ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 612.112.93:571.27
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-405-413

Поступила в редакцию 03.09.2018
Received 03.09.2018

И. В. Романова[1,2], А. Е. Гончаров[1,2], Н. И. Дударева[3]

[1]Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь
[2]Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь
[3]10-я городская клиническая больница, Минск, Республика Беларусь

ПРИМЕНЕНИЕ МАРКЕРОВ АКТИВАЦИИ И ДЕГРАНУЛЯЦИИ БАЗОФИЛОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЫЛЬЦЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Аннотация. В настоящее время известно несколько маркеров активации и дегрануляции базофилов, применяемых в тесте активации базофилов, однако активно используются лишь CD63 и CD203c. С учетом возможности использования и клинической значимости в работе изучены маркеры активации и дегрануляции CD11b, CD13, CD63, CD69, CD107a, CD164, CD203c и CD300a. Показано, что маркер дегрануляции CD107a и маркер активации CD11b обладают высокой чувствительностью и специфичностью и могут применяться для диагностики гиперчувствительности к пыльцевым аллергенам.

Ключевые слова: аллергия, базофилы, маркеры, активация, проточная цитометрия

Для цитирования: Романова, И. В. Применение маркеров активации и дегрануляции базофилов для диагностики пыльцевой аллергии / И. В. Романова, А. Е. Гончаров, Н. И. Дударева // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 405–413. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-405-413

I. U. Ramanava[1,2], A. Y. Hancharou[1,2], N. I. Dudarava[3]

[1]Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus
[2]Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
[3]10th City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

APPLICATION OF BASOPHIL ACTIVATION AND DEGRANULATION MARKERS FOR DIAGNOSIS OF POLLEN ALLERGY

Abstract. There are several basophil activation and degranulation markers for basophil activation test discovered in recent years. However, only CD63 and CD203c are actively used. The activation and degranulation markers (CD11b, CD13, CD63, CD69, CD107a, CD164, CD203c and CD300a) were characterized from the point of view of the possibility to use for BAT and their clinical efficiency. It has been shown that the degranulation marker CD107a and the activation marker CD11b have high sensitivity and specificity and can be used to diagnose hypersensitivity to pollen allergens.

Keywords: allergy, basophils, markers, activation, flow cytometry

For citation: Ramanava I. U., Hancharou A. Y., Dudarava N. I. Application of basophil activation and degranulation markers for diagnosis of pollen allergy. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 4, pp. 405–413 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2018-15-4-405-413

Введение. Тест активации базофилов (BAT, basophil activation test) – высокоэффективный метод диагностики гиперчувствительности немедленного типа, в частности, к пыльцевым, пищевым аллергенам, а также к лекарственной аллергии [1]. Метод заключается в регистрации маркеров активации и дегрануляции базофилов крови пациента после их специфической стимуляции аллергеном. Для проведения исследования используют самые разные молекулы, отражающие изменение функционального состояния базофилов в процессе активации. Наиболее часто используемыми маркерами являются CD63 и CD203c, реже – CD107a, CD13, CD164 и др. До настоящего времени сравнительная оценка клинической эффективности использования того или иного маркера базофилов или их сочетания для диагностики аллергии не проводилась.

© Романова И. В., Гончаров А. Е., Дударева Н. И., 2018

тивности этой молекулы [14]. В то же время проведенные нами исследования показывают, что активация базофилов сопровождается более выраженным увеличением экспрессии молекулы CD107a в сравнении с маркером CD63, что подтверждают средние значения индекса активации (14,55 (2,7–20,2) и 10,4 (4,8–13,9) соответственно). Учитывая, что для клинического заключения крайне важно точно дифференцировать базофилы в покое и при их активации, полученные результаты убедительно показывают преимущество определения молекулы CD107a при выполнении BAT.

F Z j d _ j u Z d l b \ Z o h o b h ым по частоте использования для BAT маркером активации является молекула CD203c, привлекательность которой состоит в экспрессии только на базофилах среди клеток периферической крови [15]. С учетом стремления минимизировать количество использованных молекул-маркеров активации для проведения BAT без потери клинической эффективности некоторые исследователи указывают на успешность учета BAT только по маркеру CD203c. Так, для диагностики аллергии на яд перепончатокрылых показана более высокая чувствительность молекулы CD203c в сравнении с CD63 [16]. Схожие выводы были сделаны и при диагностике гиперчувствительности на амоксициллин [17]. Группа исследователей под руководством R. Boumiza [18] также приводит данные о значительном превосходстве CD203c по сравнению с CD63 для диагностики гиперчувствительности. Однако, чтобы оценить клиническую значимость исследуемого аллергена, а также доказать IgE-опосредованную активацию базофилов, что особенно важно для пациентов с лекарственной гиперчувствительностью, наряду с маркерами активации необходимо использовать маркеры дегрануляции. По результатам проведенного исследования представлены высокая чувствительность (96,3 %) и специфичность (88,9 %) маркера CD203c (уровень cut-off – 1,3).

Данные о клинической эффективности маркера CD164 ограничены двумя исследованиями [19, 20], при этом в одном из них отмечена зависимость экспрессии CD164 от концентрации аллергена. В сравнении с CD203c для молекулы CD164 чувствительность и специфичность были несколько ниже – 72,0 и 90,0 % соответственно (уровень cut-off – 1,4).

Молекула CD13 в качестве маркера активации предложена также F. Hennersdorf с соавт. [13]. Клиническая эффективность данного маркера показана в исследовании с использованием рекомбинантных аллергенов, при этом отмечено, что экспрессия CD13 повышалась только при IgE-опосредованной стимуляции и не отвечала на другие стимулы (IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF) [21]. Чувствительность и специфичность данного маркера составила 80,0 и 90,0 % соответственно (уровень cut-off – 1,3).

Известно, что увеличение экспрессии молекулы CD69 может наблюдаться на активированных клетках иммунной системы, включая Т-лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, а также эозинофилы. В качестве маркера активации для базофилов молекула CD69 также может использоваться [8]. В одном из исследований выявлена зависимость CD69 от присутствия ИЛ-3 [22]. Однако сведения об эффективности данного маркера для BAT отсутствуют. Нами установлено, что в ответ на пыльцевой аллерген чувствительность и специфичность данного маркера составили 50,0 и 85,0 % соответственно (уровень cut-off – 1,3), что указывает на невозможность его использования с диагностической целью.

Молекулы адгезии группы CD11(abc) изучены в работе B. S. Bochner с соавт. [23], в которой проведена оценка их экспрессии на базофилах под действием различных активаторов, таких как anti-IgE, FMLP, кальциевый ионофор A23187, эйкозаноиды [24]. Кинетический анализ показал, что увеличение экспрессии CD11b предшествует выбросу гистамина и достигает максимума в течение 5 мин. В исследовании D. MacGlashan Jr. [25] показано, что CD11b и CD203c характеризуются одинаковой кинетикой экспрессии, учитывая их одинаковый ответ на одни и те же стимулы и ингибиторы, а также скоростью реагирования. Однако при сравнении чувствительности и специфичности этих маркеров активации показатели для CD11b заметно превышают таковые для CD203c (92,3 и 100 %, уровень cut-off – 1,3), что делает CD11b более выгодным для использования по сравнению с маркером CD203c при проведении BAT.

Активация базофилов под действием специфического стимула также приводит к усилению интенсивности экспрессии ингибиторной иммуноглобулино-подобной молекулы CD300a [26].

В то же время показано, что CD300a ингибирует IgE/FcεR-зависимую дегрануляцию базофилов [27]. Исследования по оценке эффективности использования CD300a для проведения BAT до настоящего времени не проводились. Результаты данного исследования показывают высокую специфичность (100 %), при этом чувствительность составила лишь 72 % (уровень cut-off – 1,3). Однако рекомендации по использованию маркера активации CD300a для проведения BAT ограничены, учитывая неоднозначную функцию данной молекулы.

D h f [b g b j h \ Z g b _ f.ZjdT_pred назначен для диагностики гиперчувствительности немедленного типа и подразумевает специфическую, IgE-опосредованную, активацию базофилов тем или иным аллергеном. Одним из направлений использования BAT является диагностика лекарственной гиперчувствительности, когда может наблюдаться менее выраженная активация базофилов в сравнении, например, с пыльцевой аллергией. Поэтому для усиления диагностической значимости BAT очень важно использовать разные маркеры активации и дегрануляции базофилов.

Сочетание маркеров активации и дегрануляции позволяет добиться 100 %-ной чувствительности, что невозможно с использованием какого-либо одного маркера. При этом специфичность полученных результатов при комбинировании маркеров снизится и будет зависеть от количества используемых маркеров. Таким образом, необходимо включать только те маркеры для BAT, сочетание которых позволит получить максимальную специфичность. В проведенном исследовании сочетание CD63 и CD203c демонстрирует специфичность 77,8 %, такое же значение специфичности и для комбинации CD107a и CD11b. В то же время совместное использование молекул CD107a и CD203c, а также сочетание маркеров дегрануляции CD107a и CD63 позволяет получить максимальную специфичность (88,9 %), что подтверждает высокую диагностическую значимость молекулы CD107a в сравнении с CD63.

Заключение. Эффективность диагностики гиперчувствительности с помощью теста активации базофилов во многом зависит от выбора маркера активации и/или дегрануляции или их сочетания. Для оценки вклада каждого маркера в клиническую эффективность метода необходимо тщательно исследовать чувствительность и специфичность для диагностики конкретного вида аллергии. Учитывая, что наиболее мощная активация базофилов наблюдается при использовании крупномолекулярных аллергенов, исследование клинической значимости маркеров активации и дегрануляции базофилов показана для пациентов, страдающих аллергией на пыльцу тимофеевки. При этом проведена оценка специфичности реагирования каждого маркера базофилов у пациентов без сопутствующей аллергии и «атопическим» контролем.

Показана высокая чувствительность и специфичность маркера дегрануляции CD107a, при этом наблюдается более выраженное и легко определяемое по сравнению с CD63 разделение между активированными и неактивированными базофилами, что служит преимуществом для клинического применения CD107a. Представлены данные, что CD11b может служить новым высокоэффективным маркером активации наряду с CD203c, а также в сочетании с маркером дегрануляции CD107a. Молекулы CD69, CD164, CD13, CD300a характеризуются более низкой чувствительностью и специфичностью, вследствие чего уступают по клинической эффективности другим маркерам для постановки BAT, по крайней мере применительно к пыльцевым аллергенам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease – an overview / B. Eberlein [et al.] // Allergo J. Inter. – 2016. – Vol. 25, N 4. – P. 106–113. https://doi.org/10.1007/s40629-016-0116-2

2. Battye, F. Flow cytometry Consulting [Electronic resource] / F. Battye. – Mode of access : http://www.frankbattye.com.au/Weasel/index.html. – Date of access : 19.06.2016.

3. Fawcett, T. An introduction to ROC analysis / T. Fawcett // Pattern Recogn. Lett. – 2006. – Vol. 27, N 8. – P. 861–874. https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010

4. Eusebi, P. Diagnostic accuracy measures / P. Eusebi // Cerebrovasc. Dis. – 2013. – Vol. 36, N 4. – P. 267–272. https://doi.org/10.1159/000353863

5. Романова, И. В. Оптимизация условий проведения теста активации базофилов / И. В. Романова, А. Е. Гончаров, Н. И. Дударева // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 4. – С. 48–59.

6. Flow-assisted allergy diagnosis: current application and future perspectives / D. G. Ebo [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61, N 9. – P. 1028–1039. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01039.x

7. Syk deficiency in nonreleaser basophils / C. L. Kepley [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 104, N 2. – P. 279–284. https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70367-2

8. Романова, И. В. Оптимизация алгоритма гейтирования базофилов на проточном цитометре: многоцветный анализ / И. В. Романова, А. Е. Гончаров, Н. И. Дударева // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2016. – № 4. – С. 15–24.

9. Basophil activation during pollen season in patients monosensitized to grass pollens / M. Saporta [et al.] // Allergy. – 2001. – Vol. 56, N 5. – P. 442–445. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056005442.x

10. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy / M. Vachová [et al.] // Allergy Asthma Proc. – 2016. – Vol. 37, N 3. – P. 248–255. https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3934

11. Flow-cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics / M. L. Sanz [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2002. – Vol. 32, N 2. – P. 277–286. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01305.x

12. Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy / D. A. Moneret-Vautrin [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1999. – Vol. 82, N 1. – P. 33–40. https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62657-9

13. Identification of CD13, CD107a, and CD164 as novel basophil-activation markers and dissection of two response patterns in time kinetics of IgE-dependent upregulation / F. Hennersdorf [et al.] // Cell Res. – 2005. – Vol. 15, N 5. – P. 325–335. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290301

14. Grass pollen allergen-induced surface expression of CD203C, CD63 and CD107A on CRTH2+ basophils: novel biomarkers for monitoring efficacy of allergen-specific immunotherapy / M. Shamji [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2012. – Vol. 5, suppl. 2. – P. S49. https://doi.org/10.1097/01.WOX.0000411842.94409.90

15. Bühring, H. J. The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis / H. J. Bühring, A. Streble, P. Valent // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2004. – Vol. 133, N 4. – P. 317–329. https://doi.org/10.1159/000077351

16. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy / B. Eberlein-König [et al.] // Allergy. – 2006. – Vol. 61, N 9. – P. 1084–1085. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01122.x

17. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy / N. Abuaf [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2008. – Vol. 38, N 6. – P. 921–928. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02960.x

18. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63 / R. Boumiza [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2003. – Vol. 33, N 2. – P. 259–265. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01594.x

19. Validation of basophil CD164 upregulation for pollen allergy diagnosis / A. Wolanczyk-Medrala [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2010. – Vol. 58, N 6. – P. 459–465. https://doi.org/10.1007/s00005-010-0104-z

20. The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils / M. Kneidinger [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 111, N 6. – P. 3097–3107. https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-104372

21. Recombinant allergens promote expression of aminopeptidase-n (CD13) on basophils in allergic patients / K. Sonneck [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 21, N 1. – P. 11–21. https://doi.org/10.1177/039463200802100103

22. Activation markers of human basophils: CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3 / C. Yoshimura [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109, N 5. – P. 817–823. https://doi.org/10.1067/mai.2002.123532

23. Bochner, B. S. Altered surface expression of CD11 and Leu 8 during human basophil degranulation / B. S. Bochner, S. A. Sterbinsky // J. Immunol. – 1991. – Vol. 146, N 7. – P. 2367–2373.

24. Effects of prostaglandin D(2) and 5-lipoxygenase products on the expression of CD203c and CD11b by basophils / G. Monneret [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2005. – Vol. 312, N 2. – P. 627–634. https://doi.org/10.1124/jpet.104.074823

25. MacGlashan Jr., D. Marked differences in the signaling requirements for expression of cd203c and cd11b versus cd63 expression and histamine release in human basophils / D. MacGlashan Jr. // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 159, N 3. – P. 243–252. https://doi.org/10.1159/000332150

26. Human basophils express the inhibitory receptor CD300a (IRp60) / V. Sabato [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127, N 2. – P. AB75. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.310

27. Mechanism of phosphatidylserine inhibition of IgE/FcεRI-dependent anaphylactic human basophil degranulation via CD300a / V. Sabato [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 134, N 3. – P. 734–737. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.029

References

1. Eberlein B., Santos A. F., Mayorga C., Nopp A., Ferrer M., Rouzaire P., Ebo D., Sabato V., Sanz M. L., Pecaric-Petkovic T., Patil S. U., Hausmann O. V., Shreffler W. G., Korosec P., Knol E. F., Hoffmann H. J. Basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease – an overview. *Allergo Journal International*, 2016, vol. 25, no. 4, pp. 106–113. https://doi.org/10.1007/s40629-016-0116-2

2. Battye F. *Flow cytometry Consulting.* Available at: http://www.frankbattye.com.au/Weasel/index.html (accessed 19.06.2016).

3. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition. Letters*, 2006, vol. 27, no. 8, pp. 861–874. https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010

4. Eusebi P. Diagnostic accuracy measures. *Cerebrovascular Diseases*, 2013, vol. 36, no. 4, pp. 267–272. https://doi.org/10.1159/000353863

5. Romanova I. V., Goncharov A. E., Dudareva N. I. Optimization of basophil activation test technical procedure. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 4, pp. 48–59 (in Russian).

6. Ebo D. G., Sainte-Laudy J., Bridts C. H., Mertens C. H., Hagendorens M. M., Schuerwegh A. J., de Clerck L. S., Stevens W. J. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy*, 2006, vol. 61, no. 9, pp. 1028–1039. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01039.x

7. Kepley C. L., Youssef L., Andrews R. P., Wilson B. S., Oliver J. M. Syk deficiency in nonreleaser basophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, vol. 104, no. 2, pp. 279–284. https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70367-2

8. Romanova I. V., Goncharov A. E., Dudareva N. I. Optimization of basophil gating algoruthm on flow cytometry: multicolor analysis. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2016, no. 4, pp. 15–24 (in Russian).

9. Saporta M., Kamei S., Persi L., Bousquet J., Arnoux B. Basophil activation during pollen season in patients monosensitized to grass pollens. *Allergy*, 2001, vol. 56, no. 5, pp. 442–445. https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056005442.x

10. Vachová M., Panzner P., Malkusová I., Hanzlíková J., Vlas T. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2016, vol. 37, no. 3, pp. 248–255. https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3934

11. Sanz M. L., Gamboa P. M., Antépara I., Uasuf C., Vila L., Garcia-Avilés C., Chazot M., De Weck A. L. Flow-cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clinical Experimental Allergy*, 2002, vol. 32, no. 2, pp. 277–286. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2002.01305.x

12. Moneret-Vautrin D. A., Sainte-Laudy J., Kanny G., Frémont S. Human basophil activation measured by CD63 expression and LTC4 release in IgE-mediated food allergy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 1999, vol. 82, no. 1, pp. 33–40. https://doi.org/10.1016/s1081-1206(10)62657-9

13. Hennersdorf F., Florian S., Jakob A., Baumgärtner K., Sonneck K., Nordheim A., Biedermann T., Valent P., Bühring H. J. Identification of CD13, CD107a, and CD164 as novel basophil-activation markers and dissection of two response patterns in time kinetics of IgE-dependent upregulation. *Cell Research*, 2005, vol. 15, no. 5, pp. 325–335. https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290301

14. Shamji M., Layhadi J. A., Cheung D. K. M., Khan S. Q., Phippard D. J., Durham S. Grass pollen allergen-induced surface expression of CD203c, CD63 and CD107a on CRTH2+ basophils: novel biomarkers for monitoring efficacy of allergen-specific immunotherapy. *World Allergy Organization*, 2012, vol. 5, suppl. 2, p. S49. https://doi.org/10.1097/01.WOX.0000411842.94409.90

15. Bühring H. J., Streble A., Valent P. The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation and allergy diagnosis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2004, vol. 133, no. 4, pp. 317–329. https://doi.org/10.1159/000077351

16. Eberlein-König B., Varga R., Mempel M., Darsow U., Behrendt H., Ring J. Comparison of basophil activation tests using CD63 or CD203c expression in patients with insect venom allergy. *Allergy*, 2006, vol. 61, no. 9, pp. 1084–1085. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01122.x

17. Abuaf N., Rostane H., Rajoely B., Gaouar H., Autegarden J. E., Leynadier F., Girot R. Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. *Clinical and Experimental Allergy*, 2008, vol. 38, no. 6, pp. 921–928. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02960.x

18. Boumiza R., Monneret G., Forissier M.-F., Savoye J., Gutowski M.-C., Powell W. S., Bienvenu J. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63. *Clinical and Experimental Allergy*, 2003, vol. 33, no. 2, pp. 259–265. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2003.01594.x

19. Wolanczyk-Medrala A., Barg W., Liebhart J., Panaszek B., Nadobna G., Litwa M., Gogolewski G., Medrala W. Validation of basophil CD164 upregulation for pollen allergy diagnosis. *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*, 2010, vol. 58, no. 6, pp. 459–465. https://doi.org/10.1007/s00005-010-0104-z

20. Kneidinger M., Schmidt U., Rix U., Gleixner K. V., Vales A., Baumgartner C., Lupinek C., Weghofer M., Bennett K. L., Herrmann H., Schebesta A., Thomas W. R., Vrtala S., Valenta R., Lee F. Y., Ellmeier W., Superti-Furga G., Valent P. The effects of dasatinib on IgE receptor-dependent activation and histamine release in human basophils. *Blood*, 2008, vol. 111, no. 6, pp. 3097–3107. https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-104372

21. Sonneck K., Baumgartner C., Rebuzzi L., Marth K., Chen K. W., Hauswirth A. W., Florian S., Vrtala S., Bühring H. J., Valenta R., Valent P. Recombinant allergens promote expression of aminopeptidase-n (CD13) on basophils in allergic patients. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2008, vol. 21, no. 1, pp. 11–21. https://doi.org/10.1177/039463200802100103

22. Yoshimura C., Yamaguchi M., Iikura M., Izumi S., Kudo K., Nagase H., Ishii A., Walls A.F., Ra C., Iwata T., Igarashi T., Yamamoto K., Hirai K. Activation markers of human basophils: CD69 expression is strongly and preferentially induced by IL-3. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, vol. 109, no. 5, pp. 817–823. https://doi.org/10.1067/mai.2002.123532

23. Bochner B. S., Sterbinsky S. A. Altered surface expression of CD11 and Leu 8 during human basophil degranulation. *Journal of Immunology*, 1991, vol. 146, no. 7, pp. 2367–2373.

24. Monneret G., Boumiza R., Gravel S., Cossette C., Bienvenu J., Rokach J., Powell W. S. Effects of prostaglandin D(2) and 5-lipoxygenase products on the expression of CD203c and CD11b by basophils. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, vol. 312, no. 2, pp. 627–634. https://doi.org/10.1124/jpet.104.074823

25. MacGlashan Jr. D. Marked differences in the signaling requirements for expression of cd203c and cd11b versus cd63 expression and histamine release in human basophils. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2012, vol. 159, no. 3, pp. 243–252. https://doi.org/10.1159/000332150

26. Sabato V., Verweij M., Bridts C., De Clerck L., Stevens W., Schiavino D., Ebo D. Human Basophils express the inhibitory receptor CD300a (IRp60). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, vol. 127, no. 2, p. AB75. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.12.310

27. Sabato V., Boita M., Shubber S., Bridts C. H., Shibuya A., De Clerck L. S., Falcone F. H., Ebo D. G. Mechanism of phosphatidylserine inhibition of IgE/FcεRI-dependent anaphylactic human basophil degranulation via CD300a. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014, vol. 134, no. 3, pp. 734–737. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.029

Информация об авторах

Романова Ирина Владимировна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии (ул. Филимонова, 23, 220114, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: romanovairavlad@gmail.com

Гончаров Андрей Евгеньевич – канд. мед. наук, директор. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: andrei.hancharou@gmail.com

Дударева Наталья Ивановна – канд. мед. наук, заведующий отделением. 10-я городская клиническая больница (ул. Уборевича, 73, 220096, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: lpu10gkb@rambler.ru

Information about the authors

Iryna U. Ramanava – Researcher. Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology (23, Filimonov Str., 220114, Minsk, Republic of Belarus) E-mail: romanovairavlad@gmail.com

Andrei Y. Hancharou – Ph. D. (Med.), Director. The Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: andrei.hancharou@gmail.com

Natalia I. Dudarava – Ph. D. (Med.), Head of the Department. 10th City Clinical Hospital (73, Uborevich Str., 220096, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lpu10gkb@rambler.ru