

УДК 611.018.2
ББК Е70*669.311

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.В. БУБНОВА, И.С. СТОМЕНСКАЯ,
Г.Ю. СТРУЧКО, О.Ю. КОСТРОВА

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК (обзор литературы)

Ключевые слова: тучные клетки, окраска по Унна, толуидиновый синий, альциановый синий, сафранин, триптаза.

Тучные клетки играют важную роль во многих процессах, происходящих в организме человека. К ним относятся воспаление, аллергические реакции, паразитарные инфекции, канцерогенез и другие. Поэтому выявление тучных клеток играет значимую роль в диагностике патологических состояний.

Цель – обобщение данных о методах визуализации тучных клеток.

Материалы и методы. Обзор доступных источников литературы, опубликованных в *Elibrary* и *PubMed*.

Результаты. Существует несколько основных групп методов для визуализации тучных клеток: гистохимические, ферментно-гистохимические и иммуногистохимические. Все они основаны на способности выявлять специфичные вещества, содержащиеся в гранулах тучных клеток. К гистохимическим методам относятся окраска тучных клеток по Унно, альциановым синим и сафранином и другие. Наиболее современным методом является метод визуализации тучных клеток с помощью иммуногистохимических реакций, основанных на реакции антиген – антитело.

Выводы. В данном обзоре представлены наиболее распространенные методы окраски тучных клеток, отличающиеся по сложности выполнения, специфичности по отношению к тучным клеткам и дороговизне.

Введение. Тучные клетки (ТК) (тканевые базофилы, мастоциты, лаброциты) – это клеточная популяция, выполняющая разнообразные функции: обеспечение местного гомеостаза соединительной ткани, регуляция свертываемости крови и проницаемости гематотканного барьера, воспаление, защита от микроорганизмов, многоклеточных паразитов, иммуногенез [1, 4, 5, 7, 9, 10, 53, 56]. В литературе встречается информация об участии ТК в развитии атопических, аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, нервных и других заболеваний [6, 30, 41, 47, 55, 56]. Широта функций ТК зависит от наличия в них разнообразных биологически активных веществ, находящихся в специфических гранулах [4, 10, 34]. Среди этих веществ выявлены биогенные амины (гистамин, серотонин, дофамин), протеогликаны (серглицин), мукополисахариды (гепарин, хондроитинсульфат), протеазы (триптазы, химазы, карбоксипептидаза А), цитокины, ростовые факторы, гормоны и др. [3, 6, 8, 19, 29, 38, 40, 45, 57]. ТК рассеяны по соединительной ткани организма, особенно в местах, которые находятся в тесном контакте с внешней средой, таких как кожа, дыхательные пути и кишечник, также их много вокруг лимфатических узлов и кровеносных сосудов, в селезенке и костном мозге [4, 34, 41, 42, 43, 44, 46, 52]. В зависимости от локализации ТК делятся на две группы: мукозные, или слизистые, и соединительнотканые [38, 41].

Цель – обобщение данных о методах визуализации тучных клеток.

Материалы и методы. Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных *Elibrary* и *PubMed*. Все найденные источники, посвященные данной тематике, были включены в данный обзор.

Результаты. Для диагностики многих заболеваний требуется изучение ТК, вследствие чего особую важность приобретают знания об их методах визуализации в тканях животных и человека. Для выявления данных клеток применяют ферментно-гистохимические, иммуногистохимические, а также методы гистохимии с использованием гистологических красителей.

Гистохимические методы исследования основаны на выявлении веществ, специфичных для ТК. Наиболее простым, недорогим и применимым практически ко всем органам и тканям методом визуализации ТК является гистохимический метод, основанный на соединении заряженных сульфатных групп гликозаминогликанов с основными анилиновыми красителями. При этом связавшаяся с гликозаминогликаном молекула красителя меняет свой цвет, и ТК окрашиваются метахроматично [27]. Наиболее часто используют метахроматическую окраску толуидиновым синим в различной модификации. При этой окраске ТК окрашиваются в темно-фиолетовый цвет (рис. 1). Однако степень окраски ТК зависит от содержания в них гепарина. Так, в мукозных и в незрелых соединительнотканых ТК содержится малое количество гепарина, а в зрелых – большое количество. Вследствие этого зрелые соединительнотканые ТК окрашиваются красителем быстрее и интенсивнее. Для определения мукозных и незрелых соединительнотканых мастоцитов требуется более длительное время окрашивания – до 2–5 суток [16, 24, 37].

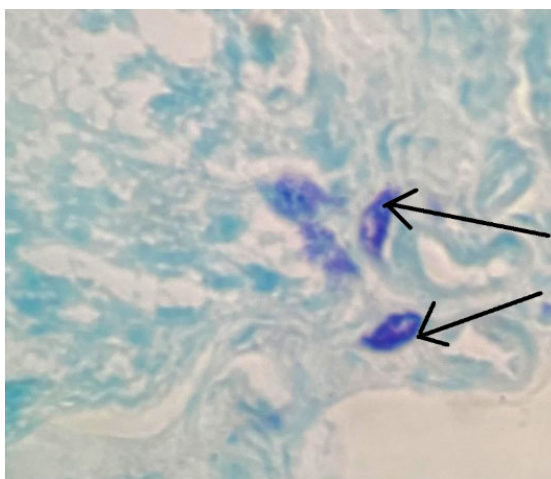


Рис. 1. Тимус интактной крысы.
Окраска тучных клеток по Унна. МИКМЕД-6. Ув. $\times 400$

Комбинация альцианового синего с сафранином также широко используется для визуализации ТК. Преимуществом данной окраски является одновременное выявление ТК обоих типов. ТК мукозного типа окрашиваются альциановым синим в синий цвет. Такая окраска связана с нахождением в гранулах слабо сульфатированных гликозаминогликанов, преимущественно предшественников гепарина и хондроитинсульфата E, которые для них специфичны [20, 54, 58]. Сильно сульфатированные гликозаминогликаны, в том числе гепарин, встречаются в соединительнотканых ТК и селективно связываются с сафранином, окрашивая их в красный и розовый цвет [5]. Распределение

гепарина в мастоцитах позволяет дифференцировать их по степени зрелости: зрелые мастоциты окрашиваются в розовый цвет сафранином, а незрелые и слизистые – в синий цвет альциановым синим. Созревание соединительно-тканых ТК приводит к постепенному окрашиванию цитоплазмы в сиреневый цвет [18, 22, 25, 28].

Для избегания фоновой окраски рекомендуется заменить альциановый синий на астровый синий, который окрашивает ТК более селективно [5, 17, 49]. Сочетание астрового синего с сафранином окрашивает незрелые и мукозные ТК, тогда как сафранин красит лишь гепаринсодержащие зрелые соединительнотканые мастоциты [5, 21, 37].

При окрашивании гистологического материала ТК могут быть выявлены красителем Романовского в разных вариантах. Например, окраска по Май–Грюнвальду–Гимзе придает цитоплазме ТК темно-синий цвет, а гранулам – красный цвет [15]. В модификации окраски надпочечников по Севки, где также используется краситель Гимзы, ТК окрашиваются в пурпурно-красный цвет (рис. 2).

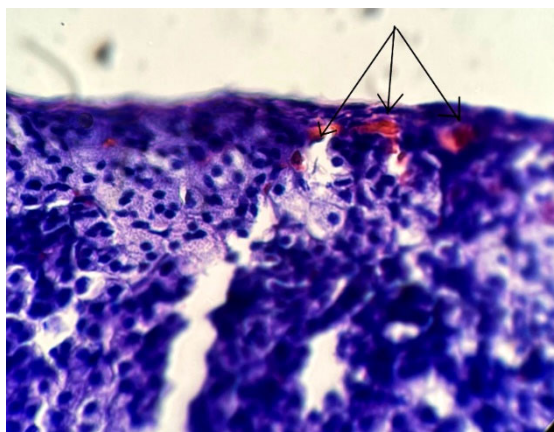


Рис. 2. Надпочечник интактной крысы.
Окраска по методу Севки. МИКМЕД-6. Ув. ×400

Возможно самостоятельное использование составных компонентов краски Романовского и Май–Грюнвальда–Гимзы – метиленового синего, азура А и азура Б [5]. При окраске метиленовым синим ТК окрашиваются избирательно, при этом уменьшается фоновая окраска [13, 36, 48]. Азур А для визуализации ТК используется редко [5]. Кроме того, в литературе описываются данные об окрашивании ТК крезильовым фиолетовым или тионином, бриллиантовым зеленым, метиловым зеленым и метиленовым зеленым, бисмарком коричневым, комбинацией пинацианола с эритрозином [2, 5, 11, 12, 23, 26, 32, 51].

Для выявления ТК могут быть использованы флуоресцирующие красители, например сульфат берберина. Берберин избирательно связывается с гепарином, и данное соединение дает интенсивное желтое свечение [16, 34, 35]. Насыщенность свечения берберина увеличивается по мере нарастания содержания гепарина, что позволяет использовать его для цитофлуорометрических измерений количества гепарина в ТК [5].

Кроме берберина с гепарином избирательно связывается гликопротеид авидин [31]. На этом свойстве основано использование авидина, конъюгированного

с какой-либо флуоресцентной меткой, для выявления соединительнотканых мастоцитов при световой или флуоресцентной микроскопии. В качестве метки могут использоваться пероксидаза хрена, флуоресцеин изоцианат, родамин и другие. Данная реакция может быть подтверждена применением гепариназы – энзима, разрушающего гепарин и предотвращающего таким образом окрашивание срезов авидином [5, 59].

Еще один флуоресцентный краситель для выявления ТК – акридиновый оранжевый. Он связывается с гранулами ТК, что приводит к оранжево-желтому свечению. Кроме того, его можно использовать в световой микроскопии, так как он окрашивает гранулы мастоцитов в оранжевый цвет в проходящем свете.

Высокоизбирательное выявление ТК возможно благодаря появлению таких современных методов, как ферментно-гистохимический и особенно иммуногистохимический анализы. В этом случае ТК идентифицируются с помощью реакции на триптазу или химазу ферментов, специфичных для данных клеток.

Ферментно-гистохимический метод является одним из наиболее специфических для маркировки ТК. В данной реакции используют в качестве субстрата нафтолAS-D-хлорацетат и свежеприготовленную диазониевую краску. Преимуществом этого метода является возможность окраски ТК на парафиновых срезах ткани [50]. Идентифицируемые в данной реакции клетки окрашиваются метахроматически толуидиновым синим, красителем Гимзы или альциановым синим, что говорит об их тучноклеточной природе [5].

Иммуногистохимический метод выявления ТК является наиболее чувствительным и селективным, но в то же время дорогостоящим, трудоемким и технически сложным современным способом идентификации ТК. Метод основан на выявлении ТК на визуализации результата взаимодействия антиген – антитело. Эта реакция позволяет выявить соединения, присущие только ТК, к которым относятся триптаза и химаза (рис. 3). В настоящее время для обнаружения ТК используются готовые видоспецифичные антитела. Помеченные антитела можно выявлять на препаратах с помощью световой, флуоресцентной и электронной микроскопии.

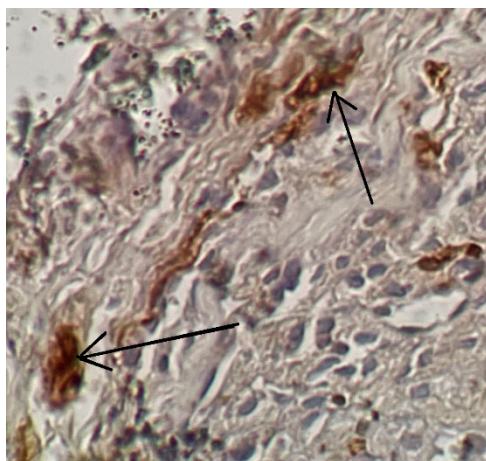


Рис. 3. Надпочечник интактной крысы. Иммуногистохимическое исследование на триптазу. МИКМЕД-6. Ув. ×400

Возможно также определение ТК иммуногистохимической реакцией на рецепторный белок c-kit (или CD117) – тирозинкиназный трансмембранный рецептор [5]. Однако рецептор CD117 кроме мастоцитов найден также в стволовых и половых клетках, в эпителиальных клетках потовых желез, протоков грудной железы, почечных и семенных канальцев, интерстициальных клетках Кахаля, меланоцитах и базальных клетках эпидермиса, некоторых нейронах и глиоцитах головного мозга [14, 33, 39]. Он интенсивно экспрессируется в опухолях разной природы, поэтому является факультативным маркером ТК. Несмотря на то, что c-kit у ТК определяется на поверхности клетки, а у всех остальных – в цитоплазме, CD117-положительные клетки не обязательно могут быть мастоцитами.

Выводы. Таким образом, ТК участвуют в различных процессах, позволяющих осуществлять защиту организма от аллергенов, патогенов и паразитов. Диагностика многих заболеваний и изучение функций ТК клеток в норме и патологии требуют их выявления. Вследствие этого знания о методах определения данных клеток в тканях имеют особую важность. Все методы отличаются по своей методике, дороговизне и чувствительности к ТК. Несмотря на дороговизну современных методов, необходимо их использовать для выявления ТК наряду с традиционными методами исследования, так как они более специфичны и чувствительны к ТК.

Литература

1. Арташян О.С., Храмова Ю.С., Тюменцева Н.В., Юшков Б.Г., Черешнев В.А. Тучные клетки миокарда и адаптация сердца к физической нагрузке // *Человек. Спорт. Медицина*. 2021. Т. 21(2). С. 34–41. DOI: 10.14529/hsm210204.
2. Атякин Д.А. Гистохимические подходы к оценке участия в регуляции состояния волокнистого компонента межклеточного матрикса соединительной ткани кожи // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018. Т. 7(3). С. 100–112. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-3-100-112>.
3. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // *Морфология*. 1999. Т. 115(2). С. 64–72.
4. Гордова В.С., Иванова Е.П., Сергеева В.Е. Тучные клетки при окраске толуидиновым синим в эксперименте // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта*. 2018. № 2. С. 97–104.
5. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Современные технологии визуализации тучных клеток для биологии и медицины (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2021. Т. 13(4). С. 93–109. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.10>.
6. Ильина Л.Ю., Саложников С.П., Козлов В.А., Дьячкова И.М., Гордова В.С. Количественная оценка сульфатирования тучных клеток // *Acta medica Eurasica*. 2020. № 2. С. 43–53.
7. Кириллина В.М., Блажевич Л.Е. Роль тучных клеток в физиологических реакциях гладкой мышцы трахеи и бронхов // *Петрозаводск, Издательство ПетрГУ*, 2017. 80 с.
8. Кутукова Н.А., Назаров П.Г. Тучные клетки: роль в воспалении, восстановлении тканей и развитии фиброза // *Цитокины и воспаление*. 2014. Т. 13(2). С. 11–20.
9. Самодурова Н.Ю., Атякин Д.А. Тучные клетки в формировании резистентности слизистой оболочки желудка // *Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии: сб. тез. докладов Шестой междисциплинарной конф.* / под ред. К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. М.: Перо, 2020. С. 92.
10. Челомбитко М.А., Федоров А.В., Ильинская О.П., Зиновкин Р.А., Черняк Б.В. Роль активных форм кислорода в дегрануляции тучных клеток (обзор) // *Биохимия*. 2017. Т. 82(1). С. 19–34.
11. Шубич М.Г. Новая методика электрокрасочивания тучных клеток // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1958. Т. 46(12). С. 110.
12. Abdalkhani A., Sellers R., Gent J., Wulitich H., Childress S., Stein B., Boissy R.E., Wysolmerski J.J., Foley J. Nipple connective tissue and its development: insights from the K14-PTHrP mouse. *Mech Dev*, 2002, vol. 115(1–2), pp. 63–77. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(02\)00092-8](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00092-8).
13. Al-Zghoul M.B., Al-Rukibat R.K., Alghadi M., Caceci T., Bani Ismail Z. Distribution and density of mast cells in camel small intestine and influence of fixation techniques. *Eur J Histochem*, 2008, vol. 52(4), pp. 237–241. DOI: <https://doi.org/10.4081/1222>.

14. Arber D.A., Tamayo R., Weiss L.M. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol*, 1998, vol. 29(5), pp. 498–504. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90066-1](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90066-1).
15. Bandara G., Metcalfe D.D., Kirshenbaum A.S. Growth of human mast cells from bone marrow and peripheral blood-derived CD34+ pluripotent hematopoietic cells. *Methods Mol Biol*, 2015, vol. 1220, pp. 155–162. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_10.
16. Beil W.J., Schulz M., McEuen A.R., Buckley M.G., Walls A.F. Number, fixation properties, dye-binding and protease expression of duodenal mast cells: comparisons between healthy subjects and patients with gastritis or Crohn's disease. *Histochem J.*, 1997, vol. 29(10), pp. 759–773. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1026421303260>.
17. Blaies D.M., Williams J.F. A simplified method for staining mast cells with astra blue. *Stain Technol*, 1981, vol. 56(2), pp. 91–94. DOI: <https://doi.org/10.3109/10520298109067288>.
18. Chen X.J., Enerbäck L. Immature peritoneal mast cells in neonatal rats express the CTMC phenotype, as well as functional IgE receptors. *APMIS*, 1999, vol. 107(10), pp. 957–965. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01497.x>.
19. Elieh Ali Komi D., Wohrl S., Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, vol. 58(3), pp. 342–365. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>.
20. Enerbäck L. Berberine sulphate binding to mast cell polyanions: a cytofluorometric method for the quantitation of heparin. *Histochemistry*, 1974, vol. 42(4), pp. 301–313. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00492678>.
21. Enerbäck L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 2. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1966, vol. 66(3), pp. 303–312. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.1966.66.3.303>.
22. Feyerabend T.B., Hausser H., Tietz A., Blum C., Hellman L. et al. Loss of histochemical identity in mast cells lacking carboxypeptidase A. *Mol Cell Biol*, 2005, vol. 25(14), pp. 6199–6210. DOI: <https://doi.org/10.1128/mcb.25.14.6199-6210.2005>.
23. Florenzano F., Bentivoglio M. Degranulation, density, and distribution of mast cells in the rat thalamus: a light and electron microscopic study in basal conditions and after intracerebroventricular administration of nerve growth factor. *J Comp Neurol*, 2000, vol. 424(4), pp. 651–669. DOI: [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000904\)424:43.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000904)424:43.0.co;2-g).
24. Frangogiannis N.G., Burns A.R., Michael L.H., Entman M.L. Histochemical and morphological characteristics of canine cardiac mast cells. *Histochem J.*, 1999, vol. 31(4), pp. 221–229. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1003541332070>.
25. Galli S.J. New insights into “the riddle of the mast cells”: microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest*, 1990, vol. 62(1), pp. 5–33.
26. Hals E. Some methods for fluorochromation and staining of rat mast cells with basic dyes. *Eur J Oral Sci*, 1970, vol. 78(1–4), pp. 301–310. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1970.tb02077.x>.
27. Humphries D.E., Wong G.W., Friend D.S., Gurish M.F. et al. Heparin is essential for the storage of specific granule proteases in mast cells. *Nature*, 1999, vol. 400(6746), pp. 769–772. DOI: <https://doi.org/10.1038/23481>.
28. Janicki J.S., Brower G.L., Levick S.P. The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. *Methods Mol Biol*, 2015, vol. 1220, pp. 121–139. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_8.
29. Jimenez M., Cervantes-Garcia D., Cordova-Davalos L.E. et al. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Frontiers in immunology*, 2021, vol. 12, pp. 1–31. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685865>.
30. Kalkusova K., Smite S., Darras E. et al. Mast cells and dendritic cells as cellular immune checkpoints in immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(19), 11080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911080>.
31. Kett W.C., Osmond R.I., Moe L., Skett S.E. et al. Avidin is a heparin-binding protein. Affinity, specificity and structural analysis. *Biochim Biophys Acta*, 2003, vol. 1620(1–3), pp. 225–234. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00539-1](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00539-1).
32. Krüger P.G., Bø L., Myhr K.M., Karlsen Å.E. et al. Mast cells and multiple sclerosis: a light and electron microscopic study of mast cells in multiple sclerosis emphasizing staining procedures. *Acta Neurol Scand*, 1990, vol. 81(1), pp. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb00927.x>.
33. Lammie A., Drobnjak M., Gerald W., Saad A., Cote R., Cordon-Cardo C. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*, 1994, vol. 42(11), pp. 1417–1425. DOI: <https://doi.org/10.1177/42.11.7523489>.
34. Lichterman J.N., Reddy S.M. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy. *Cells*, 2021, vol. 10, pp. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061270>.

35. Markey A.C., Churchill L.J., MacDonald D.M. Human cutaneous mast cells – a study of fixative and staining reactions in normal skin. *Br J Dermatol*, 1989, vol. 120(5), pp. 625–631. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1989.tb01347.x>.
36. Matin R., Tam E.K., Nadel J.A., Caughey G.H. Distribution of chymase-containing mast cells in human bronchi. *J Histochem Cytochem*, 1992, vol. 40(6), pp. 781–786. DOI: <https://doi.org/10.1177/40.6.1588024>.
37. Matsson L. Presence of mast cells in various oral mucosal sites in juvenile and adult rats. *Scand J Dent Res*, 1993, vol. 101(5), pp. 292–298. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1993.tb01123.x>.
38. Mendez-Enriquez E., Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, pp. 2–24. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00821>.
39. Miettinen M., Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, vol. 13(3), pp. 205–220. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000173054.83414.22>.
40. Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev*, 2018, vol. 282(1), pp. 121–150. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12634>.
41. Pal S., Nath S., Meininger C.J., Gashev A.A. Emerging roles of mast cells in the regulation of lymphatic immune-physiology. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, pp. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01234>.
42. Pastwińska J., Agier J., Dastyk J. et al. Mast cells as the strength of the inflammatory process. *Pol J Pathol*, 2017, vol. 68(3), pp. 187–196. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.71526>.
43. Piliponsky A.M., Romani L. The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. *Immunol Rev*, 2018, vol. 282(1), pp. 188–197. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12623>.
44. Piliponsky A.M., Acharya M., Shubin N.J. Mast cells in viral, bacterial, and fungal infection immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, pp. 28–51. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20122851>.
45. Portales-Cervantes L., Dawod B., Marshall J.S. Mast cells and natural killer cells—a potentially critical interaction. *Viruses*, 2019, vol. 11, 514. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11060514>.
46. Rathore A., L St John A. Protective and pathogenic roles for mast cells during viral infections. *Current Opinion in Immunology*, 2020, vol. 66, pp. 74–81.
47. Reber L.L., Sibilano R., Starkl P., Roers A. et al. Imaging protective mast cells in living mice during severe contact hypersensitivity. *JCI Insight*, 2017, vol. 2(9), e92900. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92900>.
48. Rieger J., Twardziok S., Huenigen H., Hirschberg R.M., Plendl J. Porcine intestinal mast cells. Evaluation of different fixatives for histochemical staining techniques considering tissue shrinkage. *Eur J Histochem*, 2013, vol. 57(3), e21. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2013.e21>.
49. Sharma R., Saxena S. Comparative study of the presence of mast cells in periapical granulomas and periapical cysts by toluidine blue and astra blue: possible role of mast cells in the course of human periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004, vol. 97(1), pp. 59–63. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(03\)00378-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(03)00378-0).
50. Shukla S.A., Veerappan R., Whittimore J.S., Ellen Miller L., Youngberg G.A. Mast cell ultrastructure and staining in tissue. *Methods Mol Biol*, 2006, vol. 315, pp. 63–76. DOI: <https://doi.org/10.1385/1-59259-967-2:063>.
51. Takahashi N., Tarumi W., Hamada N., Ishizuka B., Itoh M.T. Cresyl violet stains mast cells selectively: its application to counterstaining in immunohistochemistry. *Zoolog Sci*, 2017, vol. 34(2), pp. 147–150. DOI: <https://doi.org/10.2108/zs160162>.
52. Tanaka S. phenotypic and functional diversity of mast cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21(11), 3835 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21113835>.
53. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, 3701. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153701>.
54. Valchanov K.P., Proctor G.B., Hartley R.H., Paterson K.L., Shori D.K. Enzyme histochemistry of rat mast cell tryptase. *Histochem J*, 1998, vol. 30(2), pp. 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1003231000051>.
55. Varricchi G., Marone G. Mast cells: fascinating but still elusive after 140 years from their discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 464. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21020464>.
56. Vrricchia G., Rossia F.W., Galdiero M.R. et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, vol. 179, pp. 247–261. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500088>.
57. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol. 14(7), pp. 478–494. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3690>.
58. Wingren U., Enerbäck L. Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan. *Histochem J*, 1983, vol. 15(6), pp. 571–582. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01954148>.
59. Zhang Y., Ramos B.F., Jakschik B.A. Augmentation of reverse arthus reaction by mast cells in mice. *J Clin Invest*, 1991, vol. 88(3), pp. 841–846. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.115385>.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

БУБНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

Natalia Yu. TIMOFEEVA, Natalia V. BUBNOVA, Irina S. STOMENSKAYA,
Gleb Yu. STRUCHKO, Olga Yu. KOSTROVA

METHODS OF VISUALIZATION OF MAST CELLS (Literature Review)

Key words: mast cells, Unna staining, toluidine blue, alcian blue, safranin, tryptase.

Mast cells play an important role in many processes occurring in the human body. These include inflammation, allergic reactions, parasitic infections, carcinogenesis and others. Therefore, the detection of mast cells plays an important role in the diagnosis of pathological conditions.

The purpose of the study is to summarize data on imaging methods of mast cells.

Materials and methods. Review of available literature sources published in Elibrary and PubMed.

Results. There are several major groups of methods for finding mast cells: histochemical, enzyme-linked histochemical and immunohistochemical. All are based on the ability to detect specific substances contained in mast cell granules. Histochemical methods include Unna, alcian blue and safranin staining of mast cells and others. The most modern method is mast cell visualisation using immunohistochemical reactions based on antigen-antibody reactions.

Conclusion. This review presents the most common methods of mast cell staining, differing in difficulty of performance, specificity in relation to mast cells and staining cost.

Referencies

1. Artashyan O.S., Khramtsova Yu.S., Tyumentseva N.V., Yushkov B.G., Chereshev V.A. *Tuchnye kletki miokarda i adaptatsiya serdtsa k fizicheskoi nagruzke* [Cardiac mast cells and adaptation of the heart to physical activity]. *Chelovek. Sport. Meditsina*, 2021, vol. 21(2), pp. 34–41. DOI: 10.14529/hsm210204.

2. Atyakshin D.A. *Gistohimicheskie podhody k ocenke uchastija v reguljacii sostojanija voloknistogo komponenta mezhekletchnogo matriksa soedinitel'noj tkani kozhi* [Histochemical approaches to the evaluation of the participation of mast cells in the regulation of the fibrous component of the intercellular matrix of skin connective tissue]. *Zurnal anatomii i gistopatologii*, 2018, vol. 7(3), pp. 100–112. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-3-100-112>.

3. Bykov V.L. *Sekretornye mehanizmy i sekretornye produkty tuchnykh kletok* [Secretory mechanisms and secretory products of mast cells]. *Morfologija*, 1999, vol. 115(2), pp. 64–72.

4. Gordova V.S., Ivanova E.P., Sergeeva V.E. *Tuchnye kletki pri okraske toluidinovym sinim v eksperimente* [Properties of toluidine blue stained mast cells in the experiment with the intake of soluble silicon]. *Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta*, 2018, no. 2, pp. 97–104.

5. Grigor'ev I.P., Korzhevskii D.E. *Sovremennye tekhnologii vizualizatsii tuchnykh kletok dlya biologii i meditsiny (obzor)* [Modern technologies of mast cell imaging for biology and medicine (review)]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 2021, vol. 13(4), pp. 93–109. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.10>.

6. Il'ina L.Yu., Sapozhnikov S.P., Kozlov V.A., D'yachkova I.M., Gordova V.S. *Kolichestvennaya otsenka sulfatirovaniya tuchnykh kletok* [Quantitative evaluation of mast cells sulfation]. *Acta medica eurasica*, 2020, no. 2, pp. 43–53.

7. Kirillina V.M., Blazhevich L.E. *Rol' Tsuchnykh kletok v fiziologicheskikh reaktsiyakh gladkoj myshtsy trakhei i bronkhov* [The role of Mast cells in physiological reactions of tracheal and bronchial smooth muscle]. Petrozavodsk, 2017, 80 p.
8. Kutukova N.A., Nazarov P.G. *Tsuchnye kletki: rol' v vospalenii, vosstanovlenii tkanej i razvitiia fibroza* [Mast cells: a role in inflammation, tissue repair and fibrosis]. *Citokiny i vospalenie*, 2014, vol. 13(2), pp. 11–20.
9. Samodurova N.Yu., Atyakshin D.A. *Tsuchnye kletki v formirovanii rezistentnosti slizistoi obolochki zheludka* [Mast cells in the formation of resistance of gastric mucosa]. Kudryavtsev K.V., Panina E.M., eds. *Molekulyarnye i Biologicheskie aspekty Khimii, Farmatsevtiki i Farmakologii: sbornik tezisov dokladov Shestoi mezhdistsiplinarnoi konferentsii* [Proc. of Sci. Conf. «Molecular and Biological Aspects of Chemistry, Pharmaceuticals and Pharmacology»]. Moscow, Pero Publ., 2020, p. 92.
10. Chelombit'ko M.A., Fedorov A.V., Il'inskaya O.P., Zinovkin R.A., Chernykh B.V. *Rol' aktivnykh form kisloroda v degranulyatsii tsuchnykh kletok (obzor)* [The role of reactive oxygen species in mast cell degranulation (review)]. *Biokhimiya*, 2017, vol. 82(1), pp. 19–34.
11. Shubich M.G. *Novaja metodika selektivnogo okrashivaniya tsuchnykh kletok* [A new technique for selective mast cell staining]. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 1958, vol. 46(12), 110 p.
12. Abdalkhani A., Sellers R., Gent J., Wulitich H. et al. Nipple connective tissue and its development: insights from the K14-PTHrP mouse. *Mech Dev*, 2002, vol. 115(1–2), pp. 63–77. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0925-4773\(02\)00092-8](https://doi.org/10.1016/s0925-4773(02)00092-8).
13. Al-Zghoul M.B., Al-Rukibat R.K., Alghadi M., Caceci T., Bani Ismail Z. Distribution and density of mast cells in camel small intestine and influence of fixation techniques. *Eur J Histochem*, 2008, vol. 52(4), pp. 237–241. DOI: <https://doi.org/10.4081/1222>.
14. Arber D.A., Tamayo R., Weiss L.M. Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. *Hum Pathol*, 1998, vol. 29(5), pp. 498–504. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(98\)90066-1](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(98)90066-1).
15. Bandara G., Metcalfe D.D., Kirshenbaum A.S. Growth of human mast cells from bone marrow and peripheral blood-derived CD34+ pluripotent hematopoietic cells. *Methods Mol Biol*, 2015, vol. 1220, pp. 155–162. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_10.
16. Beil W.J., Schulz M., McEuen A.R., Buckley M.G., Walls A.F. Number, fixation properties, dye-binding and protease expression of duodenal mast cells: comparisons between healthy subjects and patients with gastritis or Crohn's disease. *Histochem J.*, 1997, vol. 29(10), pp. 759–773. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1026421303260>.
17. Blaies D.M., Williams J.F. A simplified method for staining mast cells with astra blue. *Stain Technol*, 1981, vol. 56(2), pp. 91–94. DOI: <https://doi.org/10.3109/10520298109067288>.
18. Chen X.J., Enerbäck L. Immature peritoneal mast cells in neonatal rats express the CTMC phenotype, as well as functional IgE receptors. *APMIS*, 1999, vol. 107(10), pp. 957–965. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1999.tb01497.x>.
19. Elieh Ali Komi D., Wohrl S., Bielory L. Mast cell biology at molecular level: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, vol. 58(3), pp. 342–365. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>.
20. Enerbäck L. Berberine sulphate binding to mast cell polyanions: a cytofluorometric method for the quantitation of heparin. *Histochemistry*, 1974, vol. 42(4), pp. 301–313. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf00492678>.
21. Enerbäck L. Mast cells in rat gastrointestinal mucosa. 2. Dye-binding and metachromatic properties. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1966, vol. 66(3), pp. 303–312. DOI: <https://doi.org/10.1111/apm.1966.66.3.303>.
22. Feyereabend T.B., Hausser H., Tietz A., Blum C. et al. Loss of histochemical identity in mast cells lacking carboxypeptidase A. *Mol Cell Biol*, 2005, vol. 25(14), pp. 6199–6210. DOI: <https://doi.org/10.1128/mcb.25.14.6199-6210.2005>.
23. Florenzano F., Bentivoglio M. Degranulation, density, and distribution of mast cells in the rat thalamus: a light and electron microscopic study in basal conditions and after intracerebroventricular administration of nerve growth factor. *J Comp Neurol*, 2000, vol. 424(4), pp. 651–669. DOI: [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20000904\)424:43.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20000904)424:43.0.co;2-g).
24. Frangogiannis N.G., Burns A.R., Michael L.H., Entman M.L. Histochemical and morphological characteristics of canine cardiac mast cells. *Histochem J.*, 1999, vol. 31(4), pp. 221–229. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1003541332070>.
25. Galli S.J. New insights into “the riddle of the mast cells”: microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab Invest*, 1990, vol. 62(1), pp. 5–33.
26. Hals E. Some methods for fluorochromation and staining of rat mast cells with basic dyes. *Eur J Oral Sci*, 1970, vol. 78(1–4), pp. 301–310. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1970.tb02077.x>.
27. Humphries D.E., Wong G.W., Friend D.S., Gurish M.F. et al. Heparin is essential for the storage of specific granule proteases in mast cells. *Nature*, 1999, vol. 400(6746), pp. 769–772. DOI: <https://doi.org/10.1038/23481>.

28. Janicki J.S., Brower G.L., Levick S.P. The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. *Methods Mol Biol*, 2015, vol. 1220, pp. 121–139. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_8.
29. Jimenez M., Cervantes-Garcia D., Cordova-Davalos L.E. et al. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Frontiers in immunology*, 2021, vol. 12, pp. 1–31. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685865.
30. Kalkusova K., Smite S., Darras E. et al. Mast cells and dendritic cells as cellular immune checkpoints in immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(19), 11080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911080>.
31. Kett W.C., Osmond R.I., Moe L., Skett S.E., Kinnear B.F., Coombe D.R. Avidin is a heparin-binding protein. Affinity, specificity and structural analysis. *Biochim Biophys Acta*, 2003, vol. 1620(1–3), pp. 225–234. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00539-1](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00539-1).
32. Krüger P.G., Bø L., Myhr K.M., Karlsen Å.E., Taule A., Nyland H.I., Mørk S. Mast cells and multiple sclerosis: a light and electron microscopic study of mast cells in multiple sclerosis emphasizing staining procedures. *Acta Neurol Scand*, 1990, vol. 81(1), pp. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb00927.x>.
33. Lammie A., Drobnyak M., Gerald W., Saad A., Cote R., Cordon-Cardo C. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. *J Histochem Cytochem*, 1994, vol. 42(11), pp. 1417–1425. DOI: <https://doi.org/10.1177/42.11.7523489>.
34. Lichterman J.N., Reddy S.M. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy. *Cells*, 2021, vol. 10, pp. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061270>.
35. Markey A.C., Churchill L.J., MacDonald D.M. Human cutaneous mast cells – a study of fixative and staining reactions in normal skin. *Br J Dermatol*, 1989, vol. 120(5), pp. 625–631. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1989.tb01347.x>.
36. Matin R., Tam E.K., Nadel J.A., Caughey G.H. Distribution of chymase-containing mast cells in human bronchi. *J Histochem Cytochem*, 1992, vol. 40(6), pp. 781–786. DOI: <https://doi.org/10.1177/40.6.1588024>.
37. Matsson L. Presence of mast cells in various oral mucosal sites in juvenile and adult rats. *Scand J Dent Res*, 1993, vol. 101(5), pp. 292–298. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1993.tb01123.x>.
38. Mendez-Enriquez E., Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, pp. 2–24. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00821.
39. Miettinen M., Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2005, vol. 13(3), pp. 205–220. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pai.0000173054.83414.22>.
40. Mukai K., Tsai M., Saito H., Galli S.J. Mast cells as sources of cytokines, chemokines, and growth factors. *Immunol Rev*, 2018, vol. 282(1), pp. 121–150. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12634>.
41. Pal S., Nath S., Meiningner C.J., Gashev A.A. Emerging roles of mast cells in the regulation of lymphatic immune-physiology. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, pp. 1–14. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01234.
42. Pastwińska J., Agier J., Dastyh J. et al. Mast cells as the strength of the inflammatory process. *Pol J Pathol*, 2017, vol. 68(3), pp. 187–196. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjp.2017.71526>.
43. Piliponsky A.M., Romani L. The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. *Immunol Rev*, 2018, vol. 282(1), pp. 188–197. DOI: 10.1111/imr.12623.
44. Piliponsky A.M., Acharya M., Shubin N.J. Mast cells in viral, bacterial, and fungal infection immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, pp. 28–51. DOI: 10.3390/ijms20122851.
45. Portales-Cervantes L., Dawod B., Marshall J.S. Mast cells and natural killer cells—a potentially critical interaction. *Viruses*, 2019, vol. 11, 514. DOI: 10.3390/v11060514.
46. Rathore A., L St John A. Protective and pathogenic roles for mast cells during viral infections. *Current Opinion in Immunology*, 2020, vol. 66, pp. 74–81.
47. Reber L.L., Sibillano R., Starkl P., Roers A., Grimbaldston M.A., Tsai M., Gaudenzio N., Galli S.J. Imaging protective mast cells in living mice during severe contact hypersensitivity. *JCI Insight*, 2017, vol. 2(9), e92900. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92900>.
48. Rieger J., Twardziok S., Huenigen H., Hirschberg R.M., Plendl J. Porcine intestinal mast cells. Evaluation of different fixatives for histochemical staining techniques considering tissue shrinkage. *Eur J Histochem*, 2013, vol. 57(3), e21. DOI: <https://doi.org/10.4081/ejh.2013.e21>.
49. Sharma R., Saxena S. Comparative study of the presence of mast cells in periapical granulomas and periapical cysts by toluidine blue and astra blue: possible role of mast cells in the course of human periapical lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2004, vol. 97(1), pp. 59–63. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(03\)00378-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(03)00378-0).
50. Shukla S.A., Veerappan R., Whittimore J.S., Ellen Miller L., Youngberg G.A. Mast cell ultrastructure and staining in tissue. *Methods Mol Biol*, 2006, vol. 315, pp. 63–76. DOI: <https://doi.org/10.1385/1-59259-967-2:063>.

51. Takahashi N., Tarumi W., Hamada N., Ishizuka B., Itoh M.T. Cresyl violet stains mast cells selectively: its application to counterstaining in immunohistochemistry. *Zoolog Sci*, 2017, vol. 34(2), pp. 147–150. DOI: <https://doi.org/10.2108/zs160162>.
52. Tanaka S. phenotypic and functional diversity of mast cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21(11), 3835. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21113835>.
53. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, 3701. DOI: [10.3390/ijms20153701](https://doi.org/10.3390/ijms20153701).
54. Valchanov K.P., Proctor G.B., Hartley R.H., Paterson K.L., Shori D.K. Enzyme histochemistry of rat mast cell tryptase. *Histochem J*, 1998, vol. 30(2), pp. 97–103. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:1003231000051>.
55. Varricchi G., Marone G. Mast cells: fascinating but still elusive after 140 years from their discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 464. DOI: [10.3390/ijms21020464](https://doi.org/10.3390/ijms21020464).
56. Vrricchia G., Rossia F.W., Galdieroa M.R. et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, vol. 179, pp. 247–261. DOI: [10.1159/000500088](https://doi.org/10.1159/000500088).
57. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol. 14(7), pp. 478–494. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3690>.
58. Wingren U., Enerbäck L. Mucosal mast cells of the rat intestine: a re-evaluation of fixation and staining properties, with special reference to protein blocking and solubility of the granular glycosaminoglycan. *Histochem J*, 1983, vol. 15(6), pp. 571–582. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01954148>.
59. Zhang Y., Ramos B.F., Jakschik B.A. Augmentation of reverse arthus reaction by mast cells in mice. *J Clin Invest*, 1991, vol. 88(3), pp. 841–846. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci115385>.

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

NATALIA V. BUBNOVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthisiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Стоменская И.С., Стручко Г.Ю., Кострова О.Ю. Методы визуализации тучных клеток (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 160–170. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/18>. DOI: [10.47026/2413-4864-2023-1-160-170](https://doi.org/10.47026/2413-4864-2023-1-160-170).