

**В.В. Новицкий, Н.В. Рязанцева, Л.С. Литвинова, Ю.В. Колобовникова,
Е.Н. Кнутарева, Е.С. Григорьева, Е.В. Суворова**

ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ СИНДРОМА ЭОЗИНОФИЛИИ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

Проведено исследование продукции эозинофилстимулирующих цитокинов (IL-3, IL-5) мононуклеарными клетками, содержания эотаксина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа; экспрессии рецепторного аппарата эозинофильных клеток методом проточной цитофлюориметрии у больных неходжкинскими лимфомами. Выявлено увеличение уровня конституциональной продукции мононуклеарными клетками медиаторов — IL-3, IL-5, при неизменной концентрации эотаксина в сыворотке крови. Вместе с тем, у данной категории пациентов регистрировалось повышенное количество эозинофильных клеток, несущих IL-5R и eotaxinR; содержание IL-3R-позитивных клеток оказалось, напротив, сниженным.

Ключевые слова: лимфоциты, эозинофилы, цитокины, рецепторы, межклеточная кооперация

В последние годы в клинической практике врачей различных специальностей все чаще обращается внимание на заболевания и синдромы, сопровождающиеся развитием феномена эозинофилии [2, 4, 5]. Наиболее часто больные с эозинофилией выявляются в практике пульмонологов и аллергологов [5]. Однако эозинофилия не является редкостью при заболеваниях сердца и сосудов (системные васкулиты) [4]. Весьма часто вышеуказанный синдром встречается у больных с паразитарными (описторхоз, трихинеллез, шистосомоз и др.), грибковыми (аспергиллез) и вирусными (гепатиты А, В и С, инфекционный мононуклеоз) заболеваниями [2,4,5].

С явлением эозинофилии нередко ассоциированы злокачественные (миело- и лимфопролиферативные) заболевания системы крови [2, 4, 5, 6]. Суждения о значении гемической и тканевой эозинофилии при гемобластозах до последнего времени носили весьма противоречивый характер. Ранее высказывались предположения о ее защитной роли, мотивированные тем, что эозинофилы способны продуцировать активные компоненты противовоспалительного действия [5, 9]. Однако в настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении о повреждающем действии эозинофилии и особенно гиперэозинофилии [2, 4, 5, 15]. Вместе с тем известные на сегодняшний день механизмы формирования синдрома эозинофилии не позволяют создать целостного представления о патогенезе этого феномена.

Принципиальным аспектом в изучении пусковых механизмов развития любого патологичес-

кого процесса является исследование природы кооперативных взаимодействий эффекторных клеток, к которым с полным основанием можно отнести клетки крови. Важнейшую роль в установлении и стабилизации контактов между иммунocyтaми и другими клетками организма, в частности эозинофилами, играет цитокинрецепторная сеть [8, 15]. Именно посредством цитокинов, синтезируемых и секретируемых клеткой, осуществляются лигандрецепторные взаимодействия за счет связывания растворимых веществ с аффинным рецептором на клеточной поверхности. Так, особое влияние на процессы пролиферации, дифференцировки и активации лейкоцитов эозинофильного ряда оказывают медиаторы, вырабатываемые преимущественно Т-хелпер-2-(Th) лимфоцитами, такие, как интерлейкин (IL)-3, IL-4, IL-5, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и др. [1, 2, 4, 15]. Следует отметить, что нарушение реализации механизмов межклеточной кооперации иммунокомпетентных клеток и эозинофилов может обуславливать дисрегуляцию процессов клеточного гомеостаза лейкоцитов эозинофильного ряда, что способствует пролонгированному пребыванию последних в периферической крови.

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явилось изучение механизмов нарушения цитокинрецепторного взаимодействия иммунocyтaми и эозинофильных гранулоцитов при развитии синдрома эозинофилии у больных с неходжкинскими лимфомами.

Материал и методы

Обследовали 23 пациента с неходжкинскими лимфомами (рубрики С82 и С83 по МКБ-10) в возрасте от 18 до 50 лет; 13 мужчин и 10 женщин: 20 человек с лимфомой из периферических (зрелых) клеток (12 — со зрелоклеточной лимфомой, 2 — с пролимфоцитарной, 2 — с лимфоцитарной, 4 — с В-мелкоклеточной), 3 пациента — с фолликулярной. При этом у 16 пациентов с неходжкинскими лимфомами отмечали III А6 стадию процесса, у 7 — III Б6 стадию. При диагностике неходжкинских лимфом обязательной являлась гистологическая оценка субстрата опухоли, дополненная иммунологическим и цитогенетическим методами исследования. Клинически и анамнестически у всех обследованных были исключены обострение хронических воспалительных процессов, наследственные и психические болезни, а также злоупотребление алкоголем и наркотическая зависимость. Все пациенты были обследованы до назначения терапии при поступлении в стационар. Группу сравнения составили 22 практически здоровых донора с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту. Материалом исследования являлась венозная кровь обследованных лиц, взятая утром до приема пищи (кровь стабилизировали гепарином — 25 Ед/мл). Подсчет отдельных морфологических форм лейкоцитов проводили общепринятыми методами.

Мононуклеарные клетки выделяли, используя градиент плотности фиколл-верографина (1,077 г/см³) (Amersham Biosciences, Sweden). Эозинофильные гранулоциты выделяли, используя прерывистый градиент плотности Percoll ($\rho=1,133$ г/л) (Amersham Biosciences AB, Sweden). Для получения супернатантов выделенные мононуклеарные лейкоциты ресуспендировали в полной питательной среде, состоящей из 90% RPMI-1640, 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Sigma», USA), 0,3 мг/мл L-глутамин, 100 мкг/мл гентамицин, 2 мМ/мл HEPES («Flow», GB). Стандартизировали количество клеток в суспензии до $2,5 \times 10^6$ /мл. Для стимуляции секреторной способности мононуклеаров в пробы вносили 10 мкг/мл фитогемагглютинина (ФГА) («Sigma», США). Клеточные суспензии в количестве 1,5 мл инкубировали при 37 °С и 5% CO₂ на протяжении 24 ч. Супернатанты собирали и использовали для количественного определения цитокинов.

Для оценки продукции интерлейкинов (IL) IL-3 и IL-5 (спонтанной и ФГА-стимулированной) мононуклеарными клетками периферической крови, содержание в сыворотке крови эотаксина использовали твердофазный иммуноферментный «сэндвичевый» метод (ELISA). Процедуру

выполнения ИФА проводили по инструкции, предлагаемой производителем тест-систем «Biosource» (Бельгия). Для определения резервных способностей клеток секретировать цитокины рассчитывали индекс стимуляции (ИС), равный отношению стимулированной продукции мононуклеарами цитокинов к базальной.

Выделенные эозинофилы периферической крови (2×10^5 в лунке) культивировали в условиях, аналогичных для мононуклеарных клеток. Для стимуляции экспрессии рецепторного аппарата эозинофильных клеток в отдельные пробы добавляли 10^{-8} г/мл — рекомбинантного (r) IL-3 (r-IL-3) («Biosource», Бельгия), 10^{-8} г/мл r-IL-5 («Biosource», Бельгия) и 10^{-8} г/мл r-eotaxin («Biosource», Бельгия).

Для определения количества эозинофилов, несущих рецепторы к IL-3, IL-5 и eotaxin, в интактной и стимулированной в условиях инкубации с рекомбинантными белками (rh-IL-3,5,eotaxin) культурами эозинофильных гранулоцитов применяли метод проточной лазерной двухцветной цитометрии. Использовали метод, основанный на взаимодействии соответствующих моноклональных антител (МКАТ) с мембранным рецептором к IL-3, IL-5 и Eotaxin на эозинофилах (согласно протоколу фирмы производителя «R&D Systems», США). После культивирования клетки дважды отмывали фосфатно-солевым буфером (PH=7,4). Для определения содержания EotaxinR- и IL-5R-позитивных клеток к культуре эозинофильных гранулоцитов добавляли 10 мкл биотинилированных антител («R&D Systems», США) (в случае эотаксина дополнительно ставили пробы с негативным контролем) и инкубировали 45-60 мин при 2-8 °С. Затем в каждую пробирку добавляли по 10 мкл МКАТ FITC-меченных к eotaxinR («R&D Systems», США) и IL-5R («Caltag Laboratories», США). Инкубировали в темноте в течение 30 мин при 2-8 °С. Дважды отмывали фосфатно-солевым буфером (PH=7,4), ресуспендировали клетки в 400 мкл буфера. Для оценки уровня экспрессии IL-3R на эозинофилах после инкубации к культуре клеток добавляли 10 мкл МКАТ, меченных фикоэритрином. Инкубировали 45 мин при 2-8 °С. После двукратных циклов промывки фосфатно-солевым буфером (PH=7,4) клеточную культуру ресуспендировали в 400 мкл фосфатно-солевого буфера (PH=7,4). Исследуемые пробы подвергали проточной цитофлуометрии на цитометре Epics XL («Beckman Coulter», Франция). Анализ проводили на основе определения малого углового светорассеяния (FSC), характеризующего размер клетки, и бокового светорассеяния (SSC), характеризующего цитоплазматические, а также мембранные особенности клетки. Анализировали

параметры зеленой (FITC — 530 нм) и оранжевой (PE — 585 нм) флуоресценции в гейте эозинофильных клеток, выявляемых на FL1-канале.

При оценке полученных данных использовали методы статистического описания и проверки статистических гипотез. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Shapiro-Wilk, s. При соответствии нормальному закону распределения признака в исследованных выборках проверку гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых групп. Для оценки достоверности различий выборок, не подчиняющихся критерию нормального распределения, использовали критерий Манна-Уитни для независимых групп. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным при уровне значимости $p < 0,05$ [3].

Результаты и обсуждение

В гематологической практике нередко сталкиваются с проблемой интерпретации причин возникновения синдрома эозинофилии у больных с гемобластозами, происходящими из клеток-предшественниц как лимфо-, так и миелопоэза (острый миелолейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, острый лимфобластный лейкоз, эозинофильная лейкемия) [2, 4, 5, 14]. В проведенном нами исследовании у больных неходжкинскими лимфомами регистрировалось повышение относительного и абсолютного количества эозинофилов до $15,18 \pm 2,66\%$ и $0,69 \pm 0,02$ г/л соответственно (при норме $2,18 \pm 0,06\%$ и $0,10 \pm 0,01$ г/л; $p < 0,001$).

Механизмы реализации синдрома эозинофилии при гемобластозах до конца не известны. По мнению ряда исследователей, формирование дан-

ного синдрома при злокачественных новообразованиях может иметь прямой механизм развития, связанный с продукцией опухолевыми клетками факторов, опосредующих хемотаксис эозинофилов [2, 5]. Так, предполагаемым механизмом реализации эозинофилии при лимфопролиферативных заболеваниях системы крови может явиться повышенная продукция моноклональной популяцией опухолевых Т-клеток IL-5, опосредующего усиление мобилизации эозинофилов из костного мозга в кровь [12, 14, 15]. В то же время эозинофильная реакция может рассматриваться как своеобразный ответ иммунной системы на антигенную стимуляцию опухолевой тканью [4, 5]. По данным ряда исследователей, эозинофилия, ассоциированная с неопластическими заболеваниями системы крови, может быть связана с продукцией иммунокомпетентными клетками эозинофилстимулирующих цитокинов, таких, как IL-5, IL-3 и GM-CSF [9, 11, 14].

IL-5 (эозинофилопоэтин) — ключевой медиатор, модулирующий функциональную активность эозинофилов, избирательно стимулирует образование эозинофилов из их коммитированного предшественника КОЕ-Эо. IL-5 наряду с IL-3 и GM-CSF активирует их дегрануляцию и высвобождение цитотоксичных протеинов, регулирует экспрессию интегриновых молекул (CD11b, CD18), приводящих к увеличению количества циркулирующих эозинофилов, и посредством ингибирования апоптотической гибели лейкоцитов эозинофильного ряда пролонгирует время их пребывания в кровотоке [1, 2, 14, 15]. В ходе проведенного нами исследования цитокин-продуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови у больных НХЛ нами было выявлено значимое увеличение уров-

Таблица 1

Базальная и стимулированная продукция цитокинов мононуклеарными клетками (пг/мл), индекс стимуляции (ИС) и содержание эотаксина (пг/мл) в сыворотке крови у больных неходжкинскими лимфомами, ассоциированных с эозинофилией (Me (Q1-Q3))

Продукция цитокинов		Здоровые доноры	Пациенты с лимфомами (неходжкинскими)
IL-5	Базальная	96,5 (89,0-105,0)	195,5 (161,0-269,0) $p < 0,05$
	ФГА- стимулированная	164,0 (158,0-190,0)	292,5 (280,0-394,0) $p < 0,05$
	ИС	2,03 (1,88-2,36)	1,08 (0,96-1,28) $p < 0,05$
IL-3	Базальная	13,27 (12,08-23,04)	29,68 (9,60-33,71) $p < 0,05$
	ФГА- стимулированная	28,12 (23,77-42,31)	30,22 (10,14-36,40) $p > 0,05$
	ИС	1,96 (1,68-2,30)	1,02 (0,56-1,28) $p < 0,05$
Эотаксин		58,95 (50,11-66,95)	48,66 (43,35-67,71) $p > 0,05$

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров.

ней конституциональной продукции IL-3 и IL-5 (Таблица 1).

Кроме того, формирование синдрома эозинофилии при НХЛ может быть обусловлено влиянием эотаксина, мощного хемоаттрактанта, специфично действующего в отношении лейкоцитов эозинофильного ряда [7, 13, 15]. Основными продуцентами данного хемокина являются эпителиальные клетки: IL-4 в дозозависимости стимулирует mRNA эотаксина в фибробластах кожи, что при комплексном воздействии с IL-5, TNF α , β_2 -интегринами и молекулами адгезии сосудов приводит к десятикратному увеличению содержания трех различных биохимических форм эотаксина [4, 7]. Однако исследуемая концентрация эотаксина в сыворотке крови у пациентов с неходжкинскими лимфомами, ассоциированными с высокой эозинофилией, не отличалась от таковой у здоровых доноров (Таблица 1).

Известно, что клетки воспринимают цитокиновые сигналы через соответствующие рецепторы на их плазматической мембране [7, 8]. При этом каждый цитокин связывается со своим специфическим рецепторным комплексом, посредством которого и осуществляется его биологическая функция. Высокоаффинные рецепторы, как правило, не экспрессируются постоянно, а появляются на поверхности клетки только в состоянии ее активации — при взаимодействии клетки с антигеном или самим цитокином [7, 9]. В связи с этим исследование молекулярных механизмов межклеточной кооперации заключается не только в изучении группы медиаторов, опосредующих

кооперативное взаимодействие клеток: обязательным этапом подобных исследований является анализ клеточных рецепторных структур.

Мембрана эозинофилов несет на своей поверхности разнообразные антигенные структуры, среди которых несомненный интерес представляют рецепторы для цитокинов: IL-3 (IL-3R), IL-4 (IL-4R), IL-10 (IL-10R), IL-5 (IL-5R), TNF- α (TNF-R), Eotaxin (CCR3) и GM-CSF (GM-CSFR) [2, 9, 11]. При этом стимуляция эозинофильных лейкоцитов антигенными детерминантами приводит к синтезу определенного набора медиаторов, экспрессии соответствующих цитокиновых рецепторов и активации опосредуемых ими функций [10]. Так, специфические для клеточных линий эффекты медиаторов на дифференцированные эозинофильные клетки, несущие на своей поверхности гемопоэтические рецепторы, приводят к «активации» или «включению» фенотипа «IL-3, IL-5, GM-CSF» [2]. В связи с этим нами было высказано предположение, что одним из механизмов, лежащих в основе длительного пребывания эозинофильных гранулоцитов в периферической крови при изучаемой патологии, может быть дисбаланс рецепторного аппарата эозинофилов.

Проведенное нами исследование презентации рецептора IL-5 в культуре интактных и стимулированных одноименным рекомбинантным цитокином (r-IL-5) эозинофилов *in vitro*, полученных у больных неходжкинскими лимфомами, позволило выявить достоверное увеличение количества IL-5R-позитивных эозинофильных клеток

Таблица 2

Содержание рецептор-позитивных клеток в интактной и стимулированной одноименными рекомбинантными цитокинами культурах эозинофилов периферической крови у больных неходжкинскими лимфомами ($\bar{X} \pm m$)

Презентация изучаемых рецепторов		Здоровые доноры	Пациенты с неходжкинскими лимфомами
IL-3R	Базальная	1,29 $\pm$ 0,07	0,63 $\pm$ 0,01 p<0,05
	Стимулированная r-IL-3	4,70 $\pm$ 0,03	2,73 $\pm$ 0,01 p<0,05
	ИС	3,99 $\pm$ 0,07	4,03 $\pm$ 0,42 p>0,05
IL-5R	Базальная	1,44 $\pm$ 0,02	4,34 $\pm$ 0,05 p<0,001
	Стимулированная r-IL-5	3,57 $\pm$ 0,11	20,41 $\pm$ 2,35 p<0,001
	ИС	2,50 $\pm$ 0,01	14,96 $\pm$ 2,35 p<0,001
Eotaxin-R	Базальная	15,49 $\pm$ 1,02	34,20 $\pm$ 3,22 p<0,01
	Стимулированная r-eotaxin	33,46 $\pm$ 4,21	56,54 $\pm$ 7,34 p<0,001
	ИС	2,29 $\pm$ 0,04	1,72 $\pm$ 0,01 p>0,05

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров.

по сравнению с таковым в культуре клеток у здоровых доноров (Таблица 2). Эти факты согласуются с результатами других исследователей. По данным Р. J. Barnes et al. [2003], злокачественные новообразования, ассоциированные с высокой эозинофилией, в ряде случаев сопровождаются повышением презентации на эозинофильных лейкоцитах IL-4R, IL-5R и GM-CSFR, что коррелирует с неблагоприятным прогнозом заболевания [9]. Данное обстоятельство может быть связано со способностью одноименных медиаторов через цитокинрецепторную кооперацию увеличивать выживаемость эозинофилов *in vivo*, задерживая апоптоз [15]. Кроме того, при миелопролиферативных заболеваниях, сопровождающихся гиперэозинофилией, клетки-предшественницы эозинофильного ряда несут на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для IL-5, что обуславливает их высокую цитотоксичность [2, 10, 12, 14].

В то же время при исследовании содержания IL-3R-позитивных клеток в интактной и стимулированной г-IL-3 культурах эозинофильных лейкоцитов, полученных у пациентов с НХЛ, регистрировалось выраженное снижение количества эозинофилов, несущих IL-3R по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе (Таблица 2). Следует отметить, что в современной литературе имеется недостаточное количество фактических данных, свидетельствующих об изменении презентации изучаемого рецептора на эозинофильных гранулоцитах при неопластических заболеваниях [13]. Факт снижения презентации IL-3R может быть обусловлен функциональной неполноценностью эозинофильных гранулоцитов, в результате которой они неадекватно воспринимают активационные сигналы от «панспецифического» гемопоэтина, несмотря на высокий уровень продукции последнего мононуклеарными клетками.

Установлено, что эозинофилы человека в норме экспрессируют большое число рецепторов CCR3 для эотаксина [7, 13]. Связывание последнего с одноименным рецептором стимулирует ряд биохимических изменений, включая повышение концентрации внутриклеточного кальция, перестройку цитоскелета, активацию G-белков и митоген-активизированного белка (КАРТА) киназного пути [13].

Проведенное нами исследование наличия рецепторов к эотаксину на поверхности эозинофилов в интактной и стимулированной г-eotaxin культурах, полученных у пациентов с неходжкинскими лимфомами, позволило выявить увеличение (в 2,3 и 1,6 раза соответственно) количества клеток, несущих eotaxin-R (CC3), по сравнению

с аналогичными показателями в группе здоровых доноров (Таблица 2). Повышенная презентация указанного рецептора на эозинофильных гранулоцитах при неходжкинских лимфомах может быть обусловлена, по-видимому, способностью эозинофилов самостоятельно секретировать данный хемокин, избыточные концентрации которого вызывают усиление адгезии эозинофилов и базофилов к эндотелию сосудов, привлекая в очаг воспаления дополнительные порции лейкоцитов эозинофильного ряда [1, 2, 7, 13].

Таким образом, в ходе проведенного исследования у больных неходжкинскими лимфомами было выявлено увеличение уровня конституциональной продукции мононуклеарными клетками эозинофилстимулирующих цитокинов — IL-3, IL-5, при неизменной концентрации эотаксина в сыворотке крови. Вместе с тем у данной категории пациентов регистрировалось повышенное количество эозинофильных клеток, несущих IL-5R и eotaxinR; содержание IL-3R-позитивных клеток оказалось, напротив, сниженным.

В заключение следует отметить, что нарушение цитокининдуцированного кооперативного взаимодействия эозинофилов и иммунцитов может явиться одним из основных механизмов, лежащих в основе пролонгированного пребывания эозинофильных гранулоцитов в периферической крови при неходжкинских лимфомах. Углубленное исследование закономерностей нарушений цитокинрецепторной кооперации иммунокомпетентных клеток и эозинофильных гранулоцитов позволит расширить существующие на сегодняшний день представления о патогенезе синдрома эозинофилии при патологических процессах разного генеза и предоставит возможность разработать новые подходы к патогенетически оправданной коррекции данного феномена.

Исследование выполнено в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники на 2002-2006 годы» (Государственные контракты №02.442.11.7056, №02.445.11.7110 и №02.445.11.7419), а также при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации №НШ-4153.2006.7.

**CYTOKINEMEDIATED MECHANISMS
OF FORMATION SYNDROME
OF EOSINOPHILIA AT HEMOBLASTOSIS**

V.V. Novitskij, N.V. Rjasantseva, L.S. Litvinova,
J.V. Kolobovnikova, E.N. Knutareva,
E.S. Grigor'eva, E.V. Suvorova

Research of production eosinophilstimulating cytokines (IL-3, IL-5) by mononuclear cells, the contents of eotaxin in whey of blood a method of immune-enzyme assay and expression of receptor the device eosinophilic cells a method flowing cytofluorometry at patients with non-Hodgkin's lymphomas is spent. The increase of a level constitutional production mediators - IL-3, IL-5 is revealed by mononuclear cells, at constant concentration eotaxin in whey of blood. At the same time, at the given category of patients the increased amount the eosinophilic cells carrying IL-5R and eotaxinR was registered; contents IL-3R-positive of cells, appeared, on the contrary, reduced.

Литература

1. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте / Н.М. Бережная // Аллергология и иммунология. — 2000. — Т. 1. — №1. — С. 45-61.

2. Бережная Н.М. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун, Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. — 2005. — Т. 6. — №1. — С. 38-49.

3. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. — С.-П. — М. — Харьков — Минск. — 2001. — 306 с.

4. Воробьев А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. — Т. 1. — М., 2002. — 280 с.

5. Гриншпун Г.Д. Эозинофилы и эозинофилии / Г.Д.

Гриншпун, Ю.Е. Виноградова // Терапевтический архив. — 1983. — № 10. — С. 87-90.

6. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы маргинальной зоны / И.В. Поддубная, О.А. Москаленко, Ю.Н. Балакирева // Современная онкология. — 2006. — Т. 8. — №1. — С. 8-12.

7. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции / А.А. Тотолян // Иммунология. — 2001. — №5. — С. 7-10.

8. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин // Иммунология. — 2001. — №5. — С. 4-15.

9. Barnes P.J. Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines / P.J. Barnes // J. Immunol. — 2003. — Vol. 1. — №5. — P. 167-175.

10. Bochner B.S. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences / B.S. Bochner // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — Vol. 5. — № 2. — P. 292-302.

11. Lampinen M., Carlson M., Hakansson L.D. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease // Allergy. — 2004. — Vol. 8. — №10. — P. 425-430.

12. Mordvinov V.A. Regulation of IL-5 expression / V.A. Mordvinov, C.J. Sanderson // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). — 2001. — Vol. 5. — №1. — P. 345-351.

13. Nagase H. Regulation of chemokine receptor expression in eosinophils / H. Nagase, M. Miyamasu, M. Yamaguchi // Int. Arch. Allergy Immunol. — 2001. — Vol. 1. — № 10. — P. 29-32.

14. Ohmiya N. Interleukin (IL) 5 levels and eosinophilia in patients with malignant hemopathies / N. Ohmiya, S. Ustun, N. Turgay // J. Exp. Med. — 1997. — Vol. 172. — №7. — P. 1563-1572.

15. Zangrilli James G. Regulation of Eosinophil Viability by Cytokines / James G. Zangrilli // Cell Mol. Biol. — 2002. — Vol. 26. — №4. — P. 388-390.