

ТУЧНАЯ КЛЕТКА КАК ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В.Н. Цибулькина, Н.А. Цибулькин

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

В статье рассматриваются современные представления о функции тучных клеток в физиологических условиях и при патологии. В последнем случае тучные клетки как часть иммунной системы могут играть как защитную, так и патогенетическую роль. Баланс этих двух направлений в конечном итоге и определяет развитие патологического состояния и качество жизни пациента. Широкий спектр функций тучных клеток во всех формах иммунного ответа определяет их решающую роль в патологических состояниях практических всех органов и тканей человеческого организма.

Ключевые слова: иммунная система, тучная клетка, функция.

Mast cell as poly-functional element of immune system

V.N.Tsybulkina, N.A.Tsybulkin

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

The paper reviews current understanding of mast cell's functions in physiological conditions and during disease. In the latter case mast cells, as part of immune system, are capable to elicit both protective and pathogenic role. The balance of these two trends determines the ultimate effect of mast cell's influence on patient's health and life. Broad functional spectrum of mast cells in innate as well as in adaptive immune response determines their crucial role in pathological conditions of virtually all organs and tissues in human organism.

Key words: immune system, mast cell, functions.

По происхождению тучные клетки (ТК) принадлежат к миелоидному ростку гемопоэза и, по существу, являются клетками крови, хотя в норме зрелые формы ТК в циркуляции не встречаются. ТК обнаруживаются практически во всех периферических тканях за исключением центральной нервной системы и сетчатки. Они располагаются в соединительно-тканной строме, вблизи эпителиальных поверхностей, сосудистых сетей и нервных стволов. Наибольшая доля ТК находится под кожей и слизистыми, вдоль линии контакта органов человека с окружающей средой, где вероятность появления инфекционных возбудителей, чужеродных антигенов и тканевых повреждений наиболее высока [1].

Основной функцией ТК является синтез, накопление и выделение биологически активных веществ, находящихся в многочисленных внутриклеточных гранулах. К биологически активным веществам (БАВ) относятся медиаторы острого воспаления (гистамин, простагландины, лейкотриены), факторы поддержания и хронизации воспаления (цитокины, хемокины),

а также факторы ремоделирования тканей (протеазы, факторы роста). Выделение БАВ может происходить постепенно и иметь гомеостатический характер, что типично для физиологических условий. Напротив, при реакции на внешние патогенные влияния и антигены выделение содержимого гранул происходит одномоментно, в форме дегрануляции. После дегрануляции ТК возобновляют процесс синтеза и накопления. Дегрануляция является наиболее ярким, но лишь начальным этапом активации ТК, которая также включает долговременное стимулирование синтеза и выделения новых компонентов. Вначале выделяются готовые медиаторы острого воспаления, затем следует синтез и постепенное высвобождение цитокинов, способных формировать хроническое воспаление [2].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РОЛИ

Тучные клетки считаются частью иммунной системы, а их постоянное присутствие в здоровых тканях позволяет рассматривать ТК как резидентные клетки. В то же время при воспа-

лении может наблюдаться локальное повышение числа ТК вследствие миграции их предшественников из кровотока. В качестве резидентных клеток ТК влияют на состояние окружающих тканей как в физиологических условиях, так и при воспалении и иммунном ответе. Это делает ТК нормальным и необходимым элементом большинства периферических тканей. В физиологических условиях ТК играют гомеостатическую роль и участвуют в регуляции сосудистого тонуса и активационного состояния эндотелия в микроциркуляторном русле, модифицируют ангиогенез и обмен минералов, влияют на процессы ремоделирования соединительной и костной ткани, способны изменять количественный и качественный состав матриксных белков, могут иметь нейтрализующий эффект в отношении экзогенных токсинов и биологических ядов. В условиях гиперчувствительности и при иммунном ответе ТК выделяют медиаторы острого воспаления, протеазы и цитокины, формируя местную воспалительную реакцию [3].

В иммунной системе основной функцией ТК является инициирование острого и поддержание хронического воспаления, а также высвобождение химически активных молекул (различных протеаз), способных повреждать и разрушать крупные чужеродные биологические объекты, такие как возбудители паразитарных инвазий. Особенностью иммунной роли ТК является их участие не только в защитных реакциях противопаразитарного иммунитета, но и в патогенетических механизмах аллергических, аутовоспалительных и аутоиммунных состояний [4]. Широкая распространенность и характерная локализация ТК определяют разнообразие клинических проявлений таких реакций. Обычно они включают кожу и слизистые, подкожные и подслизистые ткани, микроциркуляторное русло, дыхательную систему,

желудочно-кишечный тракт и ряд других локализаций.

Совмещая в себе гомеостатические и воспалительные свойства, ТК способны регулировать функции многих клеток как в иммунной системе (макрофаги, эозинофилы, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты), так и в периферических тканях (фибробласты, эндотелиоциты, эпителиальные клетки) [5]. Таким образом, можно выделить три основные функциональные роли ТК: гомеостатическая (ремоделирование матрикса, поддержание баланса вазоконстрикции и вазодилатации в микроциркуляторном русле); иммунная (противопаразитарный иммунитет, формирование острого и поддержание хронического воспаления); иммунопатологическая (IgE-зависимая гиперчувствительность, высвобождение гистамина при анафилактикоидных реакциях, повышенная реактивность при «синдроме активации ТК») [6].

СОСТАВ ГРАНУЛ

Продуцируемые тучными клетками вещества подразделяются на пресинтезированные, готовые к моментальному высвобождению, и вырабатываемые дополнительно после получения активационного сигнала. Первые вызывают острую, но обратимую реакцию; вторые закрепляют изменения, делают их более долгосрочными и устойчивыми.

Гистамин, ведущий медиатор острого воспаления, воздействуя на H1-рецепторы эндотелиальных и гладкомышечных клеток, опосредует моментальную сосудистую и бронхоспастическую реакцию. Отдельную группу воспалительных медиаторов представляют производные арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), известные как эйкозаноиды. Их действие хотя столь же локальное, но более продолжительное и комплексное, сочетающее эффекты гистамина и цитокинов. Простагландины повы-

Сведения об авторах:

Цибулькина Вера Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, email: vera.tsybulkina@mail.ru.

Цибулькин Николай Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», 420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, email: kldkgma@mail.ru.

шают сосудистую проницаемость и миграцию нейтрофилов (сосудистая реакция); лейкотриены повышают тонус гладкой мускулатуры и секрецию слизи (бронхиальная и интестинальная реакции).

Протеазы (триптаза, химаза, карбоксипептидаза, катепсин G) являются пресинтезированными компонентами гранул ТК и способны активировать матриксные металлопротеазы (ММП) в соединительной ткани, которые в свою очередь меняют плотность и состав матриксных белков, включая коллаген. Пресинтезированный TNF- α стимулирует тканевые макрофаги на продукцию общевоспалительных цитокинов и индуцирует экспрессию молекул адгезии и хемокинов (в частности CCL3, адресованного моноцитам и нейтрофилам) на эндотелиальных клетках. Фактор активации тромбоцитов (PAF) сочетает свойства хемокинов и цитокинов, привлекая большинство лейкоцитов, но избирательно активируя гранулоциты и тромбоциты. Синтезируемые на более позднем этапе цитокины и факторы роста (IL-3, IL-5, IL-8, GM-CSF) активируют клетки, более типичные для хронического воспаления. Это, в частности, хемокины CXCL10 и CCL5 для Т-лимфоцитов, хемокин CCL20 и TNF- α для дендритных клеток, интерлейкины IL-3 и IL-5 для эозинофилов, участвующих в противопаразитарной защите наряду с ТК [7, 8].

Весь комплекс поэтапно выделяемых медиаторов предполагает быстрое развитие сосудистой реакции и острого воспаления, что должно способствовать изгнанию паразитов если не из тканей, то хотя бы из полостных пространств. В случае невозможности быстро избавиться от паразитарного возбудителя начинается постепенная трансформация острого воспаления в хроническое с целью разрушить или как минимум инкапсулировать и изолировать его. Однако те же самые механизмы, будучи активированы вследствие гиперчувствительности или IgE-независимых реакций, могут существенно повредить ткани организма или привести к летальным последствиям.

ГЕНЕЗ И МИГРАЦИЯ

Тучные клетки берут свое начало от плюрипотентных предшественников в костном мозге, и в виде незрелых форм мигрируют через крово-

ток в периферические ткани. Окончательную дифференцировку ТК проходят в местах своего дальнейшего постоянного пребывания под воздействием локального ткане-специфического набора факторов роста и цитокинов в зависимости от состава окружающих клеток. Следствием этого является определенная фенотипическая и функциональная гетерогенность ТК, находящихся в разных тканях. В связи с этим выделяют ТК, располагающиеся в непосредственной близости от слизистых, и ТК, локализующиеся более глубоко в соединительной ткани, отличающиеся составом синтезируемых ими протеаз. Первые выделяют почти исключительно триптазу, вторые – весь набор протеаз (триптазу, химазу, карбоксипептидазу, катепсин G). Широкий спектр протеаз в последнем случае позволяет, вероятно, более эффективно менять свойства и состав межклеточного матрикса при ремоделировании соединительной ткани. В то же время различия наблюдаются не только в свойствах ТК, но и в той реакции, которая возникает в разных тканях в ответ на их присутствие и активацию [9].

Миграция предшественников ТК в периферические ткани проходит обычным образом. Она включает экспрессию мембрано-ассоциированных хемокинов (CCL-2), E-интегринов и молекул адгезии (VCAM-1) на эндотелии сосудов той ткани, куда идет миграция, а также встречную экспрессию L-интегринов, хемокиновых рецепторов (CXCR2, CCR-2) и молекул адгезии на мембране предшественников ТК. Состав хемокинов и молекул адгезии в разных тканях отличаются, что, по-видимому, также определяет тканевую вариабельность ТК еще на этапе их миграции. Интенсивность и доминирующее направление миграции ТК меняются в зависимости от наличия и характера иммунного ответа и локализации воспаления. Начальная дегрануляция зрелых ТК может приводить к усилению миграции в этот участок ТК-предшественников.

IGE-ЗАВИСИМАЯ ФУНКЦИЯ

Функциональная роль ТК во многом определяется ее рецепторным аппаратом. Наиболее изученными, вследствие их участия в патогенных механизмах гиперчувствительности, яв-

ляются высокоафинные рецепторы для Fc-фрагмента антител класса IgE (FcεRI). В отличие от других типов Fc-рецепторов, способных фиксировать уже сформированные иммунные комплексы, рецепторы FcεRI фиксируют «пустые» антитела, готовые связать антиген непосредственно на поверхности клетки. Это придает ТК уникальную для клеток миелоидного ряда способность реагировать на специфические антигены, способностью, которой обладают только лимфоциты, да и то не все. В отличие от лимфоцитов, ТК на связывание с антигеном реагируют не пролиферацией, а дегрануляцией. Для эффективной IgE-зависимой активации ТК носитель антигена должен иметь несколько одинаковых, близко расположенных антигенных детерминант, чтобы осуществить одновременное перекрестное связывание нескольких FcεRI рецепторов. Это напоминает T-независимую активацию B-лимфоцитов полимерными углеводными антигенами, когда степень активации клетки пропорциональна числу связанных рецепторов. Аналогия не случайна, так как в обоих случаях клетки активируются только связыванием антигена, самостоятельно, без участия внешних ко-активирующих сигналов от других клеток, что обеспечивает быстроту и независимость их специфического реагирования [10].

Внутриклеточная передача сигнала от FcεRI осуществляется типичным для лейкоцитарных клеток образом, через фосфорилирование тирозина в радикалах ITAM на цитоплазматической части рецептора с последующим формированием вторичных мессенджеров – инозитолтрифосфата и диацилглицерола. Они, в свою очередь, инициируют выход из эндоплазматического ретикулула ионов кальция, обеспечивающего мобилизацию гранул и высвобождение их содержимого за пределы клетки. Помимо дегрануляции, кальций опосредует передачу сигнала в ядро клетки, инициируя синтез цитокинов как универсальных провоспалительных (IL-6, TNF-α), так и профильных Th2 (IL-13), ассоциированных с функциями ТК [11]. Таким образом, связывание антигена через IgE и FcεRI, наряду с высвобождением медиаторов острого воспаления и протеаз, вызывает формирование более длительной и многокомпонентной воспа-

лительной реакции. Данный активационный механизм можно считать основным для защитной функции ТК при паразитарных инвазиях, и для их аутопатогенной роли в реакциях гиперчувствительности. Одной из форм отрицательной обратной связи при IgE-зависимой дегрануляции является расщепление поверхностных молекул IgE триптазой, которая была выделена самой тучной клеткой [12].

IGE-НЕЗАВИСИМАЯ ФУНКЦИЯ

ТК также имеют Fc-рецепторы для IgG и IgA, что позволяет им участвовать в адаптивном иммунном ответе на любом этапе его развития после переключения класса синтезируемых антител с IgM на IgG и далее под влиянием цитокинов, производимых Th-лимфоцитами. Рецепторы FcγR для IgG обладают существенно меньшей афинностью, чем FcεRI, и это, возможно, позволяет им участвовать в краткосрочной и обратимой регуляции функционального состояния и реактивности ТК. Считается, что связывание антигена через FcγR приводит к более медленному и постепенному высвобождению содержимого ТК в отличие от одномоментной массивной дегрануляции. Вследствие этого рецепторы FcγR иногда рассматриваются как «ингибирующие» по сравнению с «активирующими» FcεRI. Это отчасти соответствует действительности, так как оба рецептора используют один путь внутриклеточной передачи сигнала. Таким образом, занятие этого пути сигналами от рецептора FcγR может конкурентно блокировать реагирование ТК на сигналы от FcεRI. По сути же, FcγR-зависимый путь вызывает не ингибирование ТК, а альтернативную форму их активации. Более того, именно этот путь представляется актуальным для физиологических условий, не связанных с аллергией и гиперчувствительностью [13]. Кроме того, ТК экспрессируют ряд рецепторов для антиген-независимой, неспецифической активации. К таковым относятся мембранные PRR-рецепторы (TLR) для неантигенных детерминант патогенных микроорганизмов (PAMP), рецепторы к анафилатоксинам, продуктам активации компонента (C3a). Внешние модифицирующие сигналы ТК также получают через рецепторы для цитокинов, хемокинов, аденозина [14].

РОЛЬ В ИММУНИТЕТЕ

В целом, выделение из ТК медиаторов острого воспаления повышает сосудистую проницаемость, приводит к локальному скоплению жидкости и инициирует миграцию в ткани неспецифических иммунных клеток, таких как гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы) и NK-клетки. При различных условиях эта реакция может иметь ряд особенностей.

Одной из основных иммунных функций ТК является противопаразитарная защита, реализуемая главным образом в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Высвобождаемые при IgE-зависимой дегрануляции медиаторы повышают сосудистую проницаемость в кишечнике, вызывают спастическое сокращение его гладкой мускулатуры, что способствует форсированному удалению паразита из ЖКТ. Содержимое ТК не столько повреждает паразита, сколько создает ему неблагоприятные условия пребывания в тканях. В одних случаях это приводит к его "бегству" из организма, а в других настолько затрудняет жизнеобеспечение, что паразит погибает. Второй вариант, очевидно, является менее предпочтительным, так как сопровождается локальным повреждением тканей, развитием фиброза и кальциноза [15].

Помимо этого, ТК могут распознавать пептидогликан грам-положительных бактерий через рецепторы TLR2 с последующей IgE-независимой дегрануляцией и синтезом IL-4 (профиль Th2). Распознавание липополисахарида (LPS) грам-отрицательных бактерий через TLR4 приводит к выделению общевоспалительных IL-1, IL-6 и TNF- α (близких к профилю Th1), но уже без общей дегрануляции [16]. Помимо медиаторов, протеаз и цитокинов, ТК синтезируют антимикробные пептиды (AMP), включая дефензины и кателицидин, способные непосредственно повреждать мембраны бактерий [17].

Регуляторные свойства ТК проявляются в их способности активировать общевоспалительными цитокинами IL-1 и TNF- α антиген-презентирующие дендритные клетки, стимулировать их созревание и миграцию в регионарные лимфатические узлы. Также ТК могут влиять на поляризацию Th-лимфоцитов. Непосредственный контакт ТК с Th-лимфоцитами и синтез IL-12 сдвигают баланс в направлении Th1, а выде-

ление гистамина и синтез IL-10 – в направлении Th2. Кроме того, показано, что ТК сами могут осуществлять захват, процессинг и презентацию антигена T-лимфоцитам в сочетании с молекулами MHC как I (преимущественно), так и II класса. Такая способность ТК специфически активировать не только Th, но и цитотоксические T- (CTL) и NK-клетки может иметь значение в тканевом противоопухолевом надзоре [18].

АНГИОГЕНЕЗ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Одной из ключевых физиологических функций ТК является стимуляция ангиогенеза и ассоциированного с ним ремоделирования соединительной ткани. Механизмами здесь являются: выделение факторов роста, вызывающих пролиферацию эндотелиальных и других вовлеченных клеток (VEGF, bFGF), продукция активирующих цитокинов широкого спектра действия (TNF- α , IL-8), вырабатываемых также тканевыми макрофагами и фибробластами, ремоделирующие свойства протеаз, эффекты гепарина, а также вазодилатация и повышенная проницаемость микроциркуляторного русла, вызванные гистамином. Обратной стороной перечисленных свойств является стимуляция ангиогенеза в интенсивно растущих злокачественных опухолях [19].

Пресинтезированные протеазы, высвобождаемые при дегрануляции ТК, расщепляют и тем самым активируют металлопротеазы (ММР) соединительной ткани. Активированные ММР расщепляют коллаген и другие матриксные белки, создавая разреженную консистенцию соединительной ткани, необходимую для внутритканевой миграции воспалительных клеток. Уменьшение плотности матрикса также повышает его емкость для входящей плазмы, что позволяет сформировать необходимый отек без существенного повышения внутритканевого давления и повреждения клеток паренхимы [20].

Сходные процессы происходят и при долговременной активации ТК в условиях хронического воспаления. В этом случае наблюдается существенная перестройка соединительной ткани с повышением ее плотности и прочности, что может быть использовано для рубцевания

поврежденных воспалением тканей или инкапсуляции паразитарных возбудителей. В условиях иммунопатологии такое ремоделирование приводит к нарушению функции вовлеченных тканей и усугублению тяжести заболевания, что наблюдается в коже при хронических формах atopического дерматита и в подслизистом слое респираторного тракта при бронхиальной астме.

РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ

В отличие от защитной функции, механизмы патогенного влияния ТК не столь многообразны и чаще всего включают классическую IgE-зависимую дегрануляцию от контакта с аллергеном и IgE-независимое высвобождение медиаторов вследствие действия прямых либераторов гистамина. Вещества, вызывающие дегрануляцию ТК, называются триггерами и могут иметь различную природу, а клиническая картина таких реакций зависит от их локализации.

Массивная дегрануляция ТК в ЖКТ повышает проницаемость сосудистого эндотелия и кишечной стенки, вызывая отек слизистой и выход жидкости в просвет кишечника, усиливает спастические сокращения гладкой мускулатуры, вызывая усиленную перистальтику, рвоту и диарею. Триггерами таких реакций могут быть медикаменты и пищевые продукты. Всасывание этих веществ в нерасщепленной форме и их попадание в кровь может вызвать симптомы в других органах вследствие аналогичного реагирования расположенных там ТК [21]. Во всех случаях возможен системный эффект в виде тяжелого сосудистого коллапса.

Поступление триггеров респираторным путем вызывает острый бронхоспазм, отек слизистой дыхательных путей, гиперпродукцию слизи, т.е. выраженную, но обратимую бронхиальную обструкцию. Повторные поступления триггеров (аллергенов) закрепляют воспалительную реакцию. Хроническое воспаление создает бронхиальную гиперреактивность и снижает обратимость бронхиальной обструкции, тем самым завершая формирование симптоматики atopической астмы. Те же механизмы вызывают ринит и синуситы.

Контактный путь поступления триггеров дегрануляции ТК вызывает острую кожную реакцию от покраснения и зуда до буллезных эле-

ментов и крапивницы. Активация ТК в более глубоких слоях кожи, особенно в зоне высокой васкуляризации, может проявляться ангиоотечком – массивным отеком подкожных тканей и ближайших слизистых, несущим риск асфиксии, если развивается в области головы и шеи. Наиболее тяжелые кожные реакции (синдром Лайелла) возникают не при контактном, а при системном поступлении триггера вследствие распространенной острейшей воспалительной реакции в глубоких слоях кожи. Хроническое кожное воспаление может иметь пролиферативный или экссудативный характер, проявляясь контактными дерматитом или экземой.

Одной из причин высокой частоты аллергических заболеваний (астма, пищевая аллергия, поллинозы и пр.) в развитых странах считается отсутствие естественной профильной стимуляции антиинфекционных механизмов (включая IgE-зависимые) в процессе функционального становления иммунной системы в раннем детстве. Это может приводить к их переориентации на реактивность в отношении непатогенных, но потенциально антигенных структур (белков непривычной пищи, пыльцы растений, компонентов меха животных и пр.).

Патогенным фактором активации ТК также является гипоксия, приводящая к эндотелиальной дисфункции, проявляющейся нарушением тонуса микроциркуляторного русла и экспрессией на эндотелии хемокинов и молекул адгезии. Далее, мигрирующие лейкоциты формируют локальную хроническую воспалительную реакцию. Гипоксическая активация ТК может вызываться свободными радикалами, возникающими при реперфузионном повреждении. Другим возможным механизмом является формирование анафилатоксинов C3a и C5a при активации комплемента на поврежденных ишемией клетках. В среднем, пик ишемической дегрануляции ТК приходится на первые два часа после реперфузии. Считается, что реперфузионные аритмии сердца также могут быть следствием ишемической активации ТК.

Содержание ТК, наряду с мононуклеарами, повышено в области атеросклеротических бляшек [22]. Расположение ТК на периферии бляшки и ближе к просвету сосуда повышает риск дестабилизации бляшки вследствие выбро-

са воспалительных медиаторов. Окисленные липиды в основании бляшки обладают свойствами неантигенных детерминант патогенных микроорганизмов и способны активировать иммунные клетки, включая макрофаги и ТК. В эксперименте на мышах триптаза из ТК нарушала обратный транспорт липидов из стенки сосуда, делая их отложение в интиме необратимым, а химаза могла вызывать апоптоз миофибробластов, снижая общую прочность бляшки. Механизм активации ТК в данном случае может быть как IgE-зависимым, так и IgE-независимым: мыши, дефицитные по их аналогу FcεRI, имели меньшие отложения липидов, но в бляшках также выявлены иммунные комплексы липидов с IgG, способные долговременно активировать ТК без дегрануляции.

Патогенный эффект в данном случае могут оказывать все компоненты гранул ТК – и медиаторы острой сосудистой реакции, и цитокины, усиливающие клеточную инфильтрацию, и протеазы, способные ослабить фиброзную крышку бляшки и вызвать ее дестабилизацию. Дегрануляция ТК провоцирует кровоизлияние в бляшку, что может вызвать острый тромбоз артерии и инфаркт миокарда. Нарастающая клеточная инфильтрация увеличивает размер бляшки и степень стеноза артерии, утяжеляя хроническую коронарную недостаточность [23]. Постепенная дестабилизация бляшки протеазами повышает общий риск острого тромбоза. Тем не менее многообразие воспалительных стимулов не позволяет считать ТК основной причиной атеросклероза и его осложнений. Аллергический фенотип, как состояние повышенной системной активации ТК, также не является фактором риска атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр потенциальных ролей ТК постоянно расширяется. Основными на сегодняшний день представляются: метаболическая – поддержание баланса сосудистого тонуса и состава белков межклеточного матрикса в норме; защитная – в основном противопаразитарная, в меньшей степени другие; иммунопатогенная – участие в гиперчувствительности, IgE-независимые реакции, хронические системные состояния как атеросклероз. Выделение медиаторов из ТК может

проходить по нескольким механизмам: классическая IgE-зависимая дегрануляция – как защитная противопаразитарная, так и иммунопатогенная при аллергии; IgG-зависимое постепенное высвобождение медиаторов без дегрануляции – как защитное при хроническом воспалении, как иммунопатогенное при атеросклерозе и системных воспалениях; Ig-независимый путь – как иммунопатология при дегрануляции от прямых либераторов гистамина, как медленное гомеостатическое выделение в норме. ТК способны вызывать острую сосудистую реакцию, хроническое защитное воспаление, а также острые и хронические воспалительные иммунопатологические состояния. В адаптивном иммунитете ТК способны активировать антигенпрезентирующие дендритные клетки, самостоятельно представлять антиген Т-клеткам, а также влиять на поляризацию Th-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Collington S., Williams T., Weller C. *Mechanisms underlying the localization of mast cells in tissues* // *Trends Immunol.* 2011. Vol. 32, № 10. P. 478–485.
2. Dawicki W., Marshall J. *New and emerging roles for mast cells in host defense* // *Curr. Opin. Immunol.* 2007. Vol. 19. P. 31–38.
3. Da Silva E., Jamur M., Oliver C. *Mast cell function: a new vision of an old cell* // *J. Histochem Cytochem.* 2014. Vol. 62, № 10. P. 698–738.
4. Galli S., Tsai M. *Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity* // *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40, № 7. P. 1843–1851.
5. *Mast cells promote Th1 and Th17 responses by modulating dendritic cell maturation and function* / A. Dudeck, C. Suender, S. Kostka et al. // *Eur. J. Immunol.* 2011. Vol. 41. P. 1883–1893.
6. Valent P. *Mast cell activation syndromes: definition and classification* // *Allergy* 2013. Vol. 68. P. 417–424.
7. *Allergic airway inflammation induces migration of mast cell populations into the mouse airway* / D. Schmit, D. Le, S. Heck et al. // *Cell Tissue Res.* 2017. Mar 25. doi: 10.1007/s00441-017-25979.
8. *Active caspase-3 is stored within secretory compartments of viable mast cells* / G. Garcia-

- Faroldi, F. Melo, E. Ronnberg et al. // *J. Immunol.* 2013. Vol. 191, № 3. P. 1445–1452.
9. Theoharides T., Valent P., Akin C. Mast cells, mastocytosis and related disorders // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373. P. 163–172.
10. Siraganian R. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor // *Curr. Opin. Immunol.* 2003. Vol. 15, № 6. P. 639–646.
11. Bulfone-Paus S., Bahri R. Mast cells as regulators of T cell responses // *Front Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 394.
12. Mast cell-derived proteases control allergic inflammation through cleavage of IgE / I. Rauter, M. Krauth, K. Westritschnig et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121, № 1. P. 197–202.
13. Seneviratne S., Maitland A., Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* 2017, Mar. Vol. 175, № 1. P. 226–236.
14. Activation-induced upregulation of MMP9 in mast cells is a positive feedback mediator for mast cell activation / Xu L., Cai Z., Yang F. et al. // *Mol. Med. Rep.* 2017, Apr. Vol. 15, № 4. P. 1759–1764.
15. Abraham S., St. John A. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens // *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10. P. 440–452.
16. Immune surveillance by mast cells during dengue infection promotes natural killer (NK) and NKT-cell recruitment and viral clearance / A. St. John, A. Rathore, H. Yap et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108. P. 9190–9195.
17. Di Nardo A., Vitiello A., Gallo R. Cutting edge: mast cell antimicrobial activity is mediated by expression of cathelicidin antimicrobial peptide // *J. Immunol.* 2003. Vol. 170. P. 2274–2278.
18. Coordinated regulation of NK receptor expression in the maturing human immune system / D. Strauss-Albee, A. Horowitz, P. Parham et al. // *J. Immunol.* 2014. Vol. 193, № 10. P. 4871–4879.
19. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters? / A. Faustino-Rocha, A. Gamma, M. Neuparth et al. // *Anticancer Res.* 2017, Mar. Vol. 37, № 3. P. 1013–1021.
20. Endothelin-1 mediates cardiac mast cell degranulation, matrix metalloproteinase activation, and myocardial remodeling in rats / D. Murray, J. Gardner, G. Brower et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. Vol. 287, № 5. P. 2295–2299.
21. Goto Y., Kurashima Y., Kiyono H. The gut microbiota and inflammatory bowel disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015. Vol. 27, № 4. P. 388–396.
22. Mast cells emerge as mediators of atherosclerosis: Special emphasis on IL-37 inhibition / P. Conti, G. Lessiani, S. Kritas et al. // *Tissue Cell.* 2017, Apr. № 12. pii: S0040-8166(17)30100-3.
23. Hartman J., Frishman W. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy // *Cardiol. Rev.* 2014. Vol. 22, № 3. P. 147–151. ■