DOI:10.14427/jipai.2025.2.6

# Роль эозинофилов в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний (обзор литературы)

А.А. Скрябина, А.С. Серова, М.В. Зузенков

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

## Role of eosinophils in the pathogenesis of infectious and non-infectious diseases (literature review)

A.A. Skryabina, A.S. Serova, M.V. Zuzenkov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

#### Аннотация

Эозинофилы дифференцируются из мультипотентных стволовых клеток костного мозга и после созревания поступают в периферическую кровь. Они обладают уникальной ядерной морфологией и содержат цитоплазматические гранулы, наполненные цитотоксическими и иммунорегуляторными белками. За последние годы исследования эозинофилов значительно продвинулись, особенно в понимании их происхождения, дифференциации и функций в организме. Эозинофилы участвуют в регуляции как врождённого, так и адаптивного иммунитета, а также играют ключевую роль в патогенезе различных заболеваний, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь лёгких, острый респираторный дистресс-синдром, злокачественные новообразования, респираторные инфекции и аутоиммунные состояния. В данном обзоре мы рассмотрели не только процессы развития и дифференциации эозинофилов, но и их участие в патофизиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний. Особое внимание уделено ролям эозинофилов в регуляции иммунных реакций и воспалительных процессов, их взаимодействию с цитокинами и участию в тканевом ремоделировании. Данные материалы подчёркивают важность дальнейших исследований эозинофилов для разработки новых терапевтических стратегий.

#### Ключевые слова

Эозинофилы, иммунный ответ, цитокины, бронхиальная астма, воспаление.

#### Введение

Эозинофилы представляют собой гранулярные лейкоциты, которые присутствуют в крови в небольших количествах. Впервые их обнаружил Wharton Jones в 1846 г., а в 1879 г. Paul Ehrlich дал им название, основанное на их способности интенсивно окрашиваться кислым красителем

#### Summary

Eosinophils differentiate from multipotent bone marrow stem cells and enter the peripheral blood stream after maturation. They have a unique nuclear morphology and contain cytoplasmic granules filled with cytotoxic and immunoregulatory proteins. Research on eosinophils has advanced significantly in recent years, especially in understanding their origin, differentiation, and function in the body. Eosinophils are involved in the regulation of both innate and adaptive immunity and also play a key role in the pathogenesis of various diseases, including bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome, malignancies, respiratory infections, and autoimmune conditions.

In this review, we have considered not only the developmental and differentiation processes of eosinophils, but also their involvement in the pathophysiology of infectious and non-infectious diseases. Particular attention is paid to the roles of eosinophils in immune response and inflammation regulation, cytokine interactions, and tissue remodeling. These contributions emphasize the importance of further eosinophils research for the development of new therapeutic strategies.

#### Keywords

Eosinophils, immune response, cytokines, bronchial asthma, inflammation.

эозином. Однако роль эозинофилов в патофизиологических процессах была изучена лишь к 1922 г. На сегодняшний день доказано, что они играют важную роль как во врождённом, так и в приобретённом иммунитете [1], а также в повреждении тканей и ремоделировании дыхательных путей [2]. Более того, эозинофилы признаны

ключевыми эффекторными клетками при ряде инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Эозинофилы дифференцируются из мультипотентных клеток-предшественников костного мозга и после созревания поступают в периферическую кровь под воздействием интерлейкина-5 (IL-5) и интерлейкина-33 (IL-33) [3]. После короткого пребывания в периферической крови эозинофилы мигрируют в лёгкие, тимус и желудочно-кишечный тракт [4]. Во время развития заболеваний эти клетки рекрутируются к очагам поражения и выполняют свои функции под влиянием местной микросреды. В исследованиях показано, что эозинофилы активно участвуют в аллергических реакциях и противодействии паразитарным инфекциям. Недавние исследования были посвящены изучению воспалительных цитокинов и биомаркеров, связанных с рядом заболеваний [5]. Открытие различных подтипов эозинофилов и связанных с ними цитокинов значительно расширило представления об их функциях, включая противоопухолевые эффекты и регуляцию гомеостаза гемопоэтических стволовых клеток [6].

В данном обзоре мы обобщим доступную информацию, касающуюся процесса развития и дифференцировки эозинофилов, а также результатов исследований, посвящённых связанным с эозинофилами цитокинам и заболеваниям.

#### Дифференцировка и состав эозинофилов

Эозинофилы, наряду с нейтрофилами и базофилами, являются основными представителями гранулоцитов. Эозинофилы развиваются из рестриктированных предшественников эозинофилов (EoP), которые дифференцируются из общих предшественников гранулоцитов/моноцитов (GMP). Это происходит при участии таких факторов транскрипции, как PU.1, C/EBP и GATA-1. Дальнейшая дифференцировка EoP в зрелые эозинофилы происходит под контролем GM-CSF, IL-5 и IL-33 [7]. Кроме того, некоторые регуляторные факторы могут модулировать дифференцировку эозинофилов. Например, было установлено, что её может подавлять экзогенный интерлейкин-17A (IL-17A) [8].

В специфических гранулах эозинофилов содержатся главный щелочной белок (МВР), эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильный нейротоксин (EDN) и эозинофильная пероксидаза (ЕРО). МВР располагается в центре гранул и представлен двумя гомологичными белками – МВР-1 и МВР-2. МВР представляет собой небольшую высокощелочную молекулу, состоящую из 117 аминокислотных остатков, токсичную как

для паразитов, так и для бактерий. ECP и EDN были первоначально идентифицированы как РНКэнзимы ацидофильных гранулоцитов, обладающие нейротоксическими свойствами. Эти белки проявляют РНК-гидролитическую активность, а их гомологичные гены встречаются только у приматов. ЕСР представляет собой одноцепочечный катионный белок, токсичный для червей и способный связываться с компонентами клеточной стенки бактерий, такими как липополисахариды [9]. Кроме того, ЕСР может влиять на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, способствуя дегрануляции тучных клеток и регулируя классический путь активации комплемента. EDN - это одноцепочечный пептид с противовирусными свойствами, способный разрушать одноцепочечную РНК. Он также может служить биомаркером активации и дегрануляции эозинофилов у пациентов с бронхиальной астмой [10]. ЕРО представляет собой галогенпероксидазу, содержащую гемоглобин, основная функция которой состоит в образовании ионов галогенидов, имеющих очень высокие окислительные свойства [11].

#### Цитокины, связанные с эозинофилами

Эозинофилы могут синтезировать, накапливать и секретировать различные цитокины. В отличие от других гранулоцитов эозинофилы содержат в гранулах множество цитокинов, хемокинов и факторов роста, готовых к немедленному высвобождению. В гранулах содержатся такие цитокины, как IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-33, интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [3]. К хемокинам относятся RANTES, Eotaxin и MIP-1 $\alpha$ , а к факторам роста – факторы стволовых клеток и трансформирующие факторы роста (TGF).

IL-3 стимулирует образование не только эозинофилов, базофилов и тучных клеток, но и других гранулоцитов, моноцитов и макрофагов [12]. Основными источниками IL-3 являются Т-клетки и тучные клетки [13]. IL-3 играет важную роль в развитии аллергического воспаления, активируя эозинофилы и базофилы [14]. Известно, что IL-3 и GM-CSF играют важную роль на ранних стадиях дифференцировки эозинофилов, тогда как IL-5 необходим на финальной стадии их созревания [15]. Исследования показывают, что IL-3 более активно стимулирует экспрессию таких белков эозинофилов, как CD32, CD13 и CD48 по сравнению с IL-5 и GM-CSF. Также было обнаружено, что уровень IL-3 в мокроте тесно коррелирует с количеством гранулярных белков эозинофилов и снижением функции лёгких [3].

IL-5 – это важный цитокин, обладающий множеством физиологических функций, включая выживаемость, индукцию, активацию и дегрануляцию эозинофилов. Эозинофилы экспрессируют рецептор IL-5Ra в высоких концентрациях на своей поверхности и высвобождают большое количество IL-5 [16]. При взаимодействии IL-5 с IL-5R происходит фосфорилирование ряда белков, что приводит к активации молекул Ріт-1, c-fos, c-jun и NF-kB, которые регулируют выживаемость, иммунный ответ и пролиферацию эозинофилов [17]. Однако было показано, что системное повышение уровня IL-5 не всегда вызывает развитие патологических состояний, опосредованных эозинофилами. Кроме того, IL-5 играет ключевую роль в развитии Th2-иммунного ответа и необходим для дифференциации CD34<sup>+</sup> стволовых клеток в эозинофилы [18].

IL-33 относится к семейству цитокинов IL-1 и является лигандом трансмембранного белка ST2, кодируемого геном IL-1rl1 [19]. В нормальных условиях IL-33 находится в ядре клетки и связывается с хроматином посредством хроматин-связывающей матричной последовательности, стабилизируя клетки и выполняя функции ингибитора транскрипции [20]. Поскольку IL-33 не содержит сигнальной последовательности, его секреция отличается от секреции традиционных цитокинов. При механических повреждениях, некротическом апоптозе или активации клеток через сигнальный путь АТФ без апоптоза, IL-33 высвобождается в межклеточное пространство [21].

IL-33 активирует иммунные клетки, экспрессирующие ST2, в слизистых оболочках по всему организму, индуцируя иммунный ответ типа 2, который способствует росту эозинофилов в крови и тканях через сигнальный путь, опосредованный IL-5 [22]. Johnston с соавт. продемонстрировали, что ось ST2/IL-33 является ключевым механизмом пролиферации эозинофилов за счёт повышения экспрессии рецептора IL-5Ra на эозинофилах [23]. Повышенная экспрессия IL-33 связана с увеличением количества периферических эозинофилов. Smith и соавт. обнаружили, что изменения в последовательности гена IL-33 приводят к снижению уровня белка IL-33, что сопровождается уменьшением количества эозинофилов в периферической крови у мышей [24].

CCL11/Eotaxin – это важный хемокин, специфичный для эозинофилов, который участвует в их хемотаксисе к тканям и служит мощным активатором, стимулирующим привлечение эозинофилов при аллергических реакциях [25]. Экспрессия CCL11/Eotaxin в эозинофилах связана с вну-

триклеточными гранулами. Нокаут гена CCL11/ Еотахіп значительно снижает накопление эозинофилов в тканях, что приводит к уменьшению аллергического воспаления в кишечнике, коже и дыхательных путях. Подобно CCL5/RANTES, CCL11/Еотахіп активирует такие внутриклеточные процессы, как повышение уровня Ca<sup>2+</sup> [26].

IL-13 – ещё один важный воспалительный медиатор, выделяемый эозинофилами, который содержится в гранулах. IL-13 играет значительную роль в развитии бронхиальной астмы, болезней дыхательных путей и фиброза лёгких [27]. Он может активировать матричные металлопротеиназы в дыхательных путях, препятствуя чрезмерному аллергическому воспалению. Также IL-13 участвует в переключении классов антител у В-клеток, стимулируя выработку IgE, что имеет ключевое значение в аллергических реакциях.

## Роль эозинофилов при респираторных вирусных инфекциях

Эозинофилы могут прямо или опосредованно участвовать в противовирусном иммунном ответе, продуцируя различные медиаторы воспаления. В их гранулах содержатся молекулы с потенциальной противовирусной активностью, такие как рибонуклеазы (эозинофильный нейротоксин и катионные белки), монооксид азота и ряд цитокинов, которые усиливают презентацию антигенов и активируют CD8<sup>+</sup>-опосредованный иммунный ответ [28].

Эозинофильный катионный белок, помимо антибактериальной и антипаразитарной активности, обладает противовирусными свойствами. Наряду с эозинофильным нейротоксином он относится к семейству рибонуклеаз А, и оба белка проявляют РНКазную активность, что предполагает их роль в защите от РНК-содержащих вирусов. Эозинофилы также продуцируют активные формы кислорода при участии эозинофильной пероксидазы и индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая синтезирует монооксид азота (NO), ингибирующий вирусную репликацию различными механизмами и эффективный в отношении ряда вирусов [29].

Эозинофилы экспрессируют Толл-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR-3, TLR-7 и TLR-9, которые играют важную роль в реализации противовирусного иммунитета [30]. Особое значение имеет TLR-7, экспрессия которого у эозинофилов значительно выше, чем у нейтрофилов. Активация TLR-7 способствует увеличению выработки молекул адгезии, таких как L-селектин и CD11b, продукции активных форм кислорода и увеличе-

нию продолжительности жизни активированных эозинофилов благодаря воздействию IFN- $\gamma$  [31]. Кроме того, эозинофилы обладают рецепторами, которые распознают вирусные частицы, а также продукты некроза клеток, такие как HMGB1, через специфический рецептор RAGE, что вызывает дегрануляцию, окислительный взрыв и усиливает воспалительный ответ [32].

Эозинофилы функционируют как универсальные координаторы, регулируя деятельность различных иммунных клеток, включая Т-лимфоциты и дендритные клетки [1]. Например, эозинофилы, которые несут антигены вируса гриппа, способны активировать антигенспецифические CD8<sup>+</sup> Т-клетки, индуцируя высвобождение IFN-γ и TNF-α. Риновирус человека связывается с ICAM-1 на поверхности эозинофилов, вызывая пролиферацию антигенспецифических CD4<sup>+</sup> клеток и высвобождение IFN-γ. При этом репликация вируса гриппа и вируса парагриппа в эозинофилах блокируется [33]. В ряде других ситуаций, помимо вирусных инфекций, эозинофилы могут участвовать в селекции Т-клеток [34].

Кроме того, в ответ на разнообразные антигены, включая вирусные, эозинофилы могут выступать в роли антигенпредставляющих клеток, экспрессируя такие молекулы, как CD80, CD86, CD28 и CD40. Они способны мигрировать в лимфатические узлы, где активируют Т-клеточный иммунитет [35].

Респираторно-синцитиальный вирус является одним из ключевых патогенов, вызывающих инфекции дыхательных путей у детей [36]. Около 50% случаев пневмоний у взрослых и пожилых пациентов и до 90% случаев бронхиолита в детском возрасте вызваны этим вирусом. Респираторно-синцитиальный вирус представляет собой оболочечный вирус, содержащий несегментированную одноцепочечную РНК. Роль эозинофилов в иммунном ответе на данный вирус первоначально вызывала споры, однако тот факт, что одноцепочечная РНК способна индуцировать высвобождение эозинофильной пероксидазы и дегрануляцию, указывает на возможное участие этих клеток в защите от инфекции. Исследования в условиях in vitro показали, что взаимодействие эозинофилов с инфицированными респираторно-синцитиальным вирусом эпителиальными клетками или лигандами TLR-7 активирует экспрессию маркера активации CD11b на поверхности эозинофилов и инициирует выделение эозинофильного катионного белка. В свою очередь, эозинофильный катионный белок и нейротоксин демонстрируют противовирусный эффект за

счёт своей РНКазной активности. Кроме того, доказано, что выработка NO является одним из ключевых механизмов противовирусной защиты, с помощью которого эозинофилы снижают вирусную нагрузку, и этот эффект, вероятно, связан с активацией TLR-7 и сигнальной системой, зависящей от сигнального белка MyD88 [37].

Исследования на трансгенных моделях, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом, показали, что у гиперэозинофильных (IL-5-трансгенных) мышей вирусный клиренс происходил быстрее, в то время как у мышей с дефицитом эозинофилов он был замедлен. Интересно, что адаптивный перенос эозинофилов с нормальной экспрессией МуD88, но не дефицитных по MyD88, в организм инфицированных диких мышей показал, что эозинофилы ускоряют клиренс вируса через МуD88-зависимые пути. Более того, гиперэозинофильные эотаксин-2/ IL-5 трансгенные мыши, инфицированные вирусом мышиной пневмонии, гомологичным респираторно-синцитиальному вирусу человека, демонстрировали более низкий вирусный титр в лёгких по сравнению с контрольной группой и были защищены от летальной дозы вируса [38].

Вирус гриппа – это оболочечный РНК-содержащий вирус, являющийся распространённой причиной респираторных инфекций у человека, тяжесть которых варьирует от лёгких до летальных случаев [39]. Эозинофилы не являются основными эффекторными клетками в иммунном ответе на данный вирус, однако эпидемиологические данные, собранные во время пандемии вируса Н1N1 в 2009 г., показали, что у пациентов с бронхиальной астмой наблюдалось менее тяжёлое течение гриппа по сравнению с пациентами, не страдающими ей (вероятно, вследствие лёгочной эозинофилии) [40].

Samarasinghe и соавт. в лабораторных исследованиях на мышах, инфицированных вирусом гриппа на фоне острой аллергии, выявили более высокое количество эозинофилов в дыхательных путях и ускоренный клиренс вируса по сравнению с мышами, страдающими хронической астмой. Кроме того, у мышей с острой астмой наблюдалось большее количество CD8+ T-клеток и менее выраженное повреждение эпителия, что позволяет предположить, что эозинофилы играют защитную роль в отношении дыхательных путей при инфицировании вирусом гриппа А [41]. Эти же авторы показали, что перенос эозинофилов от мышей с аллергической астмой в дыхательные пути мышей, инфицированных вирусом гриппа А, приводил к снижению вирусного титра и увеличению количества  $CD8^+$  T-клеток в дыхательных путях.

В условиях *in vitro* эозинофилы мышей реагировали на воздействие вируса гриппа А фрагментарной дегрануляцией, продуцируя цитокины и растворимые медиаторы, такие как NO, а также демонстрировали сверхэкспрессию МНС-І и CD86. Более того, эозинофилы, активированные вирусом, стимулировали CD8+ T-клеточный ответ [42]. Эти данные свидетельствуют о том, что эозинофилы способны усиливать вирусспецифический ответ CD8+ Т-клеток, выступая в качестве антигенпредставляющих клеток и источника цитокинов в лёгочной ткани, тем самым обеспечивая защиту от инфекции гриппа. Примечательно, что репликация вируса гриппа А в эозинофилах может прекращаться, что является пассивным механизмом ограничения вирусной экспансии, используемым этими клетками.

Вирус парагриппа человека представляет собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус. Как и при других респираторных вирусных инфекциях, эозинофилы, по-видимому, оказывают своё противовирусное действие через путь TLR-MyD88. Adamko и соавт. показали, что эозинофилы могут играть важную роль в снижении вирусной нагрузки в лёгких при парагриппе. При применении анти-IL-5 антител наблюдалось возвращение содержания вируса к исходному уровню, что указывает на важную роль привлечения эозинофилов в лёгкие для обеспечения противовирусной защиты [43].

В других исследованиях для оценки противовирусной активности эозинофилов при парагриппе использовались как in vivo модели, так и человеческие эозинофилы in vitro. У инфицированных вирусом парагриппа NJ.1726-IL-5трансгенных мышей, для которых характерно накопление эозинофилов в бронхах, наблюдалось снижение уровня вирусной РНК по сравнению с контрольными группами [44]. Drake и соавт. показали, что человеческие эозинофилы обладают активностью в отношении вируса парагриппа в условиях in vitro, причём эта активность усиливалась после предварительной инкубации с IFN-γ. Противовирусный эффект был в основном обусловлен продукцией NO посредством активации TLR-7, в то время как эозинофильные рибонуклеазы, по-видимому, не играли в этом процессе значимой роли [45].

Кроме того, та же исследовательская группа показала, что эозинофилы периферической крови здоровых добровольцев были восприимчивы к вирусу парагриппа, однако дальнейшие гене-

рации вируса становились авирулентными. Это указывает на то, что абортивная инфекция, как и в случае с вирусом гриппа, является одним из механизмов, с помощью которого эозинофилы сдерживают распространение вируса.

Риновирусная инфекция. Риновирус человека - это РНК-содержащий вирус, который чаще всего поражает верхние дыхательные пути и может вызывать обострение бронхиальной астмы, особенно у детей, тяжёлый бронхиолит у младенцев, а также пневмонию с летальным исходом у пожилых и иммунокомпрометированных взрослых [46]. Противовирусная активность эозинофилов в данном случае, по-видимому, обусловлена распознаванием вируса через ІСАМ-1, после чего, подобно антигенпредставляющим клеткам, эозинофилы стимулируют пролиферацию CD4<sup>+</sup> Т-клеток и выработку IFN-у. IFN-у способствует повышению экспрессии TLR-7 и TLR-8 на эозинофилах, что усиливает взаимодействие между эозинофилами и Т-хелперами [47].

У пациентов с бронхиальной астмой эозинофилы демонстрируют пониженную способность связываться с вирусами. Это явление тесно связано с уменьшением экспрессии CD69 на поверхности этих клеток [48]. Интересно, что частичное снижение количества эозинофилов после лечения меполизумабом (моноклональным антителом к IL-5) и последующей инфекции риновирусом 16 типа приводило к увеличению вирусного титра, что подчёркивает важную роль эозинофилов в борьбе с риновирусной инфекцией [49]. Эти противоречивые данные позволяют предположить, что эозинофилы могут играть двоякую роль, приводя к чрезмерному иммунному ответу, который наносит вред организму в попытке уничтожить вирус.

СОVID-19. С появлением коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, возникли вопросы о возможной взаимосвязи между количеством эозинофилов и тяжестью заболевания. У пациентов с COVID-19 наблюдаются различные клинические проявления заболевания – от бессимптомных форм до тяжёлой дыхательной недостаточности и летального исхода. Поэтому раннее выявление пациентов с высоким риском тяжёлого течения болезни крайне важно для разработки терапевтических подходов, которые могут предотвратить прогрессирование заболевания и улучшить исходы.

К характерным иммунологическим признакам COVID-19 относятся лимфопения, активация и дисфункция лимфоцитов, повышенное выделение цитокинов (особенно IL-1β, IL-6 и IL-10),

увеличение уровня IgG и С-реактивного белка. Эозинопения при этом коррелирует с маркерами нарушения коагуляции и повреждения таких органов, как почки и печень [50]. У пациентов с тяжёлым течением заболевания наблюдается значительное увеличение числа нейтрофилов, в то время как процентное содержание эозинофилов, базофилов и моноцитов снижается [51].

Современные данные свидетельствуют о том, что количество эозинофилов в периферической крови может рассматриваться как потенциальный прогностический маркер исхода COVID-19 [52]. Хотя при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, были зарегистрированы разные уровни эозинофилов, их связь с клиническим течением заболевания остаётся не до конца изученной, и возможно, что изменения уровня эозинофилов обусловлены иммуномодулирующей терапией. Тем не менее, выраженная и стойкая эозинопения ассоциируется с ухудшением клинического состояния и повышенным риском летального исхода. Показано, что эозинопения является одним из самых ранних признаков тяжёлого течения COVID-19, а её наличие у госпитализированных пациентов указывает на выраженную иммунную гиперактивацию [53]. Напротив, повышение уровня эозинофилов при коронавирусной инфекции ассоциировано с более лёгким течением заболевания и благоприятными исходами, включая снижение частоты осложнений и смертности [54].

Механизмы, лежащие в основе эозинопении, наблюдаемой при COVID-19, остаются не до конца изученными. Эозинопения может быть обусловлена несколькими факторами, такими как снижение продукции эозинофилов в костном мозге, нарушение их миграции, повышенный выход в ткани или сокращение продолжительности их жизни в периферическом кровотоке. Вопрос о том, играют ли эозинофилы положительную или отрицательную роль в иммунном ответе на SARS-CoV-2, остаётся открытым [55]. В ряде клинических и доклинических исследований предполагалось, что эозинофилы могут быть вовлечены в противовирусную защиту и предотвращать развитие неконтролируемой воспалительной реакции, которая лежит в основе тяжёлого течения COVID-19 [56]. В частности, у пациентов с эозинофилией при COVID-19 отмечались более низкие уровни воспалительных маркеров, таких как высокочувствительный С-реактивный белок, что может указывать на протективную роль эозинофилов в смягчении тяжести воспаления [55]. Кроме того, эозинофилы экспрессируют широкий спектр TLR, включая TLR7, которые

позволяют распознавать одноцепочечные РНК вирусов, в том числе коронавирусов.

Интересно, что пациенты с бронхиальной астмой и эозинофилией (абсолютное количество эозинофилов ≥150 клеток/мкл) демонстрировали более низкий риск госпитализации при COVID-19. У пациентов с бронхиальной астмой, у которых выявлялась эозинофилия во время госпитализации по поводу COVID-19, смертность также была ниже по сравнению с теми, у кого количество эозинофилов оставалось ниже 150 клеток/мкл [57]. Эти данные свидетельствуют о том, что эозинофилия, даже связанная с аллергической астмой, может играть защитную роль в предотвращении тяжёлого течения COVID-19 [58]. У пациентов с бронхиальной астмой активация эозинофилов может как провоцировать обострения астмы, так и защищать от серьёзных последствий коронавирусной инфекции, что открывает перспективы для изучения взаимодействия между аллергическими заболеваниями и COVID-19.

Rodriguez и соавт. обнаружили уникальный подтип CD62L-позитивных эозинофилов, индуцированных интерфероном, которые появляются перед ухудшением состояния и развитием гиперергического воспаления в лёгких [59]. Экспрессия CD62L ранее была отмечена как маркер лёгочных эозинофилов, и, возможно, IFN-ү регулирует приток этих клеток в лёгкие. Этот результат неожидан, поскольку провоспалительная активация обычно снижает уровень CD62L в эозинофилах. Клинические последствия этого иммуномодулирующего ответа пока неясны.

Аналогичным образом, Vitte и соавторы отметили истощение иммунной защиты при COVID-19, что проявлялось повышенной экспрессией PD-L1 на эозинофилах и базофилах, снижением экспрессии интегринов CD11b и CRTH2, а также увеличением количества CD15<sup>+</sup>CD16<sup>=</sup> нейтрофилов, что коррелировало с тяжестью заболевания [60]. Эти данные свидетельствуют о том, что фенотипические маркеры циркулирующих гранулоцитов могут служить критерием различия между инфицированными и неинфицированными пациентами, а также для оценки тяжести COVID-19.

Количество эозинофилов было включено в несколько алгоритмов, используемых для прогнозирования тяжести COVID-19 [61]. Например, алгоритм COVID-19-REAL применяется для выявления пациентов с высокой вероятностью развития инфекции [62], а в алгоритме PARIS эозинопения (<60 клеток/мкл) используется как один из гематологических показателей для прогноза вероятности диагноза SARS-CoV-2 [63].

Важно отметить, что коинфекция SARS-CoV-2 с другими вирусными респираторными патогенами, такими как вирус гриппа или респираторносинцитиальный вирус, встречается достаточно часто. Это приводит к увеличению тяжести заболевания и повышению риска летального исхода по сравнению с моноинфекцией SARS-CoV-2. Поскольку ранние симптомы COVID-19 совпадают с симптомами других распространённых инфекций, исследователи уделили особое внимание количеству эозинофилов в периферической крови для дифференциальной диагностики COVID-19 и гриппа. Кроме того, были разработаны несколько алгоритмов, помогающих различать эти две респираторные инфекции [64].

### Роль эозинофилов при неинфекционной патологии

Бронхиальная астма представляет собой распространённое хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в большинстве случаев - аллергического происхождения. Патологические характеристики бронхиальной астмы включают накопление и активацию эозинофилов в дыхательных путях. Основные клинические проявления включают хроническое воспаление, обратимое ограничение воздушного потока, повышенную секрецию слизи, высокую бронхиальную реактивность, сопровождающуюся кашлем, мокротой, одышкой и другими симптомами [65]. Было установлено, что уровень эозинофилов в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой тесно связан с тяжестью заболевания [66].

Повышенный уровень эозинофилов в периферической крови обычно свидетельствует о наличии тяжёлой бронхиальной астмы, также известной как Th2-опосредованная бронхиальная астма [67]. Поскольку гранулярные белки эозинофилов координируют иммунный ответ на гельминтов в каскаде цитокинов Th2, эозинофилы также связаны с паразитарными инфекциями [68]. При бронхиальной астме IgE реагирует на относительно безвредные вещества, такие как пыльца или шерсть животных, активируя тучные клетки, макрофаги и базофилы, что приводит к высвобождению гистамина и других воспалительных цитокинов. Воспалительная микросреда дыхательных путей при бронхиальной астме обладает выраженным хемотаксисом для зрелых CD4<sup>+</sup> Т-клеток и эозинофилов, что приводит к развитию тяжёлой формы Th2-опосредованной бронхиальной астмы с высоким уровнем эозинофилов в крови и мокроте. Рекрутирование зрелых эозинофилов из периферической крови является основным механизмом их накопления в лёгких [69].

Кроме того, было доказано, что клетки-предшественники эозинофилов также мигрируют в очаг воспаления и дифференцируются в зрелые иммунные клетки, способствуя воспалению тканей [70].

Острая лёгочная недостаточность (ОЛН) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) характеризуются повышенной проницаемостью сосудов лёгких, выраженным воспалением, отёком лёгких и рефрактерной гипоксией [71]. В процессе прогрессирования ОЛН и ОРДС накопление воспалительных клеток и цитокинов разрушает капиллярный эндотелий и альвеолярный эпителий, способствуя развитию отёка и гипоксии [72]. Willetts и соавт. отметили, что у пациентов с благоприятным прогнозом при ОЛН наблюдается большее количество эозинофилов в лёгких по сравнению с пациентами с неблагоприятным прогнозом [73]. Zhu и соавт. показали, что эозинофилы, мобилизованные из костного мозга на ранних стадиях ОЛН, накапливаются в лёгочной паренхиме. Исследование также выявило, что CD101 может служить маркером для различения субтипов эозинофилов в моделях ОЛН, индуцированного липополисахаридом. CD101-отрицательные эозинофилы снижают раннюю агрегацию лейкоцитов и продукцию цитокинов, тогда как CD101-положительные эозинофилы усиливают воспалительную реакцию [74].

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ранее известный как синдром Черджа-Стросса, представляет собой редкое полисистемное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся поздно развивающейся бронхиальной астмой, выраженной эозинофилией крови и тканей, некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра, а также наличием циркулирующих аутоантител к цитоплазме нейтрофилов у 1/3 пациентов [75]. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом характеризуется рецидивирующим течением: в среднем, у 35% пациентов рецидивы возникают менее чем через 5 лет после достижения первоначальной ремиссии.

Этиология и патогенез данного заболевания изучены недостаточно хорошо. По-видимому, в результате сложного взаимодействия нескольких факторов, включая генетическую предрасположенность и окружающую среду, индуцируется иммуноопосредованное воспаление, ключевыми

участниками которого являются эозинофилы, Т- и В-лимфоциты [76]. При этом активируются иммунные механизмы, реализуемые при аллергиях и гельминтозах: в частности, массовая дифференцировка нативных Т-лимфоцитов в Т-хелперы второго типа, усиление выработки эотаксинов и секреция IL-4, IL-9, IL-13, IL-25, и особенно IL-5, что в совокупности способствует мобилизации и активации эозинофилов, опосредующих развитие основных проявлений заболевания [77].

Основные цитотоксические механизмы реализуются за счёт гранулярных белков эозинофилов. В частности, кардиотоксический эффект обусловлен нарушением митохондриального дыхания и проницаемости мембран кардиомиоцитов для натрия под действием эозинофильного катионного белка. Эозинофильный катионный белок также способствует развитию фиброза за счёт высвобождения TGF-  $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , и IL-1 $\beta$ .

Эозинофилы обладают способностью усиливать прокоагулянтную активность эндотелия, что клинически связано с повышенным риском артериальных и венозных тромбозов. Они могут автономно вырабатывать тромбин и индуцировать экспрессию тканевого фактора на эндотелиальных клетках, что способствует повышению адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и образованию тромбов. Протромботические изменения также связаны с действием эозинофильного катионного белка и главного щелочного белка, а также с продукцией реактивных форм кислорода эозинофилами, что обеспечивается активностью эозинофильной пероксидазы и НАДФНоксидазы [78].

Полипозный риносинусит – это хроническое заболевание носовой полости и околоносовых пазух, характеризующееся воспалением слизистой оболочки с последующим ремоделированием тканей и образованием полипов. Эозинофилы играют ключевую роль в патогенезе этого заболевания, активируясь через Т-хелперы 2 типа. Основные механизмы их действия включают повреждение эпителия, усиление интерстициального отёка и фиброз слизистой оболочки дыхательных путей за счёт гранулярных белков и медиаторов воспаления.

Эозинофилы также участвуют в ремоделировании тканей благодаря продукции факторов роста, таких как TGF-α, TGF-β1, фактор роста фибробластов и фактор роста эндотелия сосудов. Они стимулируют выработку слизи эпителиальными клетками и секрецию профибротических цитокинов, таких как IL-13 и IL-

17, способствующих развитию фибротических процессов [79].

Эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта. Эозинофилы обычно присутствуют в стенке желудочно-кишечного тракта, преимущественно в слепой кишке, но в норме не обнаруживаются в пищеводе. Эозинофильный эзофагит, впервые описанный в 1978 г., является наиболее распространённым эозинофильным заболеванием желудочно-кишечного тракта. Это аллергическое заболевание характеризуется эозинофильной инфильтрацией пищевода, приводящей к дисфагии, изжоге и затруднённому прохождению пищи. Диагноз подтверждается при наличии более 15 эозинофилов в поле зрения по данным биопсии в сочетании с клиническими проявлениями и эндоскопической картиной [80].

Иммунный ответ Th2-типа, опосредованный цитокинами, такими как IL-5, играет ключевую роль в инфильтрации слизистой пищевода эозинофилами. Патофизиологические механизмы действия эозинофилов при этом заболевании остаются недостаточно изученными, но предполагается, что они связаны с гранулярными белками, которые вызывают ремоделирование тканей и фиброз.

В исследованиях на модели эозинофильного эзофагита было показано, что ингибирование активности эозинофилов с помощью нейтрализующего моноклонального антитела (анти-Siglec F антитело) приводило к снижению эозинофильной инфильтрации пищевода, гиперплазии базального слоя и отложению фибронектина. Аналогичным образом, у мышей с дефицитом эозинофилов снижалась выраженность гиперплазии базального слоя и толщина собственной пластинки слизистой оболочки. Также было показано, что сверхэкспрессия IL-5 в эпителии пищевода усиливает эозинофилию, а нейтрализация IL-5 снижает степень инфильтрации, что подтверждает его роль в поддержании эозинофилии.

Хемотаксис эозинофилов в пищевод регулируется рецептором ССR3 и хемокинами подсемейства эотаксинов. Экспрессия мРНК ССL26 (эотаксин-3) значительно увеличивается при эозинофильном эзофагите и коррелирует с уровнем эозинофилов в пищеводе, что подтверждает важную роль этого хемокина в рекрутировании эозинофилов.

В совокупности эти данные позволяют предположить, что IL-5 регулирует созревание и выживание эозинофилов в пищеводе, тогда как CCL26/эотаксин-3, вероятно, регулирует рекрутирование эозинофилов в пищевод при эозинофильном эзофагите [81].

Эозинофильный гастроэнтерит характеризуется эозинофильной инфильтрацией стенки желудочно-кишечного тракта, приводящей к воспалению. Заболевание часто ассоциируется с аллергией и чаще встречается у мужчин в возрасте 30-50 лет. Патогенез заболевания связан с цитокинами Th2-типа, такими как IL-5, и эотаксинами, которые привлекают эозинофилы в ткани желудочно-кишечного тракта. Активация эозинофилов и их дегрануляция приводят к высвобождению цитотоксических белков и других медиаторов воспаления, что вызывает повреждение тканей и усиливает воспаление [82].

Диагноз устанавливается на основании характерных для гастроэнтерита проявлений в сочетании с эозинофильной инфильтрацией стенок желудочно-кишечного тракта по данным биопсии, характерной рентгенологической картины и эозинофилией периферической крови или асцитической жидкости. Несмотря на редкость заболевания, эозинофильный гастроэнтерит следует рассматривать в качестве вероятного диагноза у пациентов с необъяснимым эозинофильным асцитом, даже без эозинофилии в периферической крови. Своевременная диагностика и раннее начало соответствующей терапии кортикостероидами и монтелукастом в большинстве случаев приводят к полному выздоровлению.

Болезнь Кимуры (ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией и лимфаденопатией) – редкое воспалительное заболевание, поражающее области головы и шеи. Из-за редкости и вариабельности клинической картины диагностика этого заболевания часто представляет сложность. Болезнь Кимуры отличается от других состояний, таких как ангиолимфоидная гиперплазия, по гистопатологическим признакам, включая фолликулярную гиперплазию, реактивные зародышевые центры, выраженную эозинофилию, эозинофильные микроабсцессы, сохранённую архитектуру узлов, поликариоциты Вартина-Финкельди и капсулярный фиброз [83].

Возникновение и метастазирование опухолей. Связь между эозинофилами и опухолями была впервые описана в 1893 г. [84]. В опухолевых тканях часто наблюдается увеличение количества эозинофилов, связанных с опухолью. Особенно это характерно для опухолей толстой кишки, плоскоклеточного рака пищевода, рака носоглотки, полового члена, гортани, аденокарциномы лёгких, мочевого пузыря и предстательной же-

лезы [85]. Эозинофилы часто локализуются в некротических участках опухолей, и имеются данные о том, что они оказывают цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки как в условиях in vivo, так и in vitro. Исследования показали, что эозинофилы участвуют в противоопухолевом иммунном ответе через дегрануляцию белков, однако механизмы их воздействия остаются до конца не изученными. В экспериментах на мышах было показано, что увеличение количества эозинофилов в крови тормозит развитие опухоли, в то время как их дефицит связан с ускоренным ростом опухолей [86]. У людей увеличение числа эозинофилов часто наблюдается после иммунотерапии, включая использование IL-2, IL-4, GM-CSF и противоопухолевых вакцин [87].

Эозинофильный ангиоцентрический фиброз – это редкое хроническое заболевание головы и шеи, характеризующееся гистологическими признаками «луковичного» фиброза кожи и эозинофилией. Хотя его патогенез плохо изучен, заболевание часто связывают с гиперчувствительностью или травмой [88]. Исследования показали, что небольшое количество случаев болезни сопровождалось повышенной концентрацией IgG4+ и IgG+ плазматических клеток [89].

Травматическая язвенная гранулёма со стромальной эозинофилией – редкое доброкачественное самоизлечивающееся язвенное поражение, преимущественно локализующееся на языке. Основным этиологическим фактором являются травматические повреждения. Важно дифференцировать данное заболевание от злокачественных новообразований полости рта из-за сходства клинических проявлений. Прогноз благоприятный, заживление происходит быстро при проведении хирургического вмешательства или спонтанно в течение нескольких недель или даже года [90].

Эозинофильный фасциит, или синдром Шульмана, впервые описан в 1974 г. как диффузный фасциит с эозинофилией. Этиология заболевания остаётся неизвестной. Диагноз устанавливается на основании появления утолщения кожи с характерным «апельсиновым» видом, лабораторных данных (эозинофилия и повышенные маркеры воспаления), а также результатов кожной биопсии и магнитно-резонансной томографии. Лечение включает применение глюкокортикоидов и иммунодепрессантов, однако встречаются случаи резистентности к терапии, что усложняет лечение [91].

**Эозинофильный миозит** относится к идиопатическим воспалительным миопатиям и ха-

рактеризуется воспалительным инфильтратом эозинофилов в мышцах. Выделяют три подтипа: очаговый эозинофильный миозит, эозинофильный полимиозит и эозинофильный перимиозит. Очаговый эозинофильный миозит характеризуется болью, отёком и инфильтрацией эозинофилами, а также некрозом мышц. Эозинофильный полимиозит сопровождается мышечной слабостью и обширной инфильтрацией мышц эозинофилами. Эозинофильный перимиозит характеризуется миалгией и инфильтрацией фасции и перимизия, но без некроза мышц [92].

Эозинофильный миокардит – редкая форма миокардита, характеризующаяся инфильтрацией эозинофилами, обычно сопровождающаяся периферической гиперэозинофилией [93]. Клинические проявления могут варьироваться от бессимптомного течения до молниеносного развития болезни [94]. В случаях молниеносного течения эозинофильного миокардита высокие дозы кортикостероидов могут привести к значительному улучшению, при этом уровень периферических эозинофилов используется как маркер ответа на терапию. Однако у некоторых пациентов периферическая эозинофилия отсутствует на начальных стадиях, что затрудняет постановку диагноза и контроль за лечением.

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) представляет собой редкую потенциально фатальную системную реакцию, характеризующуюся мультиорганным поражением с вовлечением печени, кроветворной системы и кожи, гетерогенными проявлениями с развитием лихорадки, сыпи, лимфаденопатии и эозинофилии с непредсказуемым течением [95]. Диагностика DRESS затруднена из-за разнообразия клинических проявлений и схожести с другими заболеваниями [96]. Синдром DRESS встречается редко, но может вызывать значительную заболеваемость и смертность, что подчёркивает важность ранней диагностики и своевременного лечения [97]. Диагноз основывается на анамнезе и клинической картине.

Проявления DRESS включают лихорадку, генерализованную сыпь, отёк лица, поражение внутренних органов и гематологические нарушения, такие как эозинофилия и атипичный лимфоцитоз. Синдром часто ассоциируется с реактивацией латентных вирусов герпеса, таких как вирус герпеса человека 6, EBV и цитомегаловирус, спустя 2-4 недели после острых симптомов. Смертность от DRESS достигает 10% и часто связана с миокардитом и вирусными

осложнениями. У пациентов с DRESS повышен риск развития аутоиммунных заболеваний, таких как тиреоидит.

Для правильной диагностики необходимо тщательно проанализировать все лекарственные средства, принимаемые пациентом за последние 8 недель до появления симптомов. Следует избегать всех лекарственных препаратов, которые могли вызвать реакцию, а также препаратов с аналогичной структурой. Основой терапии DRESS являются системные кортикостероиды. В сложных случаях применяются циклоспорин, микофенолат мофетил или внутривенный иммуноглобулин. Связь между определёнными аллелями HLA класса I и предрасположенностью к DRESS-синдрому является важным фактором риска: например, аллель *HLA-B\*13:01* связан с дапсоном, HLA-B58:01 - с аллопуринолом, а HLA-B\*32:01 – с ванкомицином [98].

В 2024 г. были зарегистрированы случаи возникновения DRESS-синдрома на фоне применения широкого спектра препаратов, включая леналидомид, фуросемид, некоторые антипсихотические средства, цефподоксим, итраконазол, зонисамид, фенитоин, оксациллин, сульфасалазин, карбапенемы и другие.

#### Заключение

Эозинофилы играют важную и многогранную роль в патогенезе множества заболеваний как инфекционного, так и неинфекционного происхождения. Они участвуют в воспалительных процессах, иммунных реакциях и ремоделировании тканей, а их деятельность может способствовать как защите организма, так и развитию патологических состояний.

Эозинофилы вовлечены в течение онкологических заболеваний, при которых они могут оказывать как цитотоксическое, так и протективное воздействие на опухолевые клетки, что делает их мишенью для дальнейшего исследования в контексте противоопухолевой терапии. Кроме того, участие эозинофилов в тромботических процессах подчёркивает необходимость более глубокого понимания их роли в развитии сосудистых осложнений.

Особое внимание следует уделить роли эозинофилов в патогенезе таких редких заболеваний, как болезнь Кимуры, эозинофильный ангиоцентрический фиброз и эозинофильный миокардит. Несмотря на редкость, эти патологии требуют точной диагностики и своевременного лечения, особенно в случаях молниеносного течения или развития осложнений.

Современные исследования подтверждают важность дальнейшего изучения эозинофилов как ключевых участников воспалительных и иммунных процессов. Их многообразные функции в организме представляют собой перспективные цели для разработки новых методов диагностики

и терапии разнообразных состояний: от аллергических реакций до онкологических заболеваний.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Литература

- 1. Long H, Liao W, Wang L, et al. A player and coordinator: the versatile roles of eosinophils in the immune system. Transfus Med Hemother. 2016 Mar;43(2):96-108. doi:10.1159/000445215.
- 2. Radonjic-Hösli S, Simon HU. Eosinophils. Chem Immunol Allergy. 2014:100:193-204. doi:10.1159/000358735.
- 3. Tao Z, Zhu H, Zhang J, et al. Recent advances of eosinophils and its correlated diseases. Front Public Health. 2022 Jul 25;10:954721. doi:10.3389/fpubh.2022.954721.
- 4. Lamousé-Smith ESN, Furuta GT. Eosinophils in the gastrointestinal tract. Curr Gastroenterol Rep. 2006 Oct;8(5):390-5. doi:10.1007/s11894-006-0024-6.
- 5. Wang L, Wu J, Song S, et al. Plasma exosome-derived sentrin SUMO-specific protease 1: a prognostic biomarker in patients with osteosarcoma. Front Oncol. 2021 Mar 9:11:625109. doi:10.3389/fonc.2021.625109.
- 6. Zhang C, Yi W, Li F, et al. Eosinophil-derived CCL-6 impairs hematopoietic stem cell homeostasis. Cell Res. 2018 Mar;28(3):323-335. doi:10.1038/cr.2018.2.
- 7. Iwasaki H, Mizuno S, Mayfield R, et al. Identification of eosinophil lineage-committed progenitors in the murine bone marrow. J Exp Med. 2005 Jun 20;201(12):1891-7.
- 8. Tian B-p, Hua W, Xia L-x, et al. Exogenous interleukin-17A inhibits eosinophil differentiation and alleviates allergic airway inflammation. Am J Respir Cell Mol Biol. 2015 Apr;52(4):459-70. doi:10.1165/rcmb.2014-0097OC.
- 9. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein a clue to the function of the eosinophil granulocyte. Respir Res. 2011 Jan 14;12(1):10. doi:10.1186/1465-9921-12-10.
- 10. Rosenberg HF. Eosinophil-derived neurotoxin (EDN/RNase 2) and the mouse eosinophil-associated rnases (mears): expanding roles in promoting host defense. Int J Mol Sci. 2015 Jul 8;16(7):15442-55. doi:10.3390/ijms160715442.
- 11. Прилуцкий А.С., Сорокина О.В., Прилуцкая О.А., и др. Эозинофилы в норме и патологии. Структура, медиаторы, развитие. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2023;1(72):5-15.
- 12. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. IGM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation. Immunity. 2019 Apr 16;50(4):796-811. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.022.
- 13. Stoeckle C, Simon HU. CD8+ T cells producing IL-3 and IL-5 in non-IgE-mediated eosinophilic diseases. Allergy. 2013 Dec;68(12):1622-5. doi:10.1111/all.12311.
- 14. Hastie AT, Moore WC, Li H, et al. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol. 2013 Jul;132(1):72-80. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.044.
- 15. Panousis C, Dhagat U, Edwards KM, et al. CSL311, a novel, potent, therapeutic monoclonal antibody for the treatment of diseases mediated by the common  $\beta$  chain of the IL-3, GM-CSF and IL-5 receptors. MAbs. 2016;8(3):436-53. doi:10.1080/19420 862.2015.1119352.
- 16. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. Curr Opin Allergy

- Clin Immunol. 2016 Apr;16(2):186-200. doi:10.1097/ACI.000000000000251.
- 17. Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Synergy of Interleukin (IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases. Cytokine Growth Factor Rev. 2019 Jun:47:83-98. doi:10.1016/j.cytogfr.2019.05.003.
- 18. Santarlasci V, Cosmi L, Maggi L, et al. IL-1 and T helper immune responses. Front Immunol. 2013 Jul 15:4:182. doi:10.3389/fimmu.2013.00182.
- 19. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. Front Immunol. 2017 Apr 24;8:475. doi:10.3389/fimmu.2017.00475.
- 20. Carriere V, Roussel L, Ortega N, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Jan 2;104(1):282-7. doi:10.1073/pnas.0606854104.
- 21. Cayrol C, Girard J-P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. Curr Opin Immunol. 2014 Dec:31:31-7. doi:10.1016/j.coi.2014.09.004.
- 22. Anderson EL, Kobayashi T, Iijima K, et al. IL-33 mediates reactive eosinophilopoiesis in response to airborne allergen exposure. Allergy. 2016 Jul;71(7):977-88. doi:10.1111/all.12861.
- 23. 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 Nov 1;197(9):3445-3453. doi:10.4049/jimmunol.1600611.
- 24. Smith D, Helgason H, Sulem P, et al. A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma. PLoS Genet. 2017 Mar 8;13(3):e1006659. doi:10.1371/journal.pgen.1006659.
- 25. Ivanovska M, Abdi Z, Murdjeva M, et al. CCL-11 or Eotaxin-1: An Immune Marker for Ageing and Accelerated Ageing in Neuro-Psychiatric Disorders. Pharmaceuticals (Basel). 2020 Sep 2;13(9):230. doi:10.3390/ph13090230.
- 26. Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. Front Immunol. 2014 Nov 10;5:570. doi:10.3389/fimmu.2014.00570.
- 27. Wang Y, Jiao L, Qiang C, et al. The role of matrix metalloproteinase 9 in fibrosis diseases and its molecular mechanisms. Biomed Pharmacother. 2024 Feb;171:116116. doi:10.1016/j.biopha.2023.116116.
- 28. Gaur P, Zaffran I, George T, et al. The regulatory role of eosinophils in viral, bacterial, and fungal infections. Clin Exp Immunol. 2022 Jul 22;209(1):72-82. doi:10.1093/cei/uxac038.
- 29. Plate J, Bove M, Larsson HM, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, eosinophilic peroxidase, eotaxin-3, and galectin-3 in patients with gastroesophageal reflux disease, eosinophilic esophagitis, and in healthy controls: a semiquantitative image analysis of 3,3'-diaminobenzidine-stained esophageal biopsies. Dis Esophagus. 2024 Aug 29;37(9):doae034. doi:10.1093/dote/doae034.
- 30. Månsson A, Fransson M, Adner M, et al. TLR3 in human eosinophils: functional effects and decreased expression during allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol. 2010;151(2):118-28. doi:10.1159/000236001.

- 31. Phipps S, En Lam C, Mahalingam S, et al. Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. Blood. 2007 Sep 1;110(5):1578-86. doi:10.1182/blood-2007-01-071340.
- 32. Arikkatt J, Ullah MA, Short KR, et al. RAGE deficiency predisposes mice to virus-induced paucigranulocytic asthma. Elife. 2017 Jan 18:6:e21199. doi:10.7554/eLife.21199.
- 33. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, et al. Eosinophils and respiratory viruses. Viral Immunol. 2019 Jun;32(5):198-207. doi:10.1089/vim.2018.0150.
- 34. Throsby M, Herbelin A, Pléau JM, et al. CD11c+ eosinophils in the murine thymus: developmental regulation and recruitment upon MHC class I-restricted thymocyte deletion. J Immunol. 2000 Aug 15;165(4):1965-75. doi:10.4049/jimmunol.165.4.1965.
- 35. Macchia I, La Sorsa V, Urbani F, et al. Eosinophils as potential biomarkers in respiratory viral infections. Front Immunol. 2023 Jul 6;14:1170035. doi:10.3389/fimmu.2023.1170035.
- 36. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, et al. Respiratory syncytial virus a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013 Dec;45(3):331-79. doi:10.1007/s12016-013-8368-9.
- 37. Levitz R, Gao Y, Dozmorov I, et al. Distinct patterns of innate immune activation by clinical isolates of respiratory syncytial virus. PLoS One. 2017 Sep 6;12(9):e0184318. doi:10.1371/journal. pone.0184318.
- 38. Percopo CM, Dyer KD, Ochkur SI, et al. Activated mouse eosinophils protect against lethal respiratory virus infection. Blood. 2014 Jan 30;123(5):743-52. doi:10.1182/blood-2013-05-502443.
- 39. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. Cell Host Microbe. 2010 Jun 25;7(6):440-51. doi:10.1016/j.chom.2010.05.009.
- 40. McKenna JJ, Bramley AM, Skarbinski J, et al. Asthma in patients hospitalized with pandemic influenza A(H1N1)pdm09 virus infection-United States, 2009. BMC Infect Dis. 2013 Jan 31:13:57. doi:10.1186/1471-2334-13-57.
- 41. Samarasinghe AE, Woolard SN, Boyd KL, et al. The immune profile associated with acute allergic asthma accelerates clearance of influenza virus. Immunol Cell Biol. 2014 May-Jun;92(5):449-59. doi:10.1038/icb.2013.113.
- 42. Samarasinghe AE, Melo RCN, Duan S, et al. Eosinophils promote antiviral immunity in mice infected with influenza a virus.J Immunol. 2017 Apr 15;198(8):3214-3226. doi:10.4049/jimmunol.1600787.
- 43. Adamko DJ, Yost BL, Gleich GJ, et al. Ovalbumin sensitization changes the inflammatory response to subsequent parainfluenza infection: eosinophils mediate airway hyperresponsiveness, M2 muscarinic receptor dysfunction, and antiviral effects. J Exp Med. 1999 Nov 15;190(10):1465-78. doi:10.1084/jem.190.10.1465.
- 44. Lee JJ, McGarry MP, Farmer SC, et al. Interleukin-5 expression in the lung epithelium of transgenic mice leads to pulmonary changes pathognomonic of asthma. J Exp Med. 1997 Jun 16;185(12):2143-56. doi:10.1084/jem.185.12.2143.
- 45. Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, et al. Human and Mouse Eosinophils Have Antiviral Activity against Parainfluenza Virus. Am J Respir Cell Mol Biol. 2016 Sep;55(3):387-94. doi:10.1165/rcmb.2015-0405OC.
- 46. Jacobs SE, Lamson DM, Kirsten S, et al. Human rhinoviruses. Clin Microbiol Rev. 2013 Jan;26(1):135-62. doi:10.1128/CMR.00077-12.
- 47. Handzel ZT, Busse WW, Sedgwick JB, et al. Eosinophils bind rhinovirus and activate virus-specific T cells. J Immunol. 1998 Feb 1;160(3):1279-84.
- 48. Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Majoor CJ, et al. Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. Allergy. 2019 Oct;74(10):1898-1909. doi:10.1111/all.13802.
- 49. Sabogal Piñeros YS, Bal SM, van de Pol MA, et al. Anti-IL-5 in Mild Asthma Alters Rhinovirus-induced Macrophage, B-Cell, and Neutrophil Responses (MATERIAL). A Placebo-controlled,

- Double-Blind Study. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Feb 15;199(4):508-517. doi:10.1164/rccm.201803-0461OC.
- 50. Yan B, Yang J, Xie Y, et al. Relationship between blood eosinophil levels and COVID-19 mortality. World Allergy Organ J. 2021 Mar;14(3):100521. doi:10.1016/j.waojou.2021.100521.
- 51. Ryan FJ, Hope CM, Masavuli MG, et al. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. BMC Med. 2022 Jan 14;20(1):26. doi:10.1186/s12916-021-02228-6.
- 52. Roca E, Ventura L, Zattra CM, et al. Eosinopenia: an early, effective and relevant COVID-19 biomarker? QJM. 2021 Feb 18;114(1):68-69. doi:10.1093/qjmed/hcaa259.
- 53. Cauchois R, Pietri L, Dalmas JB, et al. Eosinopenia as Predictor of Poor Outcome in Hospitalized COVID-19 Adult Patients from Waves 1 and 2 of 2020 Pandemic. Microorganisms. 2022 Dec 7;10(12):2423. doi:10.3390/microorganisms10122423.
- 54. González MM, Gonzalo ES, Lopez IC, et al, For The Semi-Covid-Network. The Prognostic Value of Eosinophil Recovery in COVID-19: A Multicentre, Retrospective Cohort Study on Patients Hospitalised in Spanish Hospitals. J Clin Med. 2021 Jan 15;10(2):305. doi:10.3390/jcm10020305.
- 55. Nair AP, Soliman A, Al Masalamani MA, et al. Clinical Outcome of Eosinophilia in Patients with COVID-19: A Controlled Study. Acta Biomed. 2020 Nov 10;91(4):e2020165. doi:10.23750/abm.v91i4.10564.
- 56. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. J Allergy Clin Immunol. 2020 Jul;146(1):1-7. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.021.
- 57. Ferastraoaru D, Hudes G, Jerschow E, et al. Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Mar;9(3):1152-1162.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.045.
- 58. Drake MG, Fryer AD, Jacoby DB. Protective effects of eosinophils against COVID-19: more than an ACE(2) in the hole? J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Jun;9(6):2539-2540.
- 59. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, et al. Systems-Level Immunomonitoring from Acute to Recovery Phase of Severe COVID-19. Cell Rep Med. 2020 Aug 25;1(5):100078. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100078.
- 60. Vitte J, Diallo AB, Boumaza A, et al. A Granulocytic Signature Identifies COVID-19 and Its Severity. J Infect Dis. 2020 Nov 13;222(12):1985-1996. doi:10.1093/infdis/jiaa591.
- 61. Xiao A, Zhao H, Xia J, et al. Triage Modeling for Differential Diagnosis Between COVID-19 and Human Influenza A Pneumonia: Classification and Regression Tree Analysis. Front Med (Lausanne). 2021 Aug 10;8:673253. doi:10.3389/fmed.2021.673253.
- 62. Ma J, Shi X, Xu W, et al. Development and validation of a risk stratification model for screening suspected cases of COVID-19 in China. Aging (Albany NY). 2020 Jul 29;12(14):13882-13894. doi:10.18632/aging.103694.
- 63. Tordjman M, Mekki A, Mali RD, et al. Pre-test probability for SARS-Cov-2-related infection score: The PARIS score. PLoS One. 2020 Dec 17;15(12):e0243342. doi:10.1371/journal.pone.0243342.
- 64. Shen C, Tan M, Song X, et al. Comparative Analysis of Early-Stage Clinical Features Between COVID-19 and Influenza A H1N1 Virus Pneumonia. Front Public Health. 2020 May 15;8:206. doi:10.3389/fpubh.2020.00206.
- 65. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol. 2007 Nov;120(5 Suppl):S94-138. doi:10.1016/j. jaci.2007.09.043.
- 66. Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001 Nov;108(5):753-8. doi:10.1067/mai.2001.119411.

- 67. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. Eur Respir J. 2019 Jan 3;53(1):1800938. doi:10.1183/13993003.00938-2018.
- 68. Klion AD, Nutman TB. The role of eosinophils in host defense against helminth parasites. J Allergy Clin Immunol. 2004 Jan;113(1):30-7. doi:10.1016/j.jaci.2003.10.050.
- 69. Cao C, Li W, Hua W, et al. Proteomic analysis of sputum reveals novel biomarkers for various presentations of asthma. J Transl Med. 2017 Aug 4;15(1):171. doi:10.1186/s12967-017-1264-y.
- 70. Salter BM, Sehmi R. Hematopoietic Processes in Eosinophilic Asthma. Chest. 2017 Aug;152(2):410-416. doi:10.1016/j. chest.2017.01.021.
- 71. Weiss CH, McSparron JI, Chatterjee RS, et al. Summary for Clinicians: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Practice Guideline. Ann Am Thorac Soc. 2017 Aug;14(8):1235-1238. doi:10.1513/AnnalsATS.201704-332CME.
- 72. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 2016 Feb 23;315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291.
- 73. Willetts L, Parker K, Wesselius LJ, et al. Immunodetection of occult eosinophils in lung tissue biopsies may help predict survival in acute lung injury. Respir Res. 2011 Aug 26;12(1):116. doi:10.1186/1465-9921-12-116.
- 74. Zhu C, Weng QY, Zhou LR, et al. Homeostatic and early-recruited CD101(-) eosinophils suppress endotoxin-induced acute lung injury. Eur Respir J. 2020 Nov 5;56(5):1902354. doi:10.1183/13993003.02354-2019.
- 75. Nguyen Y, Guillevin L. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss). Semin Respir Crit Care Med. 2018 Aug;39(4):471-481. doi:10.1055/s-0038-1669454.
- 76. Vaglio A, Moosig F, Zwerina J. Churg-Strauss syndrome: update on pathophysiology and treatment. Curr Opin Rheumatol. 2012 Jan;24(1):24-30. doi:10.1097/BOR.0b013e32834d85ce.
- 77. Akuthota P, Weller PF. Eosinophils and disease pathogenesis. Semin Hematol. 2012 Apr;49(2):113-9. doi:10.1053/j. seminhematol.2012.01.005.
- 78. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. Front Med (Lausanne). 2021 Feb 24;8:627776. doi:10.3389/fmed.2021.627776.
- 79. Shin SH, Ye MK, Park J, et al. Immunopathologic Role of Eosinophils in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Int J Mol Sci. 2022 Nov 1;23(21):13313. doi:10.3390/ijms232113313.
- 80. Alkhowaiter S. Eosinophilic esophagitis. Saudi Med J. 2023 Jul;44(7):640-646. doi:10.15537/smj.2023.44.7.20220812.
- 81. Khokhar D, Marella S, Idelman G, et al. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets. Clin Exp Allergy. 2022 Oct;52(10):1142-1156. doi:10.1111/cea.14196.
- 82. Diny NL, Rose NR, Čiháková D. Eosinophils in Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2017 Apr 27;8:484. doi:10.3389/fimmu.2017.00484.
- 83. Bishop C, Wilhelm A, Watley D, et al. Kimura Disease: A Rare and Difficult to Diagnose Entity. Head Neck Pathol. 2022 Mar;16(1):278-281. doi:10.1007/s12105-021-01359-9.

- 84. Wendlinger S, Wohlfarth J, Kreft S, et al. Blood Eosinophils Are Associated with Efficacy of Targeted Therapy in Patients with Advanced Melanoma. Cancers (Basel). 2022 May 4;14(9):2294. doi:10.3390/cancers14092294.
- 85. Costello R, O'Callaghan T, Sebahoun G. Eosinophils and antitumour response. Rev Med Interne. 2005 Jun;26(6):479-84. doi:10.1016/j.revmed.2005.02.013.
- 86. Caruso RA, Parisi A, Quattrocchi E, et al. Ultrastructural descriptions of heterotypic aggregation between eosinophils and tumor cells in human gastric carcinomas. Ultrastruct Pathol. 2011 Aug;35(4):145-9. doi:10.3109/01913123.2011.578233.
- 87. Schaefer JT, Patterson JW, Deacon DH, et al. Dynamic changes in cellular infiltrates with repeated cutaneous vaccination: a histologic and immunophenotypic analysis. J Transl Med. 2010 Aug 20;8:79. doi:10.1186/1479-5876-8-79.
- 88. Ahn J, Flanagan M. Eosinophilic Angiocentric Fibrosis: A Review and Update of Its Association With Immunoglobulin G4-Related Disease. Arch Pathol Lab Med. 2018 Dec;142(12):1560-1563. doi:10.5858/arpa.2017-0223-RS.
- 89. Chew EJC, Lee MH, Chung HW, et al. Eosinophilic angiocentric fibrosis and immunoglobulin 4-related disease revisited. Histopathology. 2022 Aug;81(2):149-158. doi:10.1111/his.14646.
- 90. SahanaPushpa T, Balamurugan R. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia (TUGSE): a rare presentation and case report. Can J Dent Hyg. 2022 Feb 1;56(1):39-41.
- 91. Mazilu D, Boltaşiu Tătaru LA, Mardale DA, et al. Eosinophilic Fasciitis: Current and Remaining Challenges. Int J Mol Sci. 2023 Jan 19;24(3):1982. doi:10.3390/ijms24031982.
- 92. Fermon C, Lessard LER, Fenouil T, et al. Revisiting idiopathic eosinophilic myositis: towards a clinical-pathological continuum from the muscle to the fascia and skin. Rheumatology (Oxford). 2023 Jun 1;62(6):2220-2229. doi:10.1093/rheumatology/keac556.
- 93. Abete R, Valastro P, Iacovoni A, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis presenting with cardiogenic shock after mRNA booster dose for COVID-19: Case report and review of literature. J Cardiol Cases. 2022 Oct 11;27(2):52-55. doi:10.1016/j. jccase.2022.10.001.
- 94. Björkenstam M, Bobbio E, Mellberg T, et al. Case report of eosinophilic granulomatosis with polyangitis presenting as acute myocarditis. Clin Case Rep. 2022 Oct 11;10(10):e6446. doi:10.1002/ccr3.6446. PMID: 36245446; PMCID: PMC9552980.
- 95. Федоров АС, Савельева ЮО, Грабовецкая ЮЮ, и др. Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), вызванная сульфасалазином: описание случая и обзор литературы. Современная ревматология. 2024;18(2):81-87. doi:10.14412/1996-7012-2024-2-81-87.
- 96. Peña-Blanco L, Gutiérrez-Soriano L, Montes FR, et al. Heparin-induced DRESS syndrome in a paediatric patient and successful anaesthetic management in cardiovascular bypass surgery: case report. J Cardiothorac Surg. 2024 Apr 17;19(1):242. doi:10.1186/s13019-024-02722-x.
- 97. Beck J. DRESS syndrome: More than just a rash. JAAPA. 2024 Mar 1;37(3):1-4. doi:10.1097/01.JAA.0000997696.41400.4d.
- 98. Hama N, Abe R, Gibson A, et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May;10(5):1155-1167.e5. doi:10.1016/j. jaip.2022.02.004.

#### Сведения об авторах

Скрябина А.А. — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: anna.skryabina.85@mail.ru.

Серова А.С. — студент лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Зузенков М.В. – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Поступила 10.02.2025.