

Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий, К.О. Михеева, М.Д. Гончаров

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, Томск

Молекулярные механизмы формирования эозинофилии крови при туберкулезе легких

В статье проанализированы молекулярные факторы патогенеза эозинофильной реакции крови при туберкулезе легких. Установлено, что ключевым цитокином, обуславливающим развитие гемической эозинофилии при туберкулезе легких, является интерлейкин-5 (IL-5), концентрация которого в сыворотке крови оказалась повышенной только у пациентов с эозинофилией. Увеличение содержания эотаксина, как сопровождающееся эозинофилией, так и без нее, было зарегистрировано в сыворотке крови у больных туберкулезом. Однонаправленный характер обнаруженных изменений содержания эотаксина связан с двойственностью свойств данного хемокина: с одной стороны, эотаксин опосредует пролонгированное пребывание эозинофилов в кровотоке, а с другой — инициирует процесс адгезии эозинофильных лейкоцитов к эндотелию сосудов с последующей их миграцией в очаг гранулематозного воспаления. Установленное увеличение числа IL-5R-позитивных эозинофилов является еще одним механизмом, лежащим в основе длительного пребывания эозинофилов в периферической крови при туберкулезе легких.

Ключевые слова: эозинофилия, цитокины, рецепторы.

58

Введение

Туберкулез легких может сопровождаться увеличением числа эозинофильных гранулоцитов в периферической крови до назначения противотуберкулезной химиотерапии [1–3], при этом механизм возникновения и биологическая целесообразность данной гематологической реакции при туберкулезной инфекции остаются неясными.

Формирование эозинофилии крови при патологии связывают главным образом с гиперпродукцией медиаторов, регулирующих гомеостаз эозинофильных гранулоцитов IL-5 и эотаксина) [4–6]. Известно, что инфекция, вызванная *Mycobacterium tuberculosis*, характеризуется дисбалансом продукции иммунорегуляторных цитокинов с преобладанием активности медиаторов, опосредующих гуморальные реакции иммунного ответа, многие из которых обладают эозинофилактивирующими свой-

ствами [1, 7]. Посредством данных цитокинов, секретлируемых иммунокомпетентными клетками, осуществляются лиганд-рецепторные взаимодействия путем связывания цитокинов с аффинными рецепторами на поверхности клеток. Эозинофильные лейкоциты презентуют на своей мембране разнообразные рецепторные структуры, среди которых особое место занимают рецепторы к IL-5 (IL-5R), IL-3 (IL-3R), эотаксину (CCR3) [8, 9]. Повышение или понижение уровня экспрессии данных рецепторных структур на мембране эозинофилов обуславливает изменение функционального статуса изучаемых клеток. Дисбаланс рецепторного аппарата эозинофильных гранулоцитов может являться еще одним механизмом, лежащим в основе длительного пребывания эозинофилов в периферической крови при изучаемой патологии.

Цель: изучить содержание ключевых эозинофилактивирующих медиаторов (IL-5 и эотаксина) в сыворотке крови и оценить уровень экспрессии соответствующих

Yu.V. Kolobovnikova, O.I. Urazova, V.V. Novitskiy, K.O. Miheeva, M.D. Goncharov

State budgetary educational institution of higher professional education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health and Social Development of Russian Federation

Molecular mechanisms of formation of blood eosinophilia under pulmonary tuberculosis

Molecular factors of pathogenesis of the eosinophilic blood reaction under pulmonary tuberculosis are analyzed in the article. It has been established that the key cytokine providing the development of hemic eosinophilia in patients with pulmonary tuberculosis is IL-5. IL-5 plasma concentration turned out to be increased only in patients with eosinophilia. Increase of eotaxin was determined in patients with tuberculosis despite of the presence of eosinophilia. One-directional nature of the defined changes in eotaxin concentration might be explained by dual properties of this chemokine: on the one hand, eotaxin mediates long-term presence of eosinophils in blood; on the other hand, it initiates the process of adhesion of eosinophilic leucocytes to vascular endothelium with their further migration to the focus of granulomatous inflammation. The established increase in number of IL-5R-positive eosinophils presents one more mechanism which explains the basis of long-term presence of eosinophils in peripheral blood in patients with pulmonary tuberculosis.

Key words: eosinophilia, cytokines, receptors.

рецепторов (IL-5R и CCR3) на мембране лейкоцитов эозинофильного ряда у больных туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией и без нее.

Экспериментальная часть

Под наблюдением находилось 43 пациента с распространенными деструктивными формами впервые выявленного туберкулеза легких (инфильтративным и диссеминированным) в возрасте от 18 до 55 лет. Диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования легких, данных микроскопического и бактериологического анализа мокроты. В зависимости от абсолютного и относительного числа эозинофилов в периферической крови были сформированы две основные группы исследования: первую группу составили 19 пациентов с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией (абсолютное число эозинофилов составило $0,85 \pm 0,01$ Г/л, относительное — $8,0 \pm 0,46\%$), во вторую группу вошли 24 больных туберкулезной инфекцией без эозинофилии (абсолютное число эозинофилов — $0,29 \pm 0,01$ Г/л, относительное — $3,0 \pm 0,30\%$).

Группу сравнения (контроль) составили 17 здоровых доноров (абсолютное число эозинофилов — $0,07 \pm 0,01$ Г/л, относительное — $1,23 \pm 0,30\%$) с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Все обследованные лица отрицали наличие в анамнезе аллергических заболеваний, отягощенной наследственности, лекарственной и пищевой аллергии. При проведении иммуноферментного анализа у всех обследованных лиц диагностически значимых титров антител (иммуноглобулинов класса G) к антигенам описторхисов, трихинелл, токсокар и эхинококков в сыворотке крови обнаружено не было.

Набор материала для исследования у больных туберкулезом легких во всех случаях проводили до начала специфической противотуберкулезной терапии. Материалом для исследования служила венозная кровь.

Определение общего числа лейкоцитов, абсолютного и относительного числа эозинофильных гранулоцитов выполняли общепринятыми гематологическими методами. Концентрацию эозинофилактивирующих цитокинов оценивали в сыворотке периферической крови с применением твердофазного иммуноферментного «сэндвич»-метода в соответствии с инструкциями, прилагаемыми производителем тест-систем («Biosource», США). Оптическую плотность растворов регистрировали на микроскопическом фотометре Multiskan EX («ThermoLabSystems», Финляндия). Выделенные на градиенте плотности Percoll ($\rho = 1,133$ г/л) («Sigma Life Science», США) эозинофильные лейкоциты ($2 \cdot 10^6$ клеток/мл) культивировали с 5% CO₂ в полной питательной среде, состоящей из 90% RPMI-1640, 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Sigma», США), 0,3 мг/мл L-глутамин, 100 мкг/мл гентамицин при 37° С в течение 24 ч. Для определения уровня экспрессии рецепторов на мембране эозинофильных гранулоцитов применяли метод лазерной проточной цитометрии с использованием меченых моноклональных антител (МКАТ) к соответствующим рецепторным структурам. Процедуру окрашивания поверхностных маркеров проводили согласно протоколу фирмы-производителя («Becton Dickinson», США). Измерение производили на проточном цитофлуориметре FACSCalibur («Becton Dickinson», США), укомплектованном аргоновым лазером с длиной волны 488 нм и стандартными фильтрами. Анализ полученных данных

осуществляли при помощи программного приложения BD: CellQuest for Mac OS® X. Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного нами исследования было установлено наличие умеренной эозинофилии у 19 больных инфильтративным (9 человек) и диссеминированным (10 человек) туберкулезом легких из 103 обследованных лиц с туберкулезной инфекцией до лечения. Максимальное увеличение относительного ($9,78 \pm 1,03\%$) и абсолютного ($2,02 \pm 0,01$ Г/л) числа эозинофилов в крови было зарегистрировано у пациентов с диссеминированной формой туберкулеза легких. Это не противоречит данным литературы, согласно которым диссеминированный туберкулез легких характеризуется более выраженным дисбалансом цитокинов с преобладанием медиаторов, опосредующих гуморальный иммунитет [1, 7] и в большинстве своем принимающих активное участие в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и активации эозинофильных гранулоцитов [4–6].

Ключевым цитокином, регулирующим гомеостаз лейкоцитов эозинофильного ряда, является IL-5, который совместно с IL-3 и GM-CSF избирательно стимулирует образование эозинофильных гранулоцитов из их коммитированного предшественника, активирует дегрануляцию эозинофилов и высвобождение цитотоксических протеинов, регулирует экспрессию разнообразных поверхностных маркеров и посредством ингибирования апоптотической гибели эозинофильных клеток увеличивает время их пребывания в кровотоке [4, 5, 10].

При анализе содержания IL-5 в сыворотке крови нами было установлено повышение данного показателя у больных туберкулезом легких с эозинофилией; при этом сывороточный уровень IL-5 у пациентов с туберкулезной инфекцией без эозинофилии не отличался от контрольных значений (табл. 1).

Определяющая роль IL-5 в механизмах формирования гемической эозинофилии у больных туберкулезом легких (инфильтративным и диссеминированным), ассоциированным с эозинофильной реакцией крови, подтверждается наличием положительной корреляции между уровнем IL-5 и числом эозинофильных гранулоцитов ($r = 0,635$, $p < 0,05$ и $r = 0,779$, $p < 0,05$, соответственно).

Еще один медиатор, модулирующий функциональную активность эозинофильных гранулоцитов, — эотаксин — представитель CC-семейства хемокинов, впервые обнаруженный в бронхоальвеолярной жидкости аллергизированных морских свинок. Его основная роль заключается в потенцировании процессов рекрутирования эозинофилов из кровотока в ткани, и наоборот [11, 12]. Наряду с выраженными хемотаксическими свойствами, эотаксин обладает способностью усиливать мобилизацию эозинофилов из костного мозга, обуславливая избыток эозинофильных лейкоцитов в периферической крови [5, 6].

В ходе проведенного исследования было установлено достоверное повышение содержания эотаксина в сыворотке крови у больных инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией, а также у пациентов с диссеминированным вариантом туберкулезной инфекции без эозинофилии (см. табл. 1).

Одним из механизмов избыточного содержания данного хемокина в крови при туберкулезе легких, на

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) у больных туберкулезом легких, Me (Q₁–Q₃)

Группы обследованных лиц		IL-5	Эотаксин
Здоровые доноры		0,799 (0,756–1,944)	25,19 (18,27–34,31)
Пациенты с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией	инфильтративный	5,296 (3,565–6,481) p ₁ < 0,05	42,52 (26,09–51,38) p ₁ < 0,05
	диссеминированный	5,402 (2,809–6,518) p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05	47,08 (34,78–56,49) p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05
Пациенты с туберкулезом легких без эозинофилии	инфильтративный	1,080 (0,864–3,673) p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05	28,21 (25,37–37,96) p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05
	диссеминированный	0,822 (0,731–1,081) p ₁ > 0,05 p ₂ < 0,05 p ₃ < 0,05	39,56 (29,45–48,51) p ₁ < 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05

Примечание. p₁ — уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p₂ — у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией; p₃ — у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией.

60

наш взгляд, может быть опосредованное влияние иммунорегуляторных цитокинов (IL-4, IL-13 и др.), стимулирующих не только формирование иммунного ответа по гуморальному типу, но и экспрессию mRNA эотаксина в эпителиальных клетках, фибробластах кожи и эндотелиоцитах. Согласно данным P.C. Fulkerson et al., взаимодействие IL-4 с IL-5, TNF α , β_2 -интегринами и молекулами адгезии сосудов приводило к 10-кратному увеличению содержания трех биохимических форм эотаксина [13].

Повышение концентрации эотаксина в сыворотке крови у больных туберкулезом без эозинофилии, вероятно, может быть результатом формирования градиента данного хемокина между кровотоком и очагом инфильтрации с активным вовлечением механизмов адгезии и факторов, регулирующих выживание эозинофильных клеток для осуществления их активного хемотаксиса в зону гранулематозного воспаления. Вместе с тем эозинофильные гранулоциты способны самостоятельно секретировать эотаксин, избыточная концентрация которого активирует механизмы, обеспечивающие усиление процессов миграции эозинофилов [11, 14].

Известно, что клетки воспринимают цитокиновые сигналы через соответствующие рецепторные структуры. При этом каждый цитокин связывается со своим специфическим рецепторным комплексом, посредством которого и осуществляется его биологическая функция. Высокоаффинные рецепторы, как правило, не экспрессируются конститутивно, а появляются на поверхности клетки только при взаимодействии с антигеном или самим цитокином [4, 9, 10]. Так, клеточные эффекты IL-5 опосредованы гетеродимерным рецепторным комплексом (IL-5R), представленным на мембране эозинофилов [8]. IL-5R является интегральным мембранным гликопротеином, включающим две нековалентно ассоциированных субъединицы: α -цепь (IL-5R α), отвечающую за специфичное связывание с лигандом, и β -субъединицу (IL-5R β), которая участвует во внутриклеточном проведении сигнала с комплекса IL-5R α /IL-5 [15].

Выполненное нами *in vitro* исследование уровня экспрессии рецепторов к IL-5 в интактной культуре эозинофилов, выделенных из крови больных туберкулезом легких, позволило констатировать достоверное увеличение (сравнительно с нормой) абсолютного и относительного числа IL-5R-позитивных клеток у пациентов с обеими клиническими формами заболевания с эозино-

филией и у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких без эозинофилии (табл. 2).

Установленное при этом увеличение фракции эозинофильных клеток, презентующих IL-5R при туберкулезе, ассоциированном с эозинофилией, может быть следствием опосредованного влияния одноименного медиатора, избыточные концентрации которого идентифицированы в сыворотке крови у пациентов данной группы. Это подтверждается наличием положительной умеренной корреляции между содержанием IL-5 и IL-5R-позитивных клеток в крови у пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией ($r = 0,610$, $p < 0,05$ и $r = 0,731$, $p < 0,05$, соответственно).

Следует отметить, что полученные нами данные не противоречат результатам других исследователей, согласно которым описторхозная инвазия и онкогематологические заболевания, ассоциированные с эозинофильной реакцией крови, сопровождаются повышением интенсивности презентации на эозинофильных лейкоцитах IL-5R и IL-3R [4]. Другими авторами было показано, что при гиперэозинофилиях, сопровождающих миелопролиферативные заболевания, клетки-предшественницы эозинофильного ряда несут на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для IL-5, обуславливающие их высокий пролиферативный потенциал [4]. В свою очередь, развитие эозинофилии при бронхиальной астме связывают также с избирательной экспрессией IL-5R на ранних клетках-предшественниках эозинофилов в костном мозге [6, 14].

Для эозинофилов человека определен также высокий уровень экспрессии рецепторов к эотаксину (CCR3). Их активация *in vitro* опосредует хемотаксис и дегрануляцию эозинофильных гранулоцитов [11, 12]. В отличие от других CC-хемокинов эотаксин имеет высокую селективность по отношению к своему рецептору [4, 13].

При оценке содержания CCR3-положительных клеток в интактной культуре эозинофильных лейкоцитов нами было зарегистрировано увеличение относительного и абсолютного их числа только у больных туберкулезом легких без эозинофилии по сравнению с таковым в контрольной группе. В свою очередь, при туберкулезе легких, сопровождающимся эозинофилией, число эозинофилов, экспрессирующих CCR3, варьировало в пределах нормы (см. табл. 2).

Таблица 2. Содержание IL-5R- и CCR3-позитивных эозинофилов *in vitro* у больных туберкулезом легких, Me (Q₁–Q₃)

Группы обследованных лиц		IL-5R-позитивные эозинофилы			CCR3-позитивные эозинофилы	
		Интактная культура		С рекомбинантным IL-5	Интактная культура	С рекомбинантным IL-5
Здоровые доноры		%	5,16 (3,7–6,45)	7,60 (5,91–11,78) p4 <0,05	6,340 (5,120–7,020)	18,870 (9,130–20,720) p4 <0,05
		×109	0,004 (0,003–0,005)	0,005 (0,004–0,008)	0,004 (0,003–0,005)	0,013 (0,006–0,015) p4 <0,05
Пациенты с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией	инфильтративный	%	20,86 (16,20–23,35) p1 <0,05	44,88 (34,45–55,15) p1 <0,05 p4 <0,05	5,670 (3,140–6,380)	14,470 (10,320–29,610) p4 <0,05
		×109	0,152 (0,118–0,170) p1 <0,05	0,328 (0,251–0,403) p1 <0,05 p4 <0,05	0,021 (0,023–0,047)	0,106 (0,075–0,217) p1 <0,05 p4 <0,05
	диссеминированный	%	14,61 (9,89–19,32) p1 <0,05	20,12 (17,89–22,34) p1 <0,05 p2 <0,05	8,210 (7,79–18,52)	12,76 (8,15–22,34)
		×109	0,292 (0,198–0,386) p1 <0,05 p2 <0,05	0,402 (0,358–0,447) p1 <0,05	0,114 (0,106–0,270) p1 <0,05 p2 <0,05	0,119 (0,103–0,447) p2 <0,05
Пациенты с туберкулезом легких без эозинофилии	инфильтративный	%	4,15 (3,81–11,52) p2 <0,05 p3 <0,05	11,93 (9,85–24,48) p2 <0,05 p3 <0,05 p4 <0,05	17,90 (14,56–19,52) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05	36,63 (23,36–47,28) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05 p4 <0,05
		×109	0,006 (0,005–0,016) p2 <0,05 p3 <0,05	0,017 (0,015–0,037) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05 p4 <0,05	0,127 (0,022–0,029) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05	0,055 (0,035–0,071) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05 p4 <0,05
	диссеминированный	%	8,22 (5,24–10,97) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05	10,30 (9,39–13,32) p2 <0,05 p3 <0,05	54,69 (26,81–63,49) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05	45,99 (35,31–72,42) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05
		×109	0,016 (0,010–0,021) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05	0,020 (0,018–0,025) p1 <0,05 p2 <0,05 p3 <0,05	0,104 (0,051–0,121) p1 <0,05 p2 <0,05	0,087 (0,067–0,138) p1 <0,05 p3 <0,05

Примечание. p₁ — уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p₂ — у пациентов с инфильтративным туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией; p₃ — у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией; p₄ — по сравнению с базальной культурой клеток внутри одной группы обследованных.

По-видимому, повышенная экспрессия CCR3 на эозинофильных гранулоцитах при туберкулезе легких без эозинофилии индуцирует усиление адгезии эозинофилов к сосудистому эндотелию с последующей миграцией основной массы клеток в очаг гранулематозного воспаления.

Наряду с изучением базального уровня экспрессии IL-5R и CCR3 на мембране эозинофильных гранулоцитов, отражающего фоновую активность клеток, была оценена способность эозинофилов к реактивации рецепторной экспрессии при добавлении *in vitro* экзогенного рекомбинантного IL-5 (rIL-5). В результате было установлено достоверное повышение относительного и абсолютного содержания IL-5R-позитивных эозинофилов у всех больных туберкулезом легких по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров (см. табл. 2). При этом соотношение клеток, имеющих поверхностные рецепторы к IL-5 в базальной культуре к таковому в условиях инкубации с рекомбинантным белком, достоверно превышало контрольные показатели лишь у больных инфильтративным туберкулезом легких, сопровожда-

щимся эозинофилией и без таковой. Это может свидетельствовать об увеличении резерва эозинофильных гранулоцитов экспрессировать рецепторы к главному фактору, модулирующему их функциональную активность.

В свою очередь, содержание эозинофилов, экспрессирующих CCR3, в условиях инкубации с rIL-5 превышало контрольные показатели лишь у пациентов с туберкулезом без эозинофилии, тогда как у больных туберкулезом легких, ассоциированным с эозинофилией, данный показатель соответствовал норме. Также обращало на себя внимание низкое соотношение числа CCR3-позитивных эозинофилов в интактной культуре к их количеству при добавлении в культуру rIL-5 у больных диссеминированным туберкулезом легких без эозинофилии.

По-видимому, клетки эозинофильного ряда с изначально высокой способностью презентировать CCR3 (у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких без эозинофилии) в условиях дополнительной стимуляции не способны адекватно воспринимать активационные цитокиновые сигналы, что может быть связано с их функциональным истощением или резистентностью к действию rIL-5.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают реактивный характер эозинофилии, сопровождающей туберкулез легких, механизм формирования которой подразумевает избыточную наработку клетками крови эозинофилактивирующих медиаторов (преимущественно IL-5), а также дисбаланс цитокин-рецепторного аппарата эозинофильных гранулоцитов. Это создает условия для усиления напряженности процессов дифференцировки эозинофилов, опосредующих ускоренный выход клеток из костного мозга, их миграцию в очаг гранулематозного воспаления и рекрутирование эозинофильных клеток в кровотоки.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 гг.» (ГК № 16.512.11.2046 от 14.02.2011 г.) и Российского фонда фундаментальных исследований «Конкурс инициативных научно-исследовательских проектов 2012 г.» (№ 11-04-98057-р от 11.03.2011 г.).

REFERENCES

- Voronkova O.V., Urazova O.I., Novitskii V.V., Strelis A.K. Immunopatologiya tuberkuleza legkikh. *Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta.* 2007. 194 s.
- Kirman J. Role of eosinophils in the pathogenesis of Mycobacterium bovis BCG infection in gamma interferon receptor-deficient mice. *Infect. Immun.* 2009; 68 (5): 2976–2978.
- Lasco T.M. Rapid Accumulation of Eosinophils in Lung Lesions in Guinea Pigs Infected with Mycobacterium tuberculosis. *Infect. Immun.* 2004; 72 (2): 1147–1149.
- Litvinova L.S., Ryazantseva N.V., Novitskii V.V. Kletochnye mekhanizmy bol'shikh eozinofilii' krovi. *Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta.* 2007. 138 s.
- Mordvinov V.A., Furman D.P. Tcitokiny': biologicheskie svoystva i reguliatsiya ekspressii gena interleikina-5 cheloveka. *Vestnik VOGiS.* 2009; 13 (1): 53–67.
- Hogan S.P. Eosinophils: Biological Properties and Role in Health and Disease. *Clinical & Experimental Allergy.* 2008; 38: 709–750.
- Liadova I.V., Gergert V.Ia. Reaktcii T-kletochnogo immuniteta pri tuberkuleze: eksperimental'ny'e i klinicheskie issledovaniia. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2009; 11: 9–18.
- Barnes P.J. Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines. *J. Immunol.* 2003; 1 (5): 167–175.
- Nagase H., Miyamasu M., Yamaguchi M. Regulation of chemokine receptor expression in eosinophils. *Arch. Allergy Immunol.* 2001; 1 (10): 29–32.
- Mordvinov V.A., Sanderson C.J. Regulation of IL-5 expression. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2001; 5 (1): 345–351.
- Garcia-Zepeda E.A., Rothenberg M.E., Ownbey R.T. et al. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nat. Med.* 1996; 2: 449–456.
- Jose P.J., Griffiths-Johnson D.A., Collins P.D. et al. Eotaxin: a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation. *J. Exp. Med.* 1994; 179: 881–887.
- Fulkerson P.C., Fischetti C.A., Rothenberg M.E. Eosinophils and CCR3 regulate interleukin-13 transgene-induced pulmonary remodeling. *Am. J. Pathol.* 2006; 169 (6): 2117–2126.
- Park Y.M., Bochner B.S. Eosinophil Survival and Apoptosis in Health and Disease. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010, 2 (2): 87–101.
- Tavernier J., Devos R., Cornelis S. et al. A human high affinity interleukin-5 receptor (IL5R) is composed of an IL5-specific α -chain and a β chain shared with the receptor for GM-CSF. *Cell.* 2001; 66 (7): 1175.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новицкий Вячеслав Викторович, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822) 55-36-13

Е-mail: office@ssmu.net.ru,

Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822) 55-36-13

Е-mail: urazova72@yandex.ru

Колобовникова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России,

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822) 55-36-13

Е-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru

Михеева Ксения Олеговна, аспирант кафедры патофизиологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822) 55-36-13

Е-mail: mko1986@sibmail.com

Гончаров Максим Дмитриевич, студент 6-го курса медико-биологического факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2

Тел.: (3822) 55-36-13

Е-mail: adimax07@mail.ru