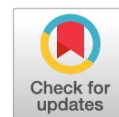


УДК 578

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ631424>

ВИТРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДЕГРАНУЛЯЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК, ОПОСРЕДОВАННОЙ IgG АНТИТЕЛАМИ

А.С. Мамонтов, Н.А. Кутукова, Ю.А. Дешева, А.В. Полевщиков

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Мамонтов А.С., Кутукова Н.А., Дешева Ю.А., Полевщиков А.В. Витральная оценка дегрануляции тучных клеток, опосредованной IgG антителами // Медицинский академический журнал. 2024. Т. 24. № 3. С. 103–109. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ631424>

Рукопись получена: 29.04.2024

Рукопись одобрена: 31.05.2024

Опубликована online: 27.09.2024

Обоснование. Данные о возможности активации и дегрануляции тучных клеток под действием IgG-содержащих иммунных комплексов указывают на наличие еще одного значимого пути активации тучных клеток и позволяют объяснить тяжелое течение инфекции после вакцинации.

Цель — оценка возможности активации и дегрануляции тучных клеток перитонеального экссудата мышей при связывании Fcγ-рецепторов.

Материалы и методы. В работе использовали вирусы гриппа А/Вьетнам/1194/2004(H5N1) NIBRG-14 и А/Нью Йорк/61/2015(H1N1)pdm09. В качестве источника тучных клеток использовали клетки перитонеального экссудата мышей линии СВА, содержавшего в среднем 7–10 % тучных клеток. Дегрануляцию тучных клеток через 40 мин после внесения в культуры содержащих IgG иммунных комплексов оценивали по высвобождению гистамина в культуральные надосадки. Уровень гистамина определяли флюориметрически после формирования его комплексов с ортофталевым альдегидом, концентрацию гистамина выражали в нг/мл.

Результаты. В ответ на связывание Fcγ-рецепторов происходит дозозависимый выброс гистамина из тучных клеток. Продукция гистамина отмечена как при внесении модельных иммунных комплексов, сформированных термоагрегированным IgG, так и при формировании комплексов, включавших IgG и вирусы гриппа разных штаммов. Более высокий уровень секреции гистамина отмечен при формировании комплексов IgG с вирусом гриппа штамма А/Н5N1. Уровень продукции гистамина тучными клетками при связывании Fcγ-рецепторов был сопоставим с ответом на связывание Fcε-рецепторов.

Заключение. Связывание иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины класса IgG, с рецепторами на поверхности тучных клеток перитонеального экссудата приводит к их активации и дегрануляции, которая сопровождается дозозависимой секрецией гистамина, уровень которой также зависит от штамма вируса гриппа в составе комплекса.

Ключевые слова: тучные клетки; гистамин; IgG-антитела; вирусы гриппа штаммов H5N1 и H1N1.

VITRAL ASSESSMENT OF MAST CELLS DEGRANULATION MEDIATED BY IgG ANTIBODIES

Andrey S. Mamontov, Nadezhda A. Kutukova, Yulia A. Desheva, Alexander V. Polevshchikov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Mamontov AS, Kutukova NA, Desheva YuA, Polevshchikov AV. Vitral assessment of mast cells degranulation mediated by IgG antibodies. *Medical Academic Journal*. 2024;24(3):103–109. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ631424>

Received: 29.04.2024

Accepted: 31.05.2024

Published online: 27.09.2024

BACKGROUND: Data on the potential for mast cell activation and degranulation under these IgG-containing immune complexes indicate the presence of another innovative pathway for mast cell activation and help explain the severe infection following vaccination.

AIM: The aim of the study was to evaluate the possibility of activation and degranulation of mast cells of peritoneal exudate in mice by binding Fcγ receptors.

MATERIALS AND METHODS: Influenza viruses A/Vietnam/1194/2004(H5N1) NIBRG-14 and A/New York/61/2015(H1N1)pdm09 were used in the work. Cells of the peritoneal exudate of CBA mice, containing an average of 7–10% mast cells, were used as a source of mast cells. The degranulation of mast cells 40 min after the introduction of IgG-containing immune complexes into cultures was assessed by the release of histamine into culture attachments. The histamine level was determined fluorimetrically after the formation of its complexes with orthophthalic aldehyde, and the histamine concentration was expressed in ng/ml.

RESULTS: In response to the binding of Fcγ receptors, a dose-dependent release of histamine from the mast cells occurs. Histamine production was noted both during the introduction of model immune complexes formed by thermally aggregated IgG, and during the formation of complexes including IgG and influenza viruses of different strains. A higher

Список сокращений

ГАЕ — гемагглютинирующая единица; ЗФР — забуференный физиологический раствор; ТК — тучная клетка; АДЕ — антитело-зависимое усиление.

level of histamine secretion was noted during the formation of IgG complexes with the H5N1 influenza virus. The level of histamine mast cells production during Fcγ receptor binding was comparable to the response to Fcε receptor binding.

CONCLUSIONS: Binding of immune complexes containing IgG class immunoglobulins to receptors on the surface of peritoneal exudate mast cells leads to their activation and degranulation, which is accompanied by dose-dependent histamine secretion, the level of which also depends on the strain of influenza virus in the complex.

Keywords: mast cells; histamine; IgG antibodies; influenza viruses of H5N1 and H1N1 strains.

Обоснование

Тучные клетки (ТК) синтезируют и накапливают в гранулах множество биологически активных веществ и медиаторы хронического воспаления, а также факторы ремоделирования тканей (протеазы, цитокины, факторы роста, липидные медиаторы воспаления) [1]. Наиболее изученный и часто упоминаемый медиатор — гистамин, массивная секреция которого является следствием активации ТК, опосредованной Fcε-рецепторами, и ведет к усилению локального воспаления, сопровождающегося повышением проницаемости сосудов, миграцией циркулирующих лейкоцитов в очаг воспаления, формированием стаза сосудов и отека тканей, что может существенно осложнить течение заболевания [2].

В литературе имеются сведения об участии ТК в патогенезе гриппа и других вирусных инфекций [3–6]. При этом роль антител класса IgG изучается в аспекте развития синдрома антителозависимого усиления (ADE) вирусной инфекции [7]. Причиной развития ADE считают механизм облегченного проникновения вируса в комплексе с антителами IgG-класса в клетки и каскадную активацию системы комплемента [8]. В этой связи проблема активации ТК при связывании Fcγ-рецепторов применительно к вирусной инфекции до настоящего времени остается предметом многочисленных исследований применительно как к гриппозной [9], так и к другим вирусным инфекциям [10]. Применительно к гриппу малоизученным остается вопрос сопоставления уровня дегрануляции ТК в случае инфицирования различными штаммами вируса гриппа.

Цель данной работы — оценка возможности активации и дегрануляции тучных клеток перитонеального экссудата мышей при связывании Fcγ-рецепторов.

Материалы и методы

В работе использовали перитонеальный экссудат мышей-самцов линии СВА массой 16–18 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария ФГБНУ «ИЭМ» при искусственном освещении (12/12 ч) при неограниченном доступе к пище и воде. Условия содержания, экспериментальной работы и вывода животных

из эксперимента полностью соответствовали Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986) и российскому законодательству (ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» от 01.07.2016), а также «Правилам лабораторной практики» Минздрава России № 708н от 23.08.2010. На работу с экспериментальными животными в рамках исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБНУ «ИЭМ» (Заключение № 4/19 от 20.06.2019).

Использовали следующие штаммы вируса гриппа, любезно предоставленные зав. отделом вирусологии ФГБНУ «ИЭМ» д-ром мед. наук, профессором, заслуженным деятелем науки Л.Г. Руденко:

- А/Вьетнам/1194/2004(H5N1) NIBRG-14 (в дальнейшем А/H5N1), реассортантный штамм для инактивированной гриппозной вакцины, полученный методами обратной генетики с использованием сертифицированных клеточных линий Vero;
- А/Нью Йорк/61/2015(H1N1)pdm09 (в дальнейшем А/H1N1), эпидемический вирус, выделенный от человека, без модификаций.

Вирусные частицы были очищены ультрацентрифугированием в ступенчатом градиенте сахарозы 30/60 %. Последующие манипуляции с вирусами, включавшие накопление вирусных частиц, оценку гемолитической активности и подбор используемых концентраций проводили по описанным ранее методикам [11].

В качестве модели иммунных комплексов, сформированных антителами класса IgG, использовали официальные 1 % препараты сывороточного γ-глобулина человека (γ-глобулин человеческий противогриппозный, Россия), подвергнутые прогреванию при 56 °C в течение 30 мин. Другими использованными иммунными комплексами были частицы вируса А/H5N1, комплексированные с мышинными антителами против данного штамма. Формирование и наличие противовирусных IgG-антител в образцах сывороток было доказано ранее [11]. Частицы вируса гриппа штамма А/H5N1 инкубировали с антисывороткой против данного штамма вируса гриппа в течение ночи при 4 °C. Образцы сывороток, содержавшие комплексы вирусных

частиц и IgG-антител вносили в культуры в объеме 50 мкл и инкубировали с клетками и антителами в течение 40 мин при 37 °С. Одним из контролей служило внесение в культуры ТК изолированных частиц вируса гриппа штамма А/Н5N1 без антител.

В качестве источника ТК использовали перитонеальный экссудат мышей. Экссудаты от 7 животных, полученные после промывания брюшной полости 5 мл забуференного физиологического раствора (ЗФР), объединяли, клетки осаждали центрифугированием при 400 g при охлаждении. После двукратной отмывки избытком охлажденного ЗФР устанавливали концентрацию ядерных клеток 2,22 млн/мл при средней доле ТК в 7–10 % и вносили в лунки 96-луночного плоскодонного планшета (Sarstedt, Германия) в объеме 200 мкл. Дегрануляцию ТК индуцировали путем внесения иммунных комплексов, содержащих вирус-специфичные IgG и вирусы разных штаммов на 40 мин при 37 °С. Степень их дегрануляции оценивали по методу Шора [12], основанному на формировании люминесцентного продукта конденсации гистамина при взаимодействии с 500 нг/мл ортофталевого альдегида при длинах волн 355/460 нм. Уровень флуоресценции образцов после смешивания 200 мкл супернатанта и 25 мкл раствора ортофталевого альдегида измеряли в светозащищенных планшетах (Corning-Costar, США) на флюороскане Thermo Scientific Fluoroskan Ascent FL (США) при 355 и 450 нм. Сопоставление результатов производили по результатам оценки оптической плотности и выражали в условных единицах, либо параллельно строили калибровочную кривую, используя вместо супернатантов разведения

коммерческого гистамина (MP Biomedicals, США), и в этом случае результат выражали в нг/мл.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью лицензионной программы Microsoft Excel. Полученные данные обрабатывали с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для построения графиков и определения различий между независимыми группами использовали программу Origin2019b (Origin Lab., США) и Prism 8 (GraphPad, США).

Результаты

Проведена оценка результатов секреции гистамина ТК после их инкубации с иммунными комплексами, содержащими IgG и частицы вируса гриппа штамма А/Н5N1, а также с антителами против IgE, сорбированного на мембране ТК через Fcε-рецепторы (см. таблицу).

Из приведенных на рис. 1 результатов видно, что IgE связывается с мембранными Fcε-рецепторами, что проявляется самым высоким выбросом гистамина после связывания с анти-IgE-антителами (рис. 1, группа 4). Из литературы известно, что IgE садится на клеточные Fcε-рецепторы только до связывания с антигеном и, более того, обретает способность взаимодействовать с антигеном только после комплексования с Fcε-рецепторами [13]. Выброс гистамина в контрольных культурах также имел место (рис. 1, группы 0 и 1), и мог быть связан с активацией ТК в результате пробоподготовки. Примечательно, что само по себе внесение мышинной антисыворотки, содержащей

Таблица / Table

Оценка уровня секреции гистамина тучными клетками перитонеального экссудата *in vitro* под влиянием вирусов гриппа разных штаммов и содержащих их иммунных комплексов, нг/мл, $M \pm m$, $n = 4$ по каждой точке
Assessment of the level of histamine secretion by MCs of peritoneal exudate *in vitro* under the influence of influenza viruses of different strains and immune complexes containing them, ng/ml, $M \pm m$, $n = 4$ for each point

Показатель	Штамм вируса гриппа и его дозировка			
	А/Н5N1		А/Н1N1	
	5 ГАЕ	50 ГАЕ	5 ГАЕ	50 ГАЕ
Контроль (ЗФР)	3,26 ± 0,89		2,10 ± 0,51	
Вирус	2,56 ± 0,66	2,37 ± 0,37	1,55 ± 0,27	1,47 ± 0,14
АС 1 : 300	3,76 ± 0,78	3,76 ± 0,78	3,70 ± 1,77	3,70 ± 1,77
АС 1 : 900	2,08 ± 0,33	2,08 ± 0,33	2,08 ± 0,47	2,08 ± 0,47
Вирус + АС 1 : 300	4,12 ± 0,39	9,47 ± 0,32**	2,88 ± 0,98	1,63 ± 0,15
Вирус + АС 1 : 900	3,54 ± 0,68	3,71 ± 0,25	1,54 ± 0,10	3,66 ± 1,77
Анти-IgE-антитела	10,60 ± 0,52		10,30 ± 0,35	

Примечание. АС — мышинная антисыворотка против соответствующего штамма вируса гриппа; ЗФР — забуференный физиологический раствор; ГАЕ — гемагглютинирующая единица.

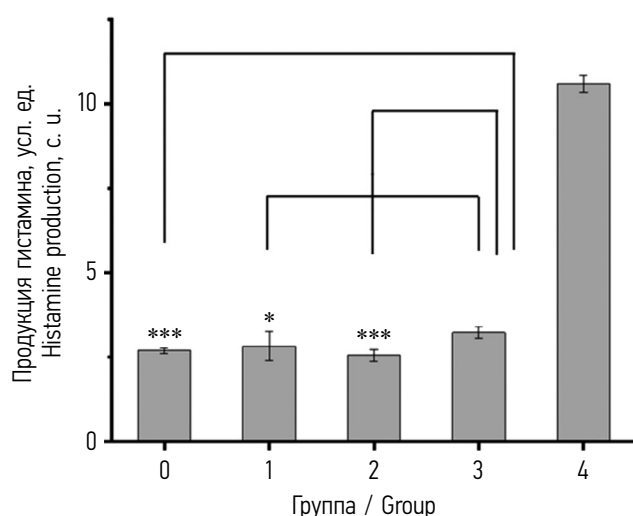


Рис. 1. Уровни секреции гистамина после инкубации тучных клеток (ТК) с вирус-специфическими IgG-содержащими иммунными комплексами по сравнению со стимуляцией анти-IgE-антителами. Группы: 0 — контроль, забуференный физиологический раствор (ЗФР); 1 — инкубация ТК с частицами вируса A/H5N1; 2 — инкубация ТК с мышинной антисывороткой к вирусу гриппа A/H5N1; 3 — инкубация ТК с мышинной антисывороткой к вирусу гриппа штамма A/H5N1 и частицами вируса A/H5N1; 4 — инкубация ТК с мышинной антисывороткой к вирусу гриппа A/H5N1 с последующим добавлением антисыворотки к мышиному IgE. Число наблюдений 10 по каждой точке. Достоверность различий оценивали для групп 0, 1, 2 по сравнению с группой 3 по *t*-критерию Стьюдента. Здесь и далее различия достоверны: * при $p < 0,05$; ** при $p < 0,01$; *** при $p < 0,001$.

Fig. 1. Histamine secretion levels after incubation of mast cells (MC) with virus-specific IgE-containing immune complexes compared with stimulation with anti-IgE antibodies. Groups: 0 — control, buffered saline solution (RFR); 1 — incubation of TC with A/H5N1 virus particles; 2 — incubation of MC with mouse antiserum to influenza A/H5N1 virus; 3 — incubation of MC with mouse antiserum to influenza A/H5N1 virus strain and A/H5N1 virus particles; 4 — incubation of MC with mouse antiserum to the influenza A/H5N1 virus, followed by the addition of antiserum to mouse IgE. The number of observations is 10 for each point. The significance of the differences was assessed for groups 0, 1, 2 compared with group 3 according to the Student's *t*-test. Here and further, the differences are significant: * at $p < 0.05$; ** at $p < 0.01$; *** at $p < 0.001$.

IgG-антитела против вируса штамма A/H5N1 (группа 1) не вызывало дополнительной активации ТК по сравнению с негативным контролем (группа 0). Это еще раз подтверждает известный из литературы факт, по которому несвязавшиеся с антигеном молекулы IgG не могут связываться с Fcγ-рецепторами на поверхности любых клеток. Внесение вирусных частиц в дозировке 50 гемагглютинирующих единиц (ГАЕ) также не приводило к высокому выбросу гистамина (рис. 1, группа 2). Однако внесение комплексированных с IgG вирусных

частиц (группа 3) приводило к достоверному (по сравнению с группами 0–2) повышению выброса гистамина на 15–27 % по сравнению с разными контролями. Этот результат подтверждает как факт связывания молекул IgG с мембранными Fcγ-рецепторами только после формирования иммунного комплекса, так и возможность стимуляции ТК через Fcγ-рецепторы. При этом уровень секреции гистамина при проведении сигнала через Fcγ-рецепторы оказывается в 3 раза ниже, чем при связывании Fcε-рецепторов (рис. 1, группа 4).

Результаты, приведенные на рис. 2, доказывают выброс гистамина ТК после их связывания с содержащими IgG комплексами антиген — антитело на примере агрегированного IgG. Из рис. 2 видно, что при переходе концентрации агрегированных иммунных комплексов, сформированных при прогревании IgG в течение 30 мин при 56 °C, от 0,05 к 50 мкг/мл продукция гистамина постепенно нарастает, а при концентрации комплексов 50 мкг/мл различия с контролем становятся достоверными ($p < 0,05$). Примечательно, что полученный результат хорошо согласуется с литературными данными, согласно которым именно для агрегированного IgG были получены сходные результаты, однако они были связаны с диапазоном концентраций иммунных комплексов 100–250 мкг/мл [14]. Не исключено, что более низкий порог достоверной продукции гистамина ТК стал следствием чувствительности использованного метода Шора.

Значимые результаты были получены при сравнении уровня продукции гистамина, индуцированной внесением IgG-содержащих иммунных комплексов и различных штаммов вируса гриппа: A/H5N1 и A/H1N1 (см. таблицу). Оба штамма вируса использовали в концентрациях 5 и 50 ГАЕ. Для обоих штаммов иммунные комплексы были сформированы заранее, до внесения к клеткам. Из приведенных данных видно, что при дозе вируса 5 ГАЕ ни в одном случае не было отмечено достоверного выброса гистамина по сравнению с отрицательным контролем, которым служило добавление ЗФР. При переходе к дозе вируса 50 ГАЕ в случае штамма A/Вьетнам/1194/2004(A/H5N1) NIBRG-14 при формировании циркулирующего иммунного комплекса с разведением антисыворотки 1 : 300 был отмечен высокий выброс гистамина из ТК ($p < 0,01$), сопоставимый с выбросом гистамина, индуцированным внесением анти-IgE-сыворотки.

Важно, что для обоих штаммов вируса гриппа ни сами частицы вируса, ни разведения 1 : 300 или 1 : 900 противовирусных мышинных антисывороток не вызвали выброса гистамина,

достоверно отличающегося от контроля, что полностью совпадает с результатами, приведенными на рис. 1. Более того, если именно иммунные комплексы, сформированные частицами вируса и разведением антисыворотки 1 : 300, вызывали достоверный выброс гистамина, то дальнейшее разведение антисыворотки до 1 : 900 приводило к исчезновению эффекта, и показатель не отличался от негативного контроля ($3,71 \pm 0,25$ против $3,26 \pm 0,89$ в отрицательном контроле, $p > 0,05$). Достоверных отличий от негативного контроля, равно как и от введения одиночных разведений противовирусной антисыворотки или иммунных комплексов, не отмечено в случае использования пары вируса гриппа A/H1N1 и специфичной к нему антисыворотки (см. таблицу).

Обсуждение

Полученные данные показывают, что клетки перитонеального экссудата мышей несут на мембране IgE-антитела, связанные с Fcε-рецепторами. Соответственно, внесение антител против IgE мыши вызывает перекрестную сшивку локализованных на мембране комплексов IgE–FcεR, что ведет к выбросу гистамина из ТК без какой-либо предварительной обработки этих клеток образцами нормальных или гипериммунных антисывороток. Напротив, для фиксации IgG на мембранных FcγRIIA-рецепторах требуется внесение сформированных циркулирующих иммунных комплексов, что является указанием на состав молекулярного комплекса (вирус + IgG, а не иной класс иммуноглобулинов), вызывающего дегрануляцию ТК и выброс гистамина. Это доказывают приведенные в таблице результаты. Однако эти результаты также наводят на мысль, что в запуске дегрануляции ТК важно не только наличие комплекса АГ–IgG, но и свойства этого антигена, в нашем случае — серотип вируса гриппа. Так, выброс гистамина в случае вируса A/H1N1 был гораздо ниже, чем в случае вируса A/H5N1. Принимая во внимание, что антиген-специфичных рецепторов на мембране ТК нет, речь может идти только о прямых эффектах вируса в цитоплазме ТК, которые могут быть опосредованы цитоплазматическими Toll-подобными рецепторами. При этом получает новую трактовку и один из механизмов формирования ADE-синдрома, при котором формирование комплексов вирус–IgG становится механизмом доставки вируса в цитоплазму клетки в обход любых интерферон-индуцированных способов противовирусной защиты клетки, а индивидуальный набор Toll-подобных рецепторов объясняет вероятностный характер развития ADE-синдрома [15, 16].

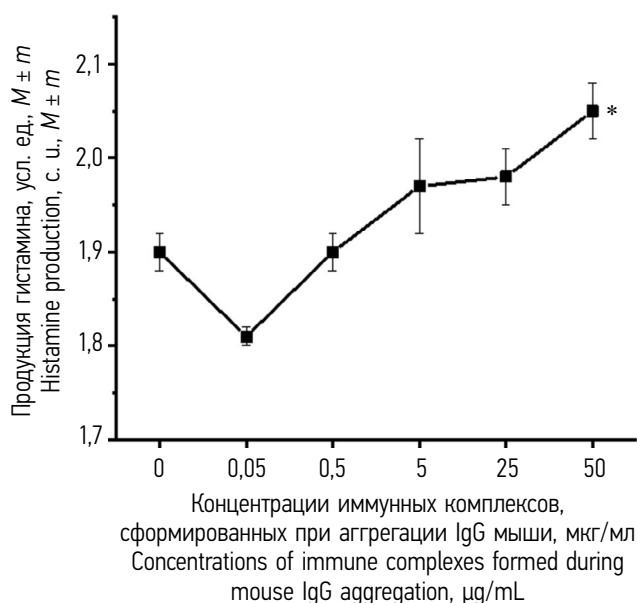


Рис. 2. Оценка продукции гистамина клетками перитонеального экссудата под действием различных концентраций агрегированного IgG. Количество наблюдений по каждой точке 5

Fig. 2. Evaluation of histamine production by peritoneal exudate cells under the influence of various concentrations of aggregated IgG. The number of observations for each point is 5

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнялась в рамках исследований по плановой теме НИР ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» FGWG-2022-0005 (№ 122020300186-5) и FGWG-2022-0001 «Разработка препаратов широкого спектра действия против моно- и смешанных респираторных инфекций» (2022–2024).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Н.А. Кутукова* — оценка результатов секреции гистамина ТК после их инкубации с иммунными комплексами; *Ю.А. Дешева* — подготовка и характеристика вирусов гриппа, подготовка публикации; *А.С. Мамонтов* — пробоподготовка, статистическая обработка результатов, написание статьи; *А.В. Полевицкий* — написание и редактирование публикации.

Additional information

Funding source. The work was carried out within the framework of research on the planned topic of the Research Institute of Experimental Medicine FGWG-

2022-0005 (No. 122020300186-5) and FGWG-2022-0001 “Development of broad-spectrum drugs against mono- and mixed respiratory infections” (2022–2024).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *N.A. Kutukova* — evaluation of the results of histamine secretion of MC after their incubation with immune complexes; *Yu.A. Desheva* — preparation and characterization of influenza viruses, preparation of publication; *A.S. Mamontov* — sample preparation, statistical processing of results, writing of the article; *A.V. Polevshchikov* — writing and editing of the publication.

Список литературы

- Agier J., Rózsalska S., Wiktorska M., et al. The RLR/NLR expression and pro-inflammatory activity of tissue mast cells are regulated by cathelicidin LL-37 and defensin hBD-2 // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 11750. doi: 10.1038/s41598-018-30289-w
- Prussin C., Metcalfe D.D. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 117, N 2 Suppl Mini-Primer. P. S450–S456. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.016
- Hu Y., Jin Y., Han D., et al. Mast cell-induced lung injury in mice infected with H5N1 influenza virus // *J Virol*. 2012. Vol. 86, N 6. P. 3347–3356. doi: 10.1128/JVI.06053-11
- Zarnegar B., Westin A., Evangelidou S., Hallgren J. Innate immunity induces the accumulation of lung mast cells during influenza infection // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 2288. doi: 10.3389/fimmu.2018.02288
- Liu B., Meng D., Wei T., et al. Apoptosis and pro-inflammatory cytokine response of mast cells induced by influenza A viruses // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 6. P. e100109. doi: 10.1371/journal.pone.0100109
- Wu H., Zhang S., Huo C., et al. iTRAQ-based proteomic and bioinformatic characterization of human mast cells upon infection by the influenza A virus strains H1N1 and H5N1 // *FEBS Lett*. 2019. Vol. 593, N 18. P. 2612–2627. doi: 10.1002/1873-3468.13523
- Ricke D.O. Two different antibody-dependent enhancement (ADE) risks for SARS-CoV-2 antibodies // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 640093. doi: 10.3389/fimmu.2021.640093
- Wong J.P., Christopher M.E., Viswanathan S., et al. Activation of toll-like receptor signaling pathway for protection against influenza virus infection // *Vaccine*. 2009. Vol. 27, N 25–26. P. 3481–3483. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.048
- Hu Y., Jin Y., Han D., et al. Mast cell-induced lung injury in mice infected with H5N1 influenza virus // *J Virol*. 2012. Vol. 86, N 6. P. 3347–3356. doi: 10.1128/JVI.06053-11
- Pelaia G., Vatrella A., Gallelli L., et al. Respiratory infections and asthma // *Respir Med*. 2006. Vol. 100, N 5. P. 775–784. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.025
- Mamontov A., Losev I., Korzhevskii D., et al. Study of antibody-dependent reactions of mast cells *in vitro* and in a model of severe influenza infection in mice // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 689436. doi: 10.3389/fimmu.2021.689436
- Shore P.A., Burkhalter A., Cohn V.H.Jr. A method for the fluorometric assay of histamine in tissues // *J Pharmacol Exp Ther*. 1959. Vol. 127. P. 182–186.
- Galli S.J., Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease // *Nat Med*. 2012. Vol. 18, N 5. P. 693–704. doi: 10.1038/nm.2755
- Fang Y., Larsson L., Bruhns P., Xiang Z. Apoptosis of mouse mast cells is reciprocally regulated by the IgG receptors FcγRIIB and FcγRIIIA // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 10. P. 1233–1240. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02878.x
- Jönsson F., Daëron M. Mast cells and company // *Front Immunol*. 2012. Vol. 3. P. 16. doi: 10.3389/fimmu.2012.00016
- Junker F., Gordon J., Qureshi O. Fc gamma receptors and their role in antigen uptake, presentation, and T cell activation // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 1393. doi: 10.3389/fimmu.2020.01393
- Agier J., Rózsalska S., Wiktorska M., et al. The RLR/NLR expression and pro-inflammatory activity of tissue mast cells are regulated by cathelicidin LL-37 and defensin hBD-2. *Sci Rep*. 2018;8(1):11750. doi: 10.1038/s41598-018-30289-w
- Prussin C., Metcalfe DD. 5. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2 Suppl Mini-Primer):S450–S456. doi: 10.1016/j.jaci.2005.11.016
- Hu Y, Jin Y, Han D, et al. Mast cell-induced lung injury in mice infected with H5N1 influenza virus. *J Virol*. 2012;86(6):3347–3356. doi: 10.1128/JVI.06053-11
- Zarnegar B, Westin A, Evangelidou S, Hallgren J. Innate immunity induces the accumulation of lung mast cells during influenza infection. *Front Immunol*. 2018;9:2288. doi: 10.3389/fimmu.2018.02288
- Liu B, Meng D, Wei T, et al. Apoptosis and pro-inflammatory cytokine response of mast cells induced by influenza A viruses. *PLoS One*. 2014;9(6):e100109. doi: 10.1371/journal.pone.0100109
- Wu H, Zhang S, Huo C, et al. iTRAQ-based proteomic and bioinformatic characterization of human mast cells upon infection by the influenza A virus strains H1N1 and H5N1. *FEBS Lett*. 2019;593(18):2612–2627. doi: 10.1002/1873-3468.13523
- Ricke DO. Two different antibody-dependent enhancement (ADE) risks for SARS-CoV-2 antibodies. *Front Immunol*. 2021;12:640093. doi: 10.3389/fimmu.2021.640093
- Wong JP, Christopher ME, Viswanathan S, et al. Activation of toll-like receptor signaling pathway for protection against influenza virus infection. *Vaccine*. 2009;27(25–26):3481–3483. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.048
- Hu Y, Jin Y, Han D, et al. Mast cell-induced lung injury in mice infected with H5N1 influenza virus. *J Virol*. 2012;86(6):3347–3356. doi: 10.1128/JVI.06053-11
- Pelaia G, Vatrella A, Gallelli L, et al. Respiratory infections and asthma. *Respir Med*. 2006;100(5):775–784. doi: 10.1016/j.rmed.2005.08.025
- Mamontov A, Losev I, Korzhevskii D, et al. Study of antibody-dependent reactions of mast cells *in vitro* and in a model of severe influenza infection in mice. *Front Immunol*. 2021;12:689436. doi: 10.3389/fimmu.2021.689436

12. Shore PA, Burkhalter A, Cohn VH Jr. A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J Pharmacol Exp Ther*. 1959;127:182–186.
13. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med*. 2012;18(5):693–704. doi: 10.1038/nm.2755
14. Fang Y, Larsson L, Bruhns P, Xiang Z. Apoptosis of mouse mast cells is reciprocally regulated by the IgG receptors FcγRIIB and FcγRIIA. *Allergy*. 2012;67(10):1233–1240. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02878.x
15. Jönsson F, Daëron M. Mast cells and company. *Front Immunol*. 2012;3:16. doi: 10.3389/fimmu.2012.00016
16. Junker F, Gordon J, Qureshi O. Fc gamma receptors and their role in antigen uptake, presentation, and T cell activation. *Front Immunol*. 2020;11:1393. doi: 10.3389/fimmu.2020.01393

Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия
 Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Андрей Сергеевич Мамонтов — младший научный сотрудник отдела иммунологии.
 ORCID: 0000-0002-5901-6942;
 eLibrary SPIN: 2600-2094;
 e-mail: an.mamontow@yandex.ru

Надежда Александровна Кутукова — научный сотрудник отдела иммунологии.
 ORCID: 0000-0002-6765-6819;
 eLibrary SPIN: 5659-3524;
 e-mail: i_n_a_777@mail.ru

Юлия Андреевна Дешева — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела вирусологии им. акад. А.А. Смородинцева.
 ORCID: 0000-0001-9794-3520;
 eLibrary SPIN: 4881-3786;
 e-mail: desheva@mail.ru

Александр Витальевич Полевщиков — д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом иммунологии.
 ORCID: 0000-0002-3342-178X;
 eLibrary SPIN: 9627-6694;
 e-mail: alexpol512@yandex.ru

Andrey S. Mamontov — Junior Research Associate at the Department of Immunology.
 ORCID: 0000-0002-5901-6942;
 eLibrary SPIN: 2600-2094;
 e-mail: an.mamontow@yandex.ru

Nadezhda A. Kutukova — Research Associate at the Department of Immunology.
 ORCID: 0000-0002-6765-6819;
 eLibrary SPIN: 5659-3524;
 e-mail: i_n_a_777@mail.ru

Yulia A. Desheva — MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistante Professor, Leading Research Associate at the Academician A.A. Smorodintsev Department of Virology.
 ORCID: 0000-0001-9794-3520;
 eLibrary SPIN: 4881-3786;
 e-mail: desheva@mail.ru

Alexander V. Polevshchikov — Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Immunology.
 ORCID: 0000-0002-3342-178X;
 eLibrary SPIN: 9627-6694;
 e-mail: alexpol512@yandex.ru

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Александр Витальевич Полевщиков / Alexander V. Polevshchikov
 Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
 Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia
 E-mail: alexpol512@yandex.ru