



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.3.007>
УДК 571.27:612.017.3



Дремук И.А.¹✉, Рубан А.П.^{1,2}, Шамова Е.В.¹, Буза Д.В.³, Рыжко О.Н.⁴

¹ Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ 4-я городская детская клиническая больница, Минск, Беларусь

⁴ Брестская детская областная больница, Брест, Беларусь

Особенности изменения уровней фактора активации тромбоцитов и ФАТ-ацетилгидролазы в сыворотке крови детей с острыми аллергическими реакциями разной степени тяжести

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: проведение лабораторных исследований, сбор и анализ материала, систематизация и статистическая обработка данных, написание текста статьи – Дремук И.А.; концепция, дизайн и организация исследования, проведение клинической части исследования, систематизация и статистическая обработка материала, написание текста статьи – Рубан А.П.; организация исследования, редактирование текста статьи – Шамова Е.В.; сбор материала – Буза Д.В., Рыжко О.Н.

Финансирование: исследование выполнено в рамках отдельного проекта фундаментальных и прикладных исследований Национальной академии наук Беларуси «Разработать метод диагностики острых аллергических реакций у детей на основе теста активации тучных клеток».

Благодарности: авторы благодарят директора Института биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси к. м. н., доц. Гончарова А.Е., а также профессора кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета д. м. н. Василевского И.В. за рекомендации по совершенствованию статьи.

Подана: 02.05.2024

Принята: 16.08.2024

Контакты: irinadremuk@yandex.by

Резюме

Введение. В последние годы отмечается рост острых аллергических реакций (ОАР), в частности анафилаксии (АФ). Классическим маркером АФ является триптаза, однако оценка ее уровня ограничена сроками забора крови от момента манифестации ОАР и возможностью проведения данного анализа учреждениями здравоохранения, что требует поиска новых биомаркеров. Такими маркерами могут выступать медиаторы аллергических реакций – фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и его фермент ацетилгидролаза (ФАТ-АГ).

Цель. Изучить уровни ФАТ и ФАТ-АГ в сыворотке крови детей с ОАР и их взаимосвязь с тяжестью ОАР.

Материалы и методы. Тяжесть аллергических реакций оценивали согласно адаптированной шкале тяжести ОАР. Уровни ФАТ и ФАТ-АГ определяли методами иммуноферментного анализа.

Результаты. Показано, что медианные значения уровней ФАТ и ФАТ-АГ в сыворотке крови были значительно выше у детей с ОАР 1–2-й и 3–5-й степеней тяжести, чем у детей контрольной группы, и коррелировали с тяжестью ОАР.

Заключение. Уровни ФАТ и ФАТ-АГ достоверно увеличиваются в сыворотке крови детей с ОАР и коррелируют с тяжестью ОАР, что служит основанием для использования

пороговых значений показателей новых лабораторных тестов в качестве критериев диагностики острых аллергических реакций разного генеза.

Ключевые слова: острые аллергические реакции, анафилаксия, биомаркеры анафилаксии, фактор активации тромбоцитов, ацетилгидролаза

Dremuk I.¹✉, Ruban A.^{1,2}, Shamova E.¹, Buza D.³, Ryzhko O.⁴

¹Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³4th City Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus

⁴Brest Children's Regional Hospital, Brest, Belarus

Features of Alterations in Platelet Activation Factor Levels and PAF-Acetylhydrolase Levels in Blood Serum of Children with Acute Allergic Reactions of Varying Severity

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: laboratory tests performing, material collecting and analyzing, statistical data processing, text writing – Dremuk I.; study concept, design and organization, clinical part of the study conducting, material systematization and statistical processing, text writing – Ruban A.; study management, text editing – Shamova E.; material collecting – Buza D., Ryzhko O.

Funding: the study was carried out within the framework of an individual project of fundamental and applied research of the National Academy of Sciences of Belarus "To elaborate a method for diagnosing acute allergic reactions in children based on the mast cell activation test".

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the Director of the Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus Cand. of Med. Sci., Assoc. Prof. A. Goncharov and Dr. of Med. Sci. I. Vasilevsky, Professor of the Department of Clinical Pharmacology of the Belarusian State Medical University, for their recommendations concerning the article enhancement.

Submitted: 02.05.2024

Accepted: 16.08.2024

Contacts: irinadremuk@yandex.by

Abstract

Introduction. In recent years an increase in acute allergic reactions (AAR), in particular anaphylaxis (AP), has been registered. The classical marker of AP is tryptase, but its level assessment is limited by blood sampling timing from the moment of AAR manifestation and the feasibility of this analysis by healthcare institutions, thus requiring the search for new biomarkers. Mediators of allergic reactions, namely platelet activating factor (PAF) and its enzyme acetylhydrolase (PAF-AG), may serve as such markers.

Purpose. To study PAF and PAF-AG levels in the blood serum of children with AAR and their correlation with AAR severity.

Materials and methods. The severity of allergic reactions was assessed according to the adapted AAR severity scale. The levels of PAF and PAF-AG were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. It was shown that the average levels of PAF and PAF-AG in blood serum were significantly higher in children with 1–2 and 3–5 AAR severity grades than in children of the control group, and correlated with AAR severity.



Conclusion. Both PAF and PAF-AG levels are significantly increased in the serum of children with AAR and correlate with AAR severity, which justifies their use as potential biomarkers in AAR diagnostics.

Keywords: acute allergic reactions, anaphylaxis, biomarkers of anaphylaxis, platelet activating factor, acetylhydrolase

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы во всем мире отмечается рост острых аллергических реакций (ОАР), в том числе анафилаксии (АФ), что отражается в повышенном интересе к оценке их распространенности. Достоверность оценки распространенности ОАР напрямую зависит от частоты качественной регистрации их эпизодов, что возможно при применении корректных диагностических подходов. Как правило, в основе диагноза ОАР и непосредственно АФ лежат определенные клинические признаки, при этом дифференциальная диагностика, в том числе внутри группы пациентов с ОАР, зачастую требует применения дополнительных лабораторных тестов. Классическим маркером АФ является триптаза, однако оценка ее уровня ограничена сроками забора крови от момента манифестации ОАР и возможностью проведения данного анализа учреждениями здравоохранения, что требует поиска новых биомаркеров, способных не только подтвердить выраженность реакции и тяжесть АФ, но и быть предиктором их развития. Такими маркерами могут выступать определенные медиаторы аллергических реакций.

В процессе дегрануляции тучных клеток и базофилов происходит системное высвобождение таких биохимических медиаторов, как гистамин, триптаза, карбоксипептидаза А, простагландин D₂, лейкотриены и фактор активации тромбоцитов (ФАТ) [1]. ФАТ, также известный как 1-О-алкил-2-ацетил-sn-глицеро-3-фосфохолин, является одним из наиболее высокоактивных фосфолипидов, участвующих в аллергических реакциях. Он синтезируется и секретируется тучными клетками, базофилами, эозинофилами, тромбоцитами, моноцитами и макрофагами. В свою очередь, ФАТ может стимулировать эти клетки, что способствует дальнейшему распространению воспалительного процесса.

ФАТ участвует в опосредовании опасных для жизни проявлений АФ, включая гипотонию, повышенную проницаемость сосудов и тяжелую бронхоконстрикцию [2, 3]. Связь ФАТ с тяжелой или фатальной АФ наблюдалась как в клинических условиях, так и в опытах на животных. В экспериментальной модели на животных установлено, что антагонисты рецепторов ФАТ защищают организм от фатальной АФ [4]. У людей уровни ФАТ сильнее коррелируют с тяжестью АФ, чем содержание гистамина или триптазы [5, 6].

Циркулирующие уровни ФАТ частично контролируются активностью ацетилгидролазы ФАТ (ФАТ-АГ, кальций-независимая фосфолипаза А₂), которая является ферментом, расщепляющим этот фосфолипид. ФАТ-АГ также известна как липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А₂ [7]. Единичные исследования показывают, что пациенты с низкой активностью ФАТ-АГ подвергаются повышенному риску тяжелой или фатальной АФ, хотя механизмы, регулирующие активность ФАТ-АГ у пациентов с риском тяжелой АФ, еще окончательно не определены [5, 8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровни ФАТ и ФАТ-АГ в сыворотке крови детей с ОАР и их взаимосвязь с тяжестью ОАР.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе педиатрических учреждений здравоохранения (УЗ): УЗ «4-я ГДКБ» г. Минска и УЗ «БДОБ». В исследование включено 55 детей, госпитализированных в указанные УЗ по поводу наличия ОАР в виде изолированных острой крапивницы (ОК), ангионевротического отека (АНО) или их сочетаний, а также АФ. Родители 35 детей (63,6%) смогли указать триггеры ОАР, у 20 детей (36,4%) они не были идентифицированы.

Проводилось клинико-anamnestическое исследование пациентов на момент поступления в приемное отделение стационаров: проводился осмотр, оценивались жалобы, алергоанамнез, объем терапии на догоспитальном этапе, анализировались карты вызовов бригад скорой медицинской помощи.

Контингент исследованных был подразделен на три группы. Первая из них – группа сравнения (контрольная), которая включала 9 детей (средний возраст – $9,8 \pm 3,3$ года; диапазон от 1 года до 17 лет), не имевших в анамнезе ОАР и не имеющих аллергических заболеваний. Вторую составили 23 ребенка с ОАР 1-й и 2-й степеней тяжести (средний возраст – $8,3 \pm 4,2$ года; диапазон от 1 года до 17 лет). Третья группа включала 32 пациентов с ОАР 3-й, 4-й и 5-й степеней тяжести (средний возраст – $10,1 \pm 5,1$ года; диапазон от 1 года до 17 лет).

Тяжесть реакций оценивали согласно адаптированной шкале тяжести ОАР, включающей в себя 5 градаций [9]. В расчет принимались жалобы пациентов и симптомы со стороны различных органов и систем: кожи, слизистых (наличие АНО), кардиоваскулярные, неврологические, респираторные и гастроинтестинальные. Статус каждой из систем оценивался по уровню субградаций: легкой, умеренной и тяжелой. Пациенты, имевшие лишь симптоматику со стороны кожи, слизистых и желудочно-кишечные проявления с субградацией легкая или умеренная, были отнесены к 1-й и 2-й степеням тяжести. У детей с наличием легкой субградации по сердечно-сосудистой, нервной и дыхательной системам степень тяжести оценивалась как 3-я. При верификации умеренной субградации кардиоваскулярных, неврологических, респираторных признаков, а также тяжелой субградации АНО пациентов относили к 4-й степени тяжести. При наличии тяжелой субградации симптоматики кардиоваскулярных, неврологических и респираторных признаков устанавливалась 5-я степень тяжести ОАР. Кроме того, анализ клинической картины и жалоб пациентов позволил выставить диагноз АФ без уточнения ее степени тяжести согласно критериям [10]. Таких пациентов оказалось 24 (43,6%), из них анафилактический шок (АШ) перенесли 4 ребенка (7,3% от всей выборки). Хронические аллергические заболевания в виде бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита имели 20 детей (36,4%).

Взятие венозной крови для выполнения лабораторных исследований осуществляли в день обращения пациента за помощью с использованием пробирок/вакутейнеров с разделительным гелем для получения и отделения сыворотки. Цельную кровь центрифугировали в течение 10 мин. при 1500–2000 g, собирали сыворотку, разливали по пробиркам и хранили при -80 °C до проведения измерений.



Определение концентрации ФАТ и ФАТ-АГ

Измерения концентрации ФАТ и ФАТ-АГ проводили с использованием двух наборов ELISA Kit (Bioassay Technology Laboratory, China) в соответствии с инструкциями производителя. Наборы для ФАТ и ФАТ-АГ были идентичными по технологии исследования и по составу (кроме реагента со специфичными к ФАТ и ФАТ-АГ антителами и диапазона обнаружения). Для измерения ФАТ и ФАТ-АГ 40 мкл каждого образца добавляли в 96-луночный планшет, затем вносили 10 мкл реагента с антителами к ФАТ и ФАТ-АГ соответственно и 50 мкл стрептавидина-HRP, после чего инкубировали 60 минут при 37 °С. Затем планшет промывали 5 раз промывочным буфером и добавляли 50 мкл раствора субстрата А и 50 мкл раствора субстрата В в каждую лунку, после чего планшет инкубировали в течение 10 минут при температуре 37 °С в темноте. На последнем этапе в каждую лунку планшета добавляли по 50 мкл стоп-раствора. Оптическую плотность раствора в каждой лунке определяли с помощью микропланшетного спектрофотометра на длине волны 450 нм. Расчеты проводили на основании результатов полученных калибровочных кривых, которые строили с использованием стандартов для ФАТ и ФАТ-АГ. Образцы сыворотки разбавляли исходя из диапазонов обнаружения ФАТ (37,5–2400 нг/л) и ФАТ-АГ (20–6000 нг/л).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Origin 2021 (OriginLab, США). Уровни ФАТ и ФАТ-АГ у пациентов с различной степенью тяжести ОАР и у детей контрольной группы сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

ФАТ является мощным провоспалительным фосфолипидным мессенджером, который действует через трансмембранный G-белок, связанный с ФАТ-рецептором. Медианные значения уровней ФАТ в сыворотке оказались выше у пациентов с ОАР 1–2-й и 3–5-й степеней тяжести (748,0±1114,6 нг/л, 1150,7±1137,5 нг/л соответственно) (рис. 1), чем у детей контрольной группы (568,3±267,8 нг/л), и коррелировали с тяжестью ОАР (коэффициент корреляции Пирсона $R=0,42$, $p < 0,05$, рис. 2).

Пациенты с самым высоким уровнем циркулирующего ФАТ имели более тяжелые реакции, у пациентов же с наиболее низким уровнем ФАТ отмечены наименее тяжелые реакции. Так, в группе с ОАР 1–2-й степеней тяжести медианное значение концентрации ФАТ увеличилось в 1,3 раза по отношению к аналогичному показателю у пациентов контрольной группы, в группе с ОАР 3–5-й степеней тяжести это увеличение оказалось двукратным (различия достоверны при $p < 0,05$ для группы пациентов с 3–5-й степенями тяжести ОАР).

Биосинтез ФАТ может регулироваться как синтетическими, так и деградационными процессами. Во время воспалительной реакции за синтез ФАТ отвечают по меньшей мере два фермента: арахидонат-специфическая фосфолипаза А2 (PLA2) и ацетил-КоА-лизо-ФАТ-ацетилтрансфераза. На первом этапе фосфолипаза А2 (PLA2) действует на фосфатидилхолин, производя арахидоновую кислоту и лизофосфатидилхолин (ЛФХ). На втором этапе ацетильный остаток переносится на ЛФХ ацетилтрансферазой для производства ФАТ [11]. Ключевым ферментом, ответственным

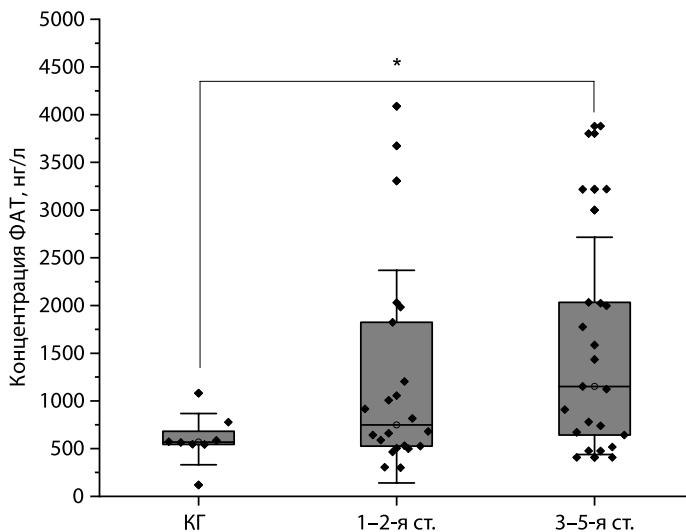


Рис. 1. Концентрация ФАТ (нг/л) в сыворотке пациентов с ОАР 1–2-й и 3–5-й степени тяжести, а также в контрольной группе (КГ). Данные представлены в виде медианы с интерквартильными размахами [25-й процентиль; 75-й процентиль], стандартное отклонение

Примечание: * $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

Fig. 1. Concentration of PAF (ng/l) in the serum of patients with AAR of 1–2 and 3–5 severity grades, as well as in the control group (CG). Data are presented as medians with interquartile ranges [25th percentile; 75th percentile], standard deviation

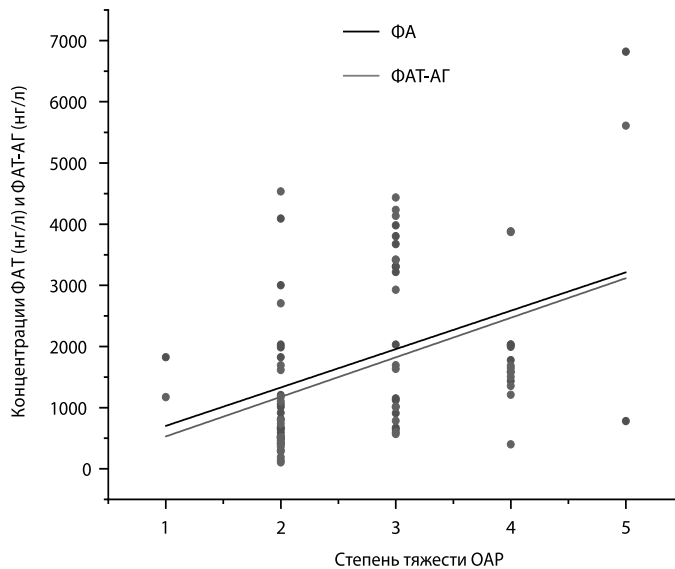


Рис. 2. Корреляционная зависимость концентраций ФАТ (нг/л) и ФАТ-АГ (нг/л) от степени тяжести ОАР
Fig. 2. Correlation dependence of PAF (ng/l) and PAF-AG (ng/l) concentrations on AAR severity

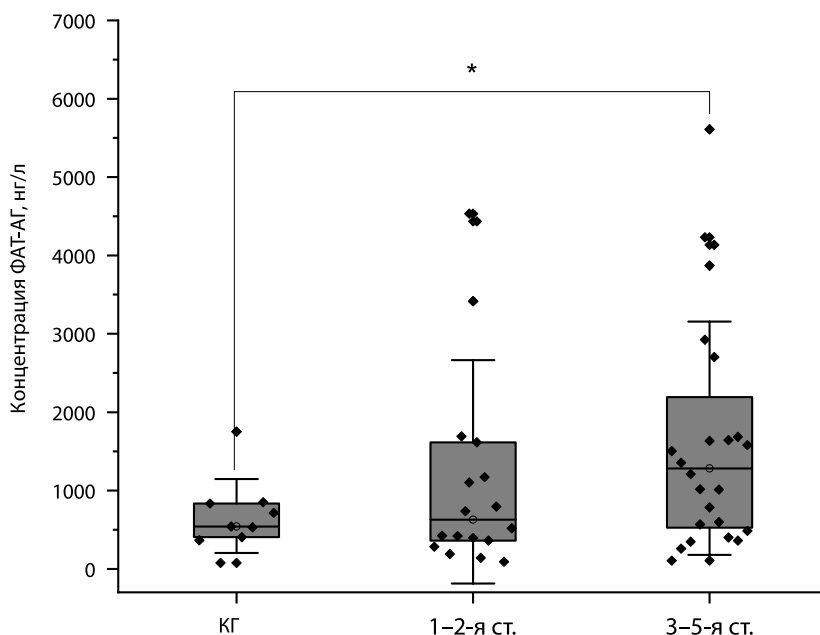


Рис. 3. Концентрация ФАТ-АГ (нг/л) в сыворотке пациентов с ОАР 1–2-й и 3–5-й степенью тяжести, а также в контрольной группе (КГ). Данные представлены в виде медианы с интерквартильными размахами [25-й процентиль; 75-й процентиль], стандартное отклонение

Примечание: * $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни).

Fig. 3. Concentration of PAF-AG (ng/l) in the serum of patients with AAR of 1–2 and 3–5 severity grades, as well as in the control group (CG). Data are presented as medians with interquartile ranges [25th percentile; 75th percentile], standard deviation

за деградацию ФАТ, является ФАТ-АГ, которая имеет две внутриклеточные изоформы и одну внеклеточную, называемую липопротеин-ассоциированной фосфолипазой А2 (Лп-ФЛА2). Деацетилирование ФАТ в положении sn-2 прекращает биологическую активность ФАТ с образованием неактивного метаболита, лизо-ФАТ. Эта реакция катализируется Лп-ФЛА2 [7].

Мы наблюдали положительную корреляцию между уровнями ФАТ и ФАТ-АГ в сыворотке (коэффициент корреляции Пирсона $R=0,57$, $p < 0,001$). Медианные значения ФАТ-АГ в сыворотке детей с ОАР также были выше, чем у пациентов контрольной группы, а доля пациентов с высокими значениями ФАТ-АГ также возрастала с увеличением тяжести течения ОАР (различия статистически достоверны при $p < 0,05$ для группы пациентов с 3–5-й степенями тяжести ОАР) (рис. 3).

Так, в группе пациентов с 1–2-й степенями тяжести ОАР медианное значение концентрации ФАТ-АГ составило $627,5 \pm 1424,8$ нг/л, а с 3–5-й степенями тяжести – $1282,5 \pm 1488,2$ нг/л, тогда как в контрольной группе этот показатель имел медианное значение $540,3 \pm 472,0$ нг/л.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты относительно концентрации ФАТ согласуются с ранее сообщенными данными, отражающими изменение уровня ФАТ у пациентов в зависимости от тяжести АФ. Так, Vadas P. и его коллеги проанализировали связь между концентрацией ФАТ в плазме и тяжестью АФ у детей и взрослых пациентов [5]. Реакции были вызваны продуктами питания, лекарствами или укусами насекомых. В проспективную часть данного исследования были набраны три группы с возрастающей тяжестью АФ. В качестве контрольной выступала группа детей, не страдающих аллергией.

Также показано, что ферментативная инактивация ФАТ в момент анафилактической реакции у мышей за счет повышения активности ФАТ-АГ позволяет снизить риск летальной АФ [12, 13]. Это дает возможность полагать, что ФАТ является важным фактором, обуславливающим летальность при системной АФ, и что увеличение активности ФАТ-АГ может противодействовать развитию тяжелых последствий анафилаксии.

В исследовании на мышах было показано, что ингибирование связывания ФАТ с его рецепторами уменьшает тяжелые симптомы АФ, а в сочетании с антигистаминными препаратами почти полностью купирует развитие анафилактической реакции [4].

В выполненной работе не изучалась активность ФАТ-АГ, а определялась ее концентрация в сыворотке крови. В ряде исследований представлены результаты по изменению активности данного фермента у пациентов с аллергическими реакциями. Так, V. Pravettoni и его коллеги проанализировали активность ФАТ-АГ у пациентов с АФ к яду насекомых (вне эпизода АФ) и продемонстрировали ее снижение при увеличении тяжести реакции [14]. В работе J.E.M. Upton et al. показано, что активность ФАТ-АГ была ниже у пациентов с тяжелой АФ по сравнению с таковой у пациентов с легкой и умеренной АФ [8]. Однако число пациентов в группе тяжелой АФ было небольшим (n=12), а в группу легкой АФ были включены пациенты только с кожными симптомами (т. е. ОК и АНО).

Лишь в единичных работах изучена концентрация ФАТ-АГ при ОАР. Так, в работе P. Röntynen et al. показано, что исходные уровни ФАТ-АГ в сыворотке крови детей с АФ, индуцированной кешью, а также уровни, определяемые через 1, 2 и 4 часа после начала аллергической реакции, практически не изменяются [15].

Нами установлено, что значения уровня ФАТ-АГ в сыворотке детей с ОАР были выше, чем в контрольной группе, что не согласуется с результатами исследований, выполненных P. Röntynen et al. При этом не учитывались потенциальные кофакторы (т. е. всевозможные инфекционные и хронические заболевания, физические нагрузки и т. д.), которые могли бы повлиять на уровень ФАТ-АГ. Кроме того, в выполненном исследовании время взятия крови у пациентов могло отличаться на несколько часов, но не превышало сутки после наступления ОАР.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного нами исследования показали, что уровни ФАТ и ФАТ-АГ в сыворотке крови детей достоверно увеличиваются при развитии ОАР и коррелируют с тяжестью острых аллергических реакций. Эти медиаторы могут выступать в качестве потенциальных биомаркеров развития ОАР.



Полученные данные позволяют предположить перспективность практического использования фармакологических средств, блокирующих эффекты ФАТ в момент возникновения ОАР, и создают основу для формирования новых взглядов на взаимодействие между указанными медиаторами и иммунологические пути становления ОАР.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schwartz L.B. Effector cells of anaphylaxis: mast cells and basophils. *Novartis Found Symp.* 2004;257:65–74.
2. Yost C.C., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. The platelet activating factor (PAF) signaling cascade in systemic inflammatory responses. *Biochimie.* 2010;92(6):692–697. doi: 10.1016/j.biochi.2010.02.011.
3. Miwa M., Miyake T., Yamanaka T., et al. Characterization of serum platelet-activating factor (PAF) acetylhydrolase. Correlation between deficiency of serum PAF acetylhydrolase and respiratory symptoms in asthmatic children. *J Clin Invest.* 1988;82(6):1983–1991. doi: 10.1172/JCI113818.
4. Arias K., Baig M., Colangelo M., et al. Concurrent blockade of platelet-activating factor and histamine prevents life-threatening peanut-induced anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):307–314. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.012.
5. Vadas P., Gold M., Perelman B., et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358(1):28–35. doi: 10.1056/NEJMoa070030.
6. Vadas P.B., Perelman G., Liss J. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):144–149. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.016.
7. Perelman B., Adil A., Vadas P. Relationship between platelet activating factor acetylhydrolase activity and apolipoprotein B levels in patients with peanut allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):20. doi: 10.1186/1710-1492-10-20.
8. Upton J.E.M., Hoang J.A., Leon-Ponte M., et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase is a biomarker of severe anaphylaxis in children. *Allergy.* 2022;77(9):2665–2676. doi: 10.1111/all.15308.
9. Ruban A.P. Assessment of the severity of acute allergic reactions. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2023;2:18–25. (in Russian)
10. Simons F.E., Arduso L.R., Bilo M.B. et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(9):1–19. doi: 10.1186/1939-4551-7-9.
11. Ashraf M.A., Nookala V. *Biochemistry of Platelet Activating Factor.* 2023.
12. Henderson W.R.Jr., Lu J., Poole K.M., et al. Recombinant human platelet-activating factor-acetylhydrolase inhibits airway inflammation and hyperreactivity in mouse asthma model. *J Immunol.* 2000;164(6):3360–3367. doi: 10.4049/jimmunol.164.6.3360.
13. Fukuda Y., Kawashima H., Saito K. et al. Effect of human plasma-type platelet-activating factor acetylhydrolase in two anaphylactic shock models. *Eur. J. Pharmacol.* 2000;390:203–207.
14. Pravettoni V., Piantanida M., Primavesi L. et al. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: Prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133:1218–1220.
15. Röntynen P., Kukkonen K., Savinko T., Mäkelä M.J. Interaction of mediators and effector cells in cashew nut-induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131(2):239–252. doi: 10.1016/j.ana.2023.04.014.