

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО БЕЛКА И ТРИПТАЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» И ГЕМОБЛАСТОЗАХ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

Л.С. Комарова, Н.Б. Михайлова, А.А. Тотолян, Б.В. Афанасьев

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Особую клиническую значимость среди гемобластозов представляют заболевания с высокой степенью эозинофилии, патогенез которой неясен. К ним относятся острая и хроническая реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), ассоциированные с эозинофилией, гиперэозинофильный синдром и хронические миелоидные лейкозы, ходжкинские и неходжкинские лимфомы. Роль внутриклеточных белков эозинофилов и тучных клеток при заболеваниях пролиферативного происхождения не совсем ясна. Цель работы состояла в изучении значимости количественного определения триптазы и эозинофильного катионного белка (ЕСР) у пациентов с хронической РТПХ и гемобластомами. В исследование были включены 32 пациента с верифицированными онкогематологическими заболеваниями (основная группа): 6 — с хронической РТПХ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, 18 — с бронхиальной астмой и 8 — с солидными опухолями. Определение концентрации триптазы и ЕСР в сыворотке крови осуществлено методом иммунофлюоресцентного анализа. Повышенный уровень ЕСР выявлен у больных с РТПХ ( $p < 0,03$ ) и в группе лимфопролиферации ( $p = 0,007$ ) по сравнению с негематологической группой ( $p < 0,03$ ). Повышенный уровень триптазы зафиксирован в группах РТПХ и лимфопролиферации по сравнению с группой солидных опухолей и негематологической ( $p = 0,03$ ), а также при РТПХ по сравнению с группой лимфопролиферации ( $p < 0,05$ ). Обнаружена прямая зависимость между концентрацией ЕСР и абсолютным содержанием эозинофилов в крови пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,000001$ ). Определение уровня растворимых белков эозинофилов и ферментов тучных клеток целесообразно использовать для диагностики и мониторинга различных гиперэозинофильных состояний при ведении пациентов с хронической РТПХ и гемобластомами.

**Ключевые слова:** эозинофильный катионный белок, триптаза, эозинофилия, РТПХ

## DETERMINATION OF EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN AND TRYPTASE IN GRAFT VERSUS HOST DISEASE AND HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES WITH EOSINOPHILIA

L.S. Komarova, N.B. Mikhailova, A.A. Totolyan, B.V. Afanasyev

Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Diseases with eosinophilia the pathogenesis of which is unclear are of particular clinical significance among hematological malignancies. These include acute and chronic graft versus host disease (GVHD) associated with eosinophilia, hyper eosinophilic syndrome and chronic myeloid leukemias, Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. The role of eosinophils and mast cells intracellular proteins in proliferative diseases is unknown. The objective of the investigation was to study the significance of tryptase and eosinophilic cationic protein (ECP) measurements in patients with chronic GVHD and hematological malignancies. Thirty two patients with verified oncohematological diseases (a study group) — 6 patients with chronic GVHD after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation, 18 with asthma and 8 with solid tumors — were included in the study. The serum concentrations of tryptase and ECP were measured by immunofluorescence assay. Elevated ECP levels were found in patients with GVHD ( $p < 0.03$ ) and in those with lymphoproliferative diseases ( $p = 0.007$ ) as compared to the nonhematological group ( $p < 0.03$ ). Increased tryptase level was recorded in patients with GVHD and lymphoproliferative diseases as compared to those with solid tumors and nonhematological disorders ( $p = 0.03$ ), as well as in the GVHD versus lymphoproliferative groups ( $p < 0.05$ ). A direct correlation between ECP concentration and the eosinophils count in patients with lymphoproliferative diseases ( $r = 0.9$ ;  $p = 0.000001$ ) was found. The authors have concluded that measurement of soluble eosinophilic proteins levels and mast cell enzymes is reasonable to diagnostics and monitoring of various hyper eosinophilic states in patients with chronic GVHD and hematological malignancies.

**Key words:** eosinophilic cationic protein, tryptase, eosinophilia, graft versus host disease

### Введение

Эозинофилия наблюдается при различных системных заболеваниях и может возникать при Th2-опосредованных реакциях, таких как хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [1]. Установлено, что эозинофилия чаще встречается у пациентов с низким риском развития хронической РТПХ, чем у больных с высоким риском ее развития (47% против 12%). Вероятно, посттрансплантационная эозинофилия может быть благоприятным прогностическим фактором хронической РТПХ. Способность эозинофилов к дегрануляции в тканях и высвобождению различных катионных белков во многом связана с уровнем их дифференцировки, а следовательно, и с их происхождением [2]. Продукты этих гранул высокотоксичны и индуцируют потенциальное повреждение и гибель опухолевых кле-

ток. Катионный белок эозинофилов (ЕСР) является одним из маркеров дегрануляции зрелых эозинофилов и обладает токсическими свойствами в отношении гелиминтов и клеток организма человека. Известно о взаимосвязи эозинофилии периферической крови с наличием острой РТПХ, которая считается Th1-опосредованной реакцией [3]. Ранее нами было выявлено повышенное содержание ЕСР у больных с гемобластомами при сравнении с пациентами с бронхиальной астмой (БА), а также в группах больных с лимфомой Ходжкина (ХЛ) и неходжкинской лимфомой (НХЛ) [4]. Эозинофилы, возможно, служат источником фактора стволовых клеток (ФСК), который индуцирует ростовую регуляцию тучных клеток, их активацию, дегрануляцию и хемотаксис. Тучные клетки с эозинофилами связаны между собой двунаправленными взаимодействиями и объедине-

ны цитокиновыми сетями [5]. Гранулы тучных клеток содержат широкий выбор потенциальных химических медиаторов, которые могут инициировать и модулировать некоторые воспалительные процессы. Триптаза является высокоспецифичным маркером тучных клеток, а по ее уровню в крови можно судить о степени активации тучных клеток. Предполагается, что триптаза — один из ключевых медиаторов при взаимодействии тучных клеток и эозинофилов [6]. Триптаза поддерживает не только хроническое воспаление при БА, но и является мощным фактором роста фибробластов и может служить молекулярным звеном, связывающим активацию тучных клеток с формированием фиброза при гиперэозинофильном синдроме [6, 7]. В первоначальных наблюдениях показано, что триптаза — потенциальный митоген для фибробластов и эндотелиальных клеток [7]. Однако потенциальная активность триптазы по отношению к лимфоцитам и макрофагам неизвестна. Роль внутриклеточных белков эозинофилов и тучных клеток при заболеваниях пролиферативного происхождения неясна. Актуальная прогностическая ценность триптазы как маркера при миелолипролиферативных заболеваниях подлежит выяснению. Изучение растворимых белков эозинофилов и ферментов тучных клеток, возможно, поможет разработать новые подходы диагностики и мониторинга различных эозинофильных состояний при РТПХ и гемобластазах.

Цель работы: изучение значимости количественного определения триптазы и ЕСР в сыворотке крови пациентов с хронической РТПХ при миело- и лимфопролиферативных заболеваниях с эозинофилией.

#### Материалы и методы

В исследование включены 32 пациента с верифицированными онкогематологическими заболеваниями (основная группа): 6 — с хронической РТПХ после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), 18 — с БА — 1-я группа сравнения и 8 — с солидными опухолями (СО) — 2-я группа сравнения — с эозинофилией, находившихся на лечении в клиниках СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Ленинградской областной клинической больницы, городских клинических больниц №31 и 17 и Российском НИИ гематологии и трансфузиологии г. Санкт-Петербурга в период с 2004 по 2007 г. (табл. 1).

На основании классификации эозинофильных состояний все пациенты были разделены на несколько групп: миелолипролиферативные заболевания ( $n=11$ ); лимфопролиферативные заболевания ( $n=21$ ); больные после аллогенной ТГСК с выраженной хронической РТПХ

Таблица 1. Характеристика пациентов

| Нозологическая форма гемобластозов                   | Число пациентов |
|------------------------------------------------------|-----------------|
| Хроническая РТПХ, $n=6$                              |                 |
| Острый лимфобластный лейкоз                          | 3               |
| Острый миелобластный лейкоз                          | 1               |
| ХЛ                                                   | 2               |
| Аллогенная трансплантация                            |                 |
| Родственная ТГСК                                     | 1               |
| Родственная ТКМ*                                     | 1               |
| Неродственная ТГСК                                   | 4               |
| Онкогематологическая (основная) группа, $n=32$       |                 |
| Миелолипролиферативные заболевания, $n=11$           |                 |
| Хронический эозинофильный лейкоз                     | 1               |
| Острый миелобластный лейкоз                          | 1               |
| Хронический миелоидный лейкоз                        | 6               |
| Гиперэозинофильный синдром                           | 3               |
| Хронические лимфопролиферативные заболевания, $n=21$ |                 |
| ХЛ                                                   | 12              |
| НХЛ                                                  | 9               |
| Негематологическая группа (группы сравнения), $n=26$ |                 |
| БА (1-я группа), $n=18$                              |                 |
| Аллергическая                                        | 12              |
| Смешанная                                            | 4               |
| Неаллергическая, инфекционная                        | 2               |
| СО (2-я группа), $n=8$                               |                 |
| Рак молочной железы                                  | 4               |
| Карцинома ротоносоглотки                             | 1               |
| Карцинома яичников                                   | 1               |
| Остеогенная саркома                                  | 1               |
| Нефробластома                                        | 1               |

\*ТКМ — трансплантация костного мозга.

( $n=6$ ). Аллогенная трансплантация была проведена на определенном этапе лечения основного онкогематологического заболевания.

У пациентов всех групп была установлена эозинофилия периферической крови с абсолютным содержанием эозинофилов не менее  $0,4 \times 10^9/\text{л}$ , что составляло более 5% от общего числа лейкоцитов (табл. 2).

У всех больных была получена периферическая кровь, выделена и забанкирована сыворотка. Сыворотка хранилась при температуре  $-20^\circ\text{C}$  до проведения анализа.

Таблица 2. Распределение пациентов с онкогематологическими заболеваниями в зависимости от выраженности эозинофилии

| Степень эозинофилии, % | Число пациентов |
|------------------------|-----------------|
| <10                    | 8               |
| 11—20                  | 12              |
| 21—30                  | 4               |
| 31—50                  | 6               |
| 51—70                  | 4               |
| >70                    | 1               |
| Всего ...              | 35              |

На момент взятия материала все пациенты, включая больных с солидными опухолями (2-я группа сравнения), были разделены на 2 группы: пациенты, получающие ( $n=18$ ) и не получавшие химиотерапии (ХТ) ( $n=17$ ).

Определение концентрации триптазы и ЕСР в сыворотке крови осуществлено методом иммунофлюоресцентного анализа на анализаторе UniCap 100 («Pharmacia», Швеция). В соответствии с инструкцией производителя аналитическая чувствительность теста для триптазы составила  $<1,0$  мкг/л, а специфичность (при оценке кросс-реактивности с гепарином)  $<0,01\%$ . Аналитическая чувствительность теста для ЕСР была  $<2$  мкг/л, а специфичность (при оценке перекрестной реакции с эозинофильной пероксидазой) —  $<0,1\%$ .

В норме в сыворотке крови концентрация триптазы находится в пределах 2–14 мкг/л, а концентрация ЕСР 0–15 мкг/л.

Обработка полученных данных осуществлялась при помощи статистической программы STATISTICA 6.0 с использованием таких непараметрических критериев, как двухвыборочный критерий Колмогорова — Смирнова, U-тест Манна — Уитни, критерий Вальда — Вольфовица, и корреляционного анализа Спирмена [8]. Для описания результатов использовали медиану (М).

### Результаты

Первоначально проведено сравнение 2 групп пациентов для оценки влияния ХТ на содержание исследуемых показателей ЕСР и триптазы. Достоверных различий не выявлено, поэтому ретроспективно выполнено сравнение концентраций ЕСР и триптазы сначала в гематологической и негематологической группах, а затем в группах, разделенных по нозологиям, а именно: миело- и лимфопролиферативные заболевания, РТПХ, СО и БА.

Содержание ЕСР в гематологической и негематологической группах достоверно различалось ( $p<0,03$ ).

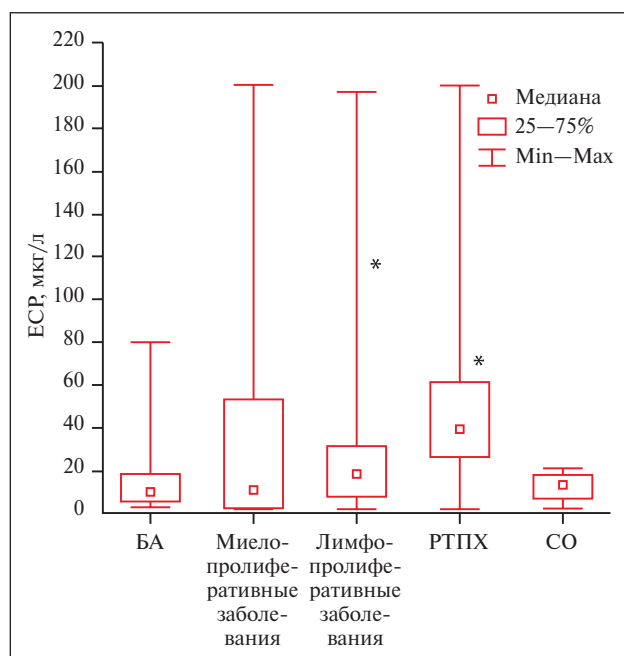


Рис. 1. Концентрация ЕСР в сыворотке периферической крови больных, разделенных на группы по нозологиям.

\* Выявлены достоверные различия между группами пациентов с РТПХ и СО ( $p<0,03$ )

В гематологической группе концентрация ЕСР ( $M=17$ ) была больше, чем в негематологической группе ( $M=10,5$ ). Максимальная концентрация ЕСР в гематологической группе составляла 200 мкг/л, в негематологической — 80 мкг/л. Негематологическая группа включала в себя пациентов с БА и СО. Концентрация ЕСР в сыворотке крови в норме — не более 15 мкг/л.

При сопоставлении концентрации ЕСР в исследуемых группах выявлено достоверное ее увеличение в группе РТПХ ( $M=39,8$ ) по сравнению с негематологической группой ( $M=13,7$ ),  $p<0,03$  (рис. 1).

При сравнении содержания триптазы в сыворотке крови пациентов всех исследуемых групп обнаружены достоверные различия между группами РТПХ ( $M=12,3$ ), лимфопролиферации ( $M=6$ ) и СО ( $M=6,8$ ),  $p=0,03$  и между группами РТПХ и лимфопролиферации,  $p<0,05$  (рис. 2). Максимальная концентрация триптазы отмечена в группе РТПХ — 24,1 мкг/л.

Концентрация триптазы в группах лимфопролиферации ( $M=6$ ) и негематологической — СО ( $M=7$ ) не выходила за пределы нормы, но достоверно отличалась меньшим содержанием в группе лимфопролиферации ( $p=0,03$ ). Максимальная концентрация триптазы в группе составила 12,2 мкг/л (рис. 3).

При сравнении уровня триптазы в подгруппах пациентов с НХЛ и СО достоверных различий не зафиксировано.

В отношении концентраций ЕСР группы лимфопролиферации (ХЛ и НХЛ) и негематологической группы (БА и СО) выявлены следующие различия. Наблюдалось увеличение содержания ЕСР в группе лимфопролиферации ( $M=19$ ) по сравнению с негематологической ( $M=10,5$ ),  $p=0,007$ . Для более детального анализа группу лимфопролиферации разделили на подгруппы ХЛ и НХЛ

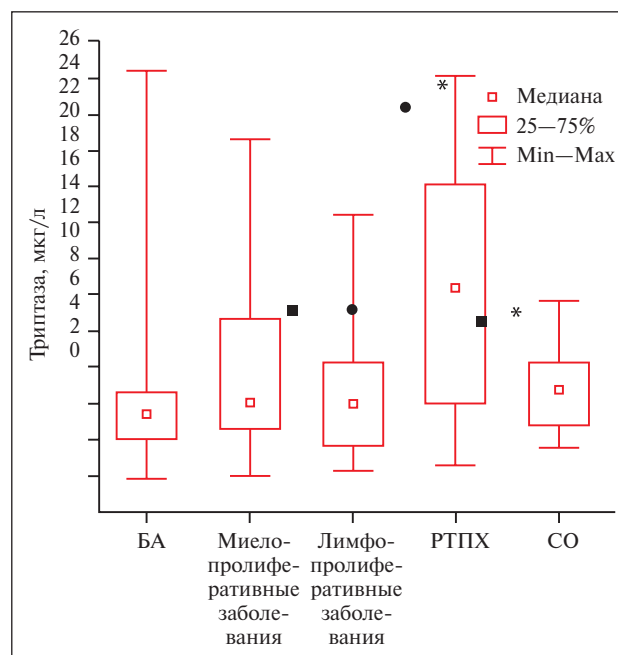


Рис. 2. Концентрация триптазы в сыворотке периферической крови больных, разделенных на группы по нозологиям.

Выявлены достоверные различия: ■ между группами пациентов с лимфопролиферацией и СО ( $p=0,03$ );

\* между группами РТПХ и СО ( $p=0,03$ );

● между группами РТПХ и лимфопролиферацией ( $p<0,05$ )

и сравнили их с группой сопоставления (БА и СО). Отмечено повышенное содержание ЕСР в подгруппе с ХЛ ( $M=12$ , при максимальном значении 172 мкг/л) и БА ( $M=10,5$ ),  $p<0,01$  и в подгруппе с НХЛ ( $M=29,1$  при максимальном значении 197 мкг/л) и БА,  $p=0,02$  (рис. 4).

Концентрация ЕСР подгруппы ХЛ ( $M=12,6$ ) при максимальном содержании 172 мкг/л в среднем была достоверно ниже, чем в негематологической группе (СО) —  $M=13,7$  при максимальном содержании 20,9 мкг/л ( $p=0,03$ ).

При сопоставлении концентраций ЕСР подгруппы НХЛ и негематологической группы (БА и СО) обнаружены различия ( $p=0,02$ ). Медиана гематологической группы составила 10,5 при максимальной концентрации ЕСР 80 мкг/л, в то время как медиана подгруппы НХЛ достоверно выше и равна 29,1 при максимальной концентрации 197 мкг/л. При сравнении концентраций ЕСР подгруппы ХЛ и негематологической группы (БА и СО) также выявлены различия ( $p=0,02$ ). Концентрация ЕСР подгруппы ХЛ достоверно выше ( $M=12,6$ , при максимальном содержании 172 мкг/л), чем в гематологической группе ( $M=10,5$  при максимальной концентрации ЕСР 80 мкг/л).

Проведенный корреляционный анализ продемонстрировал достоверную прямую зависимость между концентрацией ЕСР и абсолютным содержанием эозинофилов в гематологической группе пациентов ( $r=0,51$ ;  $p=0,000001$ ). Отмечена достоверная прямая зависимость между концентрацией ЕСР и абсолютным содержанием эозинофилов в группе пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями ( $r=0,9$ ;  $p=0,000001$ ). Установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией ЕСР и абсолютным содержанием эозинофилов при НХЛ ( $r=0,9$ ;  $p=0,003$ ) и ХЛ ( $r=0,8$ ;  $p=0,002$ ). Также в исследуемых группах выявлены аналогичные взаимосвязи между относительным содержанием эозинофилов и ЕСР.

#### Обсуждение результатов

Особую клиническую значимость среди гемобластозов представляют заболевания с высокой степенью эозинофилии, патогенез которой неясен [9,10]. К ним относят острую и хроническую РТПХ, ассоциированные с эозинофилией, гиперэозинофильный синдром и хро-

нические миелоидные лейкозы, ХЛ и НХЛ [11]. Различия в содержании эозинофилов и ЕСР в исследованных группах больных связаны с различной ролью эозинофилов в патогенезе аллергических и онкогематологических заболеваний. Природа эозинофилии при онкологических и онкогематологических заболеваниях может быть сопряжена как с повышенным выходом эозинофилов собственно из опухолевого клона, так и с привлечением их в результате продукции опухолевыми клетками различных цитокинов и хемокинов [10]. Выявлено достоверное увеличение концентрации ЕСР в группе РТПХ при сравнении с группой СО. По данным литературы, описывающим прогностическую роль эозинофилии, развивающейся при РТПХ, эозинофилия при аллогенной ТГСК может быть предшественницей развития хронической РТПХ и даже единственным признаком, особенно при склеродермической форме РТПХ [12,13]. В некоторых случаях посттрансплантационная эозинофилия может рассматриваться как прогностический фактор хронической РТПХ, вероятности развития этой реакции и возможности выживания пациента [14]. Различия в содержании ЕСР в группах лимфопролиферации и СО скорее всего связаны с тем, что при хронических лимфопролиферативных заболеваниях трансформированные Т-клетки секретируют интерлейкины-3 и -4 (ИЛ-3, ИЛ-4), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), эотаксин, принимающие участие в контроле дифференцировки стволовых клеток-предшественников эозинофильного ряда и, как следствие, вызывающие реактивную эозинофилию. ИЛ-5 является ростовым и дифференцировочным фактором эозинофилов, он способствует вовлечению этих клеток в воспалительные реакции, антипаразитарную и противоопухолевую защиту [15]. Эозинофилия при злокачественных новообразованиях пока недостаточно хорошо изучена, но предположительно может быть рассмотрена как часть противоопухолевой защиты. Это предположение подтверждает тот факт, что ИЛ-4 опосредует некроз опухоли *in vitro* в условиях отсутствия

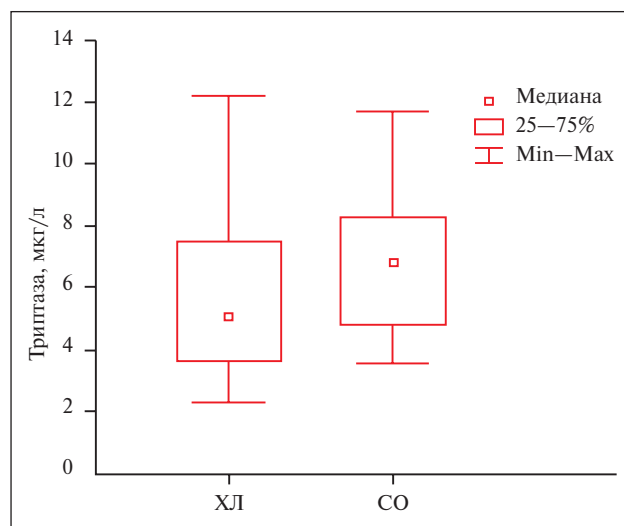


Рис. 3. Сравнение уровня триптазы в сыворотке периферической крови больных подгрупп лимфопролиферации (ХЛ) и СО ( $p=0,03$ )

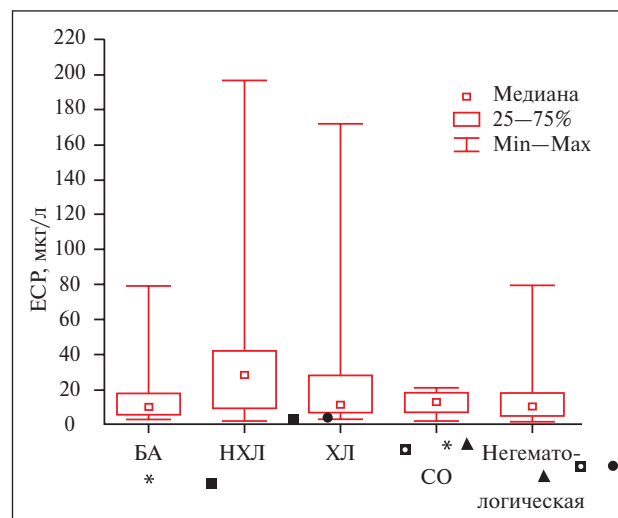


Рис. 4. Сопоставление концентраций ЕСР у пациентов с лимфопролиферацией (ХЛ и НХЛ) и негематологической группы. Выявлены достоверные различия концентрации ЕСР: ■ между группами пациентов с НХЛ и БА ( $p=0,007$ ); \* БА и ХЛ ( $p=0,007$ ); ■ ХЛ и негематологической группой ( $p=0,02$ ); ▲ ХЛ и СО ( $p=0,03$ ); ● НХЛ и негематологической группой ( $p=0,02$ )

эозинофилов [16]. С другой стороны, эозинофилы могут усиливать ангиогенез опухоли, что приводит к неблагоприятному течению заболевания [17]. Терапия ИЛ-4 у онкологических пациентов вызывает эозинофилию в крови и увеличение дегрануляции эозинофилов, по данным проведенного анализа основного белка эозинофилов в сыворотке и моче [1]. Однако действие эозинофилов на опухоль не оценивалось. Эозинофилия периферической крови и ткани опухоли часто ассоциирована с некоторыми типами опухоли, а также возникает после иммунотерапии ИЛ-2, ИЛ-4, ГМ-КСФ [15]. Инфильтрация СО эозинофилами связана с положительным прогнозом, в то время как их отсутствие более характерно для высокозлокачественных СО. Показано, что бессобытийная выживаемость у онкологических пациентов, получавших лучевую терапию и ответивших на нее эозинофилией периферической крови, была в 2 раза больше, чем у больных, у которых такая терапия не индуцировала эозинофильного ответа [16].

Триптаза обильно экспрессируется тучными клетками и в гораздо меньшей степени — базофилами. Из-за почти эксклюзивной экспрессии триптазы тучными клетками, она часто используется как их специфический маркер тучных клеток. Тем не менее клеточные линии, имеющие миелоидное происхождение, так же как и миелобласты при остром миелоидном лейкозе, экспрессируют значимое количество триптазы [18]. Клетки ХЛ также могут экспрессировать небольшое количество триптазы. Достоверные различия концентрации триптазы между группами больных с лимфопрлиферацией и РТПХ и пациентами с СО представляются затруднительными для

объяснения, поскольку практически не имеют подтверждения или опровержения в литературе. Однако существует несколько работ, указывающих, что клеточные линии ХЛ экспрессируют мРНК для обоих типов триптазы  $\alpha$  и  $\beta$ , хотя и в намного меньшей концентрации, чем тучные клетки. Частота положительных по триптазе клеток ХЛ *in situ* очень низка [19]. Опухолевая прогрессия и выживание клеток ХЛ зависят от микроокружения. Присутствие в большом количестве тучных клеток при ХЛ коррелирует с плохим прогнозом [20] и связано с пролиферативными сигналами клеток ХЛ [21]. Более того, позитивные по триптазе клетки ХЛ были идентифицированы не во всех проанализированных образцах-биопсиях, а только в небольших фракциях. Авторы предполагают, что клеточные линии ХЛ могут быть добавлены к числу трансформированных клеток, которые экспрессируют триптазу, так как на данный момент известно, что ее экспрессируют только клетки миелоидного происхождения [22]. Тем не менее важно помнить, что когда триптаза используется для оценки числа тучных клеток в опухоли, трансформированные клетки различного происхождения могут также быть положительными по триптазе [22].

### Заключение

Показана значимая роль количественного определения триптазы и ЕСР в сыворотке крови пациентов с хронической РТПХ и онкогематологическими заболеваниями. Определение уровня растворимых белков эозинофилов и ферментов тучных клеток целесообразно использовать для диагностики и мониторинга различных гиперэозинофильных состояний при ведении пациентов с хронической РТПХ и гемобластомами.

## Л и т е р а т у р а

- Ellyard J.I., Simson L., Parish C.R. Th2-mediated anti-tumor immunity: friend or foe? J compilat 2007;70:1—11.
- Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. Т. 3—5.
- McNeel D., Rubio M.T., Damaj G. Hypereosinophilia as a presenting sign of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Transplantation 2002;74:1797.
- Комарова Л.С., Зуева Е.Е., Нестерович И.И. и др. Роль внутриклеточных белков эозинофилов и тучных клеток в развитии эозинофилии при различных заболеваниях. Рос иммунол журн 2007;1(10):27—33.
- Shakoory B., Fitzgerald S.M., Lee S.A. et al. The role of human mast cell derived cytokines in eosinophil biology. J Interferon and Cytokine Res 2004;24:271—81.
- Hallgren J., Pejler G. Biology of mast cell tryptase: an inflammatory mediator. FEBS J 2006; 25:234—41.
- Fletcher S., Bain B. Diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndromes. Current Opinion in Hematology 2007;14(1):37—42.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATIS-TICA. М.: МедиаСфера, 2003.
- Ayalew T.A., Patnaik M.M., Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. Br J Haematol 2006;133:468—92.
- Gotlib J., Cross N.C.P., Gilliland D.G. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. Best Pract Res Clin Haematol 2006;19(3):535—69.
- Sade K., Mysels A., Levo Y. et al. Eosinophilia: A study of 100 hospitalized patients. Eur J Intern Med 2007;18:196—201.
- Ringden O. Immunotherapy by allogeneic stem cell transplantation. Adv Cancer Res 2007;97:25—60.
- Jacobsohn D.A., Schechter T., Seshadri R. et al. Eosinophilia correlates with the presence or development of chronic graft-versus-host disease in children. Transplantation 2004;77(7):1096—100.
- Aisa Y., Mori T., Nakazato T. et al. Blood eosinophilia as a marker of favorable outcome after allogeneic stem cell transplantation. J compilat Eur Soc for Org Transpl 2007;20:761—70.
- Lotfi R., Lee J.J., Lotze M.T. Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs). Role in the inflammatory response within tumors. J Immunother 2007;30:116—28.
- Mingomataj E.C. Eosinophil-induced prognosis improvement of solid tumors could be enabled by their vesicle-mediated barrier permeability induction. Med Hypoth 2008;70(3):582—4.
- Puxeddu I., Alian A., Piliponsky A.M. et al. Human peripheral blood eosinophils induce angiogenesis. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:628—36.
- Sperr W.R., Hauswirth A.W., Valent P. Tryptase a novel biochemical marker of acute myeloid leukemia. Leuk Lymph 2002;43(12):2257—61.
- Carvalho R.F.S., Mahshid Y., Claesson H.-E. et al. Expression of mast cell tryptases in Hodgkin and reed-sternberg (HRS) cells. J compilat Scand J Immunol 2007;67:53—6.
- Molin D., Edstrom A., Glimelius I. et al. Mast cell infiltration correlates with poor prognosis in Hodgkin's lymphoma. Br J Haematol 2002;119(1):122—4.
- Molin D., Fischer M., Xiang Z. et al. Mast cells express functional CD30 ligand and are the predominant CD30 L-positive cells in Hodgkin's disease. Br J Haematol 2001;114:616—23.
- Sperr W.R., Stehberger B., Wimazal F. Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma 2002;43:1097—105.