

УДК 612.112.93

**Белокрылова Владислава Дмитриевна**, студентка,  
Уральский государственный медицинский университет  
Belokrylova Vladislava Dmitrievna, student,  
Ural State Medical University

**Томилова Полина Андреевна**, студентка,  
Уральский государственный медицинский университет  
Tomilova Polina Andreevna, student,  
Ural State Medical University

**АНАЛИЗ ДВОЙСТВЕННОСТИ РОЛИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК  
В ОПУХОЛЕВОМ МИКРООКРУЖЕНИИ – ОТ ПОДАВЛЕНИЯ ОПУХОЛИ  
ДО СТИМУЛЯЦИИ АНГИОГЕНЕЗА И МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ  
ANALYSIS OF THE DUAL ROLE OF MAST CELLS IN THE TUMOR  
MICROENVIRONMENT – FROM TUMOR SUPPRESSION  
TO STIMULATION OF ANGIOGENESIS AND METASTASIS**

**Аннотация.** Тучные клетки обладают выраженной фенотипической пластичностью в опухолевом микроокружении (ТМЕ). С одной стороны, тучные клетки способны проявлять противоопухолевую активность [2, 4]. С другой – они способствуют опухолевой прогрессии и метастазированию [1, 9, 14].

**Abstract.** Mast cells exhibit pronounced phenotypic plasticity in the tumor microenvironment (TME). On the one hand, mast cells are capable of exhibiting antitumor activity [2, 4]. On the other hand, they promote tumor progression and metastasis [1, 9, 14].

**Ключевые слова:** Тучные клетки, опухолевое микроокружение, ангиогенез, проонкогенный механизм.

**Keywords:** Mast cells, tumor microenvironment, angiogenesis, pro-oncogenic mechanism.

**Введение:** тучные клетки представляют собой гетерогенную популяцию тканевых клеток миелоидного происхождения, играют фундаментальную роль в поддержании гомеостаза соединительной ткани, реализации врождённого и адаптивного иммунитета, а также в патогенезе широкого спектра заболеваний, включая злокачественные новообразования [5, 9]. Стратегическая локализация тучных клеток в непосредственной близости от кровеносных сосудов, нервных окончаний и эпителиальных барьеров обуславливает их уникальную способность оперативно реагировать на изменения микроокружения и координировать многоклеточные ответы [5]. В контексте физиологической регуляции сосудистой системы значение тучных клеток определяется их способностью модулировать локальную гемодинамику и проницаемость сосудистой стенки. Таким образом, тучные клетки выступают в качестве привратников сосудистого гомеостаза, тонко регулирующих баланс между перфузией и барьерной функцией эндотелия [5, 12].

**Противоопухолевая активность: цитотоксические и иммуноопосредованные механизмы**

Данные последних лет убедительно свидетельствуют, что тучные клетки способны оказывать прямое и опосредованное супрессивное воздействие на опухолевый рост. Этот эффект реализуется через секрецию широкого спектра молекул, обладающих цитотоксической активностью или способствующих активации адаптивного противоопухолевого иммунитета. Ключевым механизмом является способность мастоцитов секретировать такие медиаторы, как



фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-1 (IL-1), которые не только напрямую индуцируют апоптоз малигнизированных клеток, но и привлекают в очаг цитотоксические эффекторные клетки, прежде всего CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Более того, в опухолях пищеварительной системы, согласно недавним исследованиям, тучные клетки секретируют медиаторы, ассоциированные с ингибированием опухолевой прогрессии, такие как цистатин С и интерлейкин-17F (IL-17F) [10].

Кроме того, тучные клетки выделяют и другие цитокины, такие как интерлейкин-4, интерлейкин-6, интерлейкин-8, моноцитарный хемотаксический белок-3 и -4 (MCP-3 и MCP-4), трансформирующий фактор роста  $\beta$  и химаза. К тому же хондроитинсульфат затрудняет распространение опухолевых клеток, а триптаза способствует их разрушению и запуску воспалительной реакции, активируя протеаз-активируемые рецепторы (PAR-1 и PAR-2) [6].

Особого внимания заслуживает феномен антигенпрезентирующих тучных клеток (arMCS). В контексте трижды негативного рака молочной железы показано, что данная субпопуляция способна выполнять функции, сходные с дендритными клетками, представляя опухолевые антигены и тем самым потенцируя адаптивный иммунный ответ [4]. Именно arMCS играют центральную роль в иммунном распознавании и элиминации опухолевых клеток при этом агрессивном подтипе рака, что делает их перспективной мишенью для усиления эффективности химиоиммунотерапии.

Сложное взаимодействие между тучными клетками и Т-лимфоцитами в значительной мере определяет исход иммунного противостояния с опухолью. С одной стороны, перекрестные сигналы между этими клетками могут создавать среду, благоприятную для опухолевого роста и ускользания от иммунного надзора. С другой стороны, при определенных условиях эта же ось способна оказывать протективное действие, направленное на уничтожение опухолевых клеток [2].

#### **Проонкогенные эффекты: стимуляция ангиогенеза и формирование преметастатических ниш**

При ангиогенезе, то есть процессе формирования новых кровеносных сосудов, часто выявляется увеличение числа тучных клеток. Это явление характерно для сосудистых новообразований, таких как гемангиома и гемангиобластома. Кроме того, повышенная концентрация тучных клеток сопутствует ряду онкологических заболеваний, поражающих кроветворную систему (гематологические опухоли) и другие ткани (солидные опухоли). К ним относятся лимфомы, миелодиспластический синдром, развивающийся на фоне множественной миеломы, хронический В-клеточный лимфолейкоз, а также злокачественные новообразования молочной железы, желудка, толстой кишки, шейки матки, меланомы и аденокарцинома легких. Непосредственно в опухоль тучные клетки привлекаются фактором стволовых клеток (SCF), который выделяют опухолевые клетки [6]. В контексте опухолевого микроокружения тучные клетки выступают в качестве мощных индукторов патологического неоангиогенеза – процесса, критически важного для обеспечения растущей опухоли кислородом и питательными веществами. Ключевую роль в этом процессе играет секреция тучными клетками широкого спектра проангиогенных факторов, среди которых центральное место занимают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF-2), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор роста нервов (NGF) [2].

Исследования демонстрируют, что различные субпопуляции клеток в составе TME, включая опухолевые макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки, играют двойственную роль в контроле ангиогенеза в процессе опухолевой прогрессии [12]. Это подчеркивает сложность и многогранность межклеточных взаимодействий в микроокружении.

Помимо прямой стимуляции роста сосудов, тучные клетки активно участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса. Поскольку тучные клетки являются гетерогенной



клеточной популяцией, то в их секреторных гранулах находятся готовые к действию сериновые протеазы, такие как триптаза и химаза. Химаза обладает свойствами химотрипсина, а триптаза обладает свойствами, подобными трипсину. Триптаза оказывает стимулирующее действие на рост эндотелиальных клеток, участвует в формировании сосудистых структур в лабораторных условиях, разрушает компоненты соединительной ткани и активирует металлопротеиназы матрикса 3, а также активатор плазминогена. Химаза способна ремоделировать внеклеточный матрикс через активацию металлопротеиназ 9 и 2, а также желатиназы А и В. Эти ферменты, способствуют расщеплению внеклеточного матрикса, что приводит к высвобождению VEGF или FGF-2 из их связанных форм. При этом, тучные клетки могут экспрессировать либо триптазу, либо химазу, а иногда оба этих фермента одновременно. Исследования показывают, что по мере развития злокачественного процесса увеличивается доля клеток, содержащих триптазу. В то же время наличие химазы в ряде случаев, например, при бронхоальвеолярном раке, связывают с более благоприятным прогнозом заболевания [6, 11].

Новым измерением в понимании роли тучных клеток стало открытие того факта, что они активно высвобождают микровезикулы, содержащие микро-РНК и другие регуляторные молекулы [14]. Этот механизм обеспечивает горизонтальный перенос сигнальных молекул и рецепторов между тучными клетками, опухолевыми клетками и другими иммунными клетками, что добавляет новый уровень сложности в понимание процессов ремоделирования ТМЕ.

Особое место среди проонкогенных механизмов занимает гистамин, для которого тучные клетки являются основным источником. Показано, что гистамин может стимулировать пролиферацию опухолевых клеток через взаимодействие с H1-рецепторами, одновременно подавляя противоопухолевый иммунный ответ через активацию H2-рецепторов на иммунных клетках [1, 9]. Этот дуализм действия одного и того же медиатора иллюстрирует сложность фармакологического таргетирования тучных клеток в онкологии.

Проонкогенная активность тучных клеток не является универсальной, а существенно варьирует в зависимости от типа опухоли. Например, при плоскоклеточном раке головы и шеи (HNSCC) тучные клетки выступают в качестве многофакторных модуляторов ТМЕ, влияя на различные аспекты развития и прогрессии опухоли, включая ангиогенез и метастазирование [11].

В случае меланомы отношения между тучными клетками и опухолью характеризуются особой неоднозначностью, поскольку в условиях иммуносупрессивного ТМЕ их активация может парадоксальным образом способствовать ангиогенезу и поддерживать опухолевый рост, несмотря на их потенциальную способность инициировать противоопухолевый иммунитет [3].

#### **Факторы, определяющие фенотипическую пластичность и двойственную роль тучных клеток в канцерогенезе**

Одним из наиболее важных факторов, предопределяющих функциональную поляризацию тучных клеток, является молекулярный подтип злокачественного новообразования. Наиболее детально этот вопрос изучен на примере рака молочной железы, где показано, что функциональная гетерогенность мастоцитов существенно различается при люминальном, HER2-положительном и трижды негативном (TNBC) подтипах. В то время как при люминальных формах рака тучные клетки чаще проявляют протуморогенные свойства, в случае TNBC на первый план выходит их противоопухолевая активность, опосредованная уже упомянутой субпопуляцией антигенпрезентирующих клеток [4].

Двойственная роль тучных клеток, таким образом, определяется сочетанием их внутренней гетерогенности, сигналов микроокружения и специфики подтипа опухоли. Это понимание открывает путь к разработке дифференцированных терапевтических стратегий, направленных на таргетирование конкретных субпопуляций мастоцитов, блокаду проонкогенных путей или, напротив, усиление их антигенпрезентирующей функции для оптимизации иммунотерапии [5].



Функциональная поляризация тучных клеток в значительной степени определяется условиями, в которых происходит их активация и дегрануляция. Многочисленные исследования указывают на то, что противоречивые результаты относительно роли тучных клеток в регуляции рака, по-видимому, определяются конкретным составом среды, в которой происходит их дегрануляция [1].

Введение канцерогенов активирует клеточное звено иммунной системы, что сопровождается увеличением числа тучных клеток и усилением их дегрануляции. Можно предположить, что рост количества дегранулирующих тучных клеток в процессе канцерогенеза отражает их активное участие в иммунном ответе. Установлено, что тучные клетки способны оказывать прямое влияние на опухолевые клетки и опухоль-ассоциированную строму, изменяя патогенез новообразования через различные механизмы. В частности, тучные клетки могут выделять значительное количество TNF- $\alpha$ , который в одних случаях оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки, а в других – способствует росту опухоли [13].

Будучи активированными под влиянием сигналов из ТМЕ, тучные клетки высвобождают широкий спектр медиаторов воспаления, цитокинов, хемокинов и липидных продуктов, которые и модулируют их про- или противоопухолевые функции. Впоследствии активированные мастоциты вступают в межклеточную коммуникацию с другими иммунными или стромальными клетками, что еще больше модулирует иммунный статус ТМЕ и влияет на развитие опухоли [14].

Было выявлено, что прогноз злокачественных заболеваний зависит от расположения тучных клеток в опухоли. Так, высокое содержание тучных клеток на периферии опухоли связано с ухудшением прогноза при злокачественных лимфомах (Т- и В-клеточных). В то же время при не мелкоклеточном раке лёгкого наличие тучных клеток внутри опухолевых островков считается благоприятным прогностическим признаком. При раке поджелудочной железы скопление тучных клеток в пограничной зоне опухоли ассоциировано с неблагоприятным исходом. Для фибросаркомы характерно, что интенсивный неоангиогенез сопровождается увеличением числа тучных клеток вокруг опухоли. При раке предстательной железы накопление тучных клеток в ткани опухоли связано с лучшим прогнозом, поскольку подавляется рост опухоли и ангиогенез, тогда как их локализация в перитуморальной зоне способствует прогрессированию заболевания [13].

#### **Вывод.**

Таким образом, современная наука рассматривает тучные клетки не просто как пассивных наблюдателей, а как активных и пластичных игроков в драме канцерогенеза. Их двойственная природа – от противоопухолевых защитников до пособников ангиогенеза и метастазирования за счет синтеза протеаз, ростовых и ангиогенных факторов – диктует необходимость дальнейшего углубленного изучения молекулярных механизмов, определяющих эту поляризацию, с целью разработки рациональных и персонализированных терапевтических стратегий.

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

#### *Список литературы:*

1. Guo, X., Sun, M., Yang, P., et al. Role of mast cells activation in the tumor immune microenvironment and immunotherapy of cancers // *European Journal of Pharmacology*. – 2023. – Vol. 960. – P. 176103. PMID: 37852570.
2. Kannen, V., et al. The mast cell-T lymphocyte axis impacts cancer: Friend or foe? // *Cancer Letters*. – 2024. – Vol. 588. – P. 216805. PMID: 38462035.



3. Kohl, L. M., Sumpter, T. L. Melanomas and mast cells: an ambiguous relationship // *Melanoma Research*. – 2024. – Vol. 34, № 1. – P. 1–8. PMID: 37924526.
4. Liu, Y., Zhang, B., Bu, X., et al. Functional Plasticity of Mast Cells Shaped by Breast Cancer Subtypes: Dual Pro- and Anti-Tumor Roles. – *ChinaXiv*, 2025.
5. Lu, C., Zhang, H., Bhawal, U. K., et al. Mast Cells in the Solid Tumor Microenvironment: Multiple Roles and Targeted Therapeutic Potential // *Oncology Research*. – 2025. – Vol. 33, № 12. – P. 3657–3678.
6. Ribatti, D., et al. Different subpopulations of macrophages, neutrophils, mast cells, and fibroblasts are involved in the control of tumor angiogenesis // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1481609.
7. Ribatti, D. Mast Cells and Resistance to Immunotherapy in Cancer // *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. – 2023. – Vol. 71, № 1. – P. 11. PMID: 37038035.
8. Ribatti, D. New insights into the role of mast cells as a therapeutic target in cancer through the blockade of immune checkpoint inhibitors // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1373230. PMID: 38482531.
9. Shi, S., Ye, L., Yu, X., et al. Focus on mast cells in the tumor microenvironment: Current knowledge and future directions // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Reviews on Cancer*. – 2023. – Vol. 1878, № 1. – P. 188845. PMID: 36476563.
10. Shu, F., et al. Mast cells: key players in digestive system tumors and their interactions with immune cells // *Cell Death Discovery*. – 2025. – Vol. 11, № 1. – P. 8. PMID: 39814702.
11. Tzorakoleftheraki, S.-E., Koletsis, T. The Complex Role of Mast Cells in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60, № 7. – P. 1173. PMID: 39064506.
12. Греков, Д. Н., Титов, К. С., Закурдаев, Е. И., Лорие, З. В., Паклина, О. В. Значение клеток воспаления опухолевого микроокружения при раке молочной железы // *Злокачественные опухоли*. – 2024. – Т. 14, № 1. – С. 67-73. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-1-67-73.
13. Тимофеева Н. Ю., Бубнова Н. В., Самакина Е. С., Стоменская И. С., Кострова О. Ю., Стручко Г. Ю., Котёлкина А. А. Роль тучных клеток в канцерогенезе // *Acta medica Eurasica*. 2023. № 1, УДК 612.751.3:591.044
14. Харченко, А. А., Першина, А. Е. Оценка количества тучных клеток и макрофагов в инвазивном крае, как дополнительный фактор прогноза колоректального рака // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2021. – Т. 10. – С. 152-154.

