

# Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>

Статья поступила 14.12.2022

Статья принята в печать 25.01.2023

УДК: 612.112.92:616.155.35

Источник финансирования и конфликт интересов отсутствуют.

**А. С. Прилуцкий<sup>1</sup>, О. В. Сорокина<sup>2</sup>, О. А. Прилуцкая<sup>1</sup>, О. В. Баранова<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, 283003, пр. Ильича, д. 16, Россия<sup>2</sup> Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Донецкий национальный университет», г. Донецк, 283001, ул. Университетская, д. 24, Россия**Прилуцкий Александр Сергеевич** — д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Россия, ORCID ID: 0000-0003-1409-504X, e-mail: aspr@mail.ru.**Сорокина Оксана Викторовна** — магистрант кафедры биохимии и органической химии ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Россия, ORCID ID: 0000-0001-5584-0873, e-mail: skseniya@mail.ua.**Прилуцкая Ольга Александровна** — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 4 ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Россия, ORCID ID: 0000-0002-2175-7841, e-mail: set1999@mail.ru.**Баранова Оксана Викторовна** — к.х.н., доцент кафедры биохимии и органической химии ГОУ ВПО «Донецкий национальный университет», Россия, ORCID ID: 0000-0001-9173-2036, e-mail: obaranova\_16@mail.ru.

## Аннотация

Эозинофилы являются важнейшим типом клеток. Они имеют разнообразные функции. Эозинофил как отдельный клеточный элемент впервые описал Пауль Эрлих в 1879 г. Количество их обычно колеблется в пределах 1–4% от общего числа циркулирующих лейкоцитов. Наличие крупных специфических (вторичных) гранул является характерным признаком, отличающим эозинофилы от других гранулоцитов. В клетке также определяются первичные гранулы, липидные тельца и др. Кристаллы Шарко — Лейдена регистрируются в цитоплазме и гранулах. Эозинофилы являются эффекторными клетками естественного иммунитета. Эозинофилы обладают способностью быстро высвобождать огромное количество тканевых медиаторов, таких как гранулярные белки, цитокины, нейромедиаторы, ферменты и др. Следует отметить, что некоторые из них определяются только в данных клетках. Концентрации многих медиаторов в эозинофилах значительно превышают аналогичные показатели их в нейтрофилах. Развитие эозинофилов определяется сложным взаимодействием целого комплекса транскрипционных факторов и цитокинов. В будущем будут охарактеризованы новые факторы транскрипции и другие молекулы, участвующие в дифференцировке данных клеток. Будет дана более подробная характеристика медиаторов эозинофилов.

**Ключевые слова:** эозинофил, структура, гранулы, медиаторы, развитие, цитокины, интерлейкины, нейромедиаторы, энзимы, дифференцировочные факторы.

**Для цитирования:** Прилуцкий АС, Сорокина ОВ, Прилуцкая ОА, Баранова ОВ. Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 1: 5–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>

## Eosinophils in normal and pathological conditions. Structure, mediators, development

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>

Received 14.12.2022

The article is accepted for publication 25.01.2023

There is no source of funding and no conflict of interest.

**A. S. Prilutskij<sup>1</sup>, O. V. Sorokina<sup>2</sup>, O. A. Prilutskaia<sup>1</sup>, O. V. Baranova<sup>2</sup>**<sup>1</sup> State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», 16 Ilyicha avenue, 283003, Donetsk, Russia<sup>2</sup> State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National University», 24 Universitetskaya st., 283001, Donetsk, Russia

## Для корреспонденции:

Прилуцкий Александр Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Адрес: Россия, г. Донецк, 283003, пр. Ильича, д. 16.

E-mail: aspr@mail.ru.

## For correspondence:

Aleksandr S. Prilutskij, doctor of medical sciences, assistant professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, State educational organization of higher professional education «M. Gorky Donetsk National Medical University».

Address: 16 Ilyicha avenue, 283003, Donetsk, Russia.

E-mail: aspr@mail.ru.

**Prilutskij Aleksandr Sergeevich** — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergology, State educational organization of higher professional education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Russia, ORCID ID: 0000-0003-1409-504X, e-mail: aspr@mail.ru.

**Sorokina Oksana Viktorovna** — Master's Degree student of the Department of Biochemistry and Organic Chemistry, State Educational Organization of Higher Professional Education «Donetsk National University», Russia, ORCID ID: 0000-0001-5584-0873, e-mail: skseniya@mail.ua.

**Prilutskaia Olga Aleksandrovna** — Cand. Of Medical Sci., Associate Professor of the Department of State educational organization of higher professional education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Russia, ORCID ID: 0000-0002-2175-7841, e-mail: set1999@mail.ru.

**Baranova Oksana Viktorovna** — Cand. of Chemical Sci., Associate Professor of the Department of Biochemistry and Organic Chemistry, SEO HPE «Donetsk National University», Russia, ORCID ID: 0000-0001-9173-2036, e-mail: obaranova\_16@mail.ru.

#### Annotation

Eosinophils are the most important cell type. They have a variety of functions. Eosinophil as a separate cellular element was first described by Paul Ehrlich in 1879. Their number usually ranges from 1–4% of the total number of circulating leukocytes. The presence of large specific (secondary) granules is a characteristic feature that distinguishes eosinophils from other granulocytes. Primary granules, lipid bodies are also determined in the cell. Charcot — Leiden crystals are registered in the cytoplasm and granules. Eosinophils are the effector cells of natural immunity. Eosinophils have an ability to rapidly release a vast number of tissue mediators such as granule proteins, cytokines, neuromediators, enzymes and others. It should be noted that some of them are determined only in these cells. The concentrations of many mediators in eosinophils is much higher than in neutrophils. The development of eosinophils is determined by the interaction of a whole complex of transcription factors and cytokines. It is shown that new transcription factors and other molecules involved in the differentiation of these cells to be determined in the future. A more detailed characterization of eosinophil mediators will also be carried out.

**Keywords:** eosinophil, structure, granules, mediators, development, cytokines, interleukines, neuromediators, enzymes, transcription factors.

**For citation:** Prilutskij AS, Sorokina OV, Prilutskaia OA, Baranova OV. Eosinophils in normal and pathological conditions. Structure, mediators, development. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2023; 1: 5–15. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-1-5-15>

## ВВЕДЕНИЕ

Эозинофилы являются важнейшим типом клеток, участвующих в различных реакциях человека [1, 2]. Их эффекторные функции объясняются способностью данных клеток высвобождать большие количества катионных белков и других медиаторов, хранящихся в их цитоплазматических гранулах, путем дегрануляции и др. Показано, что эозинофилы выполняют разнообразные функции в различных тканях организма.

Изучение патогенетической роли эозинофилов, являющихся клетками естественного иммунитета, связано с необходимостью подбора терапевтических средств, воздействующих на кооперацию их, синтез и выделение эозинофилоассоциированных факторов при различных заболеваниях, в том числе и детского возраста [3–5]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время имеются данные о существенном влиянии эозинофилов при развитии кожных, респираторных, кишечных аллергических заболеваний различного генеза [5–7].

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен системный поиск в электронных базах данных PubMed, Scopus, Кокрановской

библиотеке, eLIBRARY с использованием заранее определенных поисковых терминов, чтобы выявить соответствующие исследования по эозинофилам, их строению, медиаторам и развитию. Отобранные исследования были проанализированы и наиболее значимые из них использованы в статье и приведенном в ней пристатейном списке литературы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Строение эозинофила.** Эозинофил как отдельный клеточный элемент впервые описал Пауль Эрлих в 1879 году. Данное открытие произошло в результате выявления характерного розово-красного окрашивания в этих клетках вторичных, специфических гранул [8]. В связи с этим и было дано название данным клеткам. Эозинофилы представляют собой гранулоциты. Это, как правило, круглые клетки диаметром от 10 до 20 мкм. Количество их обычно колеблется в пределах 1–4 % от общего числа циркулирующих лейкоцитов. Они обладают (рис. 1) сегментированными ядрами (обычно двудольчатыми). Соотношение ядро : цитоплазма составляет примерно до 30 % [8].

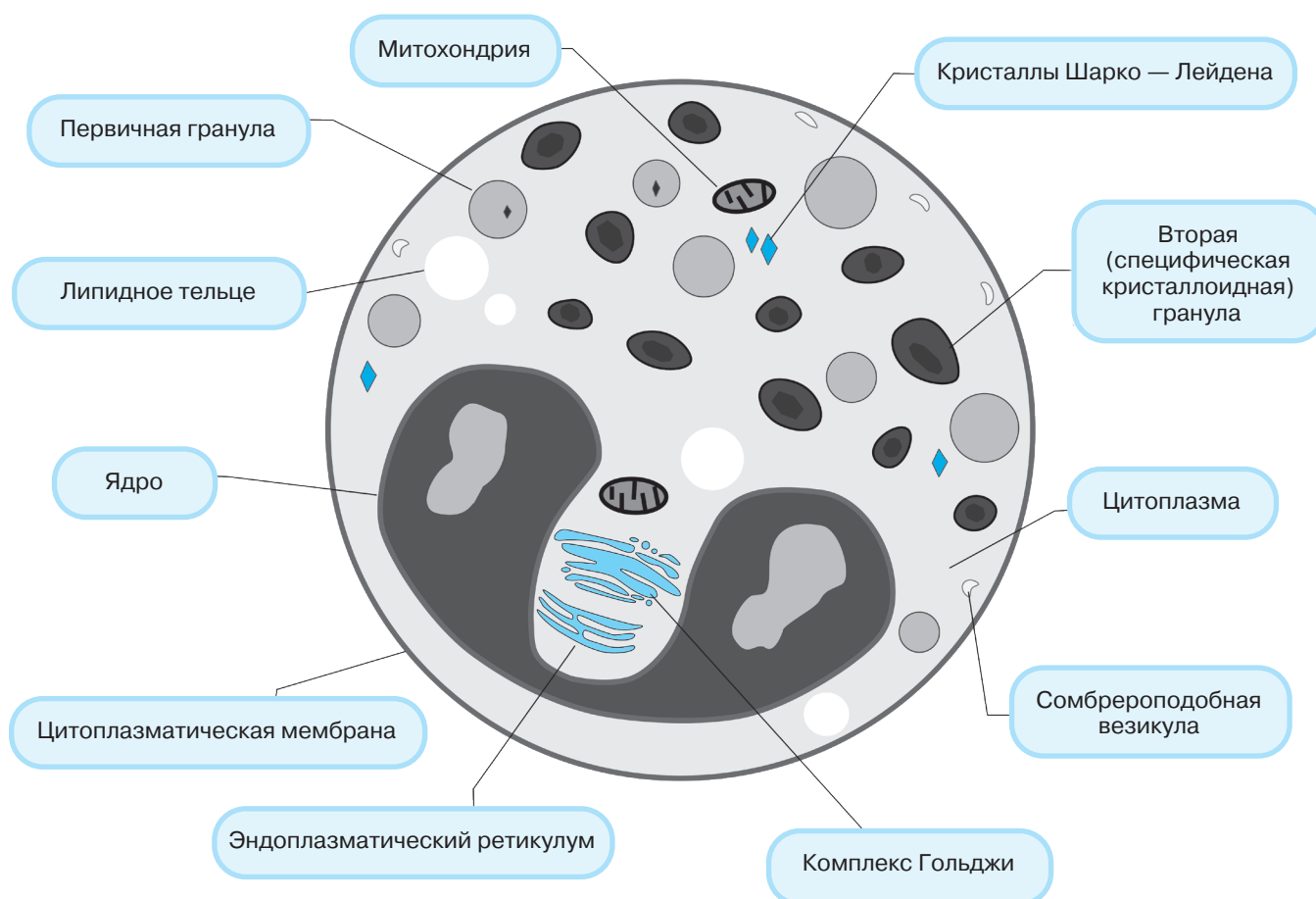


Рис. 1. Схематическое изображение эозинофила  
Fig. 1. Schematic representation of an eosinophil

Наличие крупных специфических, обычно эллипсоидной формы гранул (до 200 в клетке), диаметром от 0,9 до 1,3 мкм, также известных как кристаллоидные, вторичные гранулы, является характерным признаком, отличающим эозинофилы от других гранулоцитов (нейтрофилов и базофилов). Специфические гранулы состоят из плотного кристаллического ядра и матрицы, окруженной мембраной. В гранулах эозинофилов pH поддерживается с помощью АТФ-азы на уровне 5,1.

Важно отметить, что в специфических гранулах эозинофилов содержатся: основной катионный белок (МВР), пероксидаза эозинофилов (ЕРО), катионный белок эозинофилов (ЕСР) и нейротоксин эозинофильного происхождения (EDN) [9]. Кристаллическое ядро специфических гранул состоит из МВР. МВР составляет более 50 % белковой массы гранул эозинофилов [8]. МВР экспрессируется в виде двух разных гомологов (МВР-1 и МВР-2), кодирующихся двумя отдельными генами [10]. МВР-2 экспрессируется исключительно эозинофилами и может быть даже

более специфическим маркером повышения числа эозинофилов у пациентов с эозинофилией, чем МВР-1 [10].

Эозинофильная пероксидаза (ЕРХ или ранее ЕРО) представляет собой основной белок эозинофилов, который использует  $H_2O_2$  для создания сильнодействующих окисляющих соединений, включая гипогалоидные кислоты [11]. Она является белком, присутствующим в матриксе вторичных гранул эозинофилов в наибольшей концентрации.

Образование  $O_2^-$  осуществляется мембрано-связанной НАДФН-оксидазой эозинофилов. При физиологическом pH  $O_2^-$  дисмутирует в пероксид водорода ( $H_2O_2$ ). Данное соединение и  $O_2$  имеют среднюю окислительную активность. Основная функция пероксидазы эозинофилов состоит в образовании ионов галогенидов, имеющих очень высокие окислительные свойства. При этом в качестве субстратов эозинофильная пероксидаза может использовать хлорид, бромид и йодид, а также псевдогалогенид-тиоцианат (SCN). Следует

отметить, что вышеуказанный фермент в реакции предпочитает бромид хлориду, йодид бромиду и тиоцианат йодиду. При сравнении использования йодида вместо хлорида скорость катализа возрастает на пять порядков. Гипогалогеновые кислоты, образованные из галогенидов или псевдогалогенидов, являются сильными окислителями. Окисление пероксидазой ионов тиоцианата ( $\text{SCN}^-$ ) приводит к образованию  $\text{HOSCN}$ , что индуцирует провоспалительные, протромботические изменения реактивности.

Член РНК суперфамилии рибонуклеаз нейротоксин, полученный из эозинофилов (EDN) кодируется геном *RNASE2* и высвобождается из вторичных гранул эозинофилов цитокинами и другими провоспалительными медиаторами [12]. Данный нейротоксин является одним из самых экспрессирующихся из 7086 протеинов, идентифицированных в протеоме эозинофилов периферической крови. В 1 млн эозинофилов содержится примерно 3,3 мкг EDN.

Эозинофильный катионный протеин (ECP) — это небольшой основной белок, обладающий цитотоксической (в том числе направленной и против гельминтов) и рибонуклеазной активностью [10]. В 1 млн эозинофилов содержится примерно 5,3 мкг ECP. Следует отметить, что ECP, также как и EDN, принадлежит к суперсемейству РНКаз А и известен как РНКаз-3. В сравнении с EDN ( $\text{pI}$ –8,9), ECP значительно более катионный ( $\text{pI}$ –10,8). Его антибактериальная и антипаразитарная активность превышают EDN. Данная токсичность не связана с РНКазной активностью эозинофильного катионного протеина, в то время как активность РНКазы необходима для его противовирусного действия и нейротоксической активности.

Кристаллы Шарко — Лейдена/галектина-10 были впервые описаны в 1853 году, на 26 лет раньше открытия эозинофилов Паулем Эрлихом. Данный белок составляет примерно от 7 до 10% общего количества белка, содержащегося в эозинофилах. Галектин-10 является одним из наиболее распространенных белков среди 7086 идентифицированных белков данных клеток. Галектин-10 — некаатионный, гидрофобный, аутокристаллизующийся белок, проявляющий лизофосфолипазную активность. Он практически нерастворим при нейтральных значениях pH, стабилен по отношению к различным ферментам, имея склонность к образованию нековалентных агрегатов.

Основным местонахождением галектина-10, как в эозинофилах крови, так и эозинофилах тканей, являются периферические участки (накапливается в основном в области около плазматической мембраны шириной ~250 нм) цитоплазмы [13, 14]. Также этот белок находится в первичных гранулах, несколько более мелких, чем специфические вторичные. Вообще галектин-10 ранее связывали именно с первичными гранулами эозинофилов. Однако в свете полученных в последние годы данных этот вопрос пересмотрен. При этом установлено, что кристаллизация галектина-10 связана с цитолизом эозинофилов и формированием внеклеточных ловушек [15]. При этом экскреция белка Шарко — Лейдена/галектина-10 не с помощью классических механизмов дегрануляции (частичная дегрануляция и сложный экзоцитоз) подвергается сомнению [14]. Вместе с тем имеются данные о взаимодействии белка Шарко — Лейдена/галектина-10 с различными ферментами и структурами эозинофилов, участия данного белка в различных процессах (экстраклеточных ловушках, частичной дегрануляции, лизисе клетки и др.). Так при активации эозинофилов интерфероном- $\gamma$  белок Шарко — Лейдена быстро связывается с CD63-позитивными вторичными гранулами и EDN. Эти данные указывают на роль галектина-10 в везикулярном транспорте катионных РНКаз. Также следует отметить полученные данные о взаимодействии белка Шарко — Лейдена с гликозилированными катионными РНКазами эозинофильных гранул человека (EDN и ECP). При этом показано, что галектин-10, связываясь с ними, не ингибирует функцию их. Кроме того установлено, что белок Шарко — Лейдена необходим для дифференцировки эозинофилов и образования гранул в данных клетках.

Первичные гранулы не имеют кристаллического ядра и обладают сферической формой. Размер их 0,5-1 мкм. Имеется интересная гипотеза, авторы которой в результате собственных наблюдений предполагают, что они являются незрелыми формами вторичных гранул. Следует отметить, что в первичных гранулах эозинофилов локализована пероксидаза эозинофилов. Вообще эозинофилы являются клетками, содержащими высокие количества основных белков, которые в 10–100 раз превышают соответствующие показатели в других клетках крови, в том числе и иммунокомпетентных. При этом пероксидаза эозинофилов и МВР-2 белок обнаружены только в данных клетках [16].

Таблица 1. Медиаторы эозинофилов  
Table 1. Eosinophil mediators

Группы медиаторов		Медиаторы
Семейства цитокинов	Ростовые факторы	APRIL, EGF, GM-CSF, NGF, SCF, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PDGF, VEGF и др.
	Хемокины	CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL24, CXCL1, CXCL10, CXCL12 и др.
	Интерлейкины	IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ и др.
Белки гранул	Основные белки	MBP, EPX, ECP, EDN
	БШЛ	Белок Шарко — Лейдена (CLC protein) *
Нейротрофические факторы	Нейротрофины	Фактор роста нервов (NGF) и др.
	Тахикинины	Субстанция Р
	Гормоны	Вазоактивный интестинальный пептид (VIP)
Липидные медиаторы	Провоспалительные	Тромбоцитаактивирующий фактор, цистениллейкотриены (LTD4-LTE4), лейкотриен B <sub>4</sub> , простагландин D <sub>2</sub> и др.
	Антивоспалительные	Липоксин A <sub>4</sub> , резолвины, протектины, простагландин E <sub>2</sub> , проста-циклин и др.
Энзимы	Оксидоредуктазы	Каталаза, гистаминаза и др.
	Гидролазы	Матриксная металлопротеиназа-9; кислая фосфатаза, коллагеназа, фосфолипаза D <sub>2</sub> , арилсульфатаза и др.
Активные формы кислорода	Супероксидный, гидроксильный радикалы	O <sub>2</sub> <sup>-</sup> , •OH
	Перекись водорода	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	Гипогалогеновые кислоты	Бромноватистая кислота (HOBr), гипотиоциановая кислота (HOSCN), диоксид азота и др.

\* К настоящему времени получены данные, что наибольшие количества белка Шарко — Лейдена (БШЛ) находятся в цитоплазме эозинофилов. Сокращения: APRIL — лиганд, индуцирующий пролиферацию гранул А; CCL — CC-хемокиновый лиганд; CXCL — CXC-хемокиновый лиганд; ECP — катионный белок эозинофилов; EGF — эпителиальный фактор роста; EPO — пероксидаза эозинофилов; GM-CSF — гранулоцито-макрофагальный фактор; IFN — интерферон; IL — интерлейкин; MBP — основной катионный белок; NGF — фактор роста нервов; PDGF — субъединица В тромбоцитарного фактора роста; SCF — фактор стволовых клеток; TGF- $\beta$  — трансформирующий фактор роста  $\beta$ ; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Липидные тельца присутствуют в эозинофилах, как и в других лейкоцитарных клетках. Следует отметить, что эти образования содержат различные (в том числе хемокины, ростовые факторы и др.) цитокины [17]. Установлено, что липидные тельца являются ключевыми органеллами клетки, участвующими в контроле метаболизма липидов, эстерификации арахидоновой кислоты и регуляции синтеза эйкозаноидов из-за высокой концентрации в них соответствующих ферментов, таких как циклооксигеназы, 5-липоксигеназа и лейкотриен-С<sub>4</sub>-синтаза [17, 18]. Имеются данные, что липидные тельца участвуют также в иммунорегуляторных процессах [17].

**Медиаторы.** Следует отметить, что, помимо вышеописанных, в эозинофилах человека опреде-

ляются и другие медиаторы, обеспечивающие их влияние (в том числе и аутокринное) на развитие и функции многих клеток организма. Список медиаторов, которые содержатся в эозинофилах человека, обобщен и приведен в таблице 1.

Необходимо указать обнаружение в эозинофилах большого перечня цитокинов. Они включают различные интерлейкины обладающие воспалительным, противовоспалительным, иммунорегуляторным действием. Следует отметить, что в эозинофилах также выявлено большое количество ростовых, нейротрофических факторов, хемокинов, ферментов и др.

Тельца Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии также присутствуют в эозинофилах и выполняют основные функции по про-



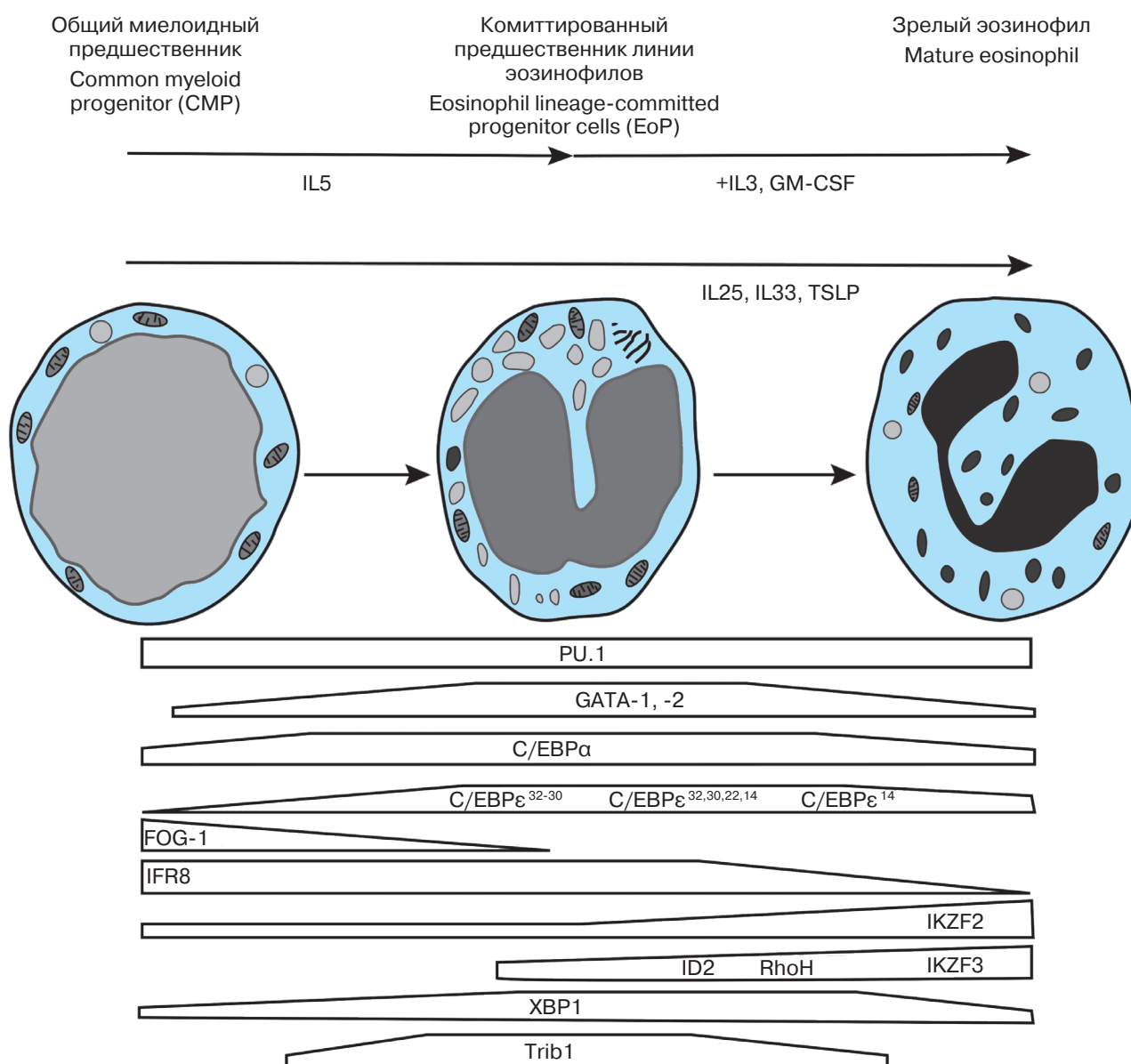


Рис. 2. Стадии развития эозинофилов  
Fig. 2. Developmental stages of eosinophils

Сокращения: C/EBPα — ССАТ-энхансер-связывающий белок α; C/EBPε — ССАТ-энхансер-связывающий белок ε; FOG-1 — помощник GATA транскрипционных факторов; GATA-1, -2 — GATA-связывающие белки 1,2; GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ID2 — ингибитор связывания ДНК; IL — интерлейкин; IKZF2, IKZF3 — транскрипционные факторы семейства Ikaros: IKZF2 (Helios), IKZF3 (Aiolos); IFR8 — интерферон регулирующий фактор 8; PU.1 — транскрипционный фактор, связывающийся с богатой пуринами последовательностью; RhoH — связывающий гуанозинтрифосфат атипичный H белок подсемейства Rho; Trib1 — гомолог 1 псевдокиназы подсемейства триблз; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; XBP1 — X-box связывающий белок 1.

изводству белков и аденозинтрифосфата. Следует отметить, что в зрелых эозинофилах обнаруживается сравнительно небольшое количество митохондрий.

## ПРОИСХОЖДЕНИЕ И РАЗВИТИЕ

Жизненный цикл эозинофила делится на костномозговую, кровеносную и тканевую фазы [8]. Эозинофилы развиваются из рестриктивных предшественников эозинофилов (ЕоР). ЕоР диф-

ференцируются из общих миелоидных предшественников [19]. Важно отметить, что развитие эозинофилов зависит от сложного взаимодействия факторов транскрипции (ФТ) и ряда цитокинов (рис. 2). Комбинаторная активность GATA-1, -2 (эритроидные факторы транскрипции, члены семейства GATA), C/EBPα (ССАТ — энхансер-связывающий белок α) и PU.1, члена семейства ETS (E-26) необходимы для развития эозинофилов [19, 20]. При этом следует отметить, что

из всех проанализированных транскрипционных факторов только у PU.1 наблюдается стабильная активность в течение всего процесса эозинофилопоэза. В регуляции развития эозинофилов необходимо подчеркнуть участие интерферон-регулирующего фактора 8 (IRF8). Показано, что данный фактор транскрипции взаимодействует с факторами C/EBP $\alpha$  и PU.1 [21]. На ранних этапах он тормозит генез нейтрофилов и способствует эозинофилопоэзу. Указывается, что активность GATA-1ФТ является одним из ключевых факторов для развития эозинофилов. Он определяет, будут ли предшественники гранулоцитов-макрофагов дифференцироваться в эозинофилы (требуется GATA-1) или в нейтрофилы (отсутствие GATA-1) [22], и при отсутствии IRF8 в комитированных предшественниках эозинофилов (ЕоР) резко снижается [23]. Кроме того установлено, что гомолог 1 псевдокиназы подсемейства Tribbles (Trib1) также экспрессируется в ЕоР, но не обнаруживается в CMPs и GMPs, с аналогичной динамикой снижения при развитии эозинофилов человека, что указывает на роль Trib1 на ранних стадиях развития эозинофилов [24]. Генерирование эозинофилов требует активации C/EBP $\alpha$  до экспрессии GATA-1, -2. При этом установлено, что для реализации дифференцировки в эозинофилы необходимо снижение такого фактора транскрипции, как FOG-1. FOG-1 экспрессируется мультипотентными предшественниками и противодействует транскрипционной активности GATA-1.

Дальнейшая дифференциация в зрелые эозинофилы требует существенных перестроек. Показано, что данный процесс требует экспрессии большого количества генов (почти 1200). Изменение экспрессии их в течение дифференцирования ЕоР в зрелые клетки превышает количество изменяемых активность генов при формировании рестриктивных предшественников эозинофилов почти в 2,5 раза. Сочетанная экспрессия IRF8, PU.1, C/EBP $\alpha$  и C/EBP $\epsilon$  приводит к комитированию линии эозинофилов с последующей кооперацией C/EBP $\epsilon$ , PU.1, GATA-1 и GATA-2 транскрипционных факторов для обеспечения дифференциации клеток до стадии зрелых эозинофилов. Транскрипционный фактор PU.1 взаимодействует с C/EBP $\alpha$  для открытия хроматина и включения активности дополнительных генов (открытый хроматин позволяет использовать вторичные факторы). PU.1 совместно с другими

транскрипционными факторами также регулирует экспрессию генов белков эозинофильных гранул. Одним факторов транскрипции, действующим сочетанно с PU.1 в регуляции экспрессии генов во время созревания эозинофилов, является C/EBP $\epsilon$ . Следует отметить дифференцированное действие различных изоформ C/EBP $\epsilon$ , участвующих в различных этапах созревания эозинофилов [25–27]. Кроме того, ХВР1 и сбалансированная экспрессия ID1/ID2 обеспечивают синтез белка гранул эозинофилов и выживание данных клеток [28]. Исследования последних лет показывают, что динамические изменения экспрессии генов, связанные с развитием эозинофилов, также включают новые регуляторы транскрипции, такие как Helios (IKZF2) и Aiolos (IKZF3), принадлежащие к семейству Ikaros [29, 30]. Выраженность транскрипции их возрастает в предшественниках и особенно в зрелых эозинофилах.

Необходимо подчеркнуть, что на различных этапах развития эозинофилов в формировании эффекторных функций данных клеток, возникновении эозинофилии участвуют различные цитокины. Следует отметить, что выделяемые клетками (эпителиальные, эндотелиальные и др.) алармины (IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса) действуют на клетки естественного и приобретенного иммунитета, в том числе и на эозинофилы [31]. Необходимо подчеркнуть, что вышеуказанные цитокины — IL-25, IL-33 и стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP) — способствуют эозинофилопоэзу в костном мозге и крови, увеличивая продукцию IL-5 клетками, не только косвенно повышая секрецию IL-5, IL-13 и других интерлейкинов врожденными лимфоцитарными клетками (ILC2), Т-хелперами 2-го типа [32–35]. Так, интерлейкин-33 способен прямо действовать на эозинофилы [34, 36], что подтверждает экспрессия в данных клетках рецепторных молекул к данному цитокину. Также показано, что IL-33 способствует передаче сигналов IL-5 в процессе развития эозинофилов [33, 34]. Установлено, что IL-33 увеличивает количество эозинофилов и ЕоР в костном мозге. IL-33 также активирует зрелые эозинофилы. Показано, что терапия антителами против рецептора IL-33 (*IL1RL1*) снижает уровни эозинофилов в циркулирующей крови, главным образом, за счет влияния на созревание предшественников эозинофилов и зависимую от IL-5 их выживаемость [37]. Установлено, что IL-33 может

вызывать такую же мощную активацию эозинофилов (адгезию, дегрануляцию, увеличение экспрессии различных молекул), как IL-3, IL-5 и эотаксин-1 [36, 38, 39].

Стоит отметить роль стромального лимфопоэтина тимуса [40]. Показано, что TSLP стимулирует формирование экстраклеточных ловушек эозинофилов [41]. Кроме того, стромальный лимфопоэтин тимуса имеет большое значение в мобилизации эозинофилов в ткани и увеличивает сроки их выживания [42, 43].

Эозинофилии также способствуют интерлейкин-3, -5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). При этом эозинофилия может быть результатом как усиленной продукции эозинофилами различных медиаторов и цитокинов, дифференцировки данных клеток, так и (или) снижения их апоптоза. Показано, что комплекс таких цитокинов, как IL-5, ГМ-КСФ и в меньшей степени IL-3, способствует выживанию зрелых эозинофилов, стимулирует созревание коммитированных предшественников эозинофилов [44]. Следует отметить, что IL-5 как индуцирует дифференцировку эозинофилов из предшественников костного мозга, так и является одним из цитокинов обеспечивающим терминальную дифференцировку их.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе систематизированы современные данные об особенностях структуры, наличии медиаторов и развитии эозинофилов. На основании вышеуказанных данных можно сделать вывод, что эозинофилы обладают характерной морфологией и структурой и являются важными эффекторными и регуляторными клетками. Об этом свидетельствует выявленное в эозинофилах обилие медиаторов (концентрация многих из них в десятки или сотни раз выше, чем в нейтрофилах и других клетках). Следует также отметить определяемое в эозинофилах разнообразие медиаторов, принадлежащих к различным классам и семействам. Часть из них присуща только данным клеткам. Количество этих и других медиаторов (в том числе и в динамике) может служить важным критерием определения участия эозинофилов в различных патологических или физиологических процессах. Необходимо также подчеркнуть, что в одной и той же клетке имеются медиаторы с разнонаправленным действием (как воспалитель-

ным, так и противовоспалительным, иммунорегуляторным и др.). Кроме того, следует указать, что ряд молекул, выделяемых эозинофилами, может обуславливать одновременно несколько различных эффектов (антивирусное, антигельминтное, антибактериальное, воспалительное и др.). Определение количества и активности данных медиаторов, несомненно, имеет важное практическое значение для определения стратегии и тактики выбора индивидуальных схем терапии и профилактики (в том числе использование комплекса конкретных лекарственных средств и методов) заболеваний, вызванных эозинофилами. Конечно же, несмотря на прогресс в изучении молекул, выделяемых эозинофилами, данные вопросы требуют дальнейших исследований. В анализируемых клетках возможно открытие новых соединений. Очень важными будут являться исследования, посвященные комбинированному воздействию медиаторов эозинофилов. Но даже уже имеющиеся сейчас данные позволяют утверждать разнообразие функций данных клеток.

Необходимо также указать, что накопленные к настоящему времени результаты показывают, что катионные белки как первичных, так и вторичных гранул обнаруживаются не только в самих гранулах, но и в цитоплазме эозинофила, внутри тубулярных структур и сомбрероподобных везикул и могут быть связаны с мембранами. Показано, что в большом количестве везикулы обнаруживаются в околосмембранном слое цитоплазмы и возле специфических гранул. Это подчеркивает их роль в транспортировке медиаторов эозинофилов.

Следует указать, что развитие эозинофилов обеспечивает сложный процесс взаимодействия транскрипционных факторов и цитокинов. Конечно же, необходимо подчеркнуть крайнюю недостаточность информации по этим сложным вопросам. Большинство научных работ ограничиваются рассмотрением до 2–4 транскрипционных факторов. В связи с очевидной громадной научной и практической значимостью эти исследования необходимо продолжать. Несомненно, в будущем будут открыты новые факторы обуславливающие созревание эозинофилов, уточнены и охарактеризованы многие аспекты взаимодействия их. Конечно, в дальнейшем мы сможем более комплексно и обоснованно характеризовать процесс развития данных клеток, условия, влияющие на



него, и разрабатывать лекарственные препараты и методы лечения, основанные на этих результатах. Но уже имеющиеся научные данные позволили начать разработку и испытания различных классов биологических препаратов, эффективных при лечении вызванных эозинофилами заболеваний (моноклональные гуманизированные антитела к IL-5, аларминам и др.).

Таким образом, приведенные в работе данные и сформулированные положения следует использовать при планировании и проведении дальнейших научных исследований, посвященных изучению роли эозинофилов в различных

физиологических и патологических процессах, дальнейшей разработке инновационных лечебных и профилактических препаратов. Полученные результаты о выделяемых медиаторах, цитокинах и транскрипционных факторах, обеспечивающих дифференцировку эозинофилов, имеют важнейшее практическое значение как для диагностики, так и обеспечивают патогенетическое обоснование применения новых классов (в том числе биологических), лекарственных препаратов, персонализированного (индивидуального) лечения и профилактики заболеваний, вызванных эозинофилами.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kita H. Eosinophils: Multifaceted biologic properties and roles in health and disease. *J Immunol Rev.* 2011; 242 (1): 161–177. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01026.x>.
2. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17 (12): 746–760. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.95>.
3. Прилуцкий АС, Лыгина ЮА. Аллергия к лимону: обзор литературы. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2019; 4 (59): 4–14. [Prilutskij AS, Lygina YuA. Allergiya k limonu: obzor literatury. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2019; 4 (59): 4–14. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2019-00017>
4. Прилуцкий АС. Использование диет для профилактики и лечения пищевой аллергии. Разрешительно-элиминационная диета. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2020; 24 (4): 469–477. [Prilutskij AS. Ispol'zovanie diet dlya profilaktiki i lecheniya pishhevoj allergii. *Razreshitel'no-ehliminatsionnaya dieta. Vestnik gigieny i ehpidemiologii.* 2020; 24 (4): 469–477. (In Russ.)]
5. Прилуцкий АС. Пищевая аллергия. Возможные пути повышения эффективности профилактики и лечения. *Juvenis Scientia.* 2022; 8 (2): 15–34. [Prilutskij AS. Pishhevaya allergiya. Vozmozhnye puti povysheniya effektivnosti profilaktiki i lecheniya. *Juvenis Scientia.* 2022; 8 (2): 15–34. (In Russ.)]
6. Черняк БА, Воржева ИИ. Эозинофилы и аллергия. *Российский аллергологический журнал.* 2013; 4: 3–12. [Chernyak BA, Vorzheva II. Ehozinofily i allergiya. *Rossiyskij allergologicheskij zhurnal.* 2013; 4: 3–12. (In Russ.)]
7. Смолкин ЮС, Балаболкин ИИ, Горланов ИА, Круглова ЛС, Кудрявцева АВ, Мешкова РЯ, Мигачева НБ, Хакимова РФ, Чебуркин АА, Куропатникова ЕА, Лян НА, Максимова АВ, Масальский СС, Смолкина ОЮ. Согласительный документ АДАИР: атопический дерматит у детей — обновление 2019 (краткая версия), часть 1. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020; 60 (1): 4–25. [Smolkin YuS, Balabolkin II, Gorlanov IA, Kruglova LS, Kudryavtseva AV, Meshkova RYA, Migacheva NB, Khakimova RF, Cheburkin AA, Kuropatnikova EA, Lyan NA, Maksimova AV, Masal'skij SS, Smolkina OYU. Soglasitel'nyj dokument ADAIR: atopicheskij dermatit u detej — obnovlenie 2019 (kratkaya versiya), chast' 1. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii.* 2020; 60 (1): 4–25. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2500-1175-2020-10001>.
8. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125 (2): 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>.
9. Wen T, Rothenberg ME. The Regulatory Function of Eosinophils. *Microbiol Spectr.* 2016; 4 (5). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0020-2015>.
10. Blanchard C, Rothenberg ME. Biology of the Eosinophil. *Adv Immunol.* 2009; 101: 81–121. [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)01003-1](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(08)01003-1).
11. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil granule proteins: form and function. *J. Biol Chem.* 2014; 289: 17406–17415. <https://doi.org/10.1074/jbc.r113.546218>
12. Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Synergy of Interleukin (IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019; 47: 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2019.05.003>.
13. Grozdanovic MM, Doyle CB, Liu L et al. Charcot–Leyden crystal protein/galectin-10 interacts with cationic ribonucleases and is required for eosinophil granulogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146: 377–389. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.013>

14. Melo RCN, Wang H, Silva TP et al. Galectin-10, the protein that forms Charcot–Leyden crystals, is not stored in granules but resides in the peripheral cytoplasm of human eosinophils. *J Leukoc. Biol.* 2020; 108: 139–149. <https://doi.org/10.1002/jlb.3ab0220-311r>
15. Ueki S, Tokunaga T, Melo RCN et al. Charcot–Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood.* 2018; 132 (20): 2183–2187. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-842260>
16. Acharya KR, Ackerman SJ. Eosinophil Granule Proteins: Form and Function. *J Biol Chem.* 2014; 289: 17406–17415. <https://doi.org/10.1074/jbc.r113.546218>
17. Bandeira-Melo C, Bozza P, Weller PF. The cellular biology of eosinophil eicosanoid formation and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 393–400.
18. McBrien CN, Menzies-Gow A. Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 93. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00093>
19. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: Revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *The Journal of Experimental Medicine.* 2009; 206 (1): 183–193. <https://doi.org/10.1084/jem.20081756>
20. Hirasawa R, Shimizu R, Takahashi S et al. Essential and instructive roles of GATA factors in eosinophil development. *J Exp Med.* 2002; 195 (11): 1379–1386.
21. Tamura T, Kurotaki D, Koizumi S. Regulation of myelopoiesis by the transcription factor IRF8. *Int J Hematol.* 2015; 101 (4): 342–351. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1761-9>
22. Ackerman SJ, Bochner B.S. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2007; 27 (3): 357–375. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2007.07.004>
23. Milanovic M, Terszowski G, Struck D et al. IFN consensus sequence binding protein (Icsbp) is critical for eosinophil development. *J Immunol.* 2008; 181 (7): 5045–5053. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-139741>
24. Mack AE, Stein SJ, Rome KS et al. Trib1 regulates eosinophil lineage commitment and identity by restraining the neutrophil program. *Blood.* 2019; 133 (22): 2413–2426. <https://doi.org/10.1182/blood.2018872218>
25. Lekstrom-Himes JA. The role of C/EBP (epsilon) in the terminal stages of granulocyte differentiation. *Stem Cells.* 2001; 19 (2): 125–133.
26. Gombart AF, Kwok SH, Anderson KL et al. Regulation of neutrophil and eosinophil secondary granule gene expression by transcription factors C/EBP epsilon and PU.1. *Blood.* 2003; 101 (8): 3265–3273.
27. Bedi R, Du J, Sharma AK et al. Human C/EBP epsilon activator and repressor isoforms differentially reprogram myeloid lineage commitment and differentiation. *Blood.* 2009; 113 (2): 317–327.
28. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Eosinophil Development, Disease Involvement, and Therapeutic Suppression. *Adv Immunol.* 2018; 138: 1–34. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2018.03.001>
29. Bouffi C, Kartashov AV, Schollaert KL et al. Transcription Factor Repertoire of Homeostatic Eosinophilopoiesis. *J Immunol.* 2015; 195 (6): 2683–2695. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500510>
30. Felton MJ, Bouffi C, Schwartz JT. Aiolos regulates eosinophil migration into tissues. *Mucosal Immunol.* 2021; 14 (6): 1271–1281. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00416-4>
31. Sy CB, Siracusa MC. The Therapeutic Potential of Targeting Cytokine Alarmins to Treat Allergic Airway Inflammation. *Front Physiol.* 2016; 7: 214. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00214>
32. Paul WE, Zhu J. How are TH2-type immune responses initiated and amplified? *Nat Rev Immunol.* 2010; 10: 225–235. doi:10.1038/nri2735.
33. Anderson EL, Kobayashi T, Iijima K. IL-33 mediates reactive eosinophilopoiesis in response to airborne allergen exposure. *Allergy.* 2016; 71: 977–988. doi:10.1111/all.12861.
34. Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *J Immunol.* 2016; 197: 3445–3453. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600611>
35. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest.* 2017; 151: 1338–1344. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.042>
36. Salvo MD, Pastorelli L, Petersen CP et al. Interleukin 33 Triggers Early Eosinophil-Dependent Events Leading to Metaplasia in a Chronic Model of Gastritis-Prone. *Gastroenterology.* 2021; 160 (1): 302–316. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.040>
37. Gadkar K, Feigelman J, Sukumaran S et al. Integrated systems modeling of severe asthma: Exploration of IL-33/ST2 antagonism CPT Pharmacometrics. *Syst Pharmacol.* 2022. <https://doi.org/10.1002/psp4.12842>

38. Angulo EL, McKernan EM, Fichtinger PS et al. Comparison of IL-33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils. PLoS One. 2019; 14 (9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217807>.
39. Chan BCL, Lam CWK, Lai-Shan Tam et al. IL33: Roles in Allergic Inflammation and Therapeutic Perspectives. Front Immunol. 2019; 4 (10): 364. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00364>.
40. Heffler E, Allegra A, Pioggia G et al. MicroRNA profiling in asthma: Potential biomarkers and therapeutic targets. Am J Respir Cell Mol Biol. 2017; 57: 642–650. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0231tr>
41. Morshed M, Yousefi S, Stöckle C et al. Thymic stromal lymphopoietin stimulates the formation of eosinophil extracellular traps. Allergy. 2012; 67: 1127–1137. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02868.x>.
42. Wong CK, Hu S, Cheung PF et al. Thymic Stromal Lymphopoietin Induces Chemotactic and Prosurvival Effects in Eosinophils: Implications in Allergic Inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010; 43 (3): 305–315. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0168OC>.
43. Hui CC, Yu A, Heroux D et al. Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Secretion From Human Nasal Epithelium is a Function of TSLP Genotype. Mucosal Immunol. 2015; 8 (5): 993–999. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.126>.
44. Iwasaki H, Mizuno S, Mayfield R et al. Identification of eosinophil lineage-committed progenitors in the murine bonemarrow. J Exp Med. 2005; 201: 1891–1897. <https://doi.org/10.1084/jem.20050548>.

## ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

**Прилуцкий А. С.** — разработка концепции исследования, сбор материала, анализ полученных данных, написание и коррекция статьи.

**Сорокина О. В.** — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

**Прилуцкая О. А.** — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

**Баранова О. В.** — сбор материала, анализ полученных данных.