

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

*Кафедра факультетской терапии им. А.Я. Губергрица
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии имени профессора И.В. Комиссарова*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра факультетской терапии

*Республиканская научно-практическая интернет-конференция
«Особенности течения и исхода коронавирусной инфекции у больных с хронической патологией органов дыхания»*

Доклад на тему:

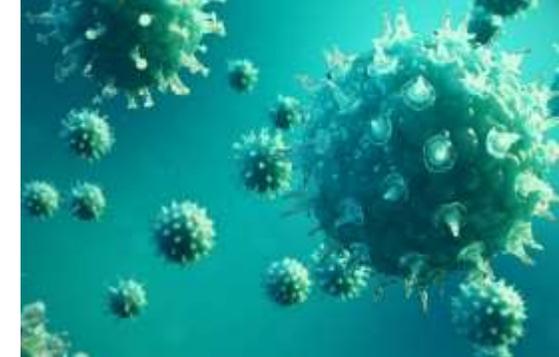
Тучные клетки как участники поражения легких у пациентов с COVID-19



Е.С. Овсянников - д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

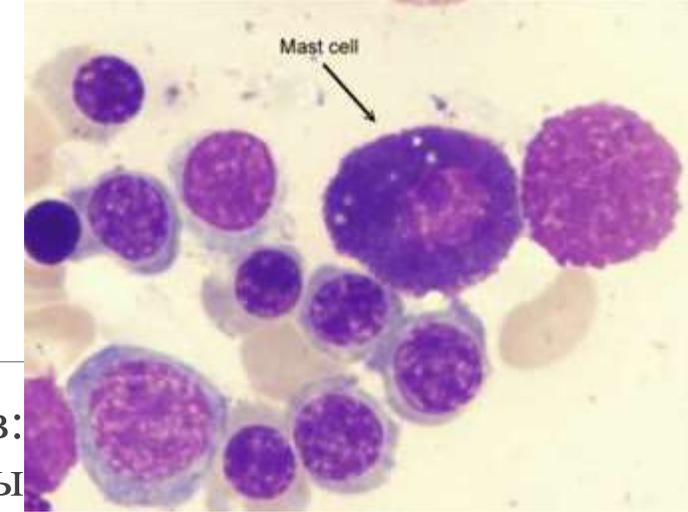
И.А. Савушкина - аспирант кафедры факультетской терапии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Актуальность



Новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), вызванная РНК-содержащим вирусом SARS-CoV-2 семейства Coronaviridae, впервые возникла в конце 2019 года и до настоящего момента стала причиной более 680 миллионов случаев заболевания и 6,8 миллионов летальных исходов. Распространившись до масштабов пандемии, COVID-19 поставил непростые задачи перед наукой и общественным здравоохранением.

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, который характеризуется гиперактивацией Т-клеток, макрофагов и натуральных киллеров с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов [1,2]. Попадание коронавируса в организм человека активирует клетки врожденного иммунитета, в том числе тучные клетки (ТК), представленные по всему организму, преимущественно в тканях, играющих роль барьера с окружающей средой. Будучи иммунными клетками миелоидного ряда, тучные клетки синтезируют большое количество цитокинов, хемокинов и других медиаторов, а также регулируют функции других иммунных клеток: макрофагов, гранулоцитов, Т-клеток, В-клеток и натуральных киллеров [3]. ТК вовлечены в патофизиологию аллергических реакций, иммунного ответа, воспаления, желудочно-кишечных расстройств, многих видов злокачественных новообразований и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний [4,5], хронических заболеваний дыхательной системы, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких [6]. В настоящее время появляется все больше данных об участии ТК в поражении легких у пациентов с COVID-19 [7,8,9].



ТК являются источником биологически активных веществ: гистамина, гепарина, протеаз (β -триптазы, химазы, карбоксипептидазы АЗ (СРАЗ)), цитокинов (интерлейкинов IL-6, IL-1, IL-31, IL-33 и фактора некроза опухоли- α), простагландинов и лейкотриенов, факторов роста и др. [10], некоторые из которых известны участием в развитии воспаления при COVID-19 [11]. Триптаза ТК играет роль в инфицировании организма SARS-CoV-2 [12], а химаза участвует в активном гидролизе ангиотензина I в ангиотензина II, являясь участником развития легочной гипертензии [13].

Вышесказанное обуславливает растущий интерес к тучным клеткам и их протеазам как участникам поражения легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Возникают предпосылки для рассмотрения ТК как потенциальной мишени для воздействия патогенетической терапии.

Цель исследования:

определить участие тучных клеток и их протеаз (химазы, триптазы и карбоксипептидазы А3) в развитии поражения легких у пациентов с COVID-19.



Материалы и методы.



В исследование были включены **30 пациентов** (15 мужчин (50%), 15 женщин (50%)), средний возраст $67,2 \pm 11,7$ лет, с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции COVID-19, подтвержденной методом ПЦР, внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонии, острым респираторным дистресс-синдромом, проходивших лечение в отделениях для лечения пациентов с НКИ COVID-19 БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» и БУЗ ВО ВОКБ№1 с сентября 2021г. по март 2022г. и умерших в результате тяжелого течения НКИ COVID-19. Забор аутопсийного материала легких основной группы пациентов осуществлялся на базах патологоанатомических отделений БУЗ ВО «ВГКБСМП №1» и БУЗ ВО ВОКБ№1.

В контрольную группу были включены **9 человек** (4 мужчины (44%) и 5 женщин (56%)), средний возраст $63,42 \pm 10,8$ лет, умерших от внешних причин, забор аутопсийного материала легких которых был осуществлен на базе БУЗ ВО "Воронежское областное бюро СМЭ".

В исследование **не включались** пациенты с наличием хронических заболеваний органов дыхания (бронхиальной астмы, ХОБЛ (хронической обструктивной болезни легких), хронического бронхита, профессиональных заболеваний легких), наличием других (кроме COVID-19) инфекционных заболеваний легких (пневмоний другой этиологии, туберкулеза и др.), тромбоэмболии легочной артерии, онкологических, в том числе онкогематологических, заболеваний, гепатита, цирроза печени, курения в анамнезе.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика основной и контрольной групп.

Показатели	Основная группа	Контрольная группа
Количество исследуемых	30	9
Мужчины, n (%)	15 (50)	4 (44)
Женщины, n (%)	15 (50)	5 (56)
Возраст, лет	67,2 ± 11,7	63,42 ± 10,8
ПЦР SARS-CoV-2 «+», n (%)	30 (100)	0 (0)
Двусторонняя пневмония, n (%)	30 (100)	0 (0)
ОРДС, n (%)	30 (100)	0 (0)
Сахарный диабет, тип 2, n (%)	8 (27)	2 (22)
Гипертоническая болезнь, n (%)	26 (87)	8 (89)
Хроническая ишемическая болезнь сердца, n (%)	4 (13)	1 (11)
Ишемический инсульт, n (%)	2 (7)	1 (11)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), n (%)	11 (37)	3 (33)
I стадия	2 (7)	1 (11)
IIA стадия	9 (30)	2 (22)
IIB стадия	0 (0)	0 (0)
III стадия	0 (0)	0 (0)
Ожирение всего, n (%)	13 (43)	4 (44)
I степени	4 (13)	1 (11)
II степени	3 (10)	1 (11)
III степени	6 (20)	2 (22)
Хроническая болезнь почек, n (%)	2 (7)	1 (11)

Основная и контрольная группа схожи по половому и возрастному составу, а также наличию сопутствующих заболеваний.

Аутопсийный материал легких пациентов обеих групп подвергался фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине и заливке в парафин с последующим изготовлением срезов толщиной 5 мкм для окрашивания гематоксилином и эозином и красителем Гимза и ультратонких срезов толщиной 2 мкм для иммуногистохимического анализа. Иммуногистохимическое окрашивание выполняли по стандартному протоколу, выявляя триптазу, химазу и СРА3 тучных клеток с идентификацией протеаз с помощью первичных мышинных антител Anti-Mast Cell Tryptase antibody (клон AA1, #ab2378, разведение 1:4000), Anti-Mast Cell Chymase antibody (#ab233103, разведение 1:1000) и Anti-СРА3 (#ab251685, разведение 1:1000). В качестве вторичных антител применяли козы антикроличьи антитела #AS-R1-HRP, которые визуализировали ImmРАСТТМ DAB Peroxidase Substrat Kit (#SK-4105). Ядра контрастировали гематоксилином Майера, после чего срезы помещали в монтажную среду. Состояние активации ТК оценивали по количественному представительству триптаза-, химаза- и СРА-3-позитивных ТК.



Анализ микропрепаратов проводился на базе НИИ Экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» с помощью микроскопа ZEISS Axio Imager.A2. ТК подсчитывали на объективе $\times 40$ с анализом не менее 50 полей зрения. Обработка изображений осуществлялась в программе ZEN 2.3 (Carl Zeiss, Germany). Анализ микропрепаратов включал общий подсчет ТК, с распределением по степени дегрануляции, а также количественный анализ протеазного профиля (триптаза, химаза, СРА3) на мм².

Пациентам основной группы при поступлении в стационар и как минимум однократно в динамике были проведены стандартный общий анализ крови (ОАК) и биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевины, глюкозы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина и СРБ (С-реактивного белка).

Результаты подвергались статистической обработке с помощью программы STATGRAPHICS Centurion XV. Нормальность распределения данных оценивалась с помощью нормализованных коэффициентов эксцесса и асимметрии, а также критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – выборочное среднее, σ – стандартное отклонение, при ненормальном - в виде $Me [V_{0,25}; V_{0,75}]$, где Me – медиана, $V_{0,25}$ и $V_{0,75}$ – верхний и нижний квартили. Корреляционный анализ производился с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.



Результаты

Не обнаружено статистически значимых различий в общем количестве триптаза-позитивных ТК в исследуемых группах так же, как и химаза-позитивных ТК.

Вместе с тем, стоит отметить статистически значимое различие в среднем количестве триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции на мм² между основной и контрольной группами (**p<0,0001**). Фрагменты триптаза-позитивных ТК в статистически значимо меньшем количестве представлены у пациентов с COVID-19 (**p=0,0001**). У пациентов с COVID-19 количество триптаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции было меньше, чем в группе контроля, но статистически значимых различий не установлено.

В совокупности эти данные могут свидетельствовать о сниженной дегрануляционной активности триптаза-позитивных ТК у пациентов с COVID-19.

Таблица 2. Сравнительная характеристика дегрануляционной активности триптаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких пациентов основной и контрольной групп.

Триптаза –позитивные ТК	Основная группа (n=30) ТК на мм ²	Группа контроля (n=9)	P-value
ТК без признаков дегрануляции	11,54 [8,57; 18,13]	2,0 [1,78; 2,44]	<u>0,0000</u>
Дегранулированные ТК	12,74 [9,2; 31,6]	19,78 [15,78; 26,22]	0,2501
Фрагменты ТК	1,14 [0,0; 3,56]	7,56 [5,78; 10,22]	<u>0,0001</u>
Совместное прилежание ТК	0,66 [0,0; 1,6]	1,33 [0,89; 1,78]	0,1383
Всего	27,27 (21,2; 42,35]	28,0 [24,0; 35,11]	0,8545

Результаты

Среди химаза-позитивных ТК дегранулированные ТК и фрагменты ТК в легких пациентов с COVID-19 представлены в меньшей степени, чем в контроле, однако без статистически значимых различий. Химаза-позитивные ТК без признаков дегрануляции более широко представлены в основной группе по сравнению с контролем (**p=0,0455**).

Иные результаты получены относительно активности СРАЗ-позитивных ТК в исследуемом материале. Обнаружено статистически значимо большее общее количество СРАЗ-позитивных ТК на мм² в основной группе по сравнению с группой контроля, и меньшее количество фрагментов ТК (**p=0,0411** и **0,0355** соответственно).

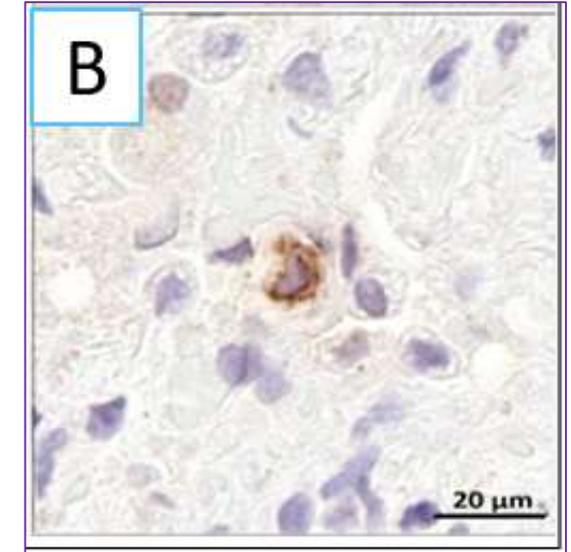
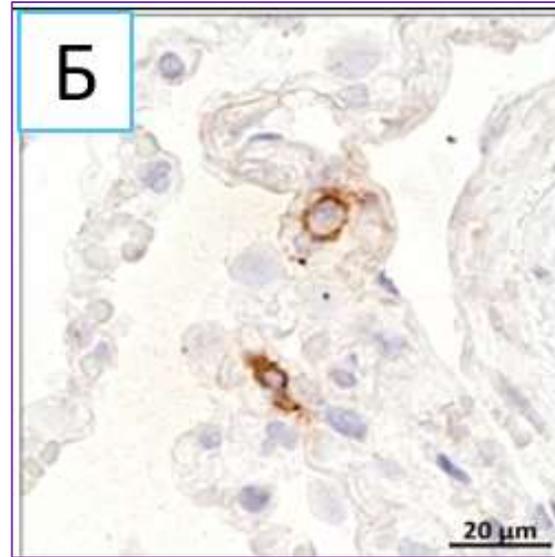
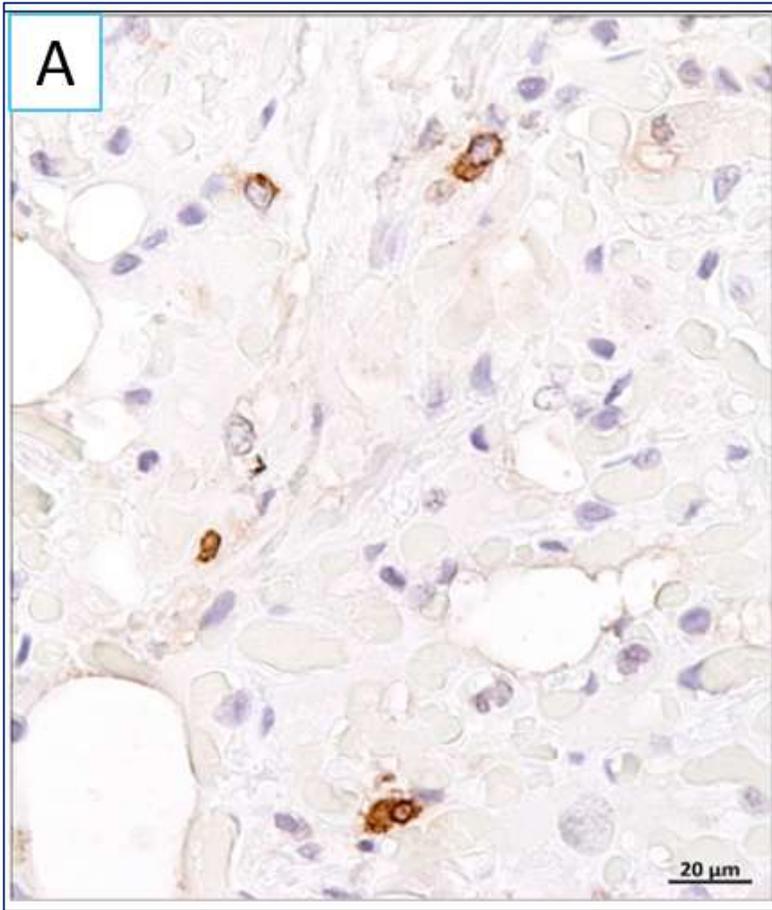
Таблица 3. Сравнительная характеристика дегрануляционной активности химаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких пациентов основной и контрольной групп.

Химаза –позитивные ТК	Основная группа (n=30) ТК на мм ²	Группа контроля (n=9) ТК на мм ²	P-value
ТК без признаков дегрануляции	2,07 [1,18; 2,82]	1,11 [0,89; 1,11]	0,0455
Дегранулированные ТК	2,705 [1,62; 4,2]	4,44 [2,0; 5,33]	0,4138
Фрагменты ТК	0,56 [0,0; 1,04]	0,67 [0,44; 0,89]	0,6201
Совместное прилежание ТК	0,0 [0,0; 0,34]	0,44 [0,44; 0,89]	0,1044
Всего	4,93 [3,8; 9,2]	5,56 [3,56; 6,44]	0,8807

Таблица 4. Сравнительная характеристика дегрануляционной активности СРАЗ-позитивных ТК в аутопсийном материале легких пациентов основной и контрольной групп.

СРАЗ –позитивные ТК	Основная группа (n=30) ТК на мм ²	Группа контроля (n=9) ТК на мм ²	P-value
ТК без признаков дегрануляции	5,07 [4,36; 6,86]	4,02 [2,94; 6,04]	0,1032
Дегранулированные ТК	2,46 [1,15; 4,62]	1,52 [0,86; 3,11]	0,2442
Фрагменты ТК	0,0 [0,0; 1,15]	1,44 [0,85; 2,58]	0,0355
Совместное прилежание ТК	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	0,9197
Всего	7,79 [6,88; 10,56]	6,02 [5,36; 8,09]	0,0411

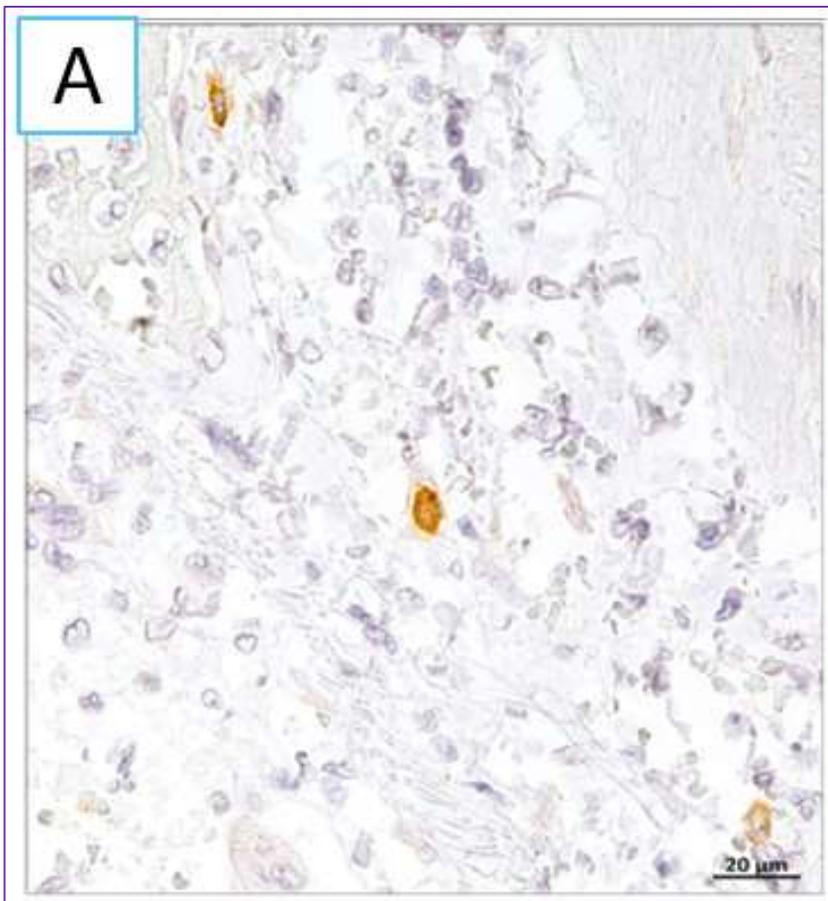
Триптаза-позитивные ТК в аутопсийном материале легкого пациента с COVID-19.
Иммуногистохимическая реакция с антителами к триптазе, ядра докрашены гематоксилином Майера.



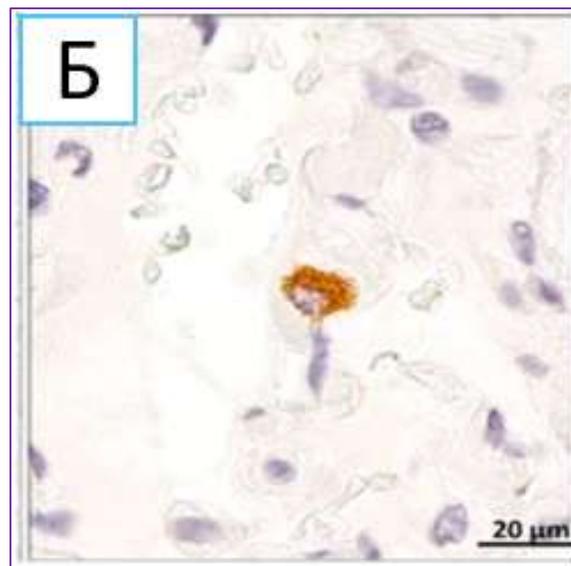
Б, В – ТК с гранулами триптазы в состоянии дегрануляции: гранул мало, отдельные за пределами цитоплазмы ТК.

А – неравномерное распределение триптаза-позитивных ТК в легочной паренхиме, количество гранул меняется в зависимости от их функциональной активности.

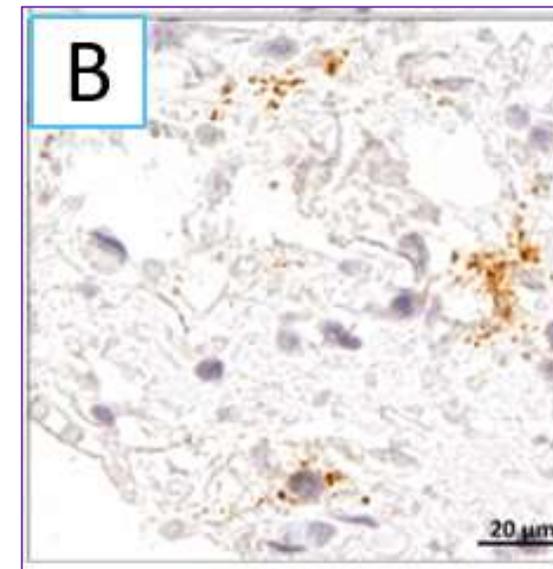
Химаза-позитивные ТК в аутопсийном материале легкого пациента с COVID-19.
Иммуногистохимическая реакция с антителами к химазе, ядра докрашены гематоксилином Майера.



А – общий вид ТК с экспрессией химазы в легочной ткани



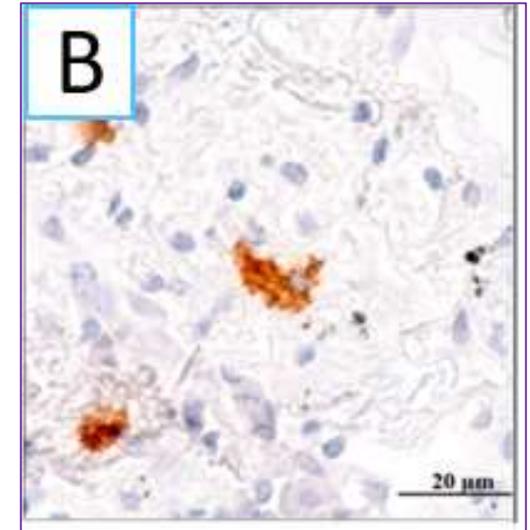
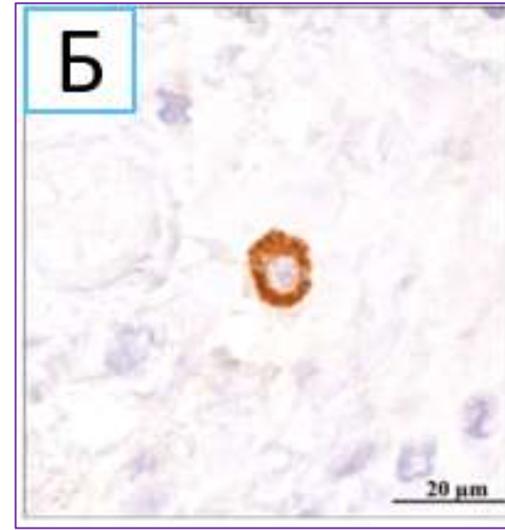
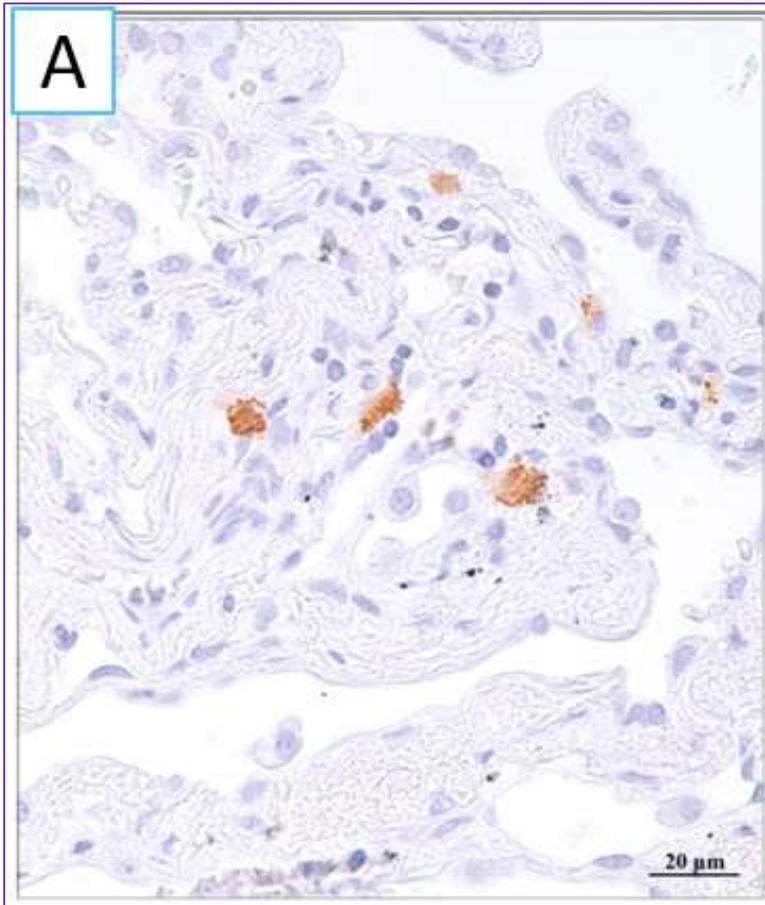
Б – ТК с гранулами химазы прилежит к эндотелиоциту.



В – выраженная дегрануляция, гранулы с химазой «рассыпаны» в межклеточном матриксе.

СРАЗ-позитивные ТК в аутопсийном материале легкого пациента с COVID-19.

Иммуногистохимическая реакция с антителами к карбоксипептидазе А3, ядра докрашены гематоксилином Майера.



А – ТК с гранулами карбоксипептидазы с разной выраженностью дегрануляции.

Б – ТК без признаков дегрануляции, гранулы в цитоплазме.

В – выделение гранул карбоксипептидазы тучными клетками.

Результаты.

Зависимость количества триптаза-, химаза- или СРАЗ – позитивных клеток и некоторых клинико-лабораторных показателей.

- ✓ Обнаружены сильные отрицательные корреляционные связи общего количества триптаза-позитивных ТК ($r=-0,8207$, $p=0,0138$), а также количества триптаза-позитивных ТК с признаками дегрануляции ($r=-0,77200$, $p=0,0206$) с содержанием **эритроцитов** крови по результатам последнего ОАК, выполненного пациенту незадолго до летального исхода. Вместе с тем, количество триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции отрицательно коррелирует с содержанием **гемоглобина** в ОАК, выполненном пациенту незадолго до летального исхода ($r=-0,7697$, $p=0,0209$).
- ✓ Среднее количество на мм² как отдельно лежащих ($r=0,6659$, $p=0,0457$), так и совместно прилежащих триптаза-позитивных ТК ($r=0,7779$, $p=0,0196$) положительно коррелировало с содержанием **лейкоцитов** в ОАК, выполненном пациенту незадолго до летального исхода.
- ✓ Аналогично количество как отдельно лежащих ($r=0,7652$, $p=0,0217$), так и совместно прилежащих триптаза-позитивных ТК ($r=0,8180$, $p=0,0141$) положительно коррелировало с содержанием **эозинофилов** в ОАК.

-
- ✓ Обнаружены отрицательные корреляционные связи общего количества СРАЗ-позитивных клеток ($r=-0,6727, p=0,0436$) и СРАЗ-позитивных клеток без признаков дегрануляции ($r=-0,7091, p=0,0334$) с содержанием **тромбоцитов** в ОАК, выполненном пациенту незадолго до летального исхода.
 - ✓ Установлена прямая корреляция между количеством совместно прилежащих триптаза-позитивных ТК, а также фрагментов триптаза-позитивных ТК с уровнем **скорости оседания эритроцитов (СОЭ)** ($r=0,8180, p=0,0141$ и $r=0,7652, p=0,0217$, соответственно).
 - ✓ Продемонстрирована сильная отрицательная корреляция количества триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции с уровнем **креатинина** крови ($r=-0,7173, p=0,0314$). Аналогично для фрагментов СРАЗ-позитивных ТК ($r=-0,7038, p=0,0347$).
 - ✓ Обнаружена сильная отрицательная корреляция между количеством СРАЗ-позитивных ТК без признаков дегрануляции и уровнем важнейшего маркера воспаления – **С-реактивного белка** крови ($r=-0,7333, p=0,0278$).

С другими показателями ОАК и биохимического анализа крови, определёнными у пациентов, достоверные корреляционные связи показателей тучных клеток не установлены.

Обсуждение результатов

Некоторые авторы ранее представляли результаты анализа содержания ТК в различных биологических средах пациентов с COVID-19. Motta Junior J.S. и соавторы установили повышенную плотность периваскулярных и септальных ТК, экспрессирующих ИЛ-4, в аутопсийном материале легких пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем и образцами легких пациентов с H1N1 [14]. Анализ протеазного профиля ТК в данном исследовании не проводился. Zhou Z. и соавторы обнаружили повышенное количество активированных ТК в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с COVID-19 по сравнению с контролем [15].

Другие авторы сообщают об увеличенном содержании протеаз ТК в сыворотке крови пациентов с COVID-19. Gebremeskel S. и соавторы обнаружили более высокие уровни химазы, β -триптазы и СРАЗ в сыворотке крови пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой, что указывает на системную активацию ТК при COVID-19 [16]. Аналогично Tan J. и соавторы показали, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышен уровень химазы плазмы [17]. Soria-Castro R. и соавторы, независимо от Gebremeskel S. и соавторов, также обнаружили увеличенное содержание СРАЗ в сыворотке крови пациентов с COVID-19 [18], что согласуется с полученными нами результатами о статистически значимо большем общем количестве СРАЗ-позитивных ТК на мм² в аутопсийном материале легких пациентов с COVID-19 по сравнению с группой контроля, что может свидетельствовать об участии данной протеазы ТК в патогенезе НКИ COVID-19.

Нами не установлено статистически значимых различий в общем количестве триптаза-позитивных ТК в исследуемых группах, а анализ дегрануляционной активности свидетельствует о сниженной дегрануляционной активности триптаза-позитивных ТК у пациентов с COVID-19. Однако Gebremeskel S. и соавторы обнаружили повышенную экспрессию генов TPSB2 (Tryptase beta-2) и TPSAB1 (Tryptase Alpha/Beta 1), кодирующих триптазу ТК, в легких пациентов с COVID-19, что предполагает активацию ТК легких у этих пациентов [16].

Установленные нами отрицательные корреляционные связи общего количества триптаза-позитивных ТК, а также количества дегранулирующих триптаза-позитивных ТК с содержанием эритроцитов крови могут говорить о потенциальной связи ТК и триптазы с развитием анемии. Имеются данные о развитии анемии у пациентов с синдромом активации ТК [19], однако, она имеет многофакторное происхождение, и потому механизмы установленной связи для пациентов с COVID-19 еще предстоит выяснить. Вместе с тем, отрицательная корреляция количества триптаза-позитивных ТК без признаков дегрануляции с содержанием гемоглобина вызывает некоторое противоречие.

Полученные результаты связей триптаза-позитивных ТК в аутопсийном материале легких с содержанием лейкоцитов и эозинофилов в крови согласуются с уже существующими данными о влиянии триптазы ТК на статус активации эозинофилов с индуцированием высвобождения эозинофильной пероксидазы и бета-гексозаминидазы из эозинофилов периферической крови [20].

Отрицательные корреляции общего количества СРАЗ-позитивных клеток и отдельно без признаков дегрануляции с содержанием тромбоцитов в ОАК вызывают гипотезу об участии ТК в развитии тромбоцитопении. Ранее сообщалось о способности ТК синтезировать фактор активации тромбоцитов, играющий важную роль в легочном микротромбозе у пациентов с COVID-19. Вместе с тем, доказана связь тромбоцитопении с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [21,22].

Обращает на себя внимание противоречивая установленная отрицательная корреляция между количеством СРАЗ-позитивных ТК без признаков дегрануляции и уровнем СРБ крови. Напомним, что Soria-Castro R. и соавторы установили положительную корреляцию между уровнем СРАЗ сыворотки крови пациентов с COVID-19 и показателем СРБ [18], что может свидетельствовать об участии данной протеазы ТК в патогенезе НКИ COVID-19.

Выводы

Таким образом, в аутопсийном материале легких пациентов с COVID-19 выявлены сниженная дегрануляционная активность триптаза-позитивных ТК и повышенное представительство СРАЗ–позитивных ТК.

Рассматривается возможное участие ТК в развитии анемии и тромбоцитопении, установлены корреляционные связи содержания триптаза-позитивных ТК в легких с уровнями лейкоцитов, эозинофилов, СОЭ периферической крови.

Противоречивые результаты обратной связи СРАЗ-позитивных ТК с уровнями креатинина и СРБ требуют дальнейшего уточнения.

На настоящий момент имеются различные исследования количества ТК и их протеаз в сыворотке крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, в аутопсийном материале легких пациентов с COVID-19. Однако многие аспекты участия ТК в патогенезе COVID-19 остаются до конца неизвестными, что вызывает необходимость проведения исследований на более крупных когортах пациентов с целью заполнения существующих пробелов, разрешения противоречий и открытия возможности использования уже имеющихся или разработки новых препаратов, способных влиять на данное звено патогенеза и улучшать прогнозы.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 [Дата обращения: 19.04.23].
2. Theoharides T.C. Potential association of mast cells with coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126 (3): 217-218. DOI: 10.1016/j.anai.2020.11.003
3. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in MCs activation syndrome. *Int J Infect Dis.* 2020; 100: 327-32. DOI:10.1016/j.ijid.2020.09.016
4. Krystel-Whittemore M., Dileepan K.N., Wood J.G. MCs: A Multi-Functional Master Cell. *Front Immunol.* 2016; 6: 620. DOI:10.3389/fimmu.2015.00620
5. Atiakshin D.A., Shishkina V.V., Esaulenko D.I. et al. Mast Cells as the target of the biological effects of molecular hydrogen in the specific tissue microenvironment. *International Journal of Biomedicine.* 2022; 12 (2): 183-187. DOI: 10.21103/Article12(2)_RA2. – EDN XIXSHE.
6. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C Motif Chemokine 10 (CXCL10) Protects Mice from Cigarette Smoke-Induced Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 5748-5753. DOI: 10.12659/MSM.909864
7. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Shishkina V.V. et al. Possible unexplored aspects of COVID-19 pathogenesis: the role of Carboxypeptidase A3. *International Journal of Biomedicine.* 2022; 12 (2): 179-182. DOI 10.21103/Article12(2)_RA1. – EDN CEOCHZ.
8. Nagashima S., Dutra A.A., Arantes M.P. et al. COVID-19 and Lung Mast Cells: The Kallikrein-Kinin Activation Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (3): 1714. DOI: 10.3390/ijms23031714.
9. Lam H.Y., Tergaonkar V., Kumar A.P., Ahn K.S. Mast cells: Therapeutic targets for COVID-19 and beyond. *IUBMB Life.* 2021; 73 (11): 1278-1292. DOI: 10.1002/iub.2552.
10. Elieh Ali Komi D., Wöhrl S., Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020; 58 (3): 342-365. DOI: 10.1007/s12016-019-08769-2.
11. Kempuraj D, Selvakumar GP, Ahmed ME et al . COVID-19, Mast Cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist.* 2020; 26 (5-6): 402-414. DOI: 10.1177/1073858420941476.

12. Theoharides T.C. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors*. 2020; 46 (3): 306-308. DOI: 10.1002/biof.1633.
13. Kosanovic D., Luitel H., Dahal B.K. et al. Chymase: a multifunctional player in pulmonary hypertension associated with lung fibrosis. *Eur Respir J*. 2015; 46 (4): 1084-94. DOI: 10.1183/09031936.00018215.
14. Motta Junior J.S., Miggiolaro AFRDS, Nagashima S. et al. Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: a pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front Immunol*. 2020; 11: 574862. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574862.
15. Zhou Z., Ren L., Zhang L. et al. Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*. 2020; 27 (6): 883-890.e2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.017.
16. Gebremeskel S., Schanin J., Coyle K.M. et al. Mast Cell and eosinophil activation are associated with COVID-19 and TLR-mediated viral inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 Antibody. *Front Immunol*. 2021; 12: 650331. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650331.
17. Tan J., Anderson D.E., Rathore A.P.S. et al. Signatures of mast cell activation are associated with severe COVID-19. *medRxiv*. 2021; 2021.05.31.21255594. DOI: 10.1101/2021.05.31.21255594.
18. Soria-Castro R., Meneses-Preza Y.G., Rodríguez-Lopez G.M. et al. Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxypeptidase A3 and serotonin. *J. Leukocyte Biol*. 2021; 110 (3): 425–431. DOI: 10.1002/JLB.4HI0221-087R.
19. Afrin L.B. Presentation, diagnosis, and management of mast cell activation syndrome. Nova Science Publishers, Inc. 2013; 155-232. Available at: <https://www.jillcarnahan.com/downloads/MCAS-Afrin.pdf>. [Accessed: July 10, 2022].
20. Vliagoftis H., Lacy P., Luy B. et al. Mast cell tryptase activates peripheral blood eosinophils to release granule-associated enzymes. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 135 (3): 196-204. DOI: 10.1159/000081304.
21. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
22. Zhao X., Wang K., Zuo P. et al. Early decrease in blood platelet count is associated with poor prognosis in COVID-19 patients-indications for predictive, preventive, and personalized medical approach. *EPMA J*. 2020; 11(2): 139-45. DOI: 10.1007/s13167-020-00208-z.

Благодарим за внимание

