

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1363>

Взаимодействие тучных клеток и эозинофилов в аллергическом ответе

И.С. Гушин

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

РЕЗЮМЕ. Тучные клетки (ТчК) и эозинофилы (ЭО) появились сотни миллионов лет тому назад в ходе эволюционного процесса и сохранились у всех видов позвоночных. Нет убедительных свидетельств отсутствия этих клеток у позвоночных в естественных условиях. Эти клетки участвуют в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета, в контроле тканевого роста и ремоделирования тканей, активации жировой ткани, влияют на репродуктивные функции и обладают широким спектром посредников, участвующих в гомеостазе. Известно, что взаимодействие этих клеток участвует в инициации и поддержании аллергического воспаления. Fc ϵ RI-опосредованная активация ТчК приводит к секреции медиаторов, среди которых есть много хемотаксических агентов для ЭО. Хемотактанты привлекают в зону аллергического воспаления ЭО, вступающие в физический контакт с ТчК, сопровождающийся активацией ЭО. В результате действия высвобождаемых из ТчК и ЭО посредников усиливается и поддерживается активное состояние клеток, и соответственно удлиняется процесс воспаления с соответствующими последствиями в виде запуска ремоделирования ткани. Высвобождаемые в ходе реакции активные соединения эозинофильного происхождения, имеющие по крайней мере антимедиаторные свойства, способствуют подавлению и завершению процесса аллергического воспаления. Такой взгляд на характер взаимодействия ЭО и ТчК обосновывает одновременное определение кинетики высвобождения из тех и других клеток проаллергических медиаторов и образования эозинофилами соединений, имеющих противоаллергическую активность. Следует ожидать, что такие исследования будут проведены в ближайшем будущем.

Ключевые слова: аллергия, тучные клетки, эозинофилы, хемокины, цитокины, катионные белки, ферменты эозинофилов, Fc ϵ RI-опосредованная активация, воспаление, гомеостаз

Для цитирования: И.С. Гушин. Взаимодействие тучных клеток и эозинофилов в аллергическом ответе. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(2):5-17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1363>

Interactions of mast cells and eosinophils in allergic response

I.S. Gushchin

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT. Mast cells (MCs) and eosinophils (EOs) appeared hundreds of millions of years ago during the evolutionary process and continue to be retained by all vertebrate species. There is no convincing evidence of the absence of these cells in vertebrates under normal conditions. These cells are involved in the reactions of innate and adaptive immunity, in the control of tissue growth and tissue remodeling, activation of adipose tissue, affect reproductive functions and have a wide range of mediators involved in homeostasis. It is known that the interaction of these cells is involved in the initiation and maintenance of allergic inflammation. Fc ϵ RI-mediated MC activation leads to mediators secretion, among which there are many chemotactic agents for EOs. These agents attract the EOs to the site of allergic inflammation. The EOs come into physical contact with the MCs, accompanied by the EO activation. As a result of the action of mediators released from MCs and EO, the active state of the cells is enhanced and maintained, and, accordingly, the process of inflammation is prolonged with the corresponding consequences in the form of triggering tissue remodeling. Eosinophil-derived active substances released during the reaction, having at least anti-mediator properties, contribute to the suppression and resolution of allergic inflammation. Such a look at the nature of the interactions between EOs and MCs justifies the comparative determination of the kinetics of the release of pro-allergic mediators from those cells and the formation of EO-derived compounds with antiallergic activity. It is expected that such studies will be carried out in the nearest future.

Keywords: allergy, mast cells, eosinophils, chemokines, cytokines, cationic proteins, eosinophil enzymes, Fc ϵ RI-mediated activation, inflammation, homeostasis

For citation: I.S. Gushchin. Interactions of mast cells and eosinophils in allergic response. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2): 5-17. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1363> (in Russian)

Для корреспонденции

Гушин Игорь Сергеевич, заведующий отделом, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва.
E-mail: igushchin@yandex.ru
ORSID ID: 0000-0002-4465-6509

For correspondence

Gushchin Igor S. MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academe of Sciences, head of the Department of Clinical Immunology and Allergology NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.
E-mail: igushchin@yandex.ru
ORSID ID: 0000-0002-4465-6509

Статья поступила 24.04.2020 г.

Принята к печати 02.06.2020 г.

Рекомендована к публикации О.М. Курбачёвой

Тучные клетки (ТчК) и эозинофилы (ЭО) хорошо известны как клетки иммунной системы, выполняющие определяющую роль в аллергическом ответе и в таких его клинических проявлениях, как атопический дерматит, бронхиальная астма, ринит и конъюнктивит, пищевая аллергия. Системная и/или местная тканевая эозинофилия является частым проявлением атопических заболеваний, а также паразитарных инфекций и хронических воспалительных заболеваний [1]. Удовлетворительного объяснения совместного участия ТчК и ЭО в отдельных звеньях развития аллергического ответа и его завершения пока что не получено, в связи с чем в последнее время появились специальные работы, посвященные обсуждению этой проблемы [2–6].

Принято считать, что ТчК и ЭО впервые описаны Эрлихом в 1878 и 1879 г. Используя появившиеся в ту пору новые красители, он обнаружил в соединительной ткани клетки, плотно упакованные кислыми гранулами, и предложил их называть «mast cell» (от немецкого «masten», означающего «откормленный», «толстый»). Что касается ЭО, то сведения о таких клетках были получены в более ранних работах, подвергнутых недавно анализу в историческом исследовании, выполненном Кау [7, 8]. В частности, еще до получения эозина Wharton в 1846 г. обнаружил «гранулярные клетки крови» («крупнозернистые клетки»), напоминающие позднее описанные ЭО, у разных видов животных, включая миног, лягушек, птиц, лошадей, а также и у человека. Он применил тот же термин «гранулярные клетки», который ранее использовал Vogel, обнаруживший такие клетки в воспалительных экссудатах.

Образование эозинофилов и тучных клеток

Известно подробное морфологическое описание ЭО у рептилий [9]. Филогенез ЭО описан в специальной работе с указанием на то, что ЭО обнаруживаются в крови и тканях различных рыб, включая низших позвоночных (у акулы-няньки) [10]. ТчК также имеют длительную историю филогенеза (считают, порядка 500 млн лет) и обнаруживаются уже у асцидий (класс личиночнохордовых), о чем имеются сведения в специальных обобщающих работах [11].

ТчК и ЭО образуются из CD34⁺ гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге. Как известно, гемопоэтические стволовые клетки могут быть представлены долгоживущими самообновляющимися клетками или мультипотентными предшественниками, дифференцирующимися в разные типы клеток. Классическая (общеизвестная) модель гемопоэза предусматривает, что предшественники всех клеток (форменных элементов крови) могут дифференцироваться двумя путями: в предшественники клеток миелоидного ряда или в предшественники лимфоидных клеток. У человека ветвь эозинофильного коммитированного предшественника

происходит из гемопоэтической стволовой клетки и общего миелоидного предшественника, но не из гранулоцитарно/макрофагального предшественника или мегакариоцитарно/эритроцитарного предшественника [12]. Происхождение человеческого коммитированного предшественника ТчК остается неопределенным. Исследования на мышах позволяют предположить, что они образуются из гранулоцитарно/макрофагального предшественника, ответвляющегося от линии общего миелоидного предшественника [13]. Процесс осложняется еще и последующими влияниями, включающими воздействия со стороны микроокружения, формирующие фенотип ТчК (содержащие триптазу ТчК – «МС_t» или содержащие и триптазу, и химазу – «МС_{tc}») [14].

Дифференцировка предшественников до образования конечных форм ТчК и ЭО представляет собою сложный процесс, который регулируется транскрипционными факторами и внешними сигналами, осуществляемыми цитокинами. Описание этого процесса дано в обобщающей работе [2], в которой наиболее вероятными транскрипционными факторами, необходимыми для дифференцировки ЭО, считают GATA-1 и C/EBP α на том основании, что их повышенная экспрессия на человеческих миелоидных предшественниках приводит к образованию ЭО, а также факторы PU.1 и FOG-1, опосредованно участвующие в образовании ЭО.

Данные, полученные на мышах, свидетельствуют о том, что существуют и другие дополнительные факторы транскрипции, участвующие в дифференцировке ЭО. Это Helios и Aiolos, регулирующие экспрессию генов в ходе образования ЭО [15], и X-box binding protein 1 (XBP 1), необходимый для дифференцировки ЭО и образования гранул [16], а также белок семейства ингибиторов цистатиновой протеазы (цистатин F) [17].

Недавно выполненное определение профиля транскрипционных факторов ТчК [18] позволило прийти к заключению о гетерогенности этих клеток, зависящей от ткани, в которой они располагаются, и об особой программе экспрессии генов. Помимо этого следует обратить внимание на то, что ТчК (выделенные из соединительной ткани) имеют свой транскрипционный профиль, отличный от базофилов (выделенных из селезенки и крови) [18], выполняющих ту же функцию в аллергическом ответе, что и ТчК.

В специальной работе были идентифицированы отдельные миелоидные дифференцировочные пути: *Gata 1*-экспрессирующий путь, который генерирует ТчК, и *Gata 1*-негативный путь, который генерирует моноциты, нейтрофилы и лимфоциты. Эти данные проиллюстрировали раннюю бифуркацию гемопоэтической линии дифференцировки, ответвляющую миелоидные линии от других потенциальных путей дифференцировки [19].

Зрелые ЭО и предшественники ТчК поступают из костного мозга в общую циркуляцию. Завершение созревания ТчК осуществляется в разных тканях (в коже, бронхах, небных миндалинах, слизистой носа и желудочно-кишечного тракта, в конъюнктиве, лимфатических узлах, паренхиме легких) [20]. Основным фактором дифференцировки, созревания, выживания, примирования и хемотаксиса для человеческих ТчК считают фактор стволовых клеток (stem cell factor – SCF), который осуществляет свое действие связыванием рецепторной тирозинкиназы (Kit, или CD117).

CD34⁺ IL-5Rα⁺ коммитированные эозинофильные предшественники превращаются в зрелые ЭО в костном мозге, как было упомянуто выше, под контролем Gata 1, C/EBPα [21]. Созревание ЭО в костном мозге происходит под действием IL-5, IL-3 и гранулоцитарно/макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), рецептор которого имеет общую β субъединицу с рецепторными комплексами для IL-5 и IL-3. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что действие IL-33 опережает действие IL-5 в регуляции эозинофильного коммитирования и оказывается необходимым для гомеостаза ЭО [22]. Под влиянием хемотаксических факторов (вместе с IL-5) ЭО мигрируют в желудочно-кишечный тракт, вторичные лимфоидные органы, жировую ткань, тимус, грудные железы, матку, где находятся в гомеостатических условиях [23–25]. В ответ на стимулы, поступающие из очагов воспаления (например, эотаксин, или CCL11), ЭО мигрируют из периферической крови в зону воспаления, где срок их жизни удлиняется [26]. Следует добавить, что ЭО, полученные из разных источников и имеющие разное микроокружение, различаются по экспрессии поверхностных рецепторов и образуемым ими цитокинов [27], чем обосновывается классификация субпопуляций этих клеток [28].

Привлечение эозинофилов в зону аллергической реакции

Хорошо известно, что количество ТчК, присутствующих практически во всех тканях, возрастает при аллергических реакциях, аутоиммунных поражениях, вокруг некоторых солидных и гематологических опухолей [6]. При ряде аллергических состояний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит/конъюнктивит, хроническая крапивница, эозинофильные эзофагиты, продемонстрировано, что ТчК и ЭО могут находиться близко друг от друга, что дало основание называть эти образования «аллергической эффекторной единицей» [6, 29]. В условиях *in vitro* показано, что физический контакт ТчК и ЭО приводит к активации клеток и секреции из них медиаторов [29–31]. Все эти данные обосновали заключение о том, что ТчК и ЭО способны взаимно изменять функции друг друга [6].

Понятно, что важным условием, позволяющим осуществить взаимодействие ТчК и ЭО, является привлечение последних в зону аллергической реакции. Это достигается многими продуктами, обладающими хемотаксическим действием по отношению к ЭО и продуцируемыми разными типами клеток, в том числе и ТчК, которые способны образовывать и высвобождать разнообразные вещества, вовлекающие ЭО в аллергический процесс. Давно установлено, что гистамин, важнейший медиатор IgE-опосредованной аллергии, вызывает хемотаксис ЭО. В последующем были приведены веские доказательства того, что вызванный гистамином хемотаксис ЭО осуществляется посредством стимуляции H₄-рецепторов, представленных на ЭО [32, 33]. В пределах концентраций 0,01–10 мкМ гистамин вызывал хемотаксис ЭО человека с 50% эффективной концентрацией (EC₅₀) порядка 83 нМ. Это действие гистамина блокировалось антагонистами H₄-рецепторов, но не антагонистами H₁-, H₂-, H₃-рецепторов. Гистамин также вызывал изменение формы ЭО и повышал экспрессию молекул адгезии на ЭО, что тоже опосредовалось H₄-рецепторами [32]. Попутно можно заметить, что и хемотаксис ТчК, вызванный гистамином, опосредуется H₄-рецепторами, так как направленное движение клеток к гистамину отсутствует у ТчК мышей, дефицитных по H₄-рецепторам, но не по H₃-рецепторам на ТчК [34].

Хемотаксис ЭО в зону аллергической реакции может быть вызван и простагландином D2 (PGD2), который является главным метаболитом циклооксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты в ТчК. PGD2 с высокой аффинностью связывается преимущественно с двумя типами рецепторов – DP (рецептор простаноидов) и CRTH2 (chemoattractant receptor/homologous molecule expressed on Th2-cells), которые выявляются на ЭО, выделенных из периферической крови человека [35]. PGD2 (1–10 нМ) вызывал быстро наступающие морфологические изменения ЭО, усиливал их хемотаксис и способствовал дегрануляции. Эти эффекты могли быть вызваны и избирательным агонистом CRTH2 (соединением DK-PGD2), но не избирательным агонистом DP рецепторов (соединением BW245C). Полученные данные свидетельствовали о роли CRTH2 в модуляции подвижности ЭО и в запуске дегрануляции, а следовательно, в высвобождении содержащихся в гранулах цитотоксических белков. Через DP рецепторы, по мнению авторов, осуществляется другое действие – продление выживаемости ЭО, поскольку агонист этих рецепторов (соединение BW245C) задерживал начало апоптоза ЭО.

Несколько позже получены данные о том, что помимо CRTH2 и рецепторы DP все же задействованы в хемотаксис ЭО [36]. Во-первых, PGD2 вызывал быстрый выход ЭО из перфузируемого костномозгового препарата задних конечностей морской свинки.

Этот эффект тормозился антагонистами DP рецепторов и рецепторов CRTH2. Во-вторых, в культуральных условиях PGD2 вызывал положительный хемотаксис костномозговых ЭО морской свинки, и этот ответ тормозился в одинаковой степени антагонистами обоих типов рецепторов. Наконец, по данным иммуногистохимического исследования, костномозговые ЭО человека в одинаковой степени экспрессировали оба типа рецепторов PGD2, в то время как ЭО периферической крови человека экспрессировали DP рецепторы в меньшей степени, чем CRTH2. Несмотря на это, антагонисты обоих рецепторов угнетали хемотаксис ЭО периферической крови человека. Поэтому вполне вероятно, что в хемотаксис ЭО периферической крови человека, вызванный PGD2, вовлекаются рецепторы обоих типов, хотя и в неодинаковой степени.

Остеопонтин (OPN), изначально открытый как белок внеклеточного матрикса в костномозговой ткани, позже найден во многих типах клеток иммунной системы, включая ТчК [37], что иллюстрировано на примере культивируемых фетальных ТчК кожного происхождения и костномозговых ТчК мышей. Помимо того что OPN как медиатор ТчК усиливал их IgE-зависимую дегрануляцию, он вызывал хемотаксис ТчК (аутокринно). Оба эффекта были опосредованы рецепторами OPN [CD44 и интегрином альфа-V(CD51)]. В другой работе показано, что OPN вызывает миграцию ЭО в воздухоносные пути человека и тем самым может вовлекаться в патогенез аллергической бронхиальной астмы [38]. Рекombинантный OPN способствует хемотаксису ЭО человека *in vitro*, и этот эффект опосредуется связыванием интегрин альфа4 бета1, или VLA-4 (very late antigen-4) [39].

Некоторые цитокины (TNF- α , IL-1 β) поддерживают хемотаксис ЭО, а SCF способствует адгезии ЭО [40].

Во многих работах было установлено, что способность активированных ТчК привлекать ЭО может быть обусловлена действием нескольких хемокинов, секретируемых ТчК и являющихся лигандами соответствующих рецепторов, представленных на ЭО [41–43]. Хемокины, обладающие таким свойством, и их эозинофильные рецепторы приведены в таблице.

В действительности разнообразие хемокинов, высвобождаемых из ТчК вследствие их активации, значительно больше, чем представлено в таблице. Насчитывается не менее 12 хемокинов типа CCL и не менее 3 хемокинов типа CXCL [42]. В таблице же приведены только те хемокины, к которым обнаружены способные связываться с ними рецепторы, экспрессируемые на ЭО.

Вступление эозинофилов в физический контакт с тучными клетками и удлинение выживаемости клеток

Данными микроскопии, в том числе прижизненной, показано, что ТчК и ЭО образуют физические контакты друг с другом, и подобного рода парные образования удавалось наблюдать в ткани полипов носа человека и *in vitro* в совместной культуре этих клеток. В условиях *in vitro* эти контакты формировались в течение 1–5 мин, и образовавшиеся клеточные пары сохранялись стабильными приблизительно в течение такого же времени. Было показано, что наступившее взаимодействие оказывает влияние на функцию клеток. При соотношении ЭО и ТчК 1:2 происходило усиление исходной и IgE-опосредованной активации клеток на 10 и 20% соответственно. ЭО существенно повышали жизнеспособность ТчК и наоборот. Сделано заключение о том, что за счет такого взаимодействия ТчК и ЭО, приводящего к активации функции ТчК и повышению выживаемости обоих типов клеток, может происходить

Таблица. Хемокины, высвобождаемые тучными клетками и действующие на эозинофилы

R на ЭО, чувствительные к лигандам (по материалам [41, 43])	Лиганды, высвобождающиеся из ТчК и действующие на ЭО							
	СС-хемокины (по материалам [41–43])							СХС-хемокины (по материалам [42])
	CCL3 (MIP-1 α)	CCL5 (Rantes)	CCL7 (MCP-3)	CCL11 (Eotaxin)	CCL20 (MIP-3 α)	CCL17 (TARC)	CXCL10 (IP-10)	
CCR1	+	+	+	–	–	–	–	
CCR2	–	–	+	–	–	–	–	
CCR3	+	+	+	+	–	–	–	
CCR5	+	+	–	–	–	–	–	
CCR6	–	–	–	–	+	–	–	
CCR8	–	–	–	–	–	+	–	
CXCR3	–	–	–	–	–	–	+	

Примечание. R – рецепторы; ЭО – эозинофилы; ТчК – тучные клетки; + – связываются; «–» – не связываются.

усиление поздней (отсроченной) и хронической фаз аллергической реакции [44].

В более подробном исследовании, выполненном с использованием электронной микроскопии, показано образование *in vitro* кратковременных (приблизительно на 60 мин) контактов/взаимодействий ЭО периферической крови человека с ТчК, выделенными из пуповинной крови [29]. Обнаружено, что при совместном культивировании ТчК и ЭО прилипают друг к другу и происходит изменение содержания внутриклеточных липидных телец (содержат ключевой субстрат и фермент для образования простагландинов и лейкотриенов, а также другие метаболиты арахидоновой кислоты) в ТчК и морфологии гранул в ЭО. Совместное культивирование этих клеток вызывает высвобождение эозинофильной пероксидазы (ЕРО) из ЭО. Наблюдали также перенос ЕРО из ЭО в ТчК, а триптазы – из ТчК в ЭО. Таким образом, эти исследования показали, что при совместном культивировании ТчК и ЭО вступают в физический контакт, и при этом появляются признаки взаимной рецепторной активации клеток. То есть физический межклеточный контакт обладал функциональным свойством.

Как упомянуто выше, межклеточные контакты ЭО с ТчК обнаруживаются не только в условиях *in vitro*, но и *in vivo*, и не только в ткани полипов полости носа, но и в бронхах больных бронхиальной астмой, а также в коже мышей с моделированным atopическим дерматитом [30]. Межклеточные взаимодействия ТчК и ЭО влияют на фенотипы клеток, характерные для ранней и поздней фаз аллергической реакции. ЭО посредством физического контакта увеличивали базальный уровень секреции медиаторов из ТчК и вызванное IgE-опосредованным путем высвобождение из них посредников аллергической реакции. Физический контакт происходил с вовлечением взаимодействий CD48-2B4 (CD48 – мембранный белок, присутствующий на поверхности ряда клеток, в том числе ТчК и ЭО, и служащий лигандом для рецептора 2B4; 2B4 – рецептор, присутствующий на всех NK-клетках, а также на некоторых других клетках). Реципрокным образом покоящиеся и стимулированные IgE-опосредованным способом ТчК приводили к миграции ЭО и их активации паракринным механизмом. При продолжительном сокультивировании наблюдали повышение фосфорилирования сигнальных молекул активации клеток и усиление высвобождения TNF- α . Показано также повышение экспрессии на ЭО молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), что зависело от прямого контакта с ТчК [31].

В сравнительно раннем исследовании получены сведения, позволявшие предположить способ действия ТчК на выживаемость ЭО. Для этого ЭО периферической крови человека инкубировали с разрушенными ультразвуком ТчК (руТчК) крыс.

Через 3 сут число жизнеспособных ЭО в культуральной жидкости составляло 21,3%, в то время как в присутствии руТчК – 44%. Подобно действию руТчК надосадочная жидкость ТчК, активированных веществом 48/80, удлиняла продолжительность выживания ЭО, свидетельствуя тем самым в пользу того, что фактор (или факторы), ответственные за обнаруженный эффект, относятся к преформированным и быстро высвобождаемым медиаторам. Удлинение выживаемости ЭО было результатом торможения апоптоза этих клеток. Антитела к гранулоцитарно/макрофагальному фактору (GM-CSF), но не к IL-3 или IL-5, снижали на 61,7% удлиняющее действие на выживаемость ЭО. Источником высвобождения GM-CSF были ЭО, так как высвобождение этого фактора в культуральную среду угнеталось при инкубации ЭО с руТчК совместно с дексаметазоном. Кроме того, ЭО, инкубированные с руТчК, экспрессировали мРНК гранулоцитарно/макрофагального CSF. Чтобы ориентировочно охарактеризовать фактор (или факторы) ТчК, ответственные за удлинение выживаемости ЭО, руТчК прогревали при 56 °C в течение 30 мин или 100 °C в течение 10 мин или предварительно обрабатывали противогистаминными препаратами или нейтрализующими антителами против TNF- α . Большая доля активности была термочувствительной, а TNF- α был ответственен за 70% действия, пролонгирующего выживаемость ЭО. Действие руТчК на ЭО сопровождалось признаками активации ЭО, оцененной по морфологическим признакам и по способности секретировать эозинофильную пероксидазу. Все это вместе взятое позволило заключить, что ТчК при контакте с ЭО повышают выживаемость ЭО за счет их активации, приводящей к образованию и высвобождению GM-CSF, аутокринно действующего на ЭО [45].

Таким образом, привлечение ЭО в зону аллергической реакции и установление их контакта с ТчК является основой для продления сроков выживания тех и других и осуществления последующих взаимодействий этих клеток в ходе поддержания и разрешения аллергического ответа. Что касается этих последующих взаимодействий, то они опосредуются в первую очередь системой медиатор-рецептор обоих типов клеток, в которой посредниками часто выступают короткоживущие и короткодистантного действия продукты, представленные широким спектром клеточных биомаркеров.

Активация эозинофилов и посредники межклеточных «переговоров» тучных клеток и эозинофилов

При обсуждении межклеточных взаимодействий ТчК с ЭО следует учитывать, что репертуар экспрессируемых/секретируемых биомаркеров этих клеток не только чрезвычайно разнообразен, но и зависит от состояния, в котором оказываются клетки (ак-

тивации или покоя), вида факторов, вызывающих активацию, типа ткани, где находятся клетки, их микроокружения.

Есть и другое важное обстоятельство, которое практически никогда не учитывается при проведении опытов в ходе изучения влияний друг на друга ТЧК и ЭО, да и вообще межклеточных взаимодействий. Дело в том, что существуют циркадные ритмы активности ТЧК и ЭО, а следовательно, и их взаимодействий. В этой связи заслуживают упоминания оригинальные данные о том, что продукция специфических для ТЧК и специфических для ЭО маркеров [триптазы или эозинофильный катионный белок (ЕСР) соответственно] претерпевает циркадные колебания [46, 47]. Было исследовано, имеют ли функциональное значение циркадные «часы» у ЭО и ТЧК мышей и человека [46]. Мышиные ТЧК подвздошной кишки и полиморфноядерные клетки (ПМЯК) периферической крови изолировали в разные временные точки циркадного цикла. ЭО человека выделяли из периферической крови практически здоровых лиц и пациентов с аллергией. ТЧК человека выделяли из ткани кишечника. В мышинных ПМЯК обнаружена ритмическая экспрессия «часовых» генов *mPer1*, *mPer2*, *mClock* и *mBmal1* и специфических для ЭО генов *mEcp*, *mEpo* и *mMbp*. В ЭО как здоровых, так и больных аллергией лиц также обнаружены циркадные вариации мРНК *hPer1*, *hPer2*, *hBmal1*, *hClock*, *hEdn* и *hEcp* и белка ЕСР. Выявлена выраженная осцилляция «часовых» генов *mPer1*, *mPer2*, *mClock* и *mBmal1* и специфических для ТЧК генов *mMcp7-5*, *mMcp7-7*, *mc-kit* и *mFcRIα* и уровня белков — протеазы тучных клеток мышей (mMCPT5) и mc-Kit в подвздошной кишке мышей. ТЧК кишечника человека в циркадном ритме экспрессировали *hPer1*, *hPer2* и *hBmal1*, также как и *hTryptase* и *hFcRIα*. Показано также, что в циркадном ритме происходила IgE-опосредованная секреция гистамина и цистеиниловых лейкотриенов из ТЧК человека. На основании полученных данных сделано заключение о том, что биологические часы контролируют функцию ТЧК и ЭО. Этот контроль проявляется циркадной экспрессией медиаторов и вовлекается, таким образом, в межклеточное взаимодействие и патофизиологические механизмы аллергии.

Наконец, нельзя упускать из виду и то, что экспрессия и секреция посредников/биомаркеров модулируется фармакотерапевтическими воздействиями [6, 48]. Понятно, что эти обстоятельства особенно важны, когда речь идет о клетках человека.

Активация ЭО, в том числе привлеченных в зону аллергической реакции, теоретически может осуществляться Fc_εRI-опосредованным путем. Однако до сих пор такая возможность остается неясной. Дело в том, что в ранних работах не удалось обнаружить экспрессию Fc_εRI на ЭО здоровых доноров. Экспрессия Fc_εRI на ЭО выявлялась при заболе-

ваниях (в частности при атопическом дерматите), которые протекали с высоким содержанием в крови IgE и эозинофилией [49–51]. Известным признаком буллезного пемфигоида является эозинофилия в периферической крови и в местах буллезного поражения кожи. Сравнение субъединиц Fc_εRI, экспрессирующихся на выделенных от больных буллезным пемфигоидом ЭО периферической крови и ЭО из области кожного повреждения («поврежденные» ЭО), показало, что обе популяции клеток несут трехсубъединичную форму рецептора (αγ₂), а поврежденные ЭО еще и полноценную форму (как на ТЧК и базофилах), состоящую из 4 субъединиц (αβγ₂), которая полноценно опосредует дегрануляцию клеток [52]. На очищенной взвеси ЭО периферической крови человека показано, что отчетливая экспрессия Fc_εRI (по степени экспрессии приблизительно 1% от экспрессии Fc_εRI на ТЧК) появлялась на ЭО, культивируемых в присутствии IgE и IL-4. Комбинация этих веществ была необходимой для возникновения максимальной экспрессии Fc_εRI. Культивирование ЭО в присутствии IgE и IL-4 в течение 2 сут приводило к слабой, но статистически достоверной экспрессии Fc_εRI, которая достигала максимума к 7-му дню культивирования. Однако перекрестное связывание Fc_εRI анти-IgE антителами или моноклональными анти-Fc_εRI антителами (CRA-1) не активировало ЭО (CRA-1 могут связываться с внеклеточной α-субъединицей Fc_εRI вне зависимости от присутствия на рецепторе IgE) [53].

Таким образом, вопрос о возможности Fc_εRI-опосредованной активации ЭО в зоне действия аллергена пока что остается открытым. Вполне допустимым является представление о том, что активация ЭО, проявляющаяся их дегрануляцией и секрецией биологически активных продуктов, происходит после хемотаксического поступления ЭО в очаг разворачивающегося аллергического воспаления. Вероятнее всего, эта активация осуществляется высвобождающимися из ТЧК продуктами вследствие Fc_εRI-опосредованной стимуляции ТЧК. В последующем обмен информацией между клетками выполняется аутокринным и паракринным способами высвобождающимися из ТЧК и ЭО посредниками. Следует напомнить, что по крайней мере большинство этих посредников принадлежат к короткоживущим соединениям и потому обладают короткодистантным действием. Оправданным является группировка участвующих в этом процессе медиаторов по источникам их высвобождения, то есть высвобождающихся из ТЧК или ЭО или из тех и других [6].

Выше уже упоминалось, что важнейший медиатор гистамин, содержащийся в ТЧК в преформированной форме и опосредующий клинические проявления аллергии, является одним из факторов, вызывающих хемотаксис ЭО в зону аллергической

реакции. Кроме того, посредством стимуляции H_4 -рецепторов гистамин вызывает высвобождение из ТчК большого числа провоспалительных цитокинов и хемокинов, причем многие из них высвобождаются в довольно высоких концентрациях. Из числа Th2-цитокинов: IL-4 (401,34 пг/мл), IL-5 (64,21 пг/мл), IL-13 (1044 пг/мл). Классические провоспалительные цитокины: IL-6 (221,27 пг/мл), IL-1 β (34,24 пг/мл). Хемокины: MCP-1 (106 пг/мл) и IL-8 (818,32 пг/мл) [54]. Поэтому гистамин аутокринным способом может не только усиливать и поддерживать провоспалительное действие ТчК, но и за счет стимуляции секреции IL-5 активировать ЭО.

Из числа медиаторов, участвующих в осуществлении взаимодействий ТчК, упоминания заслуживает аденозин, который представляет собою эндогенный пуриновый нуклеозид, модулирующий и опосредующий многие физиологические процессы. Источником аденозина могут быть и ТчК. На ТчК, выделенных из брюшной и плевральной полостей крыс, показано, что разные способы активации клеток (IgE-опосредованный, вызванный веществом 48/80 или кальциевым ионофором A23187) приводят к секреции из них аденозина. При этом происходит значительное снижение содержания в клетках АТФ, связанное с тем, что высвобождаемый аденозин образуется при катаболизме АТФ. Способность высвобождать аденозин показана и на примере костномозговых ТчК мышей при действии кальциевого ионофора A23187 [55].

Действие аденозина выполняется передачей клеточных сигналов, что осуществляется связыванием 4 известных G-белок сопряженных подтипов аденозиновых рецепторов (A_1 , A_{2a} , A_{2b} и A_3).

Разные типы рецепторов аденозина могут быть представлены на ТчК человека и экспериментальных животных, и их стимуляция может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное (торможение Fc ϵ RI-опосредованной секреции медиаторов из ТчК) действие [56, 57], что зависит от ткани, из которой выделены клетки, и вида животного [56]. Таким образом, при действии аллергена высвобождаемый из ТчК аденозин может аутокринным способом изменять функцию самих ТчК в зависимости от местных особенностей протекания процесса, а паракринным — оказывать действие на ЭО, если на них присутствуют рецепторы для аденозина.

Присутствие рецепторов аденозина установлено на ЭО. ЭО, выделенные из периферической крови больных атопией, экспрессировали A_3 -рецепторы (по мРНК) [58]. Экспрессия A_3 -рецепторов на ЭО подтверждена иммуноблоттингом и иммуноцитохимически с использованием антител, высокоспецифичных по отношению к этим рецепторам человека [59].

То, что рецепторы аденозина, присутствующие на ЭО, имеют функциональное значение, показано

в опытах, в которых агонист A_3 -рецепторов вызывал возрастание внутриклеточного содержания ионов Ca^{2+} в ЭО периферической крови человека [60]. Смысл взаимоотношений ТчК и ЭО, опосредуемых аденозином, может заключаться в том, что высвобождаемый из ТчК аденозин тормозит движение ЭО и тем самым облегчает вступление их в контакт с ТчК. Действительно, активация A_3 -рецепторов ЭО человека вызывала зависимое от дозы агониста торможение их хемотаксиса, вызванного фактором агрегации тромбоцитов [58, 61], RANTES и лейкотриеном B4 (LTB4) [61].

Учитывая широкий диапазон провоспалительных действий IL-33, небезынтересным будет обратить внимание на то, что ТчК являются источником образования IL-33, вызванного IgE-опосредованной активацией ТчК [62, 63]. ЭО в свою очередь чувствительны к этому цитокину. Он стимулирует не только хемотаксис и адгезию ЭО, но и дегрануляцию этих клеток и экспрессию на них поверхностных белков, причем столь же эффективно, как и IL-3, IL-5 и эотаксин-1 [63]. Отсюда следует предположение, что IL-33, высвобождаемый из активированных ТчК, может быть активным участником вовлечения ЭО в механизм аллергической реакции, начиная с привлечения ЭО в зону аллергического воспаления, их адгезии в этих участках и до этапа включения ЭО в поддержание и продление аллергического процесса.

Другие продукты, высвобождающиеся при активации ТчК, дополняют провоспалительные сигналы этих клеток, адресованные ЭО. В этой связи можно упомянуть триптазу, которая является специфичным для ТчК маркером (упоминавшиеся выше MC_ϵ). Разрушенные ультразвуком перитонеальные ТчК крыс и ТчК человека (линия HVC-1) вызывали зависимое от их концентрации высвобождение провоспалительного цитокина IL-6 и провоспалительного хемокина подсемейства CXС — IL-8 (хемокина CXCL8) из ЭО периферической крови человека. Установлено, что механизм этого действия обусловлен тем, что фермент триптаза, выполняющая функцию преформированного медиатора ТчК, вызывает продукцию и высвобождение цитокинов из ЭО за счет включения сигнального каскада MAPK/AP-1 (митоген-активируемая протеинкиназа и транскрипционный фактор — активатор протеина-1) [64].

Ряд одних и тех же биологически активных веществ, содержащихся как в ЭО, так и в ТчК, способны высвобождаться из них и взаимодействовать со своими рецепторами, представленными на этих клетках. Тем самым создается основа для осуществления взаимной передачи информации одними и теми же ее передатчиками. В качестве примеров могут быть приведены некоторые из них.

Образование цитокинов является важной функцией ТчК в цепи событий, формирующих аллер-

гическое воспаление, запускаемое перекрестным связыванием $Fc\epsilon RI$ на этих клетках. Эти цитокины включают $TNF-\alpha$, $IL-13$, $IL-5$, хемокин макрофагальный белок воспаления (MIP) 1α . Известно, что TcK человека, полученные *in vitro* из взвеси мононуклеарных клеток пупочной вены, экспрессируют рецептор для $IL-5$. $IL-5$ обладает совместным с SCF митогенным действием на TcK человека. $IL-5$ проявляет функциональную активность, выражающуюся в участии в генерации цитокинов TcK , запускаемой $Fc\epsilon RI$ -зависимым способом. Показано, что когда TcK человека, культивируемые в присутствии SCF , были примированы $IL-5$, то происходило возрастание экспрессии $mPNC$, кодирующей $TNF-\alpha$, $IL-13$, $IL-5$, $MIP-1\alpha$ и $GM-CSF$, через 2 ч после разрешающего воздействия анти- IgE антител на пассивно сенсibilизированные клетки и последующей секреции соответствующих белков (за исключением $IL-13$) через 6 ч. Приведенные данные свидетельствуют о том, что $IL-5$ является фактором усиления генерации тучными клетками человека цитокинов, которые организуют аллергическое воспаление. В результате происходит усиление внешних проявлений этого процесса аутокринным и паракринным механизмами [65].

Помимо того что ЭО являются главной клеточной мишенью $IL-5$, они экспрессируют $IL-5$ [66], хотя и в меньшей степени, чем T -клетки. Поэтому приведенные выше эффекты $IL-5$ на TcK могут осуществляться посредством ЭО.

Известно, что SCF , лиганд $sKit$ ($CD117$), способствует дифференцировке, выживанию и активации TcK [67]. ЭО периферической крови человека экспрессируют $mPNC$ растворимой и непереваренной формы SCF (показано полимеразной цепной реакцией) и продуцируют белок (18,5 кДа) SCF (показано Вестерн-блот анализом). После инкубации ЭО в течение ночи они продуцировали также высокомолекулярный SCF (42–45 кДа), который может представлять собою гликозилированные формы. ЭО экспрессировали цитоплазматический SCF , который локализован совместно с главным белком со свойством основания (MBP) [68].

SCF удается определить в секреторных гранулах TcK кожи и TcK легких человека ($TcKлч$). Анти- $Fc\epsilon RI$ или анти- IgE антитела вызывали высвобождение SCF и гистамина из $TcKлч$, что определяли через 3 мин после воздействия стимулов. Причем количество SCF в надосадочной жидкости быстро уменьшалось через 30 мин, в то время как содержание гистамина оставалось на том же уровне в течение 120 мин [69].

Высвобождаемый из TcK SCF может, таким образом, оказывать влияние на ЭО. Действительно, SCF в зависимости от дозы вызывал дегрануляцию ЭО и высвобождение из них EPO и LTC_4 , а также CC -хемокинов, $RANTES$, хемокина макрофагального происхождения (MDS), $MIP-1\beta$ и хемокина $C10$ [70].

Приведенные примеры могут быть дополнены перечнем и других биологически активных веществ, высвобождаемых и TcK , и ЭО и действующих через соответствующие им рецепторы, представленные на этих клетках [2, 6]. В частности, это касается продуктов циклооксигеназного и липоксигеназного путей обмена, участвующих во взаимном обмене информацией между TcK и ЭО, чему посвящено немало предположительных толкований, приведенных во многих обобщающих работах [2–6, 27]. Правда, установление их конкретного участия в двустороннем взаимодействии TcK и ЭО требует уточнения и выяснения клинического значения такого взаимодействия в условиях *in vivo*.

Вместе с тем нельзя обойти вниманием сведения об участии в межклеточном взаимодействии специфических для ЭО медиаторов, содержащихся в цитоплазматических гранулах.

Главными составными элементами цитоплазматических эозинофильных гранул являются MBP , $ЕСР$, эозинофильный нейротоксин и EPO . Повышенные концентрации MBP и $ЕСР$ удается обнаружить в крови пациентов с эозинофилией, в мокроте больных бронхиальной астмой и в тканях с эозинофильным воспалением. Эти белки обладают разнообразной биологической активностью и повышают сосудистую проницаемость непрямым путем за счет стимуляции периваскулярных TcK (см. [71]). Известно, что во время отсроченной фазы аллергической реакции в зоне аллергического воспаления увеличивается число ЭО, контактирующих с TcK . Эозинофильные гранулярные белки стимулируют (не IgE -опосредованным путем) TcK и тем самым начинают формировать гиперреактивность в участках воспаления [72]. В сравнительно ранних работах была установлена способность MBP [73] и $ЕСР$ [74] вызывать высвобождение гистамина из перитонеальных TcK крыс и показано, что вызванное $ЕСР$ высвобождение гистамина осуществляется механизмом, зависимым от ионов Ca^{2+} и потребления энергии [74], то есть соответствует секреторному процессу, а не разрушению клеток. Подвергнутые действию антигена перитонеальные TcK крыс повторно высвобождают гистамин при действии MBP и $ЕСР$. Это позволяет допустить, что TcK могут быть повторно активированы *in vivo* не IgE -зависимым механизмом, опосредуя позднюю фазу аллергической реакции.

В последующем были получены данные о том, что MBP и $ЕСР$ действуют на TcK способом, подобным тому, каким осуществляются эффекты катионных соединений (полипептидом – веществом P , полиамином – веществом 48/80) через рецепторы $MRGPRX2$ (Mas -related G protein-coupled receptor family member $X2$ – член $X2$ Mas -родственного G белок-сопряженного рецепторного семейства) [71]. $MRGPRX2$ экспрессируются на TcK кожи человека, синовиальных TcK человека, но не легочных TcK .

Рецептор может быть активирован веществом Р и веществом 48/80 [75]. Следует иметь в виду, что лиганды MRGPRX2 представляют собою молекулы с молекулярной массой менее 4000 Да. В специально выполненных опытах получены сведения, уточняющие способ взаимодействия ЭО с ТчК, в результате которого происходит активация ТчК при действии на них МВР и ЕСР [71]. Высвобождаемая из ТчК триптаза может переваривать белки МВР и ЕСР, высвобождаемые в зоне воспалительной реакции. В результате этого образуются короткие полипептидные цепи, которые и стимулируют MRGPRX2. Действительно, показано, что некоторые теоретически предсказанные фрагменты МВР и ЕСР, которые могут получаться при переваривании белков триптазой, вызывали дегрануляцию тучных клеток, полученных из пуповинной крови человека. Два пептида, один из которых соответствовал остаткам МВР 99-110 (МВР-99-110), а другой остаткам ЕСР 29-45 (ЕСР-29-45), вызывали дегрануляцию ТчК и мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} в опытах на клетках линии НЕК293, экспрессирующих MRGPRX2, в зависимости от дозы активаторов. Стимуляция ТчК указанными пептидами вызывала образование в них простагландина D2. Эффекты МВР-99-110 и ЕСР-29-45 на ТчК и клетках НЕК293 подавлялись специфическим антагонистом MRGPRX2. Таким образом, полученные данные позволяют считать, что продукты переваривания триптазой, представляющие собой фрагменты эозинофильных катионных белков, опосредуют свое действие через MRGPRX2. Это в свою очередь расшифровывает последовательность событий, включаемых во взаимодействие ТчК и ЭО [71].

Приведенные выше сведения иллюстрируют взаимодействия между ТчК и ЭО, направленные на запуск и поддержание провоспалительной функции как тех, так и других клеток. Кроме этого, ЭО обладают и другим уникальным потенциалом, а именно противовоспалительным. Этот потенциал реализуется, в частности, высвобождением из них продуктов, имеющих антагонистическое действие по отношению к провоспалительным медиаторам, секретируемым ТчК и самими ЭО. На такое свойство ЭО давно было обращено внимание как на способ ограничения и завершения аллергической реакции [76].

Еще в 70-е годы прошлого века показано участие в этих процессах гистаминазы (диаминоксидазы), инактивирующей важнейший проаллергический медиатор — гистамин. Представлены свидетельства того, что опсонизированный зимозан и кальциевый ионофор (A23287) вызывают высвобождение гистаминазы из гранулоцитов человека. Высвобождение было специфическим, зависело от дозы активатора и было нецитотоксическим, так как подавлялось ингибиторами метаболизма и колхицином и было зависимым от ионов Ca^{2+} [77]. Ответственными за

такую активность были именно ЭО. Оказалось, что фагоцитоз человеческими ЭО опсонизированных частиц зимозана приводил к зависимому от дозы нецитотоксическому высвобождению гистаминазы, а также арилсульфатазы и β -глюкуронидазы. Кальциевый ионофор A23187 тоже вызывал зависимое от дозы высвобождение гистаминазы и в незначительной степени арилсульфатазы и β -глюкуронидазы. Вызванное зимозаном высвобождение гистаминазы из ЭО, но не из нейтрофилов, значительно подавлялось цитохалазином В, что свидетельствовало о различии механизмов высвобождения гистаминазы из гранулоцитарных клеток двух типов [78]. В последующем было продемонстрировано, что эозинофильная диаминоксидаза (гистаминаза) является звеном механизма контроля воспалительного процесса, протекающего с участием гистамина, при таких патологиях, как бронхиальная астма, холодная крапивница, паразитарная инфекция [79].

Высвобождаемые активированными ЭО ферменты представлены довольно широким перечнем. На перитонеальных ЭО морской свинки, выделенных после внутрибрюшинного введения материала личинок *Trichinella spiralis*, полученного замораживанием-оттаиванием, определяли спектр ферментов, высвобождаемых из ЭО (пероксидаза, арилсульфатаза В, β -глюкуронидаза, аминопептидаза, гистаминаза, цитохром С оксидаза, кислая фосфатаза, аденозинтрифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза), и высвобождение МВР. Причем оказалось, что ЭО обладают избирательной способностью высвобождать МВР и ферменты в зависимости от вида используемого стимула. Кальциевый ионофор и вещество 48/80 вызывали высвобождение МВР, отчасти высвобождение пероксидазы и активацию лейцинаминопептидазы. Гепарин и кальциевый ионофор вызывали высвобождение МВР и гистаминазы. Таким образом, были получены данные, которые можно истолковать так, что ЭО обладают провоспалительными, цитотоксическими свойствами или противовоспалительным действием в зависимости от способа стимуляции клеток [80].

Арилсульфатаза В эозинофилов была получена в очищенной форме [81]. Среди лейкоцитов арилсульфатаза содержится преимущественно в ЭО. Она инактивирует медленнодействующее вещество анафилаксии (SRS-A) человека [82], то есть конечные продукты липоксигеназного пути обмена арахидоновой кислоты (LTC₄, LTD₄, LTE₄), являющиеся, как хорошо известно, одними из главных медиаторов аллергической реакции.

Другой продукт обмена арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов (PAF), также подвергается инактивирующему действию ЭО. Фосфолипаза D по сравнению с другими лейкоцитами человека содержится главным образом в ЭО и инактивирует очищенный PAF [83] крыс.

Как хорошо известно, ТчК образуют этот фактор, к которому ЭО не только высокочувствительны, но и сами способны его продуцировать [84].

Помимо антимедиаторного действия ЭО могут непосредственно тормозить активность ТчК. Простагландины E₁, E₂ эозинофилов человека тормозили вызванное аллергеном высвобождение гистамина [85].

В связи со сказанным неудивительно, что ЭО проявляют заметную способность осуществлять обратное развитие аллергического воспаления и возникающей при нем тканевой гиперреактивности. В опытах на дефицитных по ЭО мышцах получены сведения, указывающие на то, что ЭО не являются обязательными для развития гиперреактивности воздухоносных путей (ГВП) и легочного воспаления, но способствуют обратному развитию ГВП и воспаления за счет продукции противовоспалительного цитокина, IL-10 [86]. Протектин D1 (PD1) – противовоспалительный и способствующий разрешению воспаления липидный медиатор, синтезируемый из омега-3 жирной кислоты докозагексаеновой кислоты [87]. Установлено, что основным источником образования PD1 у человека являются активированные ЭО [88]. Как показано в цитируемой работе, PD1 выполняет функцию разрешения эозинофильного воспаления. У пациентов с тяжелой бронхиальной астмой выявлено нарушение продукции PD1, что может принимать участие в патогенезе этой формы заболевания.

Итак, фактический материал, иллюстрирующий взаимоотношения ТчК и ЭО в ходе аллергической реакции, согласуется со следующей концепцией. Активированные Fc ϵ RI-опосредованным способом ТчК секретируют медиаторы, среди которых много хемотаксических для ЭО агентов. Последние привлекают в зону аллергического воспаления ЭО, вступающие в физический контакт с ТчК, сопровождающийся активацией ЭО (или ее усилением). В результате действия высвобождаемых из ТчК и ЭО посредников усиливается и поддерживается активное состояние клеток, и соответственно удлиняется процесс воспаления с соответствующими последствиями в виде запуска ремоделирования ткани. Высвобождаемые в ходе реакции активные соединения эозинофильного происхождения, имеющие по крайней мере антимедиаторные свойства, способствуют подавлению и завершению процесса аллергического воспаления. Такой взгляд на характер взаимодействия ЭО и ТчК обосновывает определение сопряженной кинетики высвобождения из тех и других клеток проаллергических медиаторов и образования эозинофилами соединений, имеющих противоаллергическую активность. К сожалению, такие исследования, необходимость которых становится очевидной, до настоящего времени не проводились.

Кроме того, приведенный взгляд на взаимоотношение ЭО и ТчК ставит вопрос о стратегической оправданности устранения ЭО на длительное время с лечебной целью. Известно, что в последнее время стали использоваться в клинической практике противоэозинофильные биопрепараты, изготавливаемые на основе моноклональных антител против IL-5 и α -субъединицы его рецепторов (IL-5R α).

Этот подход оказался успешным в подавлении симптомов тяжелых форм различных клинических проявлений аллергии. Причем такая терапия не сопровождалась нежелательными побочными реакциями даже при длительном ее использовании (в течение нескольких лет) [89]. Видимая безопасность продолжительного устранения ЭО показана также наблюдениями над линиями животных, дефицитных по ЭО [89].

И все же пока остаются недостаточно ясными последствия удаления ЭО. Предстоит выяснить, есть ли риск возникновения у пациентов вторичной патологии, связанной с отсутствием ЭО в течение длительного времени и проявляющейся при действии на организм необходимых провоцирующих факторов [24]. Такая постановка вопроса следует из того, что ЭО имеют разнообразные гомеостатические функции, включая противопаразитарную, противогрибковую, противобактериальную, противовирусную, противоопухолевую устойчивость, участие в регуляции метаболизма жировой ткани, репродуктивной функции, в процессах регенерации и ремоделирования тканей и пр. [5, 27, 90–92]. Поэтому, во-первых, требуется проведение исследований, в которых влияние устранения ЭО оценивалось бы по действию на гомеостатические функции, которые осуществляются ЭО. Во-вторых, следует иметь в виду необходимость доказательств сохранности гомеостатических функций не только у особей, у которых поддерживалось устранение ЭО, но и у их потомства. Хотелось бы надеяться, что решение этих задач станет целью исследований ближайшего будущего.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:92-97. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.92.
2. Robida PA, Puzzovio PG, Pahima H, Levi-Schaffer F, Bochner BS. Human eosinophils and mast cells: Birds of a feather flock together. Immunol Rev. 2018;282(1):151-167. DOI: 10.1111/imr.12638.
3. Gangwar RS, Friedman S, Seaf M, Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils in allergy: Close friends or just neighbors. Eur J Pharmacol. 2016;778:77-83. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.10.036.
4. Gangwar RS, Levi-Schaffer F. Eosinophils interaction with mast cells: the allergic effector unit. Methods Mol Biol. 2014;1178:231-249. DOI: 10.1007/978-1-4939-1016-8_20.
5. Chusid MJ. Eosinophils: Friends or Foes? J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1439-1444. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.031.

6. Galdiero MR, Varricchi G, Seaf M, Marone G, Levi-Schaffer F, Marone G. Bidirectional mast cell-eosinophil interactions in inflammatory disorders and cancer. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:103. Published 2017 Jul 24. DOI: 10.3389/fmed.2017.00103.
7. Kay AB. Paul Ehrlich and the early history of granulocytes. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4):10.1128/microbiolspec.MCHD-0032-2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0032-2016.
8. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):575-582. DOI: 10.1111/cea.
9. Stacy NI, Raskin RE. Reptilian eosinophils: beauty and diversity by light microscopy. *Vet Clin Pathol*. 2015;44(2):177-178. DOI: 10.1111/vcp.12246.
10. Lenzi HL, Pacheco RG, Pelajo-Machado M, Panasco MS, Romanha WS, Lenzi JA. Immunological system and Schistosoma mansoni: co-evolutionary immunobiology. What is the eosinophil role in parasite-host relationship? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997;92 Suppl 2:19-32. DOI: 10.1590/s0074-02761997000800005.
11. Гушин ИС. Аллергия – поздний продукт эволюции иммунной системы. *Иммунология*. 2019;40(2):43-57. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-12007 [Gushchin IS. Allergy – late product of the immune system evolution. *Immunologiya*. 2019;40(2):43-57. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-12007 (in Russian)].
12. 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. *J Exp Med*. 2009;206(1):183-193. DOI: 10.1084/jem.20081756.
13. Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues. *Mol Immunol*. 2015;63(1):9-17. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.01.018.
14. Schmetzer O, Valentin P, Church MK, Maurer M, Siebenhaar F. Murine and human mast cell progenitors. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:2-10. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.07.016.
15. Bouffi C, Kartashov AV, Schollaert KL et al. Transcription factor repertoire of homeostatic eosinophilopoiesis. *J Immunol*. 2015;195(6):2683-2695. DOI: 10.4049/jimmunol.1500510.
16. Bettigole SE, Lis R, Adoro S et al. The transcription factor XBP1 is selectively required for eosinophil differentiation. *Nat Immunol*. 2015;16(8):829-837. DOI:10.1038/ni.3225.
17. Matthews SP, McMillan SJ, Colbert JD, Lawrence RA, Watts C. Cystatin F ensures eosinophil survival by regulating granule biogenesis. *Immunity*. 2016;44(4):795-806. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.003.
18. Dwyer DF, Barrett NA, Austen KF; Immunological Genome Project Consortium. Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system. *Nat Immunol*. 2016;17(7):878-887. DOI: 10.1038/ni.3445.
19. Drissen R, Buza-Vidas N, Wöll P et al. Distinct myeloid progenitor-differentiation pathways identified through single-cell RNA sequencing. *Nat Immunol*. 2016;17(6):666-676. DOI: 10.1038/ni.3412.
20. Frossi B, Mion F, Tripodo C, Colombo MP, Pucillo CE. Rheostatic functions of mast cells in the control of innate and adaptive immune responses. *Trends Immunol*. 2017;38(9):648-656. DOI: 10.1016/j.it.2017.04.001.
21. 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. *J Exp Med*. 2009;206(1):183-193. DOI: 10.1084/jem.20081756.
22. 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(9):3445-3453. DOI: 10.4049/jimmunol.1600611.
23. Lamoué-Smith ES, Furuta GT. Eosinophils in the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8(5):390-395. DOI: 10.1007/s11894-006-0024-6.
24. Jung Y, Rothenberg ME. Roles and regulation of gastrointestinal eosinophils in immunity and disease. *J Immunol*. 2014;193(3):999-1005. DOI: 10.4049/jimmunol.1400413.
25. Lee JJ, Jacobsen EA, Ochkur SI et al. Human versus mouse eosinophils: «that which we call an eosinophil, by any other name would stain as red». *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(3):572-584. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.025.
26. Foster PS, Mould AW, Yang M et al. Elemental signals regulating eosinophil accumulation in the lung. *Immunol Rev*. 2001;179:173-181. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2001.790117.x.
27. Simon HU, Yousefi S, Germic N et al. The cellular functions of eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(1):11-23. DOI: 10.1159/000504847.
28. Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):95-108. DOI: 10.1002/JLB.1MR1117-442RR.
29. Minai-Fleminger Y, Elishmereni M, Vita F et al. Ultrastructural evidence for human mast cell-eosinophil interactions in vitro. *Cell Tissue Res*. 2010;341(3):405-415. DOI: 10.1007/s00441-010-1010-8.
30. Elishmereni M, Alenius HT, Bradding P et al. Physical interactions between mast cells and eosinophils: a novel mechanism enhancing eosinophil survival in vitro. *Allergy*. 2011;66(3):376-385. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02494.x.
31. Elishmereni M, Bachelet I, Nissim Ben-Efraim AH, Manukuta D, Levi-Schaffer F. Interacting mast cells and eosinophils acquire an enhanced activation state in vitro. *Allergy*. 2013;68(2):171-179. DOI: 10.1111/all.12059.
32. Ling P, Ngo K, Nguyen S et al. Histamine H4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule upregulation [published correction appears in *Br J Pharmacol*. 2004 Jul;142(6):1052]. *Br J Pharmacol*. 2004;142(1):161-171. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705729.
33. Church MK. Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:321-331. DOI: 10.1007/164_2016_85.
34. Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, Fung-Leung WP. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(3):1212-1221. DOI: 10.1124/jpet.102.046581.
35. Gervais FG, Cruz RP, Chateaufneuf A et al. Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(6):982-988. DOI: 10.1067/mai.2001.119919.
36. Schratl P, Royer JF, Kostenis E et al. The role of the prostaglandin D2 receptor, DP, in eosinophil trafficking. *J Immunol*. 2007;179(7):4792-4799. DOI: 10.4049/jimmunol.179.7.4792.
37. Nagasaka A, Matsue H, Matsushima H et al. Osteopontin is produced by mast cells and affects IgE-mediated degranulation and migration of mast cells. *Eur J Immunol*. 2008;38(2):489-499. DOI: 10.1002/eji.200737057.
38. Takahashi A, Kurokawa M, Konno S et al. Osteopontin is involved in migration of eosinophils in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(8):1152-1159. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03249.x.
39. Puxeddu I, Berkman N, Ribatti D et al. Osteopontin is expressed and functional in human eosinophils. *Allergy*. 2010;65(2):168-174. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02148.x.
40. Shakoory B, Fitzgerald SM, Lee SA, Chi DS, Krishnaswamy G. The role of human mast cell-derived cytokines in eosinophil biology. *J Interferon Cytokine Res*. 2004;24(5):271-281. DOI: 10.1089/107999004323065057.
41. Velázquez JR, Teran LM. Chemokines and their receptors in the allergic airway inflammatory process. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41(1):76-88. DOI: 10.1007/s12016-010-8202-6.

42. Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev*. 2018;282(1):121-150. DOI: 10.1111/immr.12634.
43. Oliveira SH, Lukacs NW. The role of chemokines and chemokine receptors in eosinophil activation during inflammatory allergic reactions. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(11):1455-1463. DOI: 10.1590/s0100-879x2003001100002.
44. Elishmereni M, Nissim Ben-Efraim AH, Bachelet I, Levi-Schaffer F. Mast cell-eosinophil cross-talk regulates function and viability of both cells in vitro. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2),S100. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.438.
45. Levi-Schaffer F, Temkin V, Malamud V, Feld S, Zilberman Y. Mast cells enhance eosinophil survival in vitro: role of TNF- α and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Immunol*. 1998;160(11):5554-5562. PMID: 9605160.
46. Baumann A, Gönnerwein S, Bischoff SC et al. The circadian clock is functional in eosinophils and mast cells. *Immunology*. 2013;140(4):465-474. DOI: 10.1111/imm.12157.
47. Baumann A, Feilhauer K, Bischoff SC, Froy O, Lorentz A. IgE-dependent activation of human mast cells and fMLP-mediated activation of human eosinophils is controlled by the circadian clock. *Mol Immunol*. 2015;64(1):76-81. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.10.026.
48. Metcalfe DD, Pawankar R, Ackerman SJ et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organ J*. 2016;9:7. Published 2016 Feb 11. DOI: 10.1186/s40413-016-0094-3.
49. Barata LT, Ying S, Grant JA et al. Allergen-induced recruitment of Fc epsilon RI+ eosinophils in human atopic skin. *Eur J Immunol*. 1997;27(5):1236-1241. DOI: 10.1002/eji.1830270527.
50. Ying S, Barata LT, Meng Q et al. High-affinity immunoglobulin E receptor (Fc epsilon RI)-bearing eosinophils, mast cells, macrophages and Langerhans' cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *Immunology*. 1998;93(2):281-288. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1998.00418.x'.
51. Smith SJ, Ying S, Meng Q et al. Blood eosinophils from atopic donors express messenger RNA for the alpha, beta, and gamma subunits of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) and intracellular, but not cell surface, alpha subunit protein. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2 Pt 1):309-317. DOI: 10.1016/s0091-6749(00)90081-2.
52. Messingham KN, Holahan HM, Frydman AS, Fullenkamp C, Srikantha R, Fairley JA. Human eosinophils express the high affinity IgE receptor, Fc RI, in bullous pemphigoid. *PLoS One*. 2014;9(9):e107725. Published 2014 Sep 25. DOI: 10.1371/journal.pone.0107725.
53. Iikura M, Yamaguchi M, Hirai K et al. Regulation of surface FcepsilonRI expression on human eosinophils by IL-4 and IgE. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;124(4):470-477. DOI: 10.1159/000053782.
54. Jemima EA, Prema A, Thangam EB. Functional characterization of histamine H4 receptor on human mast cells. *Mol Immunol*. 2014;62(1):19-28. DOI: 10.1016/j.molimm.2014.05.007.
55. Marquardt DL, Gruber HE, Wasserman SI. Adenosine release from stimulated mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(19):6192-6196. DOI: 10.1073/pnas.81.19.6192.
56. Rudich N, Ravid K, Sagi-Eisenberg R. Mast cell adenosine receptors function: a focus on the a3 adenosine receptor and inflammation. *Front Immunol*. 2012;3:134. Published 2012 Jun 4. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00134.
57. Ryzhov S, Zaynagetdinov R, Goldstein AE et al. Effect of A2B adenosine receptor gene ablation on proinflammatory adenosine signaling in mast cells. *J Immunol*. 2008;180(11):7212-7220. DOI: 10.4049/jimmunol.180.11.7212.
58. Walker BA, Jacobson MA, Knight DA et al. Adenosine A3 receptor expression and function in eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;16(5):531-537. DOI: 10.1165/ajrcmb.16.5.9160835.
59. Reeves JJ, Harris CA, Hayes BP, Butchers PR, Sheehan MJ. Studies on the effects of adenosine A3 receptor stimulation on human eosinophils isolated from non-asthmatic or asthmatic donors. *Inflamm Res*. 2000;49(12):666-672. DOI: 10.1007/s000110050644.
60. Kohno Y, Ji X, Mawhorter SD, Koshiba M, Jacobson KA. Activation of A3 adenosine receptors on human eosinophils elevates intracellular calcium. *Blood*. 1996;88(9):3569-3574.
61. Knight D, Zheng X, Rocchini C, Jacobson M, Bai T, Walker B. Adenosine A3 receptor stimulation inhibits migration of human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 1997;62(4):465-468. DOI: 10.1002/jlb.62.4.465.
62. Hsu CL, Bryce PJ. Inducible IL-33 expression by mast cells is regulated by a calcium-dependent pathway. *J Immunol*. 2012;189(7):3421-3429. DOI: 10.4049/jimmunol.1201224.
63. Angulo EL, McKernan EM, Fichtinger PS, Mathur SK. Comparison of IL-33 and IL-5 family mediated activation of human eosinophils. *PLoS One*. 2019;14(9):e0217807. Published 2019 Sep 6. DOI: 10.1371/journal.pone.0217807.
64. Temkin V, Kantor B, Weg V, Hartman ML, Levi-Schaffer F. Tryptase activates the mitogen-activated protein kinase/activator protein-1 pathway in human peripheral blood eosinophils, causing cytokine production and release. *J Immunol*. 2002;169(5):2662-2669. DOI: 10.4049/jimmunol.169.5.2662.
65. Ochi H, De Jesus NH, Hsieh FH, Austen KF, Boyce JA. IL-4 and -5 prime human mast cells for different profiles of IgE-dependent cytokine production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(19):10509-10513. DOI: 10.1073/pnas.180318697.
66. Barata LT, Ying S, Meng Q et al. IL-4- and IL-5-positive T lymphocytes, eosinophils, and mast cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(2 Pt 1):222-230. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70387-2.
67. Meininger CJ, Yano H, Rottapel R, Bernstein A, Zsebo KM, Zetter BR. The c-kit receptor ligand functions as a mast cell chemoattractant. *Blood*. 1992;79(4):958-963.
68. Hartman M, Piliponsky AM, Temkin V, Levi-Schaffer F. Human peripheral blood eosinophils express stem cell factor. *Blood*. 2001;97(4):1086-1091. DOI: 10.1182/blood.v97.4.1086.
69. De Paulis A, Minopoli G, Arbustini E et al. Stem cell factor is localized in, released from, and cleaved by human mast cells. *J Immunol*. 1999;163(5):2799-2808.
70. Oliveira SH, Taub DD, Nagel J et al. Stem cell factor induces eosinophil activation and degranulation: mediator release and gene array analysis. *Blood*. 2002;100(13):4291-4297. DOI: 10.1182/blood.V100.13.4291.
71. Ogasawara H, Furuno M, Edamura K, Noguchi M. Peptides of major basic protein and eosinophil cationic protein activate human mast cells. *Biochem Biophys Res*. 2019;21:100719. Published 2019 Dec 25. DOI: 10.1016/j.bbrep.2019.100719.
72. Piliponsky AM, Pickholtz D, Gleich GJ, Levi-Schaffer F. Human eosinophils induce histamine release from antigen-activated rat peritoneal mast cells: a possible role for mast cells in late-phase allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(6):993-1000. DOI: 10.1067/mai.2001.114656.
73. O'Donnell MC, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Activation of basophil and mast cell histamine release by eosinophil granule major basic protein. *J Exp Med*. 1983;157(6):1981-1991. DOI: 10.1084/jem.157.6.1981.
74. Zheutlin LM, Ackerman SJ, Gleich GJ, Thomas LL. Stimulation of basophil and rat mast cell histamine release by eosinophil granule-derived cationic proteins. *J Immunol*. 1984;133(4):2180-2185.
75. Varricchi G, Pecoraro A, Loffredo S et al. Heterogeneity of Human Mast Cells With Respect to MRGPRX2 Receptor

- Expression and Function. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:299. Published 2019 Jul 3. DOI: 10.3389/fncel.2019.00299.
76. Гушин ИС. Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1979;(4):3-11 [Gushchin IS. Ob elementakh biologicheskoi tselesoobraznosti allergicheskoi reaktivnosti. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 1979;(4):3-11 (In Russian)].
 77. Zeiger RS, Twarog FJ, Colten HR. Histaminase release from human granulocytes. *J Exp Med.* 1976;144(4):1049-1061. DOI: 10.1084/jem.144.4.1049.
 78. Zeiger RS, Colten HR. Histaminase release from human eosinophils. *J Immunol.* 1977;118(2):540-543.
 79. Herman JJ. Eosinophil diamine oxidase activity in acute inflammation in humans. *Agents Actions.* 1982;12(1-2):46-48. DOI: 10.1007/bf01965105.
 80. Popper H, Knipping G, Czarnetzki BM, Steiner R, Helleis G, Auer H. Activation and release of enzymes and major basic protein from guinea pig eosinophil granulocytes induced by different inflammatory stimuli and other substances. A histochemical, biochemical, and electron microscopic study. *Inflammation.* 1989;13(2):147-162. DOI: 10.1007/bf00924786.
 81. Weller PF, Austen KF. Human eosinophil arylsulfatase B. Structure and activity of the purified tetrameric lysosomal hydrolase. *J Clin Invest.* 1983;71(1):114-123. DOI: 10.1172/jci110739.
 82. Wasserman SI, Goetzl EJ, Austen KF. Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase. *J Immunol.* 1975;114(2 Pt 1):645-649.
 83. Kater LA, Goetzl EJ, Austen KF. Isolation of human eosinophil phospholipase D. *J Clin Invest.* 1976;57(5):1173-1180. DOI: 10.1172/JC1108385.
 84. Bartemes KR, McKinney S, Gleich GJ, Kita H. Endogenous platelet-activating factor is critically involved in effector functions of eosinophils stimulated with IL-5 or IgG. *J Immunol.* 1999;162(5):2982-2989.
 85. Hubscher T. Role of the eosinophil in the allergic reactions. II. Release of prostaglandins from human eosinophilic leukocytes. *J Immunol.* 1975;114(4):1389-1393.
 86. Takeda K, Shiraiishi Y, Ashino S et al. Eosinophils contribute to the resolution of lung-allergic responses following repeated allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):451-460. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.014.
 87. Arita M. Mediator lipidomics in acute inflammation and resolution. *J Biochem.* 2012;152(4):313-319. DOI: 10.1093/jb/mvs092.
 88. Miyata J, Fukunaga K, Iwamoto R et al. Dysregulated synthesis of protectin D1 in eosinophils from patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):353-60.e602. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.048.
 89. Gleich GJ, Klion AD, Lee JJ, Weller PF. The consequences of not having eosinophils. *Allergy.* 2013;68(7):829-835. DOI: 10.1111/all.12169.
 90. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:101. Published 2017 Jul 11. DOI: 10.3389/fmed.2017.00101.
 91. Kanda A, Yasutaka Y, Van Bui D et al. Multiple Biological Aspects of Eosinophils in Host Defense, Eosinophil-Associated Diseases, Immunoregulation, and Homeostasis: Is Their Role Beneficial, Detrimental, Regulator, or Bystander? *Biol Pharm Bull.* 2020;43(1):20-30. DOI: 10.1248/bpb.b19-00892.
 92. Shah K, Ignacio A, McCoy KD, Harris NL. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Mucosal Immunol.* 2020;10.1038/s41385-020-0281-y. DOI: 10.1038/s41385-020-0281-y.

Информация об авторе / Information about the author

Гушин Игорь Сергеевич, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделом клинической иммунологии и аллергологии. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: igushchin@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-4465-6509

Gushchin Igor Sergeevich, MD, PhD, professor, corresponding member of Russian Academy of Sciences, head of the Department of Clinical Immunology and Allergology NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.
E-mail: igushchin@yandex.ru
ORSID ID: 0000-0002-4465-6509

Участие авторов

• Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование – И.С. Гушин.

Дополнительные утверждения

Автор согласен на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Источники финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.