

Роль полиморфизма генов интерлейкина-5 (–703) и рецептора к интерлейкину-5 (–80) в формировании эозинофилии крови при туберкулезе легких

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

The role of polymorphism of genes *IL5* (–703) and *IL5RA* (–80) in formation of blood eosinophilia under pulmonary tuberculosis

Mikheyeva K.O., Novitsky V.V., Urazova O.I., Kolobovnikova Yu.V., Goncharov M.D., Naslednikova I.O.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Михеева К.О., Новицкий В.В., Уразова О.И. и др.

С привлечением современных молекулярно-генетических и иммунологических методов исследования в статье проанализированы этиопатогенетические факторы формирования эозинофильной реакции крови при туберкулезе легких. Установлено, что эозинофилия крови при туберкулезе является реактивной, опосредованной гиперсекрецией клетками крови IL-5 — ключевого эозинофилактивирующего медиатора, а также избыточной экспрессией IL-5R на мембране эозинофильных гранулоцитов. При этом подверженность к возникновению эозинофильной реакции крови при туберкулезной инфекции ассоциирована с гомозиготным генотипом CC и аллелем C полиморфного участка C-703 T гена *IL5*, а также с аллелем A и генотипом AA полиморфного участка G-80 A гена *IL5RA*.

Ключевые слова: эозинофилия, цитокины, рецепторы, интерлейкин-5, полиморфизм генов.

With attracting contemporary molecular-genetic and immunological research methods, the article analyses etiopathogenetical factors of formation of eosinophilic blood reaction under pulmonary tuberculosis. It has been established that blood eosinophilia under pulmonary tuberculosis is reactive, mediated by hypersecretion, blood cells of IL-5-key eosinophil-activating mediator as well as excessive expression of IL-5R on the membrane of eosinophilic granulocytes. Besides, susceptibility to the emergence of eosinophilic blood reaction under tubercular infection is associated with the homozygous genotype CC and allele C of the polymorphic region C-703 T of the gene *IL5* as well as with allele A and genotype AA of the polymorphic region G-80 A of the gene *IL5RA*.

Key words: eosinophilia, cytokines, receptors, interleukin-5, gene polymorphism.

УДК 616.24-002.5-06:616.155.35-02:575.174.015.3

Введение

Содержание эозинофилов в периферической крови при туберкулезе легких (ТЛ) может быть повышенным до назначения противотуберкулезной химиотерапии [1, 4, 10]. Формирование эозинофилии крови при патологии связывают с интерлейкином-5 (IL-5) — фактором дифференцировки и рекрутирования эозинофильных гранулоцитов, который избирательно усиливает процессы пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эозинофилов в костном мозге, а также ингибирует апоптоз зрелых эозинофи-

лов [4, 5, 16]. IL-5 реализует свои функции посредством связывания со специфическим рецептором (IL-5RA), усиление или ослабление экспрессии которого на мембране эозинофилов обуславливает изменение функционального статуса изучаемых клеток [4, 8, 11].

Известно, что одним из главных факторов, влияющих на функциональную активность цитокинов и их рецепторов у отдельного индивида, является аллельный полиморфизм генов. IL-5 кодируется геном, локализованным между генами *IL3*, *IL4*, *IL9*, *IL13* и *GMCSF* (гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора), расположенными одним

кластером на участке q31 хромосомы 5 [3, 6, 7, 17]. По данным литературы, функциональный полиморфизм С-703 Т гена *IL5* ассоциирован с бронхиальной астмой и повышенным количеством эозинофилов в крови. В свою очередь, в гене *IL5RA* имеется как минимум несколько областей с единичными нуклеотидными заменами. Установлено, что замена гуанина на аденин в положении

–80 (G→A) промоторной области гена вызывает изменение уровня экспрессии рецептора к IL-5 [7].

Цель настоящего исследования — оценка ассоциативных связей полиморфных вариантов С-703 Т гена *IL5* и G-80 А гена *IL5RA* с количеством эозинофилов в периферической крови и уровнем секреции соответствующих белковых продуктов у больных ТЛ.

Материал и методы

В исследование вошли 186 пациентов европеоидного происхождения в возрасте от 18 до 55 лет, проживающих на территории г. Томска и Томской области, с впервые выявленным распространенным деструктивным инфильтративным и диссеминированным ТЛ, находившихся на стационарном лечении в отделении терапии легочного туберкулеза № 1 областной туберкулезной клинической больницы (главный врач — канд. мед. наук Г.В. Янова). Диагноз устанавливали на основании клинической картины заболевания, рентгенологического исследования органов грудной клетки, результатов микроскопического и бактериологического исследования мокроты. В зависимости от абсолютного и относительного количества эозинофилов в периферической крови были сформированы две основные группы исследования: первую группу составили 76 пациентов с ТЛ, сопровождающимся эозинофилией (абсолютное число эозинофилов составило $(0,79 \pm 0,01)$ г/л, относительное — $(8,98 \pm 0,46)\%$), во вторую группу вошли 100 больных ТЛ без эозинофилии (абсолютное число эозинофилов $(0,23 \pm 0,01)$ г/л, относительное $(2,80 \pm 0,20)\%$). Забор материала для исследования у больных туберкулезом легких во всех случаях проводили до начала специфической противотуберкулезной терапии.

В контрольную группу были включены 120 здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту (абсолютное число эозинофилов не превышало $(0,06 \pm 0,01)$ г/л, относительное $(1,19 \pm 0,20)\%$).

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 не выявлено.

Материалом исследования служила венозная кровь. Концентрацию IL-5 в сыворотке периферической крови оценивали с применением твердофазного иммуноферментного «сэндвичевого» метода в соответствии с инструкцией, прилагаемой производителем тест-систем (Biosource, США). Оптическую плотность растворов регистрировали на микропланшетном фотометре Multiskan EX (ThermoLabSystems, Финляндия). Выделенные на градиенте плотности Percoll ($p = 1,133$ г/л) (Sigma Life Science, США) эозинофильные лейкоциты ($2 \cdot 10^6$ клеток в 1 мл) использовали для определения экспрессии поверхностных рецепторов к IL-5 методом лазерной проточной цитометрии с использованием моноклональных антител Anti-human IL-5Ra, меченных флуоресцентной меткой FITC. Пробоподготовку проводили согласно протоколу фирмы-производителя (Becton Dickinson, США). Измерение производили на проточном цитометре FACSCalibur (Becton Dickinson, США). Анализ полученных данных осуществляли при помощи программного приложения BD: CellQuest for Mac OS X.

Выделение ДНК из периферической крови проводили сорбентным методом согласно инструкции, прилагаемой к коммерческому набору «ДНК-сорб-В» («ИнтерЛабСервис», Россия). Полиморфные участки генов цитокинов исследовали с использованием рестрикционного анализа продуктов амплификации специфических участков генома (ПДРФ-анализ). Было исследовано два полиморфных варианта генов цитокинов: С-703 Т гена *IL5* и G-80 А гена *IL5RA*. Амплификацию осуществляли согласно инструкции, прилагаемой к коммерческому набору «АмплиСенс PCR» («ИнтерЛабСервис», Россия), путем полимеразной цепной реакции (ПЦР), используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанные в литературе при использовании амплификатора «Терцик МС2» («ДНК-технология», Россия). Амплификат подвергали гидролизу рестриктазами Alw NI и Acs I при оптимальной для ферментов температуре в течение

12 ч. Продукты рестрикции фракционировали в агарозном геле, содержащем 0,5 мг/мл этидиум бромида, при напряжении 150 В в течение 30—45 мин для последующей визуализации в ультрафиолетовом свете. В качестве маркера размера ДНК использовали плазмиду pUC19, расщепленную рестриктазой MspI («Сибэнзим», Россия).

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро—Уилки W ; равенство выборочных средних проверяли по U -критерию Манна—Уитни. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди—Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот аллелей между различными группами использовали критерий χ^2 Пирсона и точный тест Фишера. Обработку результатов генетических исследований осуществляли с помощью критерия отношения шансов (OR).

Результаты и обсуждение

Бесспорным является тот факт, что персистенция *Mycobacterium tuberculosis* в организме человека приводит к постепенному нарастанию дисбаланса в системе цитокинов, регулирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ [1, 6]. Преобладание активности последних, вероятно, может обуславливать формирование эозинофильной реакции крови при туберкулезе легких. Одним из ключевых медиаторов гуморального иммунитета, контролирующего функциональную активность эозинофилов, является IL-5, который избирательно стимулирует образование эозинофильных гранулоцитов из их коммитированного предшественника, регулирует экспрессию поверхностных молекул активации на клетках, контро-

лирует реализацию цитотоксических эффектов эозинофилов и др. [4, 15, 16].

В ходе проведенного исследования было зарегистрировано увеличение содержания IL-5 в сыворотке крови у больных туберкулезом, сопровождающимся эозинофилией; при этом сывороточный уровень IL-5 у пациентов с туберкулезной инфекцией без эозинофилии не отличался от контрольных значений (табл. 1). Учитывая тот факт, что эозинофильные гранулоциты (наряду с Т-лимфоцитами-хелперами и тучными клетками) способны самостоятельно секретировать IL-5, попытались оценить содержание данного цитокина в культуре эозинофильных клеток — интактной и индуцированной вакциной BCG (живым аттенуированным штаммом *M. bovis*). Выбор индуктора был обусловлен способностью лейкоцитов эозинофильного ряда непосредственно взаимодействовать с микобактериями различных видов с последующим высвобождением широкого спектра цитокиновых молекул [10].

Как показали результаты проведенных исследований, спонтанная и BCG-индуцированная секреция IL-5 эозинофильными гранулоцитами периферической крови оказалась достоверно выше у больных туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых доноров и у пациентов с туберкулезной инфекцией без эозинофилии (табл. 1). Приведенные выше данные позволяют полагать, что у больных туберкулезом легких эозинофильные гранулоциты обладают высокой реактивностью и способны к гиперсекреции эозинофилактивирующих цитокинов, посредством которых они регулируют процессы собственной дифференцировки и (или) активации и пролонгируют свое пребывание в периферической крови [15, 16].

Т а б л и ц а 1
Содержание IL-5 в сыворотке крови и супернатантах культуральных суспензий (пг/мл) у больных туберкулезом легких (Me (Q₁—Q₃))

Группа обследованных лиц	IL-5 (сыворотка)	IL-5 (культура клеток)	
		Интактная	BCG-индуцированная
Здоровые доноры	0,799 (0,756—1,944)	3,025 (2,131—4,753)	5,457 (2,510—6,618) $p_3 < 0,05$
Пациенты с ТЛ, сопровождающимся эозинофилией	5,349 (3,187 — 6,499) $p_1 < 0,05$	5,591 (4,185—6,713) $p_1 < 0,05$	7,431 (5,285—9,843) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Пациенты с ТЛ без эозинофилии	0,951 (0,798—2,377) $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	2,431 (1,420—3,673) $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	1,929 (1,324—3,513) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 3: p_1 — уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p_2 — у пациентов с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией; p_3 — по сравнению с интактной культурой клеток внутри одной группы обследованных.

Анализируя причины высокого содержания IL-5 в крови у больных туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией, необходимо учитывать тот факт, что уровень медиаторов, выделяемых клетками, генетически детерминирован. В современной литературе представлены многочисленные данные о наличии ассоциативных связей аллельных вариантов генов цитокинов с характером продукции соответствующих белковых продуктов и предрасположенностью к той или иной патологии [2, 3, 6, 7, 11]. В промоторной зоне (регулирующей уровень синтеза белкового продукта) гена *IL5* идентифицированы несколько полиморфных сайтов, единичные замены нуклеотидов в которых оказывают влияние на наработку исследуемого белка. М.Б. Фрейдиным и соавт. установлено, что функциональный полиморфизм С-703 Т гена *IL5* ассоциирован с бронхиальной астмой и количеством эозинофилов в периферической крови. Другие авторы [12] показали, что полиморфизм в положении 746 промоторной области гена *IL5*, характеризующийся заменой цитозина на тимин, ассоциирован с гипофункцией легких при бронхиальной астме и уровнем эозинофилов в периферической крови при atopическом дерматите.

В ходе проведенного иммуногенетического исследования установлено, что у больных ТЛ, сопровождающимся эозинофилией, достоверно чаще встречались аллель С и гомозиготный по аллелю С генотип гена *IL5* по сравнению с группой больных ТЛ без эозинофилии. В свою очередь, среди больных ТЛ, не сопровождающимся эозинофильной реакцией крови, достоверно чаще встречались гомозиготы по аллелю Т и гетерозиготы СТ полиморфного участка С-703 Т гена *IL5* по сравнению с группой здоровых лиц. Была показана связь генотипов ТТ (OR = 4,9) и СТ (OR = 3,7), а также аллеля Т (OR = 2,2) с ТЛ, не сопровождающимся эозинофилией, а также протективная роль данных генотипов в отношении развития эозинофильной реакции крови при ТЛ. Идентифицирована положительная ассоциация аллеля С и гомозиготного генотипа СС гена *IL5* с эозинофилией крови при ТЛ (табл. 2).

Исходя из того, что исследуемый полиморфизм С-703Т гена *IL5* расположен в промоторной области, была предпринята попытка выяснить характер влияния данного полиморфизма на уровень продукции кодируемого цитокина у больных ТЛ, сопровождающимся эозинофильной реакцией крови. Однако стати-

стически значимой зависимости продукции IL-5 от генотипа промоторного региона С-703 Т гена *IL5* не обнаружено.

Известно, что IL-5 реализует свое действие через специфический рецептор (IL-5R), экспрессированный на эозинофильных гранулоцитах. IL-5R состоит из уникальной α -цепи (IL-5Ra/CD125, внеклеточный домен) и общей с IL-3 и GM-CSF β -цепи (bc/CD131), которая сама по себе не связывает лиганд, однако повышает сродство IL-5 к одноименному рецептору и принимает непосредственное участие в трансдукции сигнала [4, 8]. По данным ряда авторов, усиление экспрессии данных рецепторных структур на мембране эозинофилов может являться механизмом, лежащим в основе длительного пребывания эозинофилов в периферической крови при патологии. Так, Л.С. Литвинова и соавт. показали, что описторхозная инвазия и онкогематологические заболевания, ассоциированные с эозинофильной реакцией крови, сопровождаются повышением презентации IL-5R и IL-3R на эозинофильных лейкоцитах [4]. Другими исследователями было установлено, что при гиперэозинофилиях, сопровождающихся миелопролиферативными заболеваниями, клетки-предшественницы эозинофильного ряда несут на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для IL-5, обуславливающие их высокий пролиферативный потенциал [8]. В свою очередь, развитие эозинофилии при бронхиальной астме также связывают с избирательной экспрессией IL-5R на ранних клетках-предшественниках эозинофилов в костном мозге [16].

Проведенное исследование уровня экспрессии рецепторов к IL-5 в интактной культуре эозинофилов *in vitro*, полученных у больных ТЛ, позволило констатировать достоверное увеличение содержания IL-5R-позитивных клеток у больных инфильтративным и диссеминированным ТЛ, сопровождающимся эозинофилией, а также у пациентов с диссеминированным вариантом туберкулезной инфекции без эозинофилии по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров (табл. 3).

Установленное увеличение количества эозинофильных клеток, презентующих IL-5R при туберкулезе, ассоциированным с эозинофилией, может быть опосредовано влиянием комплементарного рецептору медиатора, избыточные концентрации которого обнаружены в сыворотке крови у пациентов данной группы. Это подтверждается наличием положительной

корреляционной связи между сывороточным уровнем IL-5 и количеством IL-5R-позитивных клеток у пациентов с инфильтративным ТЛ, сопровождающимся эозинофилией ($r = 0,73$; $p < 0,05$ соответственно). Вместе с тем повышенный уровень экспрессии рецептора к IL-5 на эозинофильных гранулоцитах у больных ТЛ, сопровождающимся эозинофилией крови, позволяет думать о стимулирующем влиянии промоторной области гена рецептора на уровень экспрессии соответствующего продукта. В промоторном регионе гена рецептора к IL5 (*IL5RA*) локализованы как минимум несколько областей с единичными нуклеотидными заменами гуанина на аденин в положениях -80 (G→A) и -5091 (G→A), влияющие на уровень экспрессии *IL5RA* [5, 7, 11]. Так, показано, что аллель А

полиморфизма в положении -5091 ассоциирован с повышенным количеством эозинофилов в периферической крови при бронхиальной астме [7, 11]. Кроме того, полиморфизм -5091 повышает транскрипционную активность гена *IL5RA* и, соответственно, увеличивает уровень экспрессии данного рецептора. Однако существует ряд научно-исследовательских работ, не подтверждающих влияние полиморфизма в области -5091 на эффективность транскрипции гена *IL5RA* [12]. На роль иммуногенетического маркера также претендует аллельный полиморфизм G-80 A гена *IL5RA* [7], анализ распределения частот аллелей и генотипов которого провели в ходе настоящего исследования. Так, в группе больных ТЛ, сопровождающимся эозинофильной

Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма С-703 Т гена *IL5* (% (абс.)) среди больных туберкулезом легких и здоровых доноров

Группа пациентов	Генотип			χ^2	Аллель		χ^2
	СС	СТ	ТТ		С	Т	
Здоровые доноры	50,0 (60)	44,2 (53)	5,8 (7)		72,1 (173)	27,9 (67)	
Пациенты с ТЛ, сопровождающимся эозинофилией	62,7 (47)	32,0 (24)	5,3 (4)	3,1 $p_1 > 0,05$	78,7 (118)	21,3 (32)	1,8 $p_1 > 0,05$
Пациенты с ТЛ без эозинофилии	20,8 (21)	67,3 (68)	11,9 (12)	20,47 $p_1 < 0,001$ 31,9 $p_2 < 0,001$	54,5 (110)	45,5 (92)	14,0 $p_1 < 0,001$ 21,1 $p_2 < 0,001$

Примечание. Здесь и в табл. 4: p_1 — уровень статистической значимости по сравнению с аналогичными параметрами у здоровых доноров; p_2 — у пациентов с туберкулезом легких, сопровождающимся эозинофилией.

Таблица 3

Содержание IL-5R-позитивных эозинофилов *in vitro* у больных туберкулезом легких ($Me (Q_1-Q_3)$)

Группа обследованных лиц	Содержание IL-5R-позитивных эозинофилов в культуре клеток	
	Интактная	С рекомбинантным IL-5
Здоровые доноры	% 5,16 (3,7—6,45)	7,60 (5,91—11,78) $p_3 < 0,05$
	$\cdot 10^9$ 0,004 (0,003—0,005)	0,005 (0,004—0,008)
Пациенты с ТЛ, сопровождающимся эозинофилией	% 20,86 (16,20—23,35) $p_1 < 0,05$	44,88 (34,45—55,15) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
	$\cdot 10^9$ 0,152 (0,118—0,170) $p_1 < 0,05$	0,328 (0,251—0,403) $p_1 < 0,05$ $p_3 < 0,05$
Пациенты с ТЛ без эозинофилии	% 14,61 (9,89—19,32) $p_1 < 0,05$	20,12 (17,89—22,34) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
	$\cdot 10^9$ 0,292 (0,198—0,386) $p_1 < 0,05$	0,402 (0,358—0,447) $p_1 < 0,05$

$p_2 < 0,05$

Таблица 4

Распределение генотипов и аллелей полиморфизма G-80 A гена *IL5RA* (% (абс.)) среди больных туберкулезом легких и здоровых доноров

Группа пациентов	Генотип			χ^2	Аллель		χ^2
	GG	GA	AA		G	A	
Здоровые доноры	52,5 (63)	42,5 (51)	5 (6)		73,75 (177)	26,25 (63)	
Пациенты с ТЛ, сопровождающимся эозинофилией	44 (33)	32 (24)	24 (18)	15,5 $p_1 < 0,001$	60 (90)	40 (60)	7,5 $p_1 > 0,05$
Пациенты с ТЛ без эозинофилии	58,4 (59)	36,6 (37)	5 (5)	0,8 $p_1 > 0,05$	76,7 (155)	23,3 (47)	0,38 $p_1 > 0,05$
				13,9 $p_2 < 0,001$			10,6 $p_2 < 0,001$

реакцией крови, достоверно чаще, чем у здоровых лиц и пациентов с ТЛ без эозинофилии, встречался генотип AA полиморфизма G-80 A гена *IL5RA* (OR = 5,7 и OR = 6,4 соответственно). Анализ распределения аллелей выявил, что аллель A полиморфного участка G-80 A гена *IL5RA* достоверно чаще встречался у больных ТЛ, сопровождающимся эозинофилией, по сравнению с таковым у пациентов без эозинофильной реакции крови (OR = 2,2). С этими же генотипом и аллелем была установлена достоверная ассоциация эозинофильной реакции крови при ТЛ (табл. 4).

Таким образом, эозинофильная реакция крови при туберкулезе легких носит реактивный характер, механизм формирования которой опосредован гиперсекрецией клетками крови ключевого эозинофилактивирующего медиатора — IL-5, а также избыточной экспрессией IL-5R на мембране эозинофильных гранулоцитов. Подверженность к возникновению эозинофильной реакции крови при туберкулезной инфекции ассоциирована с гомозиготным генотипом CC и аллелем C полиморфного участка C-703 T гена *IL5*, а также с аллелем A и генотипом AA полиморфного участка G-80 A гена *IL5RA*. Полученные данные свидетельствуют о генетической предрасположенности к развитию эозинофильной реакции крови у больных туберкулезом легких до проведения специфической противотуберкулезной терапии.

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.).

Литература

1. Воронкова О.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Стрелис А.К. Иммунопатология туберкулеза легких. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 194 с.
2. Гончарова И.А., Фрейдин М.Б., Рудко А.А. и др. Генетические основы подверженности к инфекционным заболеваниям // Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, № 3. С. 540—552.
3. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов // Мед. иммунология. 2003. Т. 5, № 1—2. С. 11—28.
4. Литвинова Л.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Клеточные механизмы больших эозинофилий крови. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 138 с.
5. Мордвинов В.А., Фурман Д.П. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека // Вестник ВОГиС. 2009. Т. 13, № 1. С. 53—67.
6. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 1. С. 3—10.
7. Фрейдин М.Б., В.П. Пузырёв, Л.М. Огородова и др. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой // Генетика. 2002. Т. 38, № 12. С. 1—9.
8. Barnes P.J. Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines // The J. of Immunology. 2003. V. 170, № 8. P. 5359—5366.
9. Co D.O., Hogan L.H., Kim S.I., Sandor M. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship // Clin. Immunol. 2004. V. 113 (2). P. 130—136.
10. Kirman J., Zakaria Z., McCoy K. Role of eosinophils in the pathogenesis of Mycobacterium bovis BCG infection in

- gamma interferon receptor-deficient mice // *Infect. Immun.* 2009. V. 68 (5). P. 2976—2978.
11. *Lee J.-H., Chang H.S., Kim G.H. et al.* Genetic effect of CCR3 and IL5RA gene polymorphisms on eosinophilia in asthmatic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 120 (5). P. 1110—1117.
12. *Lippert U., Hoer A., Moeller A. et al.* Role of antigen-induced cytokine release in atopic dermatitis // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1998. V. 116. P. 36.
13. *Naka I., Nishida N., Patarapotikul J. et al.* Identification of a haplotype block in the 5q31 cytokine gene cluster associated with the susceptibility to severe malaria // *Malaria journal.* 2009. V. 8. P. 1—6.
14. *Jacobsen E.A., Taranova A.G., Lee N.A.* Eosinophils: Singularly destructive effector cells or purveyors of immunoregulation? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 119. P. 1313—1320.
15. *Rothenberg M.E.* Eosinophils in the new millennium // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. P. 1321—1322.
16. *Rothenberg M.E., Hogan S.P.* The eosinophil // *Annu. Rev. Immunol.* 2006. V. 24. P. 147—174.
17. *Ryan A.W., Thornton J.M., Brophy K.* Chromosome 5q candidate genes in coeliac disease: Genetic variation at *IL4, IL5, IL9, IL13, IL17B* and *NR3C1* // *Tissue Antigens.* 2005. V. 65 (2). P. 150—155.

Поступила в редакцию 30.05.2012 г.

Утверждена к печати 22.06.2012 г.

Сведения об авторах

К.О. Михеева — аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

В.В. Новицкий — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

О.И. Уразова — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Ю.В. Колобовникова — канд. мед. наук, ассистент кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

М.Д. Гончаров — студент 6-го курса медико-биологического факультета СибГМУ (г. Томск).

И.О. Наследникова — д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Михеева Ксения Олеговна, тел.: 8-923-411-0175; e-mail: mikheeva.ksenia@yandex.ru

Уважаемые рекламодатели!

На страницах журнала можно разместить рекламу о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информацию о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 210 × 280 мм (A4)	4000	10000
1/2	2500	7500
1/4	1500	5000
1/8	1000	2500
1/16	800	1000

Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см	
-------------------	---------------------	--

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%.