

ЭКСПРЕССИЯ АДГЕЗИОННЫХ МОЛЕКУЛ МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Михайлова В.А., Климовская Я.С., Аманова Н.В.,
Зайнулина М.С., Сельков С.А., Соколов Д.И.

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург

Резюме. Моноциты периферической крови играют важную роль в регуляции иммунного ответа при беременности. Об изменении функционального состояния моноцитов при беременности свидетельствует их усиленная адгезия к эндотелию по сравнению со здоровыми небеременными женщинами. Целью исследования было сравнительное изучение экспрессии адгезионных молекул CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD49d, CD29 моноцитами периферической крови здоровых небеременных женщин и женщин с физиологическим течением беременности. Оценка характера экспрессии адгезионных молекул проводилась при помощи проточной цитометрии. Установлено, что у здоровых беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами достоверно выше количество моноцитов, экспрессирующих CD11b. Физиологическая беременность сопровождается также возрастанием интенсивности экспрессии CD11a, CD11b, CD11c, CD29 моноцитами периферической крови. Повышенная адгезия моноцитов периферической крови к эндотелию у женщин с физиологическим течением беременности по сравнению с небеременными женщинами обусловлена повышенной экспрессией CD11a, CD11b, CD11c, CD29 и увеличенным количеством моноцитов, экспрессирующих CD11b.

Ключевые слова: моноциты, адгезионные молекулы, беременность.

Mikhaylova V.A., Klimovskaya Y.S., Amanova N.V., Zaynulina M.S., Selkov S.A., Sokolov D.I.

EXPRESSION OF ADHESION MOLECULES ON PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES DURING PREGNANCY

Abstract. Peripheral blood monocytes play a key role in regulation of immune response during pregnancy. Intensive adhesion of monocytes to endothelium proves that monocytes are activated during pregnancy. To determine a potential role of adhesion molecules for ability of monocytes to adhere, we studied expression of CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD49d, CD29 markers of monocytes from non-pregnant and pregnant women. Expression of adhesion molecules on monocytes was analyzed by flow cytometry. The amounts of CD11b-expressing monocytes increased during pregnancy, as compared with non-pregnant women. Intensity of CD11a, CD11b, CD11c, CD29 expression on the monocytes did also increase at normal pregnancy. These results suggest that intense adhesion of monocytes to endothelium during uncomplicated pregnancy may be determined by increased expression of CD11a, CD11b, CD11c, CD29, and higher amounts of CD11b⁺ monocytes. (*Med. Immunol.*, vol. 12, N 4-5, pp 337-342)

Keywords: monocytes, adhesion molecules, pregnancy.

Введение

Клетки иммунной системы матери контролируют развитие плаценты при беременности.

Адрес для переписки:

Михайлова Валентина Анатольевна
199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия,
д. 3.

Тел.: (981) 741-51-60.

E-mail: kva.spb@mail.ru

В регуляции формирования и развития ткани плаценты принимают участие децидуальные макрофаги, пул которых образуется при миграции моноцитов в децидуальную ткань матки [11]. Продуцируемые клетками трофобласта хемокины (MIP-1 α , CXCL16) являются хемоаттрактантами для моноцитов периферической крови, что способствует привлечению моноцитов в ткань плаценты [7, 13]. Ранее мы показали, что моноциты периферической крови женщин с физио-

логическим течением беременности обладают более высокой адгезией к эндотелию по сравнению с моноцитами здоровых небеременных женщин [2]. Этот факт свидетельствует об изменении функционального состояния моноцитов при физиологической беременности и реализации первого этапа процесса трансмиграции моноцитов в децидуальную ткань.

Оценка экспрессии адгезионных молекул, ответственных за реализацию функции адгезии к эндотелию моноцитов периферической крови женщин при физиологическом течении беременности, может иметь важное значение для определения причин повышенной адгезионной способности моноцитов при физиологической беременности. Целью настоящего исследования был сравнительный анализ экспрессии CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD49d, CD29 моноцитами периферической крови небеременных женщин и женщин с физиологическим течением беременности.

Материалы и методы

Анализ экспрессии адгезионных молекул моноцитами периферической крови проводился у 49 женщин: у 22 беременных женщин с физиологическим течением беременности на сроке 32-39 недель, 27 небеременных женщин без признаков воспалительных процессов на момент исследования. Возраст женщин I и II группы колебался от 18 до 37 лет и в среднем составил $31,6 \pm 4,2$ года. Критериями исключения являлись сахарный диабет I типа на инсулинотерапии, многоводие, маловодие, урогенитальная инфекция, острая инфекция или обострение хронической инфекции, гипертоническая болезнь и заболевания системы кровообращения. В исследовании использовалась периферическая кровь пациенток из локтевой вены, в качестве антикоагулянта применяли ЭДТА. С помощью 0,83% раствора NH_4Cl лизировали эритроциты в течение 15 минут. Окраска клеток цельной периферической крови антителами осуществлялась в соответствии с указаниями производителя (BD, США) в следующих комбинациях: анти-CD14 (APC-Cy7) + анти-CD11a (FITC) + анти-CD18 (APC); анти-CD14 (APC-Cy7) + анти-CD11b (PE); анти-CD14 (APC-Cy7) + анти-CD11c (PE); анти-CD14 (APC-Cy7) + анти-CD29 (PE) + анти-CD49d (APC) (BD, США). Анализ флуоресценции моноцитов проводили при помощи проточного цитофлуориметра FACS Sauto II (BD, США). Для этого проводили гейтирование моноцитов в координатах FSC – SSC (рис. 1А). События, попавшие в регион R1, проецировали на график CD14–FSC и анализировали их на предмет экспрессии рецептора CD14. Границы устанавливали на основании предшествующего

измерения аутофлуоресценции клеток, окрашенных изотипическими антителами. На основании данных по экспрессии клетками маркера CD14 дифференцировали моноциты от других клеток, попадающих в регион R2 (рис. 1Б). Затем последовательно в каждой из пробирок анализировали относительное содержание CD14⁺ моноцитов, с которыми в первой пробирке связались антитела анти-CD11a (FITC), анти-CD18 (APC); во второй – анти-CD11b (PE), в третьей – анти-CD11c (PE), в четвертой – анти-CD29 (PE) и анти-CD49d (APC). Для этого клетки, попавшие в регион R2, проецировали последовательно на графики, где по оси абсцисс была отложена интенсивность флуоресценции CD11a, CD11b, CD18, CD11c, CD49d, CD29, а по оси ординат – прямое светорассеяние (рис. 2А–Е). В настоящем исследовании анализировали относительное содержание моноцитов периферической крови, экспрессирующих адгезионные молекулы CD11a, CD11b, CD18, CD11c, CD49d, CD29, и интенсивность флуоресценции CD11a, CD11b, CD18, CD11c, CD49d, CD29 на моноцитах периферической крови. Статистический анализ полученных данных проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA 7.0. Для оценки полученных результатов использовали M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Для анализа полученных данных также использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и медианный тест.

Результаты и обсуждение

Полученные данные по экспрессии моноцитами периферической крови адгезионных молекул представлены в таблице 1. Сравнительный анализ показал, что количество CD14⁺ моноцитов, экспрессирующих маркеры CD11a достоверно больше ($p < 0,005$) у здоровых небеременных женщин по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Напротив, количество моноцитов, экспрессирующих маркер CD11b, достоверно больше ($p < 0,01$) у женщин с физиологическим течением беременности по сравнению со здоровыми небеременными женщинами. Достоверных различий в количестве моноцитов, экспрессирующих адгезионные молекулы CD11c, CD18, CD49d, CD29, между группами здоровых небеременных женщин и женщин с физиологическим течением беременности не было.

Интенсивность экспрессии адгезионных молекул CD11a, CD11b, CD11c в группе женщин с физиологическим течением беременности была достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе здоровых небеременных женщин. Интенсивность экспрессии субъединицы CD29 адгезионной молекулы VLA-4 в группе женщин с физиологическим

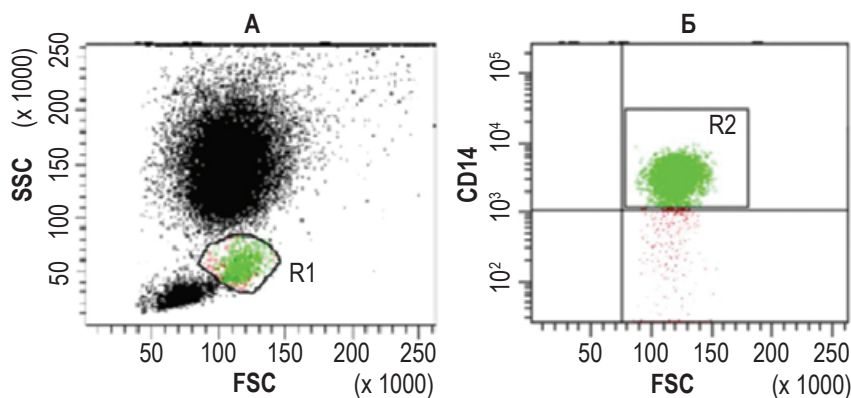


Рисунок 1. А) Двумерная гистограмма лейкоцитов в координатах FSC-SSC. Регион R1 содержит моноциты; Б) Двумерная гистограмма клеток из региона R1 в координатах CD14 – FSC. Регион R2 содержит моноциты с фенотипом CD14⁺

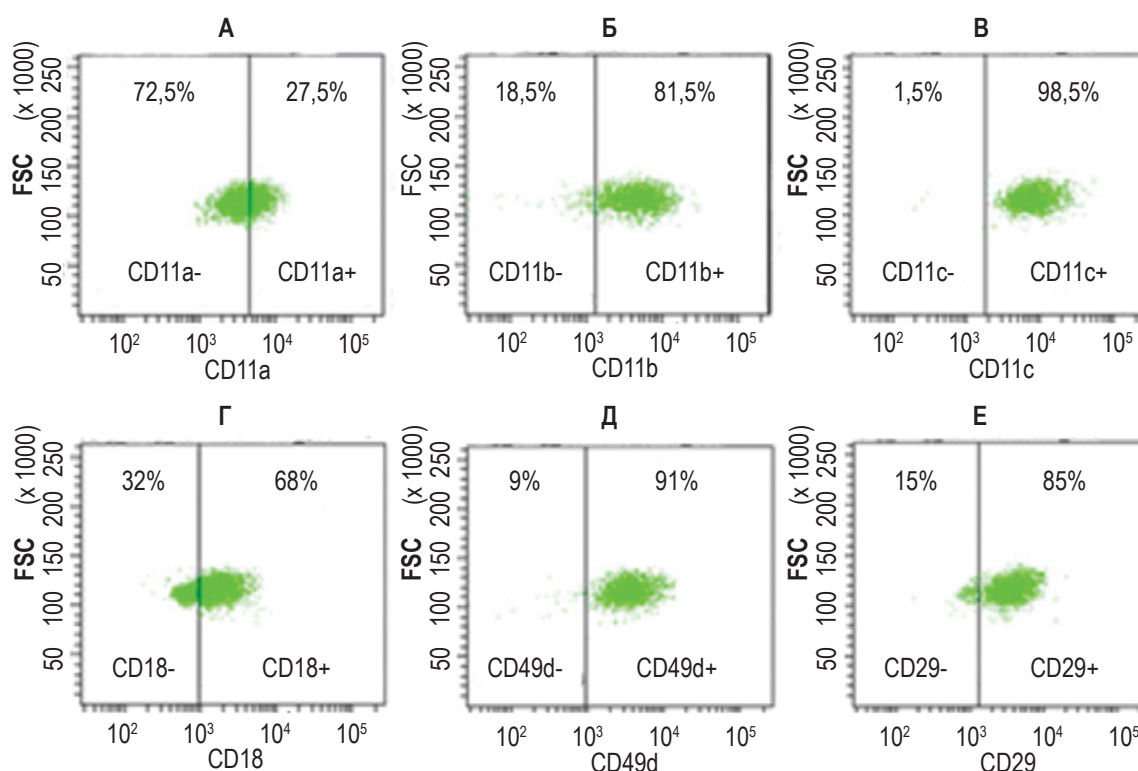


Рисунок 2. А) Двумерная гистограмма CD14⁺ моноцитов из региона R2 рисунка 1Б в координатах CD11a – FSC; Б) Двумерная гистограмма CD14⁺ моноцитов из региона R2 рисунка 1Б в координатах CD11b – FSC; В) Двумерная гистограмма CD14⁺ моноцитов из региона R2 рисунка 1Б в координатах CD11c – FSC; Г) Двумерная гистограмма CD14⁺ моноцитов из региона R2 рисунка 1Б в координатах CD18 – FSC; Д) Двумерная гистограмма CD14⁺ моноцитов из региона R2 рисунка 1Б в координатах CD49d – FSC; Е) Двумерная гистограмма CD14⁺ моноцитов из региона R2 рисунка 1Б в координатах CD29 – FSC

течением беременности также была достоверно ($p < 0,01$) выше, чем в группе здоровых небеременных женщин. У женщин с физиологическим течением беременности интенсивность экспрессии CD18, CD49d была достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем у здоровых небеременных женщин.

Ранее нами показано, что моноциты женщин с физиологическим течением беременности адгезируют к эндотелию достоверно интенсивнее, чем моноциты здоровых небеременных женщин [2], что свидетельствует о разной степени экспрессии ими

адгезионных молекул. Адгезия моноцитов к эндотелию в основном опосредуется адгезионными молекулами LFA-1 (CD11a/CD18) и Mac-1 (CD11b/CD18) [5, 20]. Мы установили, что у здоровых небеременных женщин количество моноцитов, экспрессирующих CD11a (субъединица LFA-1), превышало количество CD11a⁺ моноцитов женщин с физиологическим течением беременности. Адгезионная молекула LFA-1, относящаяся к подсемейству $\beta 2$ -интегринов, экспрессирована на всех лейкоцитах [23]. LFA-1 может связывать-

ся с адгезионной молекулой ICAM-1, ICAM-2 [5], ICAM-3 [5, 23] и JAM-1 (CD321) [9], экспрессируемых эндотелием. Исходя из полученных данных, мы предполагаем, что базовый уровень адгезии к эндотелиальным клеткам моноцитов небеременных женщин обеспечивается за счет моноцитов, экспрессирующих CD11a.

По литературным данным адгезия моноцитов опосредуется также адгезионной молекулой Mac-1, субъединицей которой является CD11b [5]. Адгезионная молекула Mac-1, относящаяся к подсемейству β 2-интегринов, в основном экспрессируется клетками моноцитарно-макрофагального ряда, а также NK-клетками и опосредует их хемотаксис, адгезию, трансмиграцию [23]. Основным лигандом Mac-1 на эндотелии сосудов является ICAM-1 [9], также Mac-1 связывается с ICAM-2 и JAM-C эндотелия [3, 8]. В экспериментах *in vitro* с активированным TNF α эндотелием показано, что как Mac-1, так и LFA-1 по отдельности могут опосредовать адгезию лейкоцитов к эндотелию. Однако *in vivo* функция адгезии опосредуется в равной мере обеими адгезионными молекулами [8]. Нами установлено достоверное увеличение количества моноцитов, экспрессирующих CD11b, у женщин с физиологическим течением беременности. Также мы

установили, что у женщин с физиологическим течением беременности достоверно увеличена интенсивность экспрессии CD11a, CD11b и CD11c, что свидетельствует об увеличении количества этих субъединиц адгезионных молекул на каждом моноците. Таким образом, обнаруженная нами ранее повышенная адгезия к эндотелиальным клеткам моноцитов периферической крови женщин с физиологическим течением беременности по сравнению с моноцитами небеременных женщин [2] обеспечивается за счет увеличения количества клеток, экспрессирующих CD11b, и увеличения количества субъединиц CD11a, CD11b и CD11c на каждом моноците. Несмотря на отсутствие изменений в экспрессии субъединицы адгезионных молекул LFA-1, Mac-1 и интегрин α X - CD18, увеличение количества субъединиц CD11a, CD11b и CD11c на моноцитах при беременности может способствовать более быстрой сборке адгезионных молекул LFA-1, Mac-1 и интегрин α X, и как следствие, более эффективной адгезии к эндотелию. Различия по экспрессии субъединиц адгезионных молекул CD11a и CD11b моноцитами периферической крови здоровыми небеременными женщинами и женщинами с физиологическим течением беременности может быть связано с реарранжи-

ТАБЛИЦА 1. ЭКСПРЕССИЯ АДГЕЗИОННЫХ МОЛЕКУЛ МОНОЦИТАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ CD14

Исследуемый параметр	Группы	Относительное количество моноцитов, несущих маркер (M \pm m)	Интенсивность экспрессии моноцитами маркера (M \pm m)
CD11a	здоровые небеременные женщины (n = 27)	42,0% \pm 5,0%	0
	женщины с физиологическим течением беременности (n = 22)	19,5% \pm 4,2%**	1560 \pm 207***
CD11b	здоровые небеременные женщины (n = 27)	78,4% \pm 2,7%	306 \pm 50
	женщины с физиологическим течением беременности (n = 22)	86,7% \pm 3,4%*	4466 \pm 317***
CD11c	здоровые небеременные женщины (n = 27)	98,4% \pm 0,3%	4540 \pm 233
	женщины с физиологическим течением беременности (n = 22)	98,4% \pm 0,3%	11964 \pm 719***
CD18	здоровые небеременные женщины (n = 27)	63,4% \pm 4,6%	3942 \pm 294
	женщины с физиологическим течением беременности (n = 22)	69,5% \pm 5,6%	1438 \pm 118***
CD49d	здоровые небеременные женщины (n = 27)	85,6% \pm 2,7%	17218 \pm 687
	женщины с физиологическим течением беременности (n = 22)	86,5% \pm 2,4%	3533 \pm 284***
CD29	здоровые небеременные женщины (n = 27)	66,0% \pm 5,6%	2251 \pm 179
	женщины с физиологическим течением беременности (n = 22)	82,2% \pm 3,2%	3044 \pm 198*

Примечание. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,005$; *** – $p < 0,001$ (группа женщин с физиологическим течением беременности достоверно отличается от группы здоровых небеременных женщин).

ровкой клеточных рецепторов на поверхности клеток и разными механизмами адгезии. По данным некоторых исследователей, Mac-1 моноцитов периферической крови может связываться с фактором X каскада свертываемости крови [19], в результате моноциты могут индуцировать формирование протромбиназного комплекса. Таким образом, повышение количества CD11b⁺ моноцитов беременности может быть одной из причин повышения прокоагулянтной активности, предрасполагающей к развитию тромбофилических осложнений [6].

В контроле адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам также принимает участие адгезионная молекула моноцитов VLA-4, состоящая из субъединиц CD29 и CD49d. Молекула VLA-4 может связываться с адгезионной молекулой VCAM-1, расположенной на мембране эндотелиальных клеток [4, 15, 17, 21]. Кроме того, как и LFA-1, адгезионная молекула VLA-4 может связываться с адгезионными молекулами JAM, экспрессируемыми эндотелием, и контролировать трансэндотелиальную миграцию моноцитов [4, 5]. В экспериментах *in vitro* показано, что моноклональные антитела к молекуле VLA-4 блокируют взаимодействие VLA-4, экспрессированной на моноцитах, и VCAM-1, экспрессированной на эндотелии. В результате трансмиграция моноцитов через монослой эндотелия нарушалась [17]. Однако, по данным других исследователей VLA-4 на этапе первоначальной адгезии не принимает участия в процессе адгезии моноцитов к эндотелию [15]. Дальнейшие же этапы адгезии моноцитов к монослою эндотелия и процесс трансмиграции опосредованы как взаимодействием селектинов, так и интегринов, в том числе и VLA-4 [15]. Нами установлено, что у небеременных и у беременных женщин количество моноцитов, экспрессирующих CD29 и CD49d, было одинаковым. Аналогичные результаты были получены и другими группами исследователей [12, 14]. Однако нами была выявлена увеличенная интенсивность экспрессии моноцитами адгезионной молекулы CD29 у женщин с физиологическим течением беременности по сравнению с небеременными женщинами. Увеличение интенсивности экспрессии CD29 свидетельствует об увеличении количества субъединиц VLA-4 на каждом моноците. Несмотря на снижение экспрессии субъединицы VLA-4 CD49d, увеличение при беременности количества субъединиц CD29 на моноцитах может способствовать более быстрой сборке адгезионных молекул VLA-4, и, следовательно, более эффективной адгезии к эндотелию.

В литературе имеются сведения о том, что количество моноцитов, экспрессирующих CD11c, CD18, CD29, CD49d при физиологической беременности увеличивается по сравнению с количеством моноцитов аналогичного фенотипа у небеременных женщин [12]. Однако нам не удалось

подтвердить эти данные. При оценке интенсивности экспрессии субъединиц адгезионных молекул нами также была выявлена достоверно сниженная интенсивность экспрессии моноцитами периферической крови адгезионных молекул CD18, CD49d между группами здоровых небеременных женщин и женщин с физиологическим течением беременности.

Таким образом, базовый уровень адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам в группе здоровых небеременных женщин опосредован повышенным содержанием в периферической крови моноцитов, несущих на своей поверхности субъединицы CD11a адгезионной молекулы LFA-1. Повышенная адгезия моноцитов к эндотелию у женщин с физиологическим течением беременности по сравнению с группой здоровых небеременных женщин [2] связана с увеличенным количеством моноцитов, экспрессирующих субъединицу CD11b адгезионной молекулы Mac-1. Увеличение количества CD11b⁺ моноцитов при сохранении ими уровня экспрессии CD18 у беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами, по-видимому, является достаточным для повышенной адгезии к эндотелию моноцитов. Повышенная адгезия моноцитов к эндотелию у женщин с физиологическим течением беременности по сравнению со здоровыми небеременными женщинами [2] также обеспечивается увеличенной интенсивностью экспрессии CD11a, CD11b, CD11c и CD29. Интенсивность экспрессии моноцитами периферической крови молекулы CD18, входящей в состав адгезионной молекулы LFA-1, Mac-1 и интегрин αX , и CD49d, входящей в состав адгезионной молекулы VLA-4, снижена у женщин с физиологическим течением беременности по сравнению с небеременными женщинами. Суммируя полученные данные, необходимо отметить, что увеличения количества CD11b⁺ моноцитов при одновременном увеличении интенсивности экспрессии субъединиц CD11a, CD11b, CD11c и CD29 на моноцитах достаточно для повышения уровня адгезии моноцитов к эндотелию при беременности. При патологиях беременности, таких, как гестоз, наблюдается изменение адгезионной способности лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и изменение экспрессии ими адгезионных молекул [12, 16]. Ранее нами было показано увеличение адгезии моноцитов беременных с гестозом по сравнению с адгезией моноцитов здоровых беременных женщин [2]. Полученные в настоящем исследовании данные о характере экспрессии адгезионных молекул дают возможность предполагать, что увеличение адгезии моноцитов к эндотелию при гестозе по сравнению с физиологической беременностью может быть связано в первую очередь с изменением экспрессии на моноцитах молекул CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD29 и CD49d.

Список литературы

1. Сельков С.А., Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. — 186 с.
2. Соколов Д.И., Лесничия М.В., Селютин А.В., Климова В.А., Аржанова О.Н., Сельков С.А. Оценка функции адгезии к эндотелиальным клеткам различных субпопуляций мононуклеаров периферической крови беременных женщин в норме и при гестозе // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 34-41.
3. Bradfield P. F., Scheiermann C., Nourshargh S. JAM-C regulates unidirectional monocyte transendothelial migration in inflammation // *Blood*. — 2007. — Vol. 110, N. 7. — P. 2545-2555.
4. Buul J. D. van, Hordijk P. L. Signaling in Leukocyte Transendothelial Migration // *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*. — 2004. — Vol. 24. — P.824-833.
5. Carlos T.M., Harlan J.M. Leukocyte-endothelial adhesion molecules // *Blood*. — 1994. — Vol. 84, N 7. — P.2068-2101.
6. Donohoe S., Quenby S., Mackie I. Fluctuations in levels of antiphospholipid antibodies and increased coagulation activation markers in normal and heparin-treated antiphospholipid syndrome pregnancies // *Lupus*. — 2002. — Vol. 11. — P. 11-20.
7. Drakea P. M., Gunnk M. D., Charog I.F., Tsoug C.-L., Zhouf Y., Huangf L., Fisher S. J. Human Placental Cytotrophoblasts Attract Monocytes and Cd56bright Natural Killer Cells via the Actions of Monocyte Inflammatory Protein 1 α // *The Journal of Experimental Medicine*. — 2001. — Vol. 193, N 10. — P. 1199-1212.
8. Dunne J.L., Ballantyne C.M., Beaudet A.L., Ley K. Control of leukocyte rolling velocity in TNF-induced inflammation by LFA-1 and Mac-1 // *Blood*. — 2002. — Vol. 99, N 1. — P. 336-341.
9. Dunne J.L., Collins R.G., Beaudet A.L., Ballantyne C.M., Ley K. Mac-1, but not LFA-1, uses intercellular adhesion molecule-1 to mediate slow leukocyte rolling in TNF-induced inflammation // *The Journal of immunology*. — 2003. — Vol. 171. — P. 6105-6111.
10. Fadok, V.A., Chimini G. The phagocytosis of apoptotic cells // *Immunology*. — 2001. — Vol. 13. — P. 365-372.
11. Fest S., Aldo P. B., Abrahams V. M., Visintin I., Alvero A., Chen R., Chavez S.L., Romero R., Mor G. Trophoblast-Macrophage Interactions: a Regulatory Network for the Protection of Pregnancy // *American Journal of Reproductive Immunology*. — 2007. — Vol. 57. — P. 55-66.
12. Haller H., Ziegler E.-M., Homuth V., Drab M., Eichhorn J., Nagy Z., Busjahn A., Vetter K., Luft F.C. Endothelial Adhesion Molecules and Leukocyte Integrins in Preeclamptic Patients // *Hypertension*. — 1997. — Vol. 29. — P. 291-296.
13. Huang Y., Zhu X.-Y., Du M.-R., Li D.-J. Human Trophoblasts Recruited T Lymphocytes and Monocytes into Decidua by Secretion of Chemokine CXCL16 and Interaction with CXCR6 in the First-Trimester Pregnancy // *The Journal of Immunology*. — 2008. — Vol. 180. — P. 2367-2375.
14. Luppi P., Haluszczak C., Betters D., Richard C.A.H., Trucco M., DeLoia J. A. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women // *Journal of leukocyte biology*. — 2002. — Vol. 72. — P. 874-884.
15. Luscinskas F.W., Ding H., Tan P., Cumming D., Tedder T.F., Gerritsen M.E. L- and P-selectins, but not CD49d (VLA-4) integrins, mediate monocyte initial attachment to TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow *in vitro* // *The Journal of immunology*. — 1996. — Vol 157, N 1. — P. 326-335.
16. Mellembakken J.R., Aukrust P., Olafsen M.K., Ueland T., Hestdal K., Videm V. Activation of Leukocytes During the Uteroplacental Passage in Preeclampsia // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 39. — P. 155-160.
17. Meerschaert J., Furie M.B. Monocytes use either CD11/CD18 or VLA-4 to migrate across human endothelium *in vitro* // *The Journal of immunology*. — 1994. — Vol. 152, N 4. — P. 1915-1926.
18. Mor G., Abrahams V. M. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy // *Reproductive Biology and Endocrinology*. — 2003. — Vol. 1. — P. 119-127.
19. Nicholson A.C., Nachman R.L., Altieri D.C., Summers B.D., Ruf W., Edgington T.S., Hajjar D.P. Effector Cell Protease Receptor-1 Is a Vascular Receptor for Coagulation Factor Xa // *The journal of biological chemistry*. — 1996. — Vol. 271, N 45. — P. 28407-28413.
20. Rao R.M., Yang L., Garcia-Cardena G., Luscinskas F.W. Endothelial-Dependent Mechanisms of Leukocyte Recruitment to the Vascular Wall // *Circulation research*. — 2007. — Vol. 101. — P. 234-247.
21. Sadhu C., Ting H. J., Lipsky B., Hensley K., Garcia-Martinez L.F., Simon S.I., Staunton D.E. CD11c/CD18: novel ligands and a role in delayed-type hypersensitivity // *Journal of Leukocyte Biology*. — 2007. — Vol. 81. — P. 1395-1403.
22. Straszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during Pregnancy // *Endocrine reviews*. — 2005. — Vol. 26, N 7. — P. 877-897.
23. Yalamanchili P. Lu C., Oxvig C., Springer T.A. Folding and Function of I Domain-deleted Mac-1 and Lymphocyte Function-associated Antigen-1 // *Journal of biological chemistry*. — 2000. — Vol. 275, N 29. — P. 21877-21882.

поступила в редакцию 12.02.2010

отправлена на доработку 22.02.2010

принята к печати 27.02.2010