

АПОПТОЗ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ, ОПОСРЕДОВАННЫЙ ЦИТОКИНАМИ, ПРИ БОЛЬШИХ ЭОЗИНОФИЛИЯХ КРОВИ

© Л. С. Литвинова,¹ Н. В. Рязанцева, В. В. Новицкий, Е. С. Григорьева

Кафедра фундаментальных основ клинической медицины
и Кафедра патофизиологии ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава»,
Томск; ¹ электронный адрес: larisalitinova@yandex.ru

Проведено исследование влияния рекомбинантных форм цитокинов — эотаксина (eotaxin) и интерлейкина-3 или -5 (соответственно г-эотаксин, г-IL-3 и г-IL-5) и в условиях *in vitro* — на программируемую гибель эозинофилов, полученных у пациентов с заболеваниями, ассоциированными с высокой эозинофилией крови (злокачественными заболеваниями системы крови, описторхозной инвазией). Показано, что у всех обследованных категорий больных вне зависимости от нозологии регистрируется изначально низкий уровень спонтанного апоптоза эозинофилов. Культивирование эозинофилов, выделенных из периферической крови больных описторхозом, с г-IL-5, г-IL-3 и г-эотаксином сопровождается снижением числа эозинофильных клеток, подвергшихся апоптозу, по сравнению с уровнем их спонтанной гибели. Однако эозинофилы пациентов со злокачественными заболеваниями, ассоциированными с высокой эозинофилией системы крови, оказались нечувствительными к влиянию этих цитокинов.

Ключевые слова: эозинофилы, апоптоз, цитокины, описторхоз, гемобластозы.

В последние годы в клинической практике врачей различных специальностей все чаще встречаются заболевания и синдромы, сопровождающиеся выраженной эозинофилией периферической крови. При этом особое внимание привлекают так называемые большие эозинофилии крови, при которых количество эозинофилов превышает 1500 в 1 мм³. Следует отметить, что длительная эозинофилия может приводить к патологическому состоянию организма, приобретающему черты отдельной нозологии. Увеличение числа эозинофильных гранулоцитов может сопровождать заболевания, имеющие самые разнообразные механизмы возникновения, клинические проявления, а также прогнозы и исходы (Анаев, 2002; Воробьев, 2002).

Механизмы развития феномена эозинофилии при патологических процессах разного генеза весьма неоднозначны (Джалъчинова, Чистяков, 1999; Бережная и др., 2005; Новицкий и др., 2006). Одной из причин гиперэозинофилии может быть подавление апоптоза или дефекты реализации апоптотической гибели эозинофильных гранулоцитов (Dewson et al., 2001; Воробьев, 2002). В последние годы расшифрованы отдельные молекулярные механизмы реализации апоптоза, имеющие тесные связи с внутриклеточной и межклеточной сигнальными системами (Невзорова и др., 2001). При этом цитокины считаются наиболее многочисленной группой биологически активных веществ, влияющих на процесс апоптоза интенсивно изучается. Так, многие цитокины (IFN- γ , TNF α , IL-1 и IL-10) являются индукторами апоптоза как здоровых, так и злокачественных клеток (Потапнев, 2002; Че-

чина и др., 2005). Вместе с тем выявлена большая группа медиаторов (IL-1, IL-3, IL-4, IL-10, IFN- α и факторы роста), действие которых способствует запуску эндогенной программы защиты клеток от апоптотической гибели, опосредованной антиапоптотическими факторами Bcl-2, Bcl-x_L и др. (Невзорова и др., 2002; Потапнев, 2002). Эффект некоторых цитокинов (IFN- γ и IL-10) может быть разнонаправленным и зависеть как от клеточного типа, так и от особенностей функционального состояния (Потапнев, 2002).

На сегодняшний день ингибирование программированной гибели эозинофильных гранулоцитов цитокинами рассматривается как важный механизм развития гемической и тканевой эозинофилии при различных заболеваниях (Han et al., 1999). По данным ряда авторов, иммунорегуляторные молекулы, секретируемые преимущественно (Th)-2-лимфоцитами, такие как интерлейкин-3 и -5 (IL-3 и IL-5), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), активируют эозинофильные гранулоциты и увеличивают их выживаемость *in vitro*, задерживая индукцию апоптоза (Merz et al., 1991; Воробьев и др., 2000; Letuve et al., 2001; Анаев, 2002; Воробьев, 2002; Zangrilli, 2002).

Настоящее исследование было направлено на изучение влияния рекомбинантных форм интерлейкинов и эотаксина (eotaxin) (соответственно г-IL-3, г-IL-5 и г-эотаксин) на апоптоз эозинофильных гранулоцитов при патологических процессах разного генеза (описторхозе и злокачественных заболеваниях системы крови), ассоциированных с феноменом эозинофилии.

Материал и методика

В экспериментах *in vitro* были использованы культуры эозинофилов, полученных у 22 здоровых доноров (в возрасте от 18 до 50 лет; 10 мужчин и 12 женщин) и у 115 больных (18—55 лет; 52 мужчины и 63 женщины), из которых 30 были с лимфогранулематозом (из них 12 — со смешанно-клеточным вариантом заболевания во II или III стадии и 18 — с нодулярным склерозом II или III стадии), 20 — с неходжкинскими лимфомами, 25 — с множественной миеломой, 22 — с диагнозом «острая фаза описторхоза», 18 — с хроническим описторхозом (реинвазия, суперинвазия) (по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). И клинически, и по анамнезу у всех обследованных лиц были исключены обострения хронических воспалительных процессов, наследственные и психические болезни, а также злоупотребление алкоголем и наркотической зависимостью. Все пациенты были обследованы до назначения терапии при поступлении в стационар. Материалом исследования являлась венозная кровь обследованных лиц, взятая утром до приема пищи (кровь стабилизировали 25 ед./мл гепарина). Подсчет отдельных морфологических форм лейкоцитов проводили общепринятыми гематологическими методами (Меньшиков, 1987).

Эозинофильные гранулоциты выделяли в пятиступенчатом (прерывистом) градиенте Перколла следующих возрастающих плотностей (ρ): 1.070, 1.081, 1.090, 1.095 и 1.105 г/л (Amersham Biosciences AB, Швеция). Выделенные эозинофилы периферической крови ($2 \cdot 10^5$ в лунке) культивировали в полной питательной среде RPMI-1640, содержащей 10 % инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma, США), 0.3 мг/мл L-глутамина, 100 мкг/мл гентамицина и 2 мМ/мл NEPEs (Flow, Великобритания), в атмосфере 5 % CO_2 при 37 °C в течение 18 ч. Для изучения чувствительности клеток к модуляторам апоптоза в разные пробы добавляли по 10^{-8} г/мл рекомбинантного r-IL-3, или r-IL-5, или r-eotaxin (Biosource, Бельгия) либо проводили культивирование эозинофилов в бессывороточной среде. После отмывки фосфатно-солевым буфером (рН 7.4) клетки (10^6 в 1 мл) окрашивали в аннексиновом буфере, содержащем аннексин V, меченный FITC (Caltag, США). Через 10 мин проводили проточную цитофлуориметрию на цитометре Epics XL (Beckman Coulter, Франция). Анализировали показатели малоуглового (FSC) и бокового (SSC) светорассеяний, характеризующих соответственно размер и гранулярность клетки, по зеленой (530 нм) флуоресценции в области гранулоцитарных клеток. Апоптоз эозинофилов регистрировали методом, основанным на определении экспрессии фосфатидилсерина с помощью аннексина V, конъюгированного с FITC (Van Engeland et al., 1998).

При оценке полученных данных использовали методы статистического описания и проверки статистических гипотез (Боровиков, 2001). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Shapiro-Wilk's. При соответствии распределения признака в исследованных выборках нормальному закону проверки гипотезы о равенстве средних выборочных величин проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа. Различия считались достоверными при уровне значимости $P < 0.05$.

Результаты и обсуждение

При оценке количественных показателей белой крови у пациентов с острой и хронической описторхозной инвазией и у больных лимфопролиферативными заболеваниями системы крови выявляли существенное увеличение абсолютного и относительного количества эозинофилов в периферической крови. При этом наибольшие значения содержания эозинофильных гранулоцитов регистрировались у пациентов с острой инвазией *O. felineus* и больных лимфогранулематозом (табл. 1).

В современной литературе обсуждается спектр возможных механизмов, посредством которых осуществляется реализация феномена эозинофилии при патологических процессах разного генеза. В настоящее время известны лишь некоторые из них: антителозависимый хемотаксис, развивающийся при паразитарных инвазиях (IgE-или IgG-антитела); иммунный, опосредованный через IgE (при аллергии); ответ на эозинофильный хемотаксический фактор, выделяемый некоторыми опухолями; собственно опухолевая эозинофилия — лейкоз (Джальчинова, Чистяков, 1999; Анаев, 2002; Воробьев, 2002; Бережная и др., 2005). Вместе с тем, как упоминалось ранее, одной

Таблица 1

Содержание эозинофилов периферической крови у пациентов с описторхозом и злокачественными заболеваниями системы крови, сопровождающимися синдромом эозинофилии ($X \pm m$)

Пациенты	Содержание эозинофилов	
	относительное, %	абсолютное, г/л
Здоровые доноры	2.18 ± 0.06	0.10 ± 0.01
С острым описторхозом	35.43 ± 6.39 $P_1 < 0.001$	2.36 ± 0.03 $P_1 < 0.001$
С хроническим описторхозом	15.49 ± 1.49 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$	0.57 ± 0.02 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$
С лимфогранулематозом	25.79 ± 4.29 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$ $P_3 < 0.05$	1.95 ± 0.01 $P_1 < 0.001$ $P_2 > 0.05$ $P_3 < 0.05$
С лимфомами (неходжкинскими)	15.18 ± 2.66 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 < 0.05$	0.69 ± 0.02 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 < 0.05$
С множественной миеломой	16.86 ± 2.63 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 < 0.05$ $P_5 > 0.05$	0.74 ± 0.01 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 < 0.05$ $P_5 > 0.05$

Примечание. P_1 — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров, P_2 — у пациентов с острым описторхозом, P_3 — у пациентов с хроническим описторхозом, P_4 — у пациентов с лимфогранулематозом, P_5 — у пациентов с лимфомами (неходжкинскими).

Таблица 2

Содержание (%), $\bar{X} \pm m$) апоптических эозинофилов при культивировании их с модуляторами апоптоза

Пациенты	Спонтанный апоптоз	Условия культивирования			
		без ростовых факторов	добавление г-IL-5	добавление г-IL-3	добавление г-этоксина
Здоровые доноры	14.94 ± 1.09	25.81 ± 2.68 $P_6 < 0.05$	7.16 ± 1.23 $P_6 < 0.01$	13.29 ± 0.97 $P_6 > 0.05$	8.32 ± 1.02 $P_6 < 0.05$
С острым описторхозом	7.21 ± 0.92 $P_1 < 0.010$	20.03 ± 1.82 $P_1 > 0.05$ $P_6 < 0.05$	3.57 ± 0.13 $P_1 < 0.01$ $P_6 < 0.05$	4.22 ± 0.22 $P_1 < 0.001$ $P_6 < 0.05$	3.64 ± 0.61 $P_1 < 0.01$ $P_6 < 0.05$
С хроническим описторхозом	9.93 ± 0.96 $P_1 > 0.05$ $P_2 > 0.05$	22.01 ± 1.37 $P_1 > 0.05$ $P_2 > 0.05$ $P_6 < 0.05$	4.01 ± 0.43 $P_1 < 0.05$ $P_2 > 0.05$ $P_6 < 0.05$	5.03 ± 0.65 $P_1 < 0.01$ $P_2 > 0.05$ $P_6 < 0.05$	4.09 ± 0.60 $P_1 < 0.01$ $P_2 > 0.05$ $P_6 < 0.05$
С лимфогранулематозом	4.61 ± 0.86 $P_1 < 0.001$ $P_2 > 0.05$ $P_3 < 0.05$	19.22 ± 3.08 $P_1 > 0.05$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_6 < 0.05$	3.25 ± 0.35 $P_1 < 0.01$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_6 > 0.05$	3.27 ± 0.94 $P_1 < 0.01$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_6 > 0.05$	4.19 ± 1.02 $P_1 < 0.01$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_6 > 0.05$
С лимфомами (неходжкинскими)	4.34 ± 0.67 $P_1 < 0.001$ $P_2 > 0.01$ $P_3 < 0.001$ $P_4 > 0.05$	21.09 ± 1.06 $P_1 > 0.01$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 > 0.05$ $P_6 < 0.05$	3.38 ± 0.08 $P_1 < 0.01$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 > 0.05$ $P_6 > 0.05$	8.90 ± 0.09 $P_1 > 0.01$ $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 < 0.01$ $P_6 < 0.05$	3.08 ± 0.70 $P_1 < 0.010$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.01$ $P_4 > 0.01$ $P_6 > 0.05$
С множественной миеломой	3.35 ± 0.07 $P_1 < 0.001$ $P_2 < 0.05$ $P_3 < 0.05$ $P_4 > 0.05$ $P_5 > 0.05$	18.89 ± 1.28 $P_1 > 0.05$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 > 0.05$ $P_5 > 0.05$ $P_6 < 0.05$	3.14 ± 0.38 $P_1 < 0.05$ $P_2 > 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 > 0.05$ $P_5 > 0.05$ $P_6 > 0.05$	7.46 ± 1.33 $P_1 < 0.01$ $P_2 < 0.05$ $P_3 > 0.05$ $P_4 < 0.01$ $P_5 > 0.05$ $P_6 < 0.05$	3.89 ± 0.77 $P_1 < 0.01$ $P_2 > 0.01$ $P_3 > 0.01$ $P_4 > 0.05$ $P_5 > 0.05$ $P_6 > 0.05$

Примечание. Эозинофилы крови пациентов с заболеваниями, ассоциированными с синдромом эозинофилии: P_1 — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров; P_2 — у пациентов с острым описторхозом, P_3 — у пациентов с хроническим описторхозом, P_4 — у пациентов с лимфогранулематозом, P_5 — у пациентов с лимфомами (неходжкинскими), P_6 — по сравнению с показателями в интактной культуре эозинофилов у лиц данной клинической группы.

из ключевых причин гиперэозинофилии может быть подавление апоптотической гибели или дефекты путей апоптоза лейкоцитов эозинофильного ряда (Dewson et al., 2001; Воробьев, 2002).

Это положение подтверждается результатами наших исследований, выявивших снижение уровня спонтанного апоптоза эозинофильных гранулоцитов у больных острым описторхозом и у пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров. У больных хроническим описторхозом данный параметр не отличался от нормы (табл. 2).

Известно, что сигналом к индукции апоптоза и (или) запуску эндогенной программы защиты эозинофильных гранулоцитов от апоптотической гибели может быть изменение концентрации ряда медиаторов, регулирующих этот процесс (Потапнев, 2002; Zangrilli, 2002). Установлено, что такой способностью обладает IL-5 (Bruggen, 1995;

Letuve, 2001). Так, культивирование эозинофильных гранулоцитов в присутствии г-IL-5 у здоровых доноров позволило зарегистрировать снижение количества аннексин-позитивных эозинофилов в 2.1 раза по сравнению с базальным уровнем. При этом количество апоптотически измененных эозинофилов у пациентов с острой и хронической описторхозной инвазией было значительно (на 49 и 43 % соответственно) ниже аналогичных показателей в контроле, достоверно отличаясь от базального уровня (табл. 2). Следует отметить, что число апоптотических эозинофилов у пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями системы крови, сопровождающимися синдромом эозинофилии, значимо снижалось по сравнению с аналогичными показателями здоровых лиц, не отличаясь от уровня спонтанного апоптоза (табл. 2).

Полученные нами результаты вполне согласуются с данными современной литературы (Han et al., 1999;

Lampine et al., 2004; Бережная и др., 2005). Специфическое и неспецифическое воздействие IL-5 на эозинофилы осуществляется через рецепторопосредованную активацию внутриклеточных сигнальных путей, регулирующих экспрессию различных генов. Так, антиапоптотический эффект IL-5 может быть опосредован активацией одноименного рецептора на мембране эозинофилов, что сопровождается фосфорилированием белка SH2 тирозинкиназой-2 (Letuve et al., 2001). Вместе с тем по мнению ряда авторов, участие IL-5 в регуляции апоптоза эозинофильных лейкоцитов может быть обусловлено его способностью изменять равновесие (соотношение) между представителями семейства Bcl-2, включающего в себя как антиапоптотические (Bcl-2, Bcl-x_L, Mcl-1 и A1), так и проапоптотические (Bcl-x_S и Bax) белки (Bruggen et al., 1995; Dewson et al., 2001; Letuve et al., 2001). Кроме того, было показано, что IL-5 способен стабилизировать митохондриальный потенциал (Bruggen et al., 1995; Dewson et al., 2001) эозинофильных клеток и ингибировать активность каспаз (Letuve et al., 2001).

Другим ключевым регулятором пролиферации, дифференцировки и выживаемости эозинофилов на ранних стадиях развития клеток является IL-3 — «панспецифический гемопоэтин» (Zangrilli, 2002; Бережная и др., 2005; Новицкий и др., 2006). При добавлении г-IL-3 в культуру эозинофилов, полученных у здоровых доноров, содержание апоптотических клеток не изменялось по сравнению с его интактным уровнем. В то же время при инкубации эозинофильных гранулоцитов больных описторхозной инвазией и лимфогранулематозом с г-IL-3 регистрировали снижение количества клеток, экспрессирующих фосфатидилсерин на своей мембране, по сравнению с аналогичными показателями в норме и спонтанным уровнем апоптотической гибели. На наш взгляд, снижение содержания апоптотически измененных клеток в условиях инкубации с г-IL-3 можно объяснить появлением в кровотоке у этих пациентов незрелых форм эозинофильных лейкоцитов, которые обладают более высокой чувствительностью к антиапоптогенному действию г-IL-3, нежели зрелые формы гранулярных лейкоцитов, в частности эозинофилов (табл. 2).

Согласно современным представлениям, IL-3 относится к цитокинам, опосредующим запуск эндогенной программы защиты клеток макроорганизма от апоптоза (Потапнев, 2002; Letuve, 2002). В настоящее время передача сигнала от рецепторов IL-3/IL-5/GM-CSF является областью пристального внимания исследователей при выявлении путей реализации антиапоптотической программы. Высокоаффинные рецепторы (IL-5/GM-CSF/IL-3), экспрессирующиеся на эозинофильных гранулоцитах, состоят из общей и уникальной субъединиц, ассоциированных с активацией JAK2-киназы с последующим включением Stat1 и Stat5, что демонстрирует аналогичные механизмы реализации антиапоптотического эффекта IL-5, IL-3 и GM-CSF (Bruggen et al., 1995; Dewson et al., 2001).

Формирование синдрома эозинофилии может быть опосредовано также участие эотоксина — хемоаттрактанта, специфично действующего в отношении эозинофилов и усиливающих их мобилизацию (Тотолян, 2002). Инкубация с г-эотоксином снижает численность фракции эозинофильных клеток в апоптозе в культуре клеток здоровых доноров на 45 % по сравнению с базальным уровнем. Вместе с тем число эозинофильных гранулоцитов, полученных у пациентов с описторхозной инвазией и лимфопролиферативными заболеваниями системы крови, под-

вергшихся апоптозу в аналогичных условиях инкубации с г-эотоксином, оказалось значительно ниже, чем у здоровых лиц (табл. 2). При этом у больных острым и хроническим описторхозом данный показатель был достоверно ниже базального уровня (табл. 2).

Способность макроорганизма адекватно регулировать процесс гибели клеток в неблагоприятных условиях является результатом взаимодействия регуляторных факторов с про- и антиапоптотической активностью (Самуилов и др., 2000; Ярилин, 2001; Потапнев, 2002). При инкубации эозинофилов периферической крови *in vitro* в условиях лишения ростовых факторов (в бессывороточной среде) у здоровых доноров отмечалось повышение числа аннексин-положительных эозинофильных клеток в 1.7 раза по сравнению с аналогичными показателями в контрольной культуре. В то же время у пациентов с описторхозом и злокачественными заболеваниями системы крови их количество значимо отличалось от интактного уровня апоптотической гибели и не изменялось по сравнению с соответствующими показателями нормы. Установлено, что дефицит факторов роста воспринимается клеткой как сигнал к апоптозу: происходят дефосфорилирование проапоптотического белка Bad, внедрение его в наружную мембрану митохондрий, высвобождение цитохрома *c* и последующая активация каспазы-9 (Невзорова и др., 2001; Барышников, Шишкин, 2002; Потапнев, 2002).

Таким образом, в ходе проведенного нами исследования было показано, что у всех обследованных категорий больных вне зависимости от нозологии регистрировался изначально низкий уровень спонтанного апоптоза эозинофилов. Культивирование эозинофилов, выделенных из периферической крови у больных описторхозом, с г-IL-5, г-IL-3 или г-эотоксином сопровождается снижением числа эозинофильных клеток, подвергшихся апоптозу, по сравнению с уровнем их спонтанной гибели и аналогичными показателями у здоровых доноров. В то же время инкубация эозинофилов, полученных от пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями системы крови, сопровождающимися высокой эозинофилией крови, с рекомбинантными формами цитокинов (г-IL-3, г-IL-5 и г-эотоксин) демонстрировала отсутствие чувствительности эозинофильных лейкоцитов к их антиапоптотическому действию. Данное обстоятельство, по-видимому, можно объяснить функциональной неполноценностью эозинофильных клеток, обусловленной как укорочением клеточного цикла на ранних этапах их созревания, так и увеличением митотического индекса и как следствие — появлением в кровотоке генерации юных лейкоцитов эозинофильного ряда с неадекватной реакцией на про- и антиапоптотические стимулы и соответственно нарушением реализации их запрограммированной гибели при рассматриваемых заболеваниях. Вместе с тем низкий уровень спонтанной апоптотической гибели эозинофильных лейкоцитов у больных описторхозной инвазией и у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями системы крови, опосредованными действиями антиапоптотических факторов, позволяет клеткам реализовывать свой эффекторный потенциал, негативное действие которого может быть направлено не только на чужеродные антигенные структуры, но и на клетки макроорганизма.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники на 2002—2006 годы» (Государственные конт-

ракты № 02.442.11.7056, 02.445.11.7110 и 02.445.11.7419), а также при финансовой поддержке совета по грантам при президенте РФ для поддержки ведущих научных школ (НШ-1051.2003.4 и НШ-4153.2006.7).

Список литературы

- Анаев Э. Х. 2002. Эозинофилы эозинофилии. Пульмонология и аллергология. 3 : 15—18.
- Барышников А. Ю., Шишкин А. В. 2002. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эриториал УРРС. 320 с.
- Бережная Н. М., Чехун В. Ф., Сепиашвили Р. И. 2005. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите. Аллергология и иммунология. 6 (1) : 38—49.
- Боровиков В. 2001. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. СПб.; М.: Харьков; Минск: Питер. 306 с.
- Воробьев А. И. 2002. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед. 280 с.
- Воробьев А. И., Кременецкая А. М., Лорие Ю. Ю., Харашвили Н. Е., Шкловский-Корди Н. Е. 2000. «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы. Терапевтический арх. 7 : 9—13.
- Джальчинова В. Б., Чистяков Г. М. 1999. Эозинофилы и их роль в патогенезе аллергических заболеваний. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 5 : 42—45.
- Меньшиков В. В. 1987. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина. 367 с.
- Невзорова В. А., Суворенко Т. Н., Коновалова Е. Н. 2001. Апоптоз и воспаление при бронхиальной астме. Терапевтический арх. 12 : 92—96.
- Новицкий В. В., Рязанцева Н. В., Литвинова Л. С., Колобникова Ю. В., Григорьева Е. С., Суворова Е. В. 2006. Механизмы нарушения кооперации эозинофилов и иммунцитов при формировании больших эозинофилий крови. Бюл. сибир. мед. 2 : 52—61.
- Потанев М. П. 2002. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами. Иммунология. 4 : 237—243.
- Самуилов В. Д., Алексин А. В., Лагунова Е. М. 2000. Программированная клеточная гибель. Биохимия. 65 (8) : 1029—1046.
- Толоян А. А. 2001. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции. Иммунология. 5 : 7—10.
- Чечина О. Е., Жукова О. Б., Рязанцева Н. В., Новицкий В. В., Литвак М. М., Михеев С. Л. 2005. Вирусиндуцированная модуляция программы апоптотической гибели клеток. Бюл. сибир. мед. 4 : 78—83.
- Ярилин А. А. 2001. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии. В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии. М.: Медицина. 13—56.
- Bruggen T., Caldenhoven E., Kanters D. 1995. Interleukin-5 signaling in human eosinophils involves JAK2 tyrosine kinase and Stat1 alpha. Blood. 85 : 1442—1448.
- Dewson G., Cohen G. M., Wardlaw A. J. 2001. Interleukin-5 inhibits translocation of Bax to the mitochondria, cytochrome c release, and activation of caspases in human eosinophils. Blood. 98 : 2239—2247.
- Han S. J., Kim J. H., Noh Y. J. 1999. Interleukin (IL)-5 down-regulates tumor necrosis factor (TNF)-induced eotaxin messenger RNA (mRNA). Expression in eosinophils induction of eotaxin mRNA by TNF and IL-5 in eosinophils. Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 21 : 303—310.
- Lampinen M., Carlson M., Hakansson L. D. 2004. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease. Allergy. 8 : 425—430.
- Letuve S., Druilhe A., Grandsaigne M., Aubier M., Pretolani M. 2001. Involvement of caspases and of mitochondrial in Fas ligation-induced eosinophil apoptosis: modulation by interleukin-5 and interferon-gamma. J. Leukoc. Biol. 70 : 767—775.
- Merz H., Fliedner A., Orscheschek K. 1991. Cytokine expression in T-cell lymphomas and Hodgkin's disease. Its possible implication in autocrine or paracrine production as a potential basis for neoplastic growth. Amer. J. Pathol. 139 : 1173—1180.
- Van Engeland M., Nieland L. J. W., Ramaekers F. C. S. 1998. Annexin V-affinity assay: a review on an apoptosis detection system based on phosphatidylserine exposure. Cytometry. 31 : 1—9.
- Zangrilli J. G. 2002. Regulation of eosinophil viability by cytokines. Cell Mol. Biol. 26 : 388—390.

Поступила 6 II 2007

CYTOKINE-MEDIATED APOPTOSIS OF GRANULOCYTES EOSINOPHILICUS IN THE CASE OF EXPRESSED EOSINOPHILIA OF BLOOD

L. S. Litvinova,¹ N. V. Ryazantseva, V. V. Novitskiy, E. S. Grigor'eva

SEI HPE Siberian State Medical University, Health Department of the Russian Federation, Tomsk;

¹ e-mail: larisalitvinova@yandex.ru

The influence of recombinant forms of cytokines (IL-5, IL-3 and eotaxin) on programmed destruction of eosinophils obtained from patients with diseases associated with high eosinophilia of blood (malignant diseases of system of blood, opisthorchosis) was studied *in vitro*. It was shown that all examined categories of patients irrespective of their nosology demonstrated a low level of spontaneous apoptosis of eosinophils. Cultivation of eosinophils isolated from peripheral blood of the patients with invasion *O. felineus in vitro* with r-IL-5, r-IL-3 and r-eotaxin decreased the number of eosinophilic cells undergoing apoptosis in comparison with spontaneous one. At the same time, incubation of eosinophils obtained from the patients with malignant diseases of system of blood, associated with eosinophilic syndrome, with r-IL-5, r-IL-3 and r-eotaxin allowed to ascertain the absence of sensitivity of eosinophilic cells to the antiapoptotic effect of these cytokines.

Key words: eosinophil, apoptosis, cytokines, opisthorchosis, hemoblastosis.