsson et al., 2001], так и с его влиянием на гены, связанные с регуляцией клеточного цикла [Han et al., 2004].

Заключение

Таким образом, дополнительное введение в рацион витаминов А и Е у разводимых в условиях зоокультуры американских норок существ-

венно не повлияло на количество лейкоцитов и лейкоформулу, но привело к изменению морфометрических параметров лимфоцитов. Витамин А в дозе 500 МЕ на одно животное вызывал достоверное увеличение площади поверхности клеток и отсутствие изменений со стороны ядра. Влияние витамина Е на параметры лимфоцитов зависело от дозы: при дозе 20 мг, так же как и при действии витамина А, увеличивалась только площадь поверхности клеток, тогда как меньшая доза (4 мг на животное) приводила к увеличению площади поверхности и их ядер. Можно предположить, что у норок иммуномодулирующее влияние витаминов А и Е проявляется в изменении параметров лимфоцитов и вследствие этого распределении их по размерам, а возможно, и в перестройке субпулционного состава в периферической крови.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН (0221-2017-0052).

Литература

- Афанасьев Ю. И., Ноздрин В. И., Волков Ю. Т., Никифорова С. А. Витамин А – регулирующий фактор процессов гистогенеза // Успехи соврем. биол. 1990. Т. 110, вып. 3, № 6. С. 410–418.
- Ватазин А. В., Василенко И. А., Валов А. Л., Метелин В. Б., Круглов Е. Е., Цалман А. Я. Витальная компьютерная морфометрия лимфоцитов в диагностике острого отторжения почечного аллотрансплантата // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. 11, № 4. С. 18–25.
- Виноградская Ю. Б., Радзинский В. Е., Василенко И. А., Метелин В. Б. Витальная компьютерная фазометрия лимфоцитов периферической крови женщин в ранние сроки беременности // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. 2005. № 4(32). С. 78–83.
- Давыдкин И. Л., Федорова О. И., Захарова Н. О., Селезнев А. В. Компьютерная морфометрия лимфоцитов периферической крови у больных пневмонией различного возраста // Изв. Самарского НЦ РАН. 2010. Т. 12, № 1(7). С. 1734–1741.
- Детиненко И. Н. Сравнительная оценка информативности клеточной морфометрии и пункционной биопсии при хронической нефропатии трансплантата: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 103 с.
- Коросов А. В., Горбач В. В. Компьютерная обработка биологических данных: Метод. пособие. Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 2007. 76 с.
- Нартаева А. К. Морфометрические показатели лимфоцитов здоровых людей, постоянно проживающих в условиях высокогорья // Вестник КPCУ. 2013. Т. 13, № 4. С. 143–145.
- Трапезов О. В. Регуляторные эффекты генов поведения и управления окрасочным формообразова-нием у американских норок (*Mustela vison* Schreber 1977) // Информационный вестник ВОГиС. 2008. Т. 12, № 1/2. С. 63–83.
- Труфакин В. А., Шурлыгина А. В., Робинсон М. В. Функциональная морфология клеток иммунной системы в эксперименте и клинике // Морфология. 2005. Т. 128, № 4. С. 20–24.
- Узенбаева Л. Б., Баишникова И. В., Кижина А. Г., Ильина Т. И., Илюха В. А., Тютюнник Н. Н. Морфологические особенности лимфоцитов периферической крови при введении витаминов А и Е в различных дозах // Морфология. 2013. Т. 143, № 3. С. 39–44.
- Aasted B. Mink Infected with Aleutian Disease Virus have an Elevated Level of CD8-Positive T-Lymphocytes // Vet. Immunol. Immunopathol. 1989. Vol. 20. P. 375–385. doi: 10.1016/0165-2427(89)90082-2
- Adolfsson O., Huber B. T., Meydani S. N. Vitamin E-enhanced IL-2 production in old mice: naïve but not memory T cells show increased cell division cycling and IL-2-producing capacity // J. Immunol. 2001. Vol. 167. P. 3809–3817. doi: 10.4049/jimmunol.167.7.3809
- Bendich A., Gabriel E., Machlin L. J. Dietary vitamin E requirement for optimum immune responses in the rat // J. Nutr. 1986. Vol. 116. P. 675–681. doi: 10.1093/jn/116.4.675
- Calder P. C., Yaqoob P., Harvey D. J., Watts A., Newsholme E. A. Incorporation of fatty acids by concanavalin A-stimulated lymphocytes and the effect on fatty acid composition and membrane fluidity // Biochem. J. 1994. Vol. 300. P. 509–518. doi: 10.1042/bj3000509
- Chen X., Esplin B. L., Garrett K. P., Welner R. S., Webb C. F., Kincade P. W. Retinoids accelerate B lineage lymphoid differentiation // J. Immunol. 2008. Vol. 180. P. 138–145. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.138
- Erkelens M. N., Mebius R. E. Retinoic Acid and Immune Homeostasis: A Balancing Act // Trends Immunol. 2017. Vol. 38, no. 3. P. 168–180. doi: 10.1016/j.it.2016.12.006
- Ertesvåg Å., Naderi S., Blomhoff H. K. Regulation of B cell proliferation and differentiation by retinoic acid // Semin. Immunol. 2009. Vol. 21, no. 1. P. 36–41. doi: 10.1016/j.smim.2008.06.005
- Han S. N., Adolfsson O., Lee C.-K., Prolla T. A., Ordoñas J., Meydani S. N. Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. Vol. 1031. P. 96–101. doi: 10.1196/annals.1331.010
- Hsieh C.-C., Huang C.-J., Lin Bi.-F. Low and high levels of α-tocopherol exert opposite effects on IL-2 possibly through the modulation of PPAR-γ, IκBα, and apoptotic pathway in activated splenocytes // Nutr. 2006. Vol. 22. P. 433–440. doi: 10.1016/j.nut.2005.10.001
- O'Brien T., Thomas D. G., Morel P. C. H., Rutherford-Markwick K. J. Moderate dietary supplementation with vitamin E enhances lymphocyte functionality in the adult cat // Res. Vet. Sci. 2015. Vol. 99. P. 63–69. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.01.007
- Webb A. L., Villamor E. Update: Effects of Antioxidant and Non-Antioxidant Vitamin Supplementation on Immune Function // Nutr. Rev. 2007. Vol. 65, no. 5. P. 181–217. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00298.x

Поступила в редакцию 12.09.2018

References

Afanas'ev Yu. I., Nozdrin V. I., Volkov Yu. T., Nikiforova S. A. Vitamin A – reguliruyushchii faktor protsessov gistogeneza [Vitamin A – the regulatory factor of histogenesis processes]. *Uspekhi sovrem. biol.* [Biol. Bull. Reviews]. 1990. Vol. 31, no. 6. P. 410–418.

Davydkin I. L., Fedorova O. I., Zakharova N. O., Seleznev A. V. Komp'yuternaya morfometriya limfotsitov perifericheskoi krovi u bol'nykh pnevmoniei razlichnogo vozrasta [Computer morphometry of peripheral blood lymphocytes in patients of different age with pneumonia]. *Izv. Samarskogo NTs RAN* [Proceed. of the Samara Scientific Center, RAS]. 2010. Vol. 12, no. 1(7). P. 1734–1741.

Detinenko I. N. Sravnitel'naya otsenka informativnosti kletochnoi morfometrii i punktsionnoi biopsii pri khronicheskoi nefropatii transplantata [Comparative evaluation of informative value of cellular morphometry and puncture biopsy in chronic graft nephropathy]: DSc (Cand. of Med.) thesis. Moscow, 2006. 103 p.

Korosov A. V., Gorbach V. V. Komp'yuternaya obrabotka biologicheskikh dannyykh: Metod. posobie [Computer processing of biological data: a tutorial]. Petrozavodsk: Izd-vo PetrGU, 2007. 76 p.

Nartaeva A. K. Morfometricheskie pokazateli limfotsitov zdorovykh lyudei, postoyanno prozhivayushchikh v usloviyakh vysokogor'ya [Morphometric parameters of lymphocytes in healthy people constantly living at highlands]. *Vestnik KRSU*. 2013. Vol. 13, no. 4. P. 143–145.

Trapezov O. V. Regulyatornye efekty genov povedeniya i upravleniya okrasochnym formoobrazovaniem u amerikanskikh norok (*Mustela vison* Schreber, 1777) [The regulation role of genes of behavior in coat color formation in American mink (*Mustela vison* Schreber, 1777)]. *Informatsionnyi vestnik VOGiS* [VOGiS Herald]. 2008. Vol. 12, no. 1/2. P. 63–83.

Trufakin V. A., Shurygina A. V., Robinson M. V. Funktsional'naya morfologiya kletok immunnoi sistemy v eksperimente i klinike [Functional morphology of immune system cells experiments and clinical practice]. *Morfologiya* [Morphology]. 2005. Vol. 128, no. 4. P. 20–24.

Uzenbaeva L. B., Baishnikova I. V., Kizhina A. G., Il'ina T. N., Il'yukha V. A., Tyutyunnik N. N. Morfoloicheskie osobennosti limfotsitov perifericheskoi krovi pestsov pri vedenii vitaminov A i E v razlichnykh dozakh [Morphological peculiarities of peripheral blood lymphocytes in arctic foxes after the administration of various doses of vitamins A and E]. *Morfologiya* [Morphology]. 2013. Vol. 143, no. 3. P. 39–44.

Vatazin A. V., Vasilenko I. A., Valov A. L., Metelin V. B., Kruglov E. E., Tsalman A. Ya. Vital'naya komp'yuternaya morfometriya limfotsitov v diagnostike ostrogo otorzheniya pochechnogo allotransplantata [Vital computer morphometry of lymphocytes in the diagnostics of acute renal allograft rejection]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Russ. J. of Trans-

plantology and Artificial Organs]. 2009. Vol. 11, no. 4. P. 18–25.

Vinogradskaya Yu. B., Radzinskii V. E., Vasilenko I. A., Metelin V. B. Vital'naya komp'yuternaya fazometriya limfotsitov perifericheskoi krovi zhenshchin v rannie sroki beremennosti [Vital computer phasometry of peripheral blood lymphocytes in early pregnancy]. *Vestnik RUDN, ser. Meditsina. Akusherstvo i ginekologiya* [RUDN J. of Medicine]. 2005. No. 4(32). P. 78–83.

Aasted B. Mink Infected with Aleutian Disease Virus have an Elevated Level of CD8-Positive T-Lymphocytes. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1989. Vol. 20. P. 375–385. doi: 10.1016/0165-2427(89)90082-2

Adolfsson O., Huber B. T., Meydani S. N. Vitamin E-enhanced IL-2 production in old mice: naive but not memory T cells show increased cell division cycling and IL-2-producing capacity. *J. Immunol.* 2001. Vol. 167. P. 3809–3817. doi: 10.4049/jimmunol.167.7.3809

Bendich A., Gabriel E., Machlin L. J. Dietary vitamin E requirement for optimum immune responses in the rat. *J. Nutr.* 1986. Vol. 116. P. 675–681. doi: 10.1093/jn/116.4.675

Calder P. C., Yaqoob P., Harvey D. J., Watts A., Newsholme E. A. Incorporation of fatty acids by concanavalin A-stimulated lymphocytes and the effect on fatty acid composition and membrane fluidity. *Biochem. J.* 1994. Vol. 300. P. 509–518. doi: 10.1042/bj3000509

Chen X., Esplin B. L., Garrett K. P., Welner R. S., Webb C. F., Kincade P. W. Retinoids accelerate B lineage lymphoid differentiation. *J. Immunol.* 2008. Vol. 180. P. 138–145. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.138

Erkelens M. N., Mebius R. E. Retinoic Acid and Immune Homeostasis: A Balancing Act. *Trends Immunol.* 2017. Vol. 38, no. 3. P. 168–180. doi: 10.1016/j.it.2016.12.006

Ertesvåg Å., Naderi S., Blomhoff H. K. Regulation of B cell proliferation and differentiation by retinoic acid. *Semin. Immunol.* 2009. Vol. 21, no. 1. P. 36–41. doi: 10.1016/j.smim.2008.06.005

Han S. N., Adolfsson O., Lee C.-K., Prolla T. A., Ordovas J., Meydani S. N. Vitamin E and Gene Expression in Immune Cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1031. P. 96–101. doi: 10.1196/annals.1331.010

Hsieh C.-C., Huang C.-J., Lin Bi.-F. Low and high levels of α -tocopherol exert opposite effects on IL-2 possibly through the modulation of PPAR- γ , I κ B α , and apoptotic pathway in activated splenocytes. *Nutr.* 2006. Vol. 22. P. 433–440. doi: 10.1016/j.nut.2005.10.001

O'Brien T., Thomas D. G., Morel P. C. H., Rutherford-Markwick K. J. Moderate dietary supplementation with vitamin E enhances lymphocyte functionality in the adult cat. *Res. Vet. Sci.* 2015. Vol. 99. P. 63–69. doi: 10.1016/j.rvsc.2015

Webb A. L., Villamor E. Update: Effects of Antioxidant and Non-Antioxidant Vitamin Supplementation on Immune Function. *Nutr. Rev.* 2007. Vol. 65, no. 5. P. 181–217. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00298.x

Received September 12, 2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Баишникова Ирина Валерьевна

научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: iravbai@mail.ru
тел.: (8142) 573107

Узенбаева Людмила Борисовна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
тел.: (8142) 573107

Илюха Виктор Александрович

директор, д. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: ilyukha@krc.karelia.ru
тел.: (8142) 573107

Кижина Александра Геннадьевна

научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: golubewa81@yandex.ru
тел.: (8142) 573107

Печорина Эльвира Филипповна

главный биолог
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: elvi1955@yandex.ru
тел.: (8142) 573107

Ильина Татьяна Николаевна

старший научный сотрудник, к. б. н.
Институт биологии КарНЦ РАН,
Федеральный исследовательский центр
«Карельский научный центр РАН»
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: ilyina@bio.krc.karelia.ru
тел.: (8142) 573107

CONTRIBUTORS:

Baishnikova, Irina

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: iravbai@mail.ru
tel.: (8142) 573107

Uzenbaeva, Lyudmila

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
tel.: (8142) 573107

Ilyukha, Victor

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: ilyukha@krc.karelia.ru
tel.: (8142) 573107

Kizhina, Alexandra

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: golubewa81@yandex.ru
tel.: (8142) 573107

Pechorina, Elvira

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: elvi1955@yandex.ru
tel.: (8142) 573107

Ilyina, Tatyana

Institute of Biology, Karelian Research Centre,
Russian Academy of Sciences
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: ilyina@bio.krc.karelia.ru
tel.: (8142) 573107