

Ewa CZARNOBILSKA  
 Krystyna OBTUŁOWICZ  
 Wojciech DYGA  
 Anna GOŁUCH  
 Michał ZWIEWKA

## Eozynofilia, ECP, wskaźnik ECP/Eo w chorobach alergicznych i niealergicznych

Eosinophilia, ECP and ECP/Eo ratio in allergic and non-allergic diseases

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej  
 Collegium Medicum  
 Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. med. Krystyna Obtulowicz

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
 eozynofilia  
 ECP  
 wskaźnik ECP/Eo  
 choroby alergiczne i niealergiczne

**Additional key words:**  
 eosinophilia  
 ECP  
 ECP/Eo ratio  
 allergic and non-allergic diseases

Eozynofilia w krwi obwodowej występuje zarówno w chorobach alergicznych jak i niealergicznych. Badaniem objęto grupę 26 osób z podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi powyżej 5% w rozmazie leukocytów. Chorych z eozynofilią podzielono na 3 grupy: z chorobami alergicznymi atopowymi (ANN), nieatopowymi (wyprysk kontaktowy) oraz infekcjami GDO i/lub chorobami pasożytniczymi. Nie wykazano różnic znamiennych statystycznie w zakresie poziomu ECP w surowicy i współczynnika ECP/Eo dla poszczególnych grup. Przeprowadzono korelacje między ECP i ECP/Eo w grupach badanych chorych. Najwyższą korelację zaobserwowano u chorych z wypryskiem kontaktowym i w grupie chorych nieatopowych. Wstępne wyniki badań wskazują na brak możliwości wykorzystania tych metod badawczych w diagnostyce różnicowej eozynofilii.

### Wstęp

Eozynofile (Eo), to komórki pełniące kluczową rolę w różnych procesach patologicznych. Zarówno w chorobach alergicznych atopowych i nieatopowych jak i w chorobach niealergicznych, takich jak zakażenia pasożytnicze, choroby nowotworowe, autoimmunologiczne, infekcje wirusowe, bakteryjne, odczyny polekowe itp. Aktywowany eozynofil jest bowiem komórką obroną organizmu i bierze udział w niszczeniu pasożytów, bakterii, wirusów, komórek nowotworowych, a także w procesach naprawczych jak gojenie się ran. Jego właściwości immunomodulujące wynikają z produkcji cytokin o profilu limfocytów Th1 (IL-12, IFN-gamma), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13), a także limfocytów T-regulatorowych (IL-10, TGF- $\beta$ ) przez co utrzymuje równowagę pomiędzy aktywnością poszczególnych subpopulacji limfocytów. Ponadto bierze udział w inaktywacji mediatorów mastocyta, a poprzez PGE<sub>2</sub>, hamuje degradację tej komórki [2]. Eozynofilia, czyli podwyższenie liczby eozynofiliów we krwi obwodowej powyżej 500 w 1  $\mu$ l, lub powyżej 5% w rozmazie leukocytów występuje zarówno w chorobach alergicznych jak i niealergicznych. Mechanizm aktywacji eozynofiliów w chorobach alergicznych atopowych jest stosunkowo dobrze poznany i związany jest z IL-5, IL-4 i IL-13. Obecnie, według ostatnich danych literaturowych, wyróżnia się trzy

Eosinophilia in peripheral blood occurs in allergic as well as non-allergic diseases. In the research there were 26 patients with eosinophil level above 5% encountered in leukocyte smear of peripheral blood encountered. Patients were split into 3 groups: patients with allergic atopic disease (ANN), patients with non-atopic (contact dermatitis) disease and patients with upper airways infection and/or parasitic disease. In the researched groups there were no statistically significant differences of ECP level in serum and of ECP/Eo ratio detected. There were also correlations between ECP and ECP/Eo ratio for every researched group analyzed. The highest correlation was observed in patients with contact dermatitis and in non-atopic patients in general. Initial results show uselessness of applied research methods in the routine differential diagnosis of eosinophilia.

szlaki aktywacji eozynofila: znany szlak Th<sub>2</sub> związany z cytokinami: IL-5, IL-4 i IL-13 w schorzeniach atopowych, szlak Th1 związany z cytokinami: IFN- $\gamma$ , IL-12, GM-CSF (np. w wyprysku kontaktowym, infekcjach wirusowych, w chorobach nowotworowych) oraz szlak wewnętrzny związany z IL-1, TNF GM-CSF (np. w zakażeniach pasożytniczych, w infekcjach bakteryjnych) (rycina 1, [2,4]).

Aktywowany eozynofil uwalnia między innymi: eozynofilowe białko kationowe (ECP – *Eosinophil Cationic Protein*), neurotoksykę eozynofilową (EDN – *Eosinophil Derived Neurotoxin*), peroksydazę eozynofilową (EPO – *Eosinophil Peroxidase*) i główne białko zasadowe (MBP – *Major Basic Protein*). Te białka biorą udział w niszczeniu tkanek np. uszkodzają nabłonek oskrzeli w przebiegu astmy oskrzelowej, uszkodzają pasożyty itd. Są one swoiste dla eozynofiliów wykorzystuje się je, jako markery aktywności tych komórek. ECP jest najczęściej oznaczanym markerem aktywności eozynofiliów, a obliczenie współczynnika ECP/Eo, mówi nam pośrednio o aktywności pojedynczego eozynofila.

Dotychczasowe badania aktywności eozynofiliów dotyczą głównie chorób alergicznych atopowych, czyli z eozynofilami aktywowanymi przez IL-5, IL-4 i inne cytokiny wydzielane przez pobudzone limfocyty

Adres do korespondencji:  
 Dr n. med. Ewa Czarnobilska  
 Zakład Alergologii Klinicznej  
 i Środowiskowej CMUJ  
 31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10  
 Tel. (12) 424 88 90  
 e-mail: mfczarno@cyf-kr.edu.pl

Th2. W astmie oskrzelowej poziom ECP w surowicy jest markerem efektywności leczenia. Kalogjera i wsp. wykazali spadek poziomu ECP zarówno w surowicy jak i w płuczynach z zatok u pacjentów leczonych z powodu astmy oskrzelowej przewlekłej umiarkowanej lub ciężkiej, a oznaczenie systemowego ECP było w tym wypadku lepszym wskaźnikiem efektywności leczenia astmy [13]. Również w zaostrzeniu astmy oskrzelowej wzrasta poziom ECP w surowicy i jest istotnym markerem nasilenia procesu zapalnego oskrzeli w przebiegu tej choroby [7]. W alergicznym nieżycie nosa poziom ECP w wydzielinie z nosa jest czulszym wskaźnikiem aktywności tej choroby niż jego poziom w surowicy [10,17]. Jak wykazali Marcucci i wsp. w okresowym alergicznym nieżycie nosa (oANN) w okresie ekspozycji na pyłki zwiększa się poziom ECP w wydzielinie z nosa przy prawidłowym poziomie w osoczu. Tylko u pacjentów z oANN i astmą sezonową w okresie ekspozycji na pyłki zwiększa się zarówno poziom ECP w wydzielinie z nosa jak i w osoczu. Natomiast wzrost liczby eozynofiliów we krwi stwierdzono zarówno w oANN bez astmy jak i z astmą sezonową [17]. Bellanti i wsp. wykazali podobny wzrost ECP w osoczu i w wydzielinie z nosa w fazie ostrej jak i przewlekłej ANN [3]. Podwyższenie poziomu ECP w surowicy i innych płynach ustrojowych występuje również w chorobach alergicznych, nieatopowych, w chorobach niealergiczych, kiedy dochodzi do odpowiedzi immunologicznej organizmu połączonej ze wzmożoną aktywnością eozynofiliów. Jednym z nich jest reakcja na pasożyty. Powoduje ona wzrost poziomu ECP i całkowitej liczby eozynofiliów u chorych zakażonych węgorkowca, tęgoryjcem i glistą ludzką [20]. Podwyższenie ECP występuje również w innych zakażeniach pasożytniczych, takich jak: toksokaroza, trychinoza, filarioza, bąblowica i schistosomatoza [9,10]. Jak wynika z pojedynczych doniesień również w infekcjach GDO i w wyprysku kontaktowym wzrasta poziom ECP w surowicy [11].

W niniejszej pracy oznaczano poziom ECP i wskaźnika ECP/Eo w trzech grupach pacjentów, podzielonych ze względu na mechanizm aktywacji eozynofiliów. Zbadano poziomy ECP i eozynofiliów we krwi obwodowej dla każdej grupy, starając się określić wartość diagnostyczną uzyskanych parametrów.

### Cel pracy

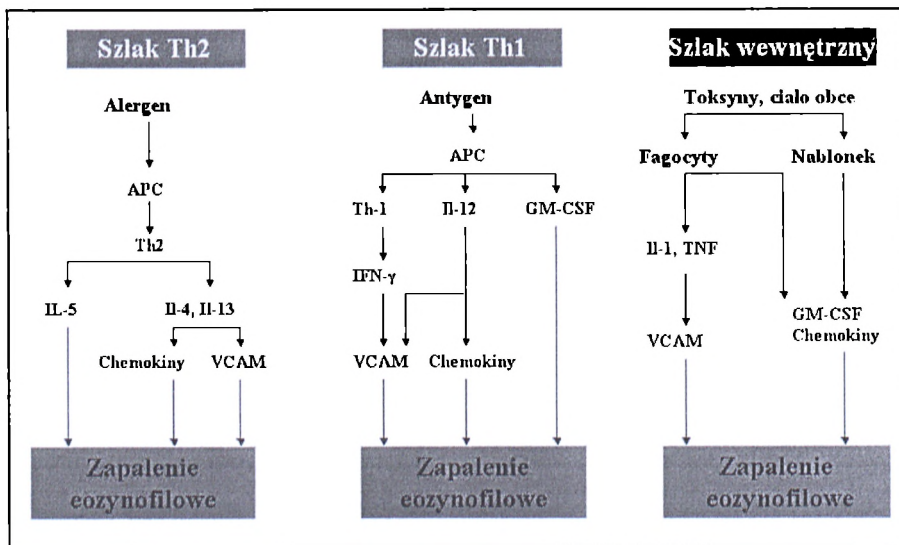
Celem pracy była ocena możliwości wykorzystania badań markerów aktywności eozynofiliów (ECP, ECP/Eo) w diagnostyce różnicowej chorób przebiegających z eozynofilią.

### Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 26 osób z podwyższoną liczbą eozynofiliów we krwi powyżej 5% w rozmazie leukocytów. Chorych z eozynofilią podzielono na 3 grupy: z chorobami alergicznymi atopowymi (ANN), nieatopowymi (wyprysk kontaktowy) oraz infekcjami GDO i/lub chorobami pasożytniczymi. Grupa ta obejmowała 15 kobiet i 11 mężczyzn, w wieku od 7 do 66 lat (średnio 25 lat).

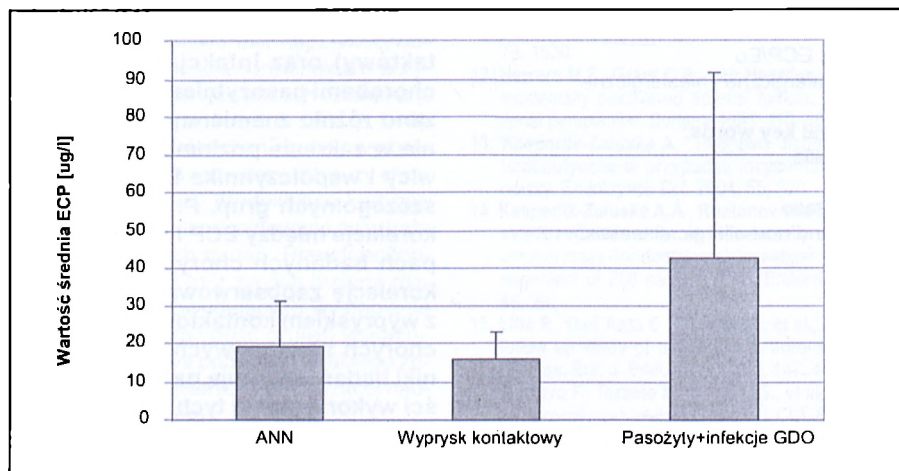
U chorych przeprowadzono następujące badania:

1. wywiad uwzględniający również obciążenie rodzinne atopią;
2. badanie fizykalne ze szczególną analizą obec-



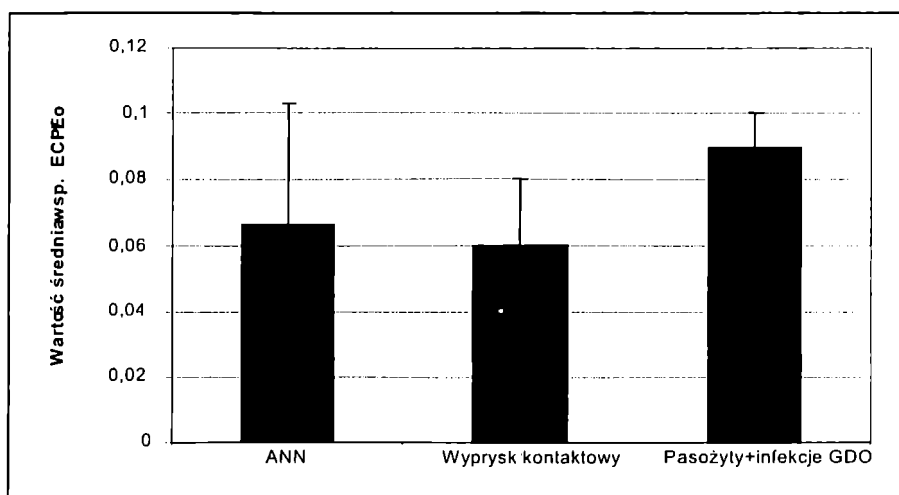
Rycina 1

Mechanizm eozynofilowego zapalenia [wg R. Alam, J. Allergy Clin. Immunol. 2004, 113, 1].  
Mechanisms of inflammation caused by eosinophils [R. Alam, J. Allergy Clin. Immunol. 2004, 113, 1].



Rycina 2

Wartości średnie ECP w badanych grupach chorych.  
Mean ECP level in researched groups of patients.



Rycina 3

Wartości średnie współczynnika ECP/Eo w badanych grupach chorych.  
Mean ECP/Eo ratio levels in researched groups of patients.

ności klinicznych cech atopii i/lub cech infekcji (w tym również zakażeń pasożytniczych);

3. testy skórne punktowe z zestawem podstawowych alergenów inhalacyjnych i pokarmowych, oraz testy płatkowe z najczęściej występującymi alergenami kontaktowymi;

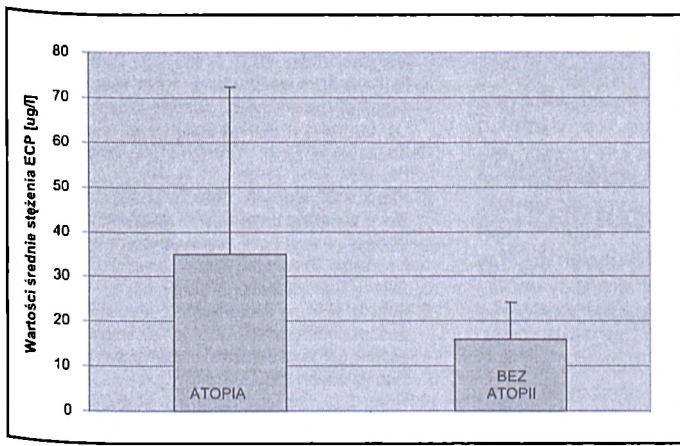
4. oznaczenie w surowicy: poziomu całkowitego IgE

(I-IgE) i specyficznego IgE (s-IgE);

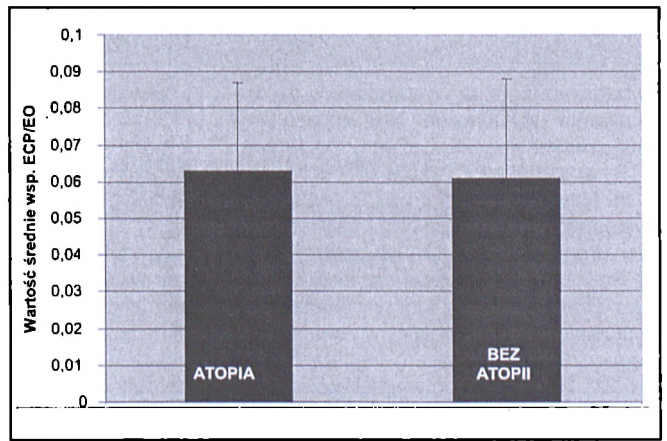
5. oznaczenie bezwzględnej eozynofilii oraz stężenia ECP w surowicy (w tym samym dniu);

6. badania w kierunku zakażeń pasożytniczych i bakteryjnych.

Stężenie ECP w surowicy mierzono metodą fluoroenzymo-immunologiczną (FEIA CAP System) przy wy-



Rycina 4  
Wartości średnie stężenia ECP dla grupy z atopią i bez atopii.  
Mean values of ECP concentration in groups with atopic and non-atopic diseases.



Rycina 5  
Wartości średnie dla współczynnika ECP/Eo dla grupy z atopią i bez atopii.  
Mean values of ECP/Eo ratio in groups with atopic and non-atopic diseases.

Tabela I  
Wartości średnie stężenia ECP w trzech grupach wraz z poziomami istotności statystycznej testu U Mann-Whitneya P(U).  
Mean values of ECP concentration in three groups with values of statistical significance of the Mann-Whitney P(U) U test.

Grupa	Liczba badanych	%	Średnie stężenie ECP w surowicy w µg/l		
ANN	13	54,1	19,17±12,03	19,17±12,03	
Wyprysk kontaktowy	5	20,8	15,84± 7,41		15,84± 7,41
Infekcje GDO i/lub pasożytnicze	9	37,5		45,87±49,06	45,87±49,06
P (U) <			0,805	0,64	0,463

Tabela II  
Wartości średnie współczynnika ECP/Eo w trzech grupach wraz z poziomem istotności statystycznej testu U Mann-Whitneya P(U).  
Mean values of ECP/Eo ratio in three groups with values of statistical significance of the Mann-Whitney P(U) U test.

Grupa	Liczba badanych	%	Średnia wartość współczynnika ECP/Eo		
ANN	13	54,1	0,07±0,03	0,07±0,03	
Wyprysk kontaktowy	5	20,8	0,06±0,02		0,06±0,02
Infekcje GDO i/lub pasożytnicze	9	37,5		0,09±0,01	0,09±0,01
P (U) <			0,278	0,689	0,230

Tabela III  
Wartości średnie stężenia ECP oraz współczynnika ECP/Eo w grupach z atopią i bez atopii wraz z poziomami istotności statystycznej testu U Mann-Whitneya P(U).  
Mean values of ECP concentration and ECP/Eo ratio in groups of atopic and non-atopic patients with values of statistical significance of the Mann-Whitney P(U) test.

Grupa	Liczba badanych	%	Średnia wartość ECP w µg/l	Średnia wartość współczynnika ECP/Eo
Atopowi	10	41,7	35,08±37,09	0,063±0,024
Nieatopowi	11	45,8	15,97±8,30	0,061±0,027
P (U) <			0,12	0,64

Tabela IV  
Wartości współczynników korelacji stężenia ECP z ECP/Eo i t-IgE.  
Correlation coefficients of ECP, ECP/Eo and t-IgE.

Grupa	ECP/Eo	t-IgE
Atopia	0,303 p<0,0009	0,036 p< 0,18
Bez atopii	0,466 p<0,044	
ANN	0,183 p< 0,005	
Wyprysk kontaktowy	0,765 p<0,327	
Pas+ inf GDO	0,290 p<0,001	

nego stężenia ECP (czułość metody) wynosi 2-200 µg/l. Stężenie ECP >8 µg/l traktowano jako podwyższone. Do pomiaru użyto następujących odczynników: UniCAP ECP, UniCAP ECP Calibrators, UniCAP Development Solution (Development Solution: 0,01% 4Methylumbelliferyl-β-D-galactoside z 0,05% Kathon CG, Stop Solution: 4% Sodium Carbonate), UniCAP Wash Solution (Wash Solution Adolitive: surfactant i 5,8% Kathon CG, Wash Solution Concentrate: Phosphatate buffer z 0,05% Kathon CG) 913).

Na podstawie objawów klinicznych i badań dodatkowych j.w., pacjentów podzielono na 3 grupy:

1. Alergiczny nieżyt nosa – 13 osób (54,1%).
2. Wyprysk kontaktowy – 5 osób (20,8%).
3. Infekcje górnych dróg oddechowych i/lub zakażenia pasożytnicze – 9 osób (37,5%).

Biorąc pod uwagę cechy atopii badanych pacjentów podzielono na 2 grupy:

A. chorzy z atopią – 16 osób (66,6%).  
B. chorzy bez atopii – 8 osób (33,3%).  
Kryteria zakwalifikowania pacjentów do grupy chorych z atopią, obejmowały:

- poziom t-IgE > 100 j/ml i/lub
- dodatkowe testy skórne punktowe z podstawowymi alergenami inhalacyjnymi i pokarmowymi i/lub
- podwyższone s-IgE – co najmniej w 2 klasie.

Do grupy chorych bez atopii zakwalifikowano pacjentów, których powyższe parametry (tj. t-IgE, s-IgE oraz testy skórne punktowe) były ujemne.

#### Analiza statystyczna i Wyniki badań

Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując test U Mann-Whitneya, a współczynniki korelacji obliczono testem rangi Spermmana. Jako istotny statystycznie przyjęto poziom istotności p<0,05.

Analizowano wartości średnie poziomu ECP w surowicy w trzech grupach (I – alergiczny nieżyt nosa, II – wyprysk kontaktowy, III – infekcje pasożytnicze i/lub choroby infekcyjne GDO). Wartości te były najwyższe w grupie III i ich wartość średnia wynosiła 45,87 µg/l ± 49,06. Wyniki w grupach I i II wynosiły kolejno 19,17 µg/l ± 12,03 i 15,84 µg/l ± 7,41 – brak znaczącości statystycznej pomiędzy tymi wartościami (tabela I, rycina 2).

Współczynnik ECP/Eo wynosił dla I grupy 0,07 ± 0,03, dla II grupy 0,06 ± 0,02 i dla III grupy 0,09 ± 0,01. Nie wykazano znaczącości statystycznej pomiędzy wartościami współczynnika ECP/Eo w badanych grupach (tabela II, rycina 3).

W analizie obejmującej grupę pacjentów z atopowymi (grupa A) i nieatopowymi (grupa B) schorzeniami uzyskano następujące wyniki: średnia wartość ECP w grupie A wynosiła 35,08 ± 37,09 a w grupie B 15,97 ± 8,30, natomiast wartości wskaźnika ECP/Eo wynosiły w grupie A 0,063 ± 0,024 a w grupie B 0,061 ± 0,027. Nie wykazano różnic znaczącości statystycznej w zakresie poziomu ECP w surowicy dla poszczególnych grup i współczynnika ECP/Eo (tabela III, rycina 4, 5).

Przeprowadzono również analizę korelacji stężenia ECP z wskaźnikiem ECP/Eo w poszczególnych grupach uzyskując współczynnik korelacji dla tych wartości. W grupie A wyniósł on 0,303 przy poziomie istotności p<0,0009, w grupie B 0,466 przy p<0,044, w grupie I 0,183 przy p<0,005, w grupie II 0,765 przy p<0,327 i w grupie III 0,290 przy p<0,001. Najwyższą korelację pomiędzy stężeniem ECP a wskaźnikiem ECP/Eo zaobserwowano u chorych bez atopii (0,466) i w grupie chorych z wypryskiem kontaktowym (0,765), jednakże w ostatnim przypadku korelacja ta nie jest istotna statystycznie (tabela IV).

#### Omówienie wyników

Eozynofilia towarzyszy zarówno chorobom alergicznym jak i niealergicznym. Celem pracy było sprawdzenie czy badanie aktywności markerów eozynofili (ECP, ECP/Eo) może być przydatne w diagnostyce

Korzystaniu automatycznego analizatora immunologicznego UniCAP 100 (firmy Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB Uppsala, Szwecja) [11,14,15]. Zakres zmierzono

ce różnicowej chorób przebiegających z eozynofilią. Wstępne wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że oceniane metody badawcze nie są wystarczające do różnicowania tych chorób. Nie wykazaliśmy znamiennych różnic pomiędzy poziomami ECP i wskaźnika ECP/Eo w grupach badanych. Najwyższy poziom ECP w surowicy występował w grupie chorych z infekcjami górnych dróg oddechowych i/lub pasożytniczymi. Podobne wyniki badań uzyskali *Dominguez-Ortega J.* i wsp., którzy wykazali podwyższenie ECP w surowicy w zakażeniach węgorzczycą, tęgoryjcem i glistą ludzką [5,6,21]. Inni autorzy potwierdzili wysoką aktywność eozynofila ocenianą poziomem ECP w schistosomatozie [20]. *Tischendorf* i wsp. podkreślają, iż wyższy poziom ECP towarzyszy przewlekłym zakażeniom pasożytniczym [9].

W analizie statystycznej wykazano brak korelacji pomiędzy ilością eozynofili w krwi obwodowej, a ich aktywnością wyrażającą się stężeniem ECP w surowicy w poszczególnych grupach. Jedynie w grupie badanych chorych bez cech atopii stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy tymi parametrami. Doniesienia naukowe przedstawione przez innych autorów wskazują na istnienie takich korelacji [5,21]. *Bellantini* i wsp. wykazali podobny wzrost ECP w osoczu i w wydzielinie z nosa w fazie ostrej jak i przewlekłej ANN [3]. Inni autorzy podkreślają, że u pacjentów z ANN wzrasta liczba eozynofili, oraz ECP w osoczu i w wydzielinie z nosa, ale poziom ECP jest wyższy w wydzielinie [10,17]. Z przeprowadzonych przez nasz ośrodek badań wynika natomiast, że brak znamienności statystycznej pomiędzy wartościami ECP, ECP/Eo i liczbą eozynofili w pacjentów z ANN w okresie objawowym. *Marcucci* i wsp. wykazali, że w oANN w okresie ekspozycji na pyłki zwiększa się poziom ECP w wydzielinie z nosa przy prawidłowym poziomie w osoczu. Tylko w grupie pacjentów z oANN i astmą sezonową w okresie ekspozycji na pyłki zwiększa się zarówno poziom ECP w wydzielinie z nosa jak i w osoczu. Zaobserwowano również wzrost liczby eozynofili w krwi zarówno w oANN bez astmy jak i z astmą se-

zonową [16,17,19]. Wysoki poziom ECP w surowicy jest markerem aktywności procesu chorobowego w astmie oskrzelowej i w przewlekłych zakażeniach pasożytniczych. [1,8,10,12,18]. Wydaje się, że w innych schorzeniach przebiegających z eozynofilią zarówno alergicznych atopowych (np. ANN), nieatopowych (np. wyprysk kontaktowy), czy niealergiczych (np. infekcje bakteryjne i/lub wirusowe GDO) poziom ECP w surowicy nie jest wskaźnikiem aktywności tych chorób. Jak wykazały nasze badania oznaczanie poziomu ECP w surowicy, czy obliczanie współczynnika ECP/Eo nie jest pomocne w diagnostyce różnicowej eozynofilii.

#### Wnioski

1. Wstępne wyniki badań wskazują na brak możliwości wykorzystania badań markerów aktywności eozynofili (ECP, ECP/Eo) w diagnostyce różnicowej chorób przebiegających z eozynofilią.

2. Jedynie w grupie badanych chorych bez cech atopii wykazano dodatnią korelację pomiędzy ilością eozynofili w krwi obwodowej, a ich aktywnością wyrażającą się stężeniem ECP w surowicy.

3. W świetle ostatnich doniesień naukowych wyróżniamy 3 drogi aktywacji eozynofilowego zapalenia: szlak Th2 (IL-5,4,13), szlak Th1 (INF-gamma, IL-12), szlak wewnętrzny (TNF, IL-1).

4. Wydają się, że oznaczanie poziomu IL-5,4,13, INF- $\gamma$ , TNF, IL-1 może być pomocne w diagnostyce różnicowej eozynofilii.

#### Piśmiennictwo

1. *Adachi T., Motojima S., Hirata A. et al.*: Eosinophil apoptosis caused by theophylline, glucocorticoids and macrolides after stimulation with IL-5. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 98, 207.
2. *Alam R., Busse W.W.*: The eosinophil-quo vadis? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, 113, 38.
3. *Bellantini J.A., Wallerstedt D.B.*: Allergic rhinitis update: Epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc.* 2000, 21, 367.
4. *Czarnobilska E., Jaklela B.*: Zaburzenia apoptozy eozynofili w etiopatogenezie astmy oskrzelowej. *Acta Pneumol. Allerg. Ped.* 1998, 2, 21.
5. *Dombrowicz D., Capron M.*: Eosinophils, allergy and parasites. *Curr. Opin. Immunol.* 2001, 13, 716.
6. *Dominguez-Ortega J., Martinez-Alonso J.C., Alonso-Llamazares A. et al.*: Measurement of se-

rum levels of eosinophil cationic protein in the diagnosis of acute gastrointestinal anisakiasis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003, 9, 453.

7. *Fujitaka M., Kawaguchi H., Kato Y. et al.*: Significance of the eosinophil cationic protein/eosinophil count ratio in asthmatic patients: its relationship to disease severity. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001, 86, 323.
8. *Halldén G., Nopp A., Ihre E. et al.*: Conditions in blood sampling procedures that extend the ex vivo stability of eosinophil activity markers in peripheral blood from allergic patients and healthy controls. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999, 83, 5.
9. *Hassan M.M., el-Motaim M.H., Mattar M.A. et al.*: Assessing the morbidity of schistosomiasis by measuring eosinophil cationic protein in serum. *J. Egypt Soc Parasitol.* 2002, 32, 517.
10. *Hong S.L., Llu Q., Huang J.J. et al.*: Detection of eosinophil cationic protein and E-selectin in serum and nasal lavage fluid in patients with allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2003, 38, 92.
11. *Jogli Y., Bjorgten B., Boman G., Janson C.*: Serum eosinophil cationic protein ( $\epsilon$ -ECP) in a population with low prevalence of atopy. *Respiratory Med.* 2002, 525.
12. *Jutel M., Patkowski J.*: Type 2 T-helper cells as a target for immunotherapy of allergic diseases. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 2000, 3, 211.
13. *Kalogjera L., Vaglic D., Baudoin T.*: Effect of endonasal treatment on cellular markers in mild and moderate asthmatics. *Acta Otolaryngol.* 2003, 123, 310.
14. *Kuwahara Y., Kondoh J., Tatora K. et al.*: Involvement of Urban living environment in atopy and enhanced eosinophil activity: potential risk factor of airway allergic symptoms. *Allergy* 2001, 56, 224.
15. *Lelckly F.E.*: Determination of serum eosinophil cationic protein, eosinophil count and total IgE in children with different severities of atopic diseases. *Ped. Asthma Allergy Immunol.* 2000, 14, 109.
16. *MacKenzie J.R., Mattes J., Dent L.A., Foster P.S.*: Eosinophils promote allergic disease of the lung by regulating CD4(+) Th2 lymphocyte function. *J. Immunol.* 2001, 167, 3146.
17. *Marcucci F., Sensi L.G., Migali E., Conglio G.*: Eosinophil Cationic Protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001, 56, 231.
18. *Rogers D.F., Glembycz M.A.*: Asthma therapy for the 21st century. *TIPS* 1998, 19, 160.
19. *Shi H.Z., Humbles A., Gerard C. et al.*: Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils. *J. Clin. Invest.* 2000, 105, 945.
20. *Tischendorf F.W., Brattig N.W., Buttner D.W. et al.*: Serum levels of eosinophil cationic protein, eosinophil-derived neurotoxin and myeloperoxidase in infections with filariae and schistosomes. *Acta Trop.* 1996, 62, 171.
21. *Weller P.F.*: Human eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997, 100, 283.