

Алешенкова Анна Витальевна, студентка,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Екатеринбург
Aleshenkova Anna Vitalevna,
Ural State Medical University

Василевская Дарья Эдуардовна, студентка,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Екатеринбург
Vasilevskaya Darya Eduardovna,
Ural State Medical University

Зерчанинова Елена Игоревна,
доцент, кандидат медицинских наук,
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Екатеринбург
Zerchaninova Elena Igorevna,
Ural State Medical University

РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ THE ROLE OF MAST CELLS IN THE DEVELOPMENT OF NEUROINFLAMMATION AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

Аннотация: в статье рассматривается ключевая роль тучных клеток в развитии нейровоспаления и их влияние на патогенез таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз. Приведенная информация представляет собой результат анализа международной литературы.

Abstract: the article examines the pivotal role of mast cells in the development of neuroinflammation and their impact on the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. The information provided is the result of an analysis of international literature.

Ключевые слова: тучные клетки, нейровоспаление, нейродегенеративные заболевания, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз.

Keywords: mast cells, neuroinflammation, neurodegenerative diseases, Parkinson's disease, multiple sclerosis, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis.

Введение

В современном мире нейродегенеративные заболевания представляют собой серьёзную медико-социальную проблему, затрагивающую миллионы людей. Несмотря на значительные усилия исследователей, действенные терапевтические подходы до сих пор не разработаны. В связи с этим особую важность приобретает изучение патогенетических механизмов нейродегенеративных процессов. В последнее время в научном сообществе растёт интерес к роли нейровоспаления в развитии этих заболеваний, а особенное внимание учёных привлекают тучные клетки (мастоциты), локализованные в тканях головного мозга и центральной нервной системы [6].



Теоретическая часть

Тучные клетки (мастоциты) дифференцируются из гемопоэтических стволовых клеток, расположенных в костном мозге. Их отличительной особенностью является наличие в цитоплазме множества секреторных гранул, содержащих широкий спектр биологически активных веществ. Среди них – биогенные амины (например, гистамин и катехоламины), протеолитические ферменты (триптаза, химаза и др.), лизосомальные гидролазы (катепсины, β -гексозаминидаза), цитокины (как провоспалительные, такие как IL-6 и TNF- α , так и противовоспалительные – IL-4, IL-10), факторы роста (например, фактор роста нервов), протеогликаны (гепарин), а также нейропептиды (вещество P, эндорфины). Благодаря такому разнообразию биологически активных соединений тучные клетки способны инициировать и регулировать воспалительные процессы, в том числе в центральной нервной системе, где этот процесс называют нейровоспалением [1].

Нейровоспалительный процесс инициируется активацией тучных клеток под влиянием различных стимулов, включая провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-33), нейропептиды и стрессовые гормоны (кортикотропин-рилизинг-гормон). В ответ на активацию происходит дегрануляция мастоцитов с высвобождением готовых медиаторов (гистамин, триптаза, серотонин) и синтез новых провоспалительных факторов (простагландины, фактор роста нервов, сфингозин-1-фосфат). Эти вещества воздействуют на ноцицептивную систему как напрямую – через стимуляцию болевых рецепторов (PAR-2, гистаминовые рецепторы), так и опосредованно – путем активации глиальных клеток, что усиливает воспалительный ответ. Формируется патологический цикл: выделяемые нейронами вещества (субстанция P, CGRP) повторно активируют тучные клетки, поддерживая хроническое воспаление.

Этот процесс приводит к серьезным последствиям: повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитию хронического болевого синдрома (включая головные боли), повреждению нейронов и глиальных клеток, а также ускорению нейродегенеративных процессов. Эти механизмы играют ключевую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний [6].

Общая характеристика нейродегенеративных заболеваний

Нейродегенеративные заболевания – большая группа неврологических расстройств с различными клиническими и патологическими характеристиками, поражающих определённые подгруппы нейронов в конкретных областях ЦНС. К классическим нейродегенеративным заболеваниям относятся болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Хантингтона и др. Хотя эти заболевания имеют разные патогенетические механизмы, такие как различные белковые агрегаты и генетические вариации, все они имеют общую черту – хроническое нейровоспаление [15].

Нейровоспаление возникает в отсутствие инфекционного агента и может быть вызвано дисбалансом между про- и противовоспалительными процессами [10].

Тучные клетки при болезни Альцгеймера

Последние исследования свидетельствуют о том, что тучные клетки могут способствовать развитию нейровоспаления и нарушению гематоэнцефалического барьера при данном заболевании, а также, возможно, влияют на обмен амилоидных белков [1, 8].

Исследования, проведённые при вскрытии, показали, что у пациентов с болезнью Альцгеймера тучные клетки окружают амилоидные бляшки (бляшки A β) в большем количестве, чем в соответствующих областях мозга у здоровых людей. Воспаление в мозге при болезни Альцгеймера может побуждать глию ЦНС вырабатывать белки острой фазы и хемоаттрактанты тучных клеток, такие как сывороточный амилоид A, которые привлекают



тучные клетки к местам отложения амилоида. ТК являются ранними детекторами амилоидных пептидов и количество ТК в коре головного мозга и гиппокампе при эксперименте БА на мышцах увеличивается до обнаружения амилоида [6, 7, 11].

Количество тучных клеток значительно возрастает в головном и спинном мозге при БА. В сыворотке крови и цереброспинальной жидкости больных существенно возрастает концентрация гистамина, IL-1 β и IL-6 (провоспалительных медиаторов, характерных для мастоцитов) и фактора некроза опухолей- α и простагландинов нарушают процесс консолидации памяти, что отсылает к возможному механизму, по которому дисфункция тучных клеток может способствовать нарушению памяти при БА [1, 4, 7].

Тучные клетки при болезни Паркинсона

В настоящее время вопрос о возможном участии тучных клеток в патогенезе болезни Паркинсона остается предметом научных дискуссий. Увеличение количества тучных клеток в черной субстанции (ЧС) у людей с БП является гипотезой и требует дальнейшего подтверждения, так как в некоторых работах мастоциты не были обнаружены в ЧС человека или крайне редко наблюдались у экспериментальных животных [1, 2]. Однако, некоторые экспериментальные результаты подтвердили гипотезу: эксперименты *in vitro* показали, что воздействие дофаминергического нейротоксина (МФП+), используемого для моделирования БП, вызывает увеличение числа тучных клеток в ЧС мышей в несколько раз одновременно с повышением концентрации воспалительных медиаторов, синтезируемых в тучных клетках в ЧС и сыворотке крови, что свидетельствует об участии мастоцитов в процессе воспаления [1,12].

Некоторые медиаторы, высвобождаемые мастоцитами, такие как гистамин, хемокин CCL2, ферменты трансглутаминаза-2, матриксная металлопротеиназа-3 (ММСП-6 и -7), способны непосредственно вызывать избирательную дегенерацию дофаминергических нейронов нигрального пути или способствовать её развитию [1].

Тучные клетки при рассеянном склерозе

У страдающих РС в головном и спинном мозге существенно увеличивается число тучных клеток, которые обнаруживаются в очагах демиелинизации (бляшках рассеянного склероза) [5].

У больных РС также возрастает концентрация гистамина и триптазы (соединений, характерных для мастоцитов) в цереброспинальной жидкости. Характерно, что у больных мастоцитозом (заболеванием, характеризующим активацией и увеличением количества тучных клеток в тканях организма) отмечается повышенная заболеваемость рассеянным склерозом.

Эксперименты на животных показали, что тучные клетки могут вызывать апоптоз олигодендроцитов и демиелинизацию за счет секретируемых протеаз, и, как следствие, нарушение нервной проводимости. Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) характерно для РС, и даже предшествует его клиническим проявлениям, а медиаторы тучных клеток могут увеличивать проницаемость ГЭБ, способствуя инфильтрации мозга Т-хелперами и другими иммунокомпетентными клетками [1].

Приведенные данные свидетельствуют об участии тучных клеток в развитии РС, однако, являются ли они патогенным фактором или противодействуют развитию заболевания, остается неясным [5, 9].

Тучные клетки при боковом амиотрофическом склерозе

Известно, что в развитии БАС важную роль играет воспалительная реакция в различных областях ЦНС, реализуемая иммунокомпетентными клетками, включая мастоциты. Исследования на людях и животных продемонстрировали, что центральным звеном патологического процесса является нарушение ГЭБ и барьера между кровью и спинным мозгом, на проницаемость и целостность которых влияют тучные клетки, в результате синтеза вазоактивных медиаторов, что создает условия для миграции тучных



клеток из кровеносного русла в спинной мозг и высвобождения там различных медиаторов, часть которых может вызвать локальное воспаление и нарушение функций нейронов. Об этом свидетельствует обнаружение инфильтрации тучных клеток в сером веществе спинного мозга и мышечной ткани (в том числе вокруг нервно-мышечных синапсов) как у больных БАС, так и в экспериментальных моделях заболевания. Важно отметить, что фактор некроза опухолей- α и специфические протеазы тучных клеток могут участвовать в демиелинизации, что напрямую указывает на возможное вовлечение тучных клеток в дегенерацию аксонов мотонейронов, нервно-мышечных синапсов и мышечных волокон при БАС [1, 14].

Вовлечение тучных клеток во взаимодействие с микроглией в нейровоспалительной среде при патогенезе БАС подтверждается наблюдением в спинномозговой жидкости заметного роста концентрации провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-12 и IL-15 (часть которых происходит из мастоцитов) и обнаружением в спинном мозге тучных клеток, экспрессирующих IL-17 [3, 6, 13].

Заключение

Углублённое изучение роли тучных клеток в нейровоспалительных процессах открывает новые перспективы для понимания патогенеза нейродегенеративных заболеваний и разработки инновационных подходов и оптимальных стратегий к их терапии.

Список литературы:

1. Григорьев, И. П. Тучные клетки и нейровоспаление в патогенезе нервных и психических заболеваний / И. П. Григорьев, Д. Э. Коржевский // Медицинский академический журнал. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 7-24.
2. Bhuiyan, P. Neuroimmune connections between corticotropin-releasing hormone and mast cells: novel strategies for the treatment of neurodegenerative diseases / P. Bhuiyan et al. // Neural regeneration research. – 2021. – Т. 16, № 11. – С. 2184-2197.
3. Cristiano, M. Mast cells in neurodegenerative diseases: Friends or foes? / M. Cristiano et al. // Journal of Neuroinflammation. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 313. – DOI: 10.1186/s12974-020-01988-x.
4. Cuestas Torres, D. M. Synaptic plasticity in Alzheimer's disease and healthy aging / D. M. Cuestas Torres, F. P. Cardenas // Rev Neurosci. – 2020. – Vol. 31. – P. 245–268. – DOI: 10.1515/revneuro-2019-0058.
5. Emerging roles of mast cells in central nervous system diseases // Brain Res. – 2020. – Vol. 1739. – P. 146846. – DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146846.
6. Jones, M. K. Mast cells in neurodegenerative disease / M. K. Jones, A. Nair, M. Gupta // Frontiers in cellular neuroscience. – 2019. – Т. 13. – С. 171.
7. Kaity, S. Neuroinflammation in Alzheimer's disease / S. Kaity, A. Kumar // Natural Product-based Synthetic Drug Molecules in Alzheimer's Disease: Therapeutic & Theranostic Agents. – Singapore: Springer Nature Singapore, 2023. – С. 43-59.
8. Kempuraj, D. Mast cells in stress, pain, blood-brain barrier, neuroinflammation and Alzheimer's disease / D. Kempuraj et al. // Frontiers in cellular neuroscience. – 2019. – Т. 13. – С. 54.
9. Rebelo, A. R. The Role of Mast Cells in Neuroinflammation and Neurological Disorders / A. R. Rebelo et al. // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, № 14. – P. 7930. – DOI: 10.3390/ijms23147930.
10. Sandhu, J. K. Decoding mast cell-microglia communication in neurodegenerative diseases / J. K. Sandhu, M. Kulka // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 1093.
11. Soria Lopez, J. A. Alzheimer's disease / J. A. Soria Lopez, H. M. González, G. C. Léger // Handb Clin Neurol. – 2019. – Vol. 167. – P. 231–255. – DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.



12. Tan, E. K. Parkinson disease and the immune system – associations, mechanisms and therapeutics / E. K. Tan, Y. X. Chao, A. West, L. L. Chan, W. Poewe, J. Jankovic // *Nat Rev Neurol.* – 2020. – Vol. 16. – P. 303–318. – DOI: 10.1038/s41582-020-0344-4.
13. Triarico, A. The Role of Mast Cells in the Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review / A. Triarico et al. // *Journal of Clinical Medicine.* – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 3922. – DOI: 10.3390/jcm11133922.
14. Volontè, G. Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Role of Glial Cells and Microenvironment / G. Volontè et al. // *Cells.* – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 138. – DOI: 10.3390/cells10010138.
15. Zhang, W. Role of neuroinflammation in neurodegeneration development / W. Zhang et al. // *Signal transduction and targeted therapy.* – 2023. – T. 8, № 1. – C. 267.

