

# Экспрессия мРНК мембраносвязанной и растворимой изоформ $\alpha$ -субъединицы рецептора интерлейкина-5 в индуцированной мокроте и периферической крови больных бронхиальной астмой

Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Попова И.С., Деев И.А., Орлова Е.В., Агеева Е.С., Першина А.Г., Хитринская Е.Ю.

## Expression of mRNA membrane-anchored and soluble isoforms of receptor of interleukin-5 $\alpha$ -subunit in induced sputum and peripheral blood in patients with bronchial asthma

Sazonov A.E., Ivanchuk I.I., Popova I.S., Deyev I.A., Orlova Ye.V., Ageyeva Ye.S., Pershina A.G., Hitrinskaya Ye.Yu.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Сазонов А.Э., Иванчук И.И., Попова И.С. и др.

Проведена оценка экспрессии мРНК мембраносвязанной и растворимой изоформ рецептора интерлейкина-5 в периферической крови и мокроте больных бронхиальной астмой (БА) различной степени тяжести в периоды обострения и ремиссии (после проведенного лечения ингаляционными кортикостероидами). Обнаружена повышенная экспрессия обеих изоформ рецептора по сравнению с контролем, характеризующая преимущественным образованием мембраносвязанной изоформы. Действие ингаляционных кортикостероидов приводит к повышению экспрессии мРНК растворимой и снижению мРНК мембраносвязанной изоформы рецептора в случае легкой и среднетяжелой БА, тогда как при тяжелой БА этот процесс менее выражен. Таким образом, воспаление при астме связано с дисрегуляцией цитокинового звена, контролирующего эозинофилию, причем данное нарушение наблюдается как на уровне образования самого цитокина, так и его рецептора и наиболее выражено при тяжелой бронхиальной астме.

**Ключевые слова:** рецептор интерлейкина-5, бронхиальная астма, ингаляционные кортикостероиды.

Present study was intended to evaluate the expression of  $\alpha$ -subunit of the receptor interleukin-5 mRNA: membrane-anchored and soluble isoforms in peripheral blood and induced sputum of atopic asthmatics with mild, moderate and severe forms at periods of the intensification and remissions (after treatment inhaled glucocorticoids). The higher level both membrane-anchored and soluble isoforms expression of asthmatics compared to healthy controls were found. Glucocorticoid treatment has been shown to increase the expression mRNA of soluble form and decrease the expression mRNA of membrane-anchored in mild and moderate asthma, but not severe asthma. Thus we speculate that inflammation in asthma is linked with dysregulation of cytokines profile that control eosinophilia. This abnormality is observed in the process of cytokine and its receptor synthesis its most evident in severe form of bronchial asthma.

**Key words:** receptor of interleukin-5, bronchial asthma, inhaled corticosteroids.

УДК 616.248

### Введение

Действие интерлейкина-5 (ИЛ-5) на клетку-мишень опосредуется через рецепторный комплекс к ИЛ-5, который состоит из двух нековалентно ассоциированных субъединиц –  $\alpha$  и  $\beta$ , причем именно  $\alpha$ -субъединица специфически связывает ИЛ-5, тогда как  $\beta$ -субъединица проводит сигнал в клетку [15, 16]. Рецептор ИЛ-5 (ИЛ-5Р) наряду с ИЛ-2, ИЛ-7, ГМ-КСФ, Г-КСФ относится к семейству цитокиновых рецепторов I типа и

эритропоэтину [3, 11].  $\alpha$ -Субъединица рецептора является интегральным мембранным гликопротеином, аминотерминальный участок которого расположен внутриклеточно и имеет единственный заякоренный в мембране домен [5]. Особенностью этой субъединицы является альтернативный сплайсинг ее мРНК, который приводит к образованию различных изоформ белка, обладающих антагонистическими свойствами: мембраносвязанная изоформа (МИЛ-5Р $\alpha$ ) образует

комплекс с  $\beta$ -субъединицей, растворимая изоформа (рИЛ-5Р $\alpha$ ) может связывать свободный ИЛ-5, блокируя его физиологическую активность [9, 15].

ИЛ-5 является ключевым фактором в созревании, дифференцировке и активации эозинофилов, поскольку его рецепторы экспрессируются преимущественно на этих клетках [13]. ИЛ-5 является основным и, возможно, единственным цитокином, специфически вовлеченным в процесс продукции эозинофилов [14]. Эозинофилы играют важнейшую роль в поздней фазе воспаления при бронхиальной астме (БА) [2, 8, 10].

Воспаление при БА сопровождается эозинофильной инфильтрацией дыхательных путей, причем существует положительная корреляция между содержанием эозинофилов в стенке бронхов и степенью тяжести заболевания [4]. Эозинофилы могут модулировать воспалительный процесс, продуцируя большое количество факторов, таких как токсические основные (щелочные) белки, липидные медиаторы, цитокины и супероксид-анионы. Несмотря на то, что эозинофилию давно связывают с воспалением, молекулярные механизмы, быстро и специфически регулирующие уровень эозинофилии, остаются малоизученными.

В связи с тем, что различные изоформы  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ-5 могут по-разному влиять на эффекты ИЛ-5 в отношении эозинофилов, представляется актуальным оценить особенности экспрессии гена  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ-5 в крови и мокроте пациентов с различной степенью тяжести БА.

## Материал и методы

В ходе выполнения работы было обследовано 154 человека в возрасте от 7 до 64 лет, в том числе 30 здоровых и 124 больных БА с легкой, среднетяжелой и тяжелой формой. В исследование было включено сопоставимое количество лиц мужского и женского пола. Продолжительность заболевания пациентов на момент включения в исследование составила в среднем ( $12,3 \pm 4,8$ ) года. Ни один из включенных в исследование пациентов ранее не получал систематической противовоспалительной терапии с регулярным использованием ингаляционных глюкокортикостероидов. Предварительно все обследуемые были разделены на три возрастные группы: 7–15 лет, 16–25 лет и старше 25 лет. Однако при оценке основных исследуемых параметров (экспрессия мРНК мИЛ-5Р $\alpha$  и рИЛ-5Р $\alpha$ ) не было установлено межгрупповых различий по возрасту. Кроме того, по данным показателей не было выявлено различий между мужчинами и

женщинами. Такие результаты позволили проводить сравнительный анализ данных только с учетом тяжести заболевания.

Верификация диагноза и определение степени тяжести заболевания проведены в соответствии с критериями документа GINA (2002) [7]. На основании этого документа были сформированы критерии включения и исключения для исследуемых и контрольной групп. Все пациенты имели не менее чем шестимесячный подтвержденный анамнез БА. Кроме того, у всех пациентов были определены положительные аллергопробы с одним и более аэроаллергенами.

До включения в исследуемые группы пациенты не имели острых респираторных заболеваний и в течение 4 нед, предшествовавших началу исследования, не принимали следующие препараты: глюкокортикостероиды (системные, ингаляционные, топические), антилейкотриеновые, пролонгированные теофиллины, пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты, кромогликат натрия, недокромил натрия, омализумаб.

Исследования были проведены при первичном обращении к врачу (в период обострения) и спустя 12 нед после лечения (в стадию ремиссии). Фазы обострения и ремиссии были подтверждены клиническим диагнозом врача и данными функциональных тестов (ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с, ПСВ – пиковая скорость выдоха). Функцию легких оценивали с помощью спирографа «MasterScope» («Erich Jaeger GmbH», Германия). Терапию назначали в соответствии со степенью тяжести заболевания: при легкой БА суточная доза флютиказона пропионата составляла 250 мкг, при среднетяжелой астме – 500 мкг, при тяжелой – 750 мкг.

Объектом исследования служили индуцированная мокрота и мононуклеары периферической крови, которые получали в период обострения и ремиссии. Индуцированную мокроту получали после ингаляции с 3–5%-м гипертоническим солевым раствором в течение 5–30 мин по методике Попова [12]. Образцы мокроты объемом до 2 мл собирали в пластиковые контейнеры, помещали в лед и в течение 2 ч замораживали при температуре  $-70^\circ\text{C}$ . Перед исследованием мокроту обрабатывали муколизин (раствор дитиотриола, Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ, г. Москва) согласно приложенной инструкции. Отбирали по 50 мкл суспензии клеток на анализ.

Периферическую кровь забирали из локтевой вены утром натощак в стерильную пробирку, смешивали с 3%-м ЭДТА (4:1), инкубировали 45–60 мин при температуре  $37^\circ\text{C}$ . Образовавшийся над эритроцитами слой плазмы осторожно собирали пастеровской пипеткой и переносили в стериль-

## Результаты исследований молодых ученых и студентов

ную пробирку. Добавляли 0,9%-й NaCl (1:1) и центрифугировали при 10 000 об./мин в течение 10 мин. Затем удаляли супернатант и повторяли процедуру. Супернатант сливали, осадок клеток использовали для дальнейшего исследования.

Выделение тотальной РНК проводили с использованием набора для выделения ДНК и РНК на колонках «QIAGEN RNA/DNA» («QIAGEN», Германия) согласно приложенной инструкции. Реакцию амплификации проводили в микроцентрифужных пробирках типа «Eppendorf» объемом 0,5 мл на автоматическом амплификаторе «Терцик» (ООО «ДНК-технология», г. Москва). РТ-ПЦР (reverse transcription PCR) проводили с использованием набора «Titan One Tube RT-PCR System» («Roche Diagnostics GmbH», Германия) согласно приложенной инструкции. Использование данного набора позволяет проведение One-Step РТ-ПЦР (реакция обратной транскрипции с мРНК и амплификация кДНК в одной пробирке «в один шаг»). Такая реакция основана на принципе совместного использования AMV-ревертазы и Taq ДНК-полимеразы.

В настоящее время, по данным NCBI, существует семь известных последовательностей мРНК  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ-5 [6]. Четыре из них кодируют растворимую изоформу рецептора, три – мембраносвязанную. В представленном исследовании дизайн праймеров был выполнен таким образом, что одна пара праймеров была специфична для мРНК всех растворимых изоформ, а другая пара праймеров – для мРНК всех мембраносвязанных.

Для выполнения РТ-ПЦР использовали следующие праймеры:

для мРНК мИЛ-5Р $\alpha$  (размер продукта – 550 п.о.) –  
прямой –

5'-GCC CTT CAC GCC ATT GAT CAT-3';

обратный –

5'-ATC CTC CAG GGT CTC AAC TCC -3';

для мРНК рИЛ-5Р $\alpha$  (S1) (размер продукта – 500 п.о.) –  
прямой –

5'-TTG CTC TAC TAT AGG TAT GGC-3';

обратный –

Экспрессия мРНК мембраносвязанной изоформы  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ-5 (мИЛ-5Р $\alpha$ ), растворимой изоформы  $\alpha$ -субъединицы рецептора ИЛ-5 (рИЛ-5Р $\alpha$ ) в сыворотке крови и мокроте у пациентов с БА различной степени тяжести в период обострения и ремиссии

| Показатель | Период | Степень тяжести БА |   |    |                        |   |    |                  |   |    | Контрольная группа (n = 30) |
|------------|--------|--------------------|---|----|------------------------|---|----|------------------|---|----|-----------------------------|
|            |        | Легкая (n = 22)    | p | p* | Среднетяжелая (n = 17) | p | p* | Тяжелая (n = 85) | p | p* |                             |

5'-TCT TGA GAA CCC CAT ATC GAT-3'.

Полуколичественную оценку экспрессии мРНК проводили в сравнении с экспрессией гена глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH), для чего были подобраны следующие праймеры:

прямой –

5'-GGG AAG CTC ACT GGC ATG GCC TTC C-3';

обратный –

5'-CAT GTG GGC CAT GAG GTC CAC CAC-3'.

Ген этого фермента относится к постоянно экспрессирующим (house keeping) генам, и его экспрессия является стабильной и постоянной во всех клетках организма. Электрофорез ПЦР-продуктов проводили в 2%-м агарозном геле. Изображения электрофореграмм получали с использованием стационарной видеосистемы и обрабатывали при помощи адаптированной компьютерной программы «Biotest D» с целью получения количественной информации по каждой пробе. В каждой серии экспериментов результат оценки экспрессии мРНК ГАФД принимали в качестве эталонной пробы, а количественное значение – за 100%. Количественные значения остальных проб в серии экспериментов оценивали относительно эталонной пробы и выражали в процентах.

Все праймеры были синтезированы на автоматическом ДНК-синтезаторе («Биосет», г. Новосибирск).

Математические расчеты проводили с помощью пакета программ Statistica for Windows 5.0. Вычисляли медиану и квартили. Выявление межгрупповых различий проводили по критерию Краскала–Уоллиса с применением поправки Бонферони. В связи с тем, что распределение полученных цифровых данных не соответствовало нормальному, использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни для независимых совокупностей. Для оценки различий зависимых совокупностей использовали парный критерий Вилкоксона.

## Результаты и обсуждение

Данные, полученные при оценке экспрессии мИЛ-5Р $\alpha$ , рИЛ-5Р $\alpha$  в мокроте и периферической крови больных БА различной степени тяжести, представлены в таблице.

|                                                       |   |                   |        |                                |                     |       |                                |                 |         |                                           |               |
|-------------------------------------------------------|---|-------------------|--------|--------------------------------|---------------------|-------|--------------------------------|-----------------|---------|-------------------------------------------|---------------|
| мРНК<br>РИЛ-5Р $\alpha$ , %<br>(периферическая кровь) | О | 32<br>(31–36)     | 0,001  | $p_1 = 0,002$<br>$p_2 < 0,001$ | 31<br>(25–35)       | 0,615 | $p_1 = 0,003$<br>$p_2 < 0,001$ | 14<br>(11–18)   | < 0,001 | $p_1 = 0,004$                             | 7<br>(5–11)   |
|                                                       | Р | 26,5<br>(25–28)   |        | $p_1 = 0,002$<br>$p_2 < 0,001$ | 27<br>(26–31)       |       | $p_1 = 0,002$<br>$p_2 < 0,001$ | 41<br>(36–44)   |         | $p_1 = 0,001$                             |               |
| мРНК<br>РИЛ-5Р $\alpha$ , %<br>(мокрота)              | О | 25,5<br>(22–36)   | 0,017  | $p_1 = 0,021$<br>$p_2 = 0,001$ | 25<br>(23–26)       | 0,008 | $p_1 = 0,038$<br>$p_2 = 0,005$ | 17<br>(15–20)   | 0,001   | Достоверные различия отсутствуют<br>То же | 16<br>(12–21) |
|                                                       | Р | 39,5<br>(37–44,5) |        | $p_1 = 0,007$<br>$p_2 < 0,001$ | 39<br>(35–41)       |       | $p_1 = 0,005$<br>$p_2 < 0,001$ | 21,5<br>(18–25) |         |                                           |               |
| мРНК<br>МИЛ-5Р $\alpha$ , %<br>(периферическая кровь) | О | 17,5<br>(16–23)   | 0,001  | $p_1 = 0,002$<br>$p_2 < 0,001$ | 21<br>(16–29,5)     | 0,605 | $p_1 = 0,003$<br>$p_2 < 0,001$ | 78<br>(65–84)   | < 0,001 | $p_1 = 0,001$                             | 4<br>(2–6)    |
|                                                       | Р | 23<br>(22–25)     |        | $p_1 = 0,002$<br>$p_2 < 0,001$ | 24,5<br>(22,5–28,5) |       | $p_1 = 0,002$<br>$p_2 < 0,001$ | 58<br>(48–63)   |         | $p_1 = 0,001$                             |               |
| мРНК<br>МИЛ-5Р $\alpha$ , %<br>(мокрота)              | О | 37<br>(27,5–41)   | > 0,05 | $p_1 = 0,007$<br>$p_2 = 0,011$ | 34<br>(26–37)       | 0,678 | $p_1 = 0,005$<br>$p_2 = 0,002$ | 45<br>(36–47)   | 0,001   | $p_1 = 0,001$                             | 14<br>(11–18) |
|                                                       | Р | 33<br>(27,5–37)   |        | $p_1 = 0,011$<br>$p_2 = 0,003$ | 35<br>(28–38)       |       | $p_1 = 0,005$<br>$p_2 = 0,001$ | 52<br>(37–57)   |         | $p_1 = 0,001$                             |               |

Примечание. О – обострение; Р – ремиссия;  $n$  – количество обследованных пациентов;  $p$  – достоверность различий при сравнении показателей, полученных в обострении и ремиссии;  $p^*$  – достоверность различий при сравнении показателей между исследуемыми группами, указана только для статистически значимых различий ( $p_1$  – с контролем,  $p_2$  – с тяжелой бронхиальной астмой).

Во всех исследуемых случаях обнаружена повышенная экспрессия рецептора по сравнению с контролем, исключение составила экспрессия мРНК РИЛ-5Р $\alpha$  в мокроте больных с тяжелой степенью БА (ТБА), которая была ниже, чем у пациентов с легкой (ЛБА) и среднетяжелой (СБА) степенью в период обострения. После лечения эта разница стала еще более значимой за счет увеличения уровня мРНК РИЛ-5Р $\alpha$  у больных легкой и среднетяжелой БА.

В периферической крови больных ЛБА и СБА в стадии обострения экспрессия растворимой изоформы рецептора была выше, чем у больных с тяжелой степенью БА. В стадии ремиссии различия сохранялись, но повышенная экспрессия была определена и у больных ТБА. Уровень экспрессии мембраносвязанной изоформы рецептора у больных ТБА во всех случаях был выше, чем у больных ЛБА и СБА. Динамика мРНК изоформ рецептора на фоне лечения различалась в зависимости от изучаемого материала. Так, в период ремиссии в периферической крови у больных ЛБА экспрессия мРНК растворимой изоформы снижалась, у пациентов с СБА – не изменялась, с ТБА – повышалась. В мокроте всех пациентов с БА значения этого показателя только повышались.

Экспрессия мРНК мембраносвязанной изоформы рецептора после проведенного лечения повышалась в периферической крови и не изменялась в мокроте при ЛБА, снижалась в периферической крови и повышалась в мокроте при ТБА. При среднетяжелой БА изменений не зафиксировано.

В целом после лечения наблюдалось повышение экспрессии мРНК растворимой изоформы рецептора (особенно в мокроте) на фоне незначительной динамики экспрессии мРНК мембраносвязанной изоформы.

Если экспрессию мРНК обеих изоформ  $\alpha$ -субъединицы рецептора принять за 100%, то процентное распределение экспрессии мембраносвязанной и растворимой изоформ не будет зависеть от общего количества эозинофилов и может быть более показательной характеристикой продукции рецептора. В периферической крови процентное распределение мРНК МИЛ-5Р $\alpha$  и мРНК РИЛ-5Р $\alpha$  при обострении заболевания выглядело следующим образом: для пациентов с ЛБА – 37 и 63%; для пациентов с СБА – 45,9 и 54,1%; для пациентов с ТБА – 79,2 и 20,8% соответственно. В контрольной группе определялось 62,4% растворимой изоформы рецептора и 37,6% мембраносвязанной. Лечение ингаляционными кортикостероидами привело к тому, что при тяжелой БА мембраносвязанной и растворимой изоформ рецептора стало 58 и 42% соответственно, тогда как для ЛБА и СБА их соотношение почти не изменилось. В целом в периферической крови экспрессия мРНК МИЛ-5Р $\alpha$  и мРНК РИЛ-5Р $\alpha$  имели схожий характер, и только при обострении ТБА наблюдался грубый сдвиг в сторону преимущественного образования мембраносвязанной изоформы рецептора.

В индуцированной мокроте процентное распределение выглядело по-иному. У пациентов с ЛБА в период обострения заболевания мРНК РИЛ-5Р $\alpha$  было 44,7%, а в период ремиссии – 55%. У пациентов с СБА лечение кортикостероида-

ми также приводило к относительному повышению экспрессии мРНК растворимой изоформы рецептора от 43,3% при обострении до 54,6% в период ремиссии. И только при ТБА как в обострении, так и в ремиссии относительная экспрессия мРНК мембраносвязанной и растворимой изоформ оставалась на уровне 70–30%.

Можно заметить, что динамика соотношения форм рецептора на фоне лечения наблюдалась в периферической крови у пациентов с тяжелой формой заболевания и в мокроте у пациентов с легкой и среднетяжелой БА преимущественно за счет повышения экспрессии мРНК растворимой изоформы. У пациентов с ТБА в мокроте значительного повышения экспрессии мРНК рИЛ-5Р $\alpha$  не наблюдалось, при этом экспрессия мРНК мИЛ-5Р $\alpha$  в стадии ремиссии не только не снижалась по сравнению с обострением, но, напротив, повышалась. В связи с этим к особенностям ТБА можно отнести повышенную экспрессию мембраносвязанной изоформы рецептора по отношению к экспрессии растворимой изоформы, которая наблюдается в период обострения и ремиссии заболевания.

## Выводы

Таким образом, обострение БА характеризуется изменением продукции изоформ рецептора. Действие ингаляционных кортикостероидов приводит к восстановлению механизмов регуляции в случае легкой и среднетяжелой БА, что выражается в повышении экспрессии мРНК рИЛ-5Р $\alpha$  и снижении мРНК мИЛ-5Р $\alpha$ , тогда как при тяжелой БА этот процесс менее выражен. Ранее проведенные исследования показали значительное повышение продукции самого цитокина ИЛ-5 при БА [1]. Очевидно, что воспаление при астме связано с дисрегуляцией цитокинового звена, контролирующего эозинофилию, причем данное нарушение наблюдается как на уровне образования самого цитокина, так и его рецептора и наиболее выражено при тяжелой БА.

## Литература

1. Сазонов А.Э., Петровский Ф.И., Иванчук И.И. и др. Экспрессия

- интерлейкина-5 в мокроте больных бронхиальной астмой // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2003. Т. 135. № 4. С. 437–440.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 1997. Т. 1. С. 431; Т. 2. С. 399.
3. Bazan J.F. Structural desing and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily // Proc. Natl. Acad. Sci. 1990. V. 87. P. 6934–6938
4. Bochner B.S., Luscinskas F.W., Gimbrone M.A. et al. Adhesion of human basophils, eosinophils, and neutrophils to interleukin 1-activated human vascular endothelial cells: Contributions of endothelial cell adhesion molecules // J. Exp. Med. 1991. V. 173. P. 1553–1557.
5. Corrigan C.J. Allergy and allergic diseases / Editor by A.B. Kay. Blackwell Science, Oxford, 1997. V. 1. P. 143–159.
6. Gene of IL-5 receptor  $\alpha$  [электронный ресурс]. Электрон. дан. Режим доступа: (<http://www.ncbi.nih.gov/IEB/Research/Acembly/av.cgi?db=34&c=Gene&l=IL5RA>).
7. Global Initiative for Asthma Workshop Report [электронный ресурс]. Электрон. дан. 2002. Режим доступа: (<http://www.ginasthma.com/workshop.pdf>).
8. Huber H.L. Koessler K.K. The pathology of bronchial asthma // Arch. Int. Med. 1922. V. 30. P. 689–697.
9. Johanson K., Appelbaum E., Doyle M. et al. Binding interactions of human interleukin 5 with its receptor  $\alpha$  subunit // J. Biol. Chem. 1995. V. 270. № 16. P. 9459–9471.
10. Kita H., Adolphson C.R., Gleich G.J. Allergy: principles and practice / Edited by E. Middleton, C.E. Reed, E.F. Ellis et al. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby, 1998. P. 240–260.
11. Miyajima A., Kitamura T., Harada N. et al. Cytokine receptors and signal transduction // Ann. Rev. Immunol. 1992. V. 10. P. 295–331.
12. Popov T.A., Pizzichini M.M., Pizzichini E. et al. Some technical factors influencing the induction sputum for cells analysis // Clin. Exp. Allergy. 1995. V. 8. P. 559–565.
13. Sehmi R., Wood L.J., Watson R. et al. Allergen-induced increases in IL-5 receptor  $\alpha$ -subunit expression on bone marrow-derived CD34+ cells from asthmatic subjects. A novel marker of progenitor cell commitment towards eosinophilic differentiation // J. Clin. Invest. 1997. V. 100. P. 2466–2475.
14. Tanaka H., Komai M., Nagao K. et al. Role of IL-5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice // Am. J. Res. Cell Mol. Biol. 2004. V. 31. P. 62–68.
15. Tavernier J., Tuypens T., Plaetinck G. et al. Molecular basis of the membrane-anchored and two soluble isoforms of the human interleukin-5 receptor subunit // Proc. Natl. Acad. Sci. 1992. V. 89. P. 7041–7045.
16. Tavernier J., Tuypens T., Plaetinck G. et al. Interleukin-5 regulates the isoform expression of its own receptor  $\alpha$ -subunit // Blood. 2000. V. 95. № 5. P. 1600–1607.

Поступила в редакцию 20.01.2005 г.