

УЧАСТИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИИ SARS-CoV-2

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск,
Республика Беларусь

(Опубликовано: IV Международный форум «Дни вирусологии 2023». Сборник тезисов.
СПб.: 2023.- С.6-7)

Цель исследования. Проанализировать литературные данные об участии тучных клеток в патогенезе инфекции SARS-CoV-2.

Материал и методы исследования. Приведены важные для клинической практики сведения, представленные в основных информационных источниках, включая базы данных PubMed.

Результаты и обсуждение. Тучные клетки (ТК) представляют собой клетки врожденного иммунитета, которые широко распространены во всех тканях. ТК экспрессируют широкий спектр поверхностных рецепторов, включая FcεRI, толл-подобные рецепторы (TLR), MAS-связанный рецептор-X2, связанный с G-белком (MRGPRX2), рецепторы IgG, рецептор Fc-гамма типа 2 A (FcγRIIA) и рецепторы комплемента [Cildir G. et al., 2017; Varricchi G. et al., 2019]. После активации через свои рецепторы ТК высвобождают предварительно сформированные медиаторы, такие как гистамин, триптаза, химаза, гранзим В, β-гексозаминидаза, из своих секреторных гранул путем дегрануляции в течение нескольких минут или секунд. ТК также вновь продуцируют липидные медиаторы, такие как простагландины и лейкотриены, и синтезируют de novo цитокины (например, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-13) и хемокины (например, CCL1, CCL2, CXCL1, CXCL8) [Galli S.J. et al., 2020; Lam H.Y. et al., 2020]. Недавно появились доказательства того, что ТК могут играть ключевую роль в патогенезе инфекции SARS-COV-2 [Kritas S.K. et al., 2020; Theoharides T., 2021].

Обнаружен факт наличия повышенной плотности периваскулярных и септальных ТК в посмертных биоптатах легких пациентов с COVID-19 [Junior M.J. et al., 2020] и большее количество активированных ТК в жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 по сравнению с образцами здоровых людей [Zhou Z. et al., 2020]. Gebremeskel S. et al. [2021] сообщили, что сыворотка пациентов с COVID-19 имела значительно более высокие уровни химазы, β-триптазы и СРАЗ по сравнению с неинфицированным контролем, что указывает на системную активацию ТК у этих пациентов. Цитируемые авторы также

обнаружили повышенную экспрессию генов TPSB2 и TPSAB1, которые кодируют триптазу ТК, в легких пациентов с COVID-19 по сравнению с таковыми у здоровых людей, что предполагает активацию ТК легких у этих пациентов [Gebremeskel S. et al., 2021]. Практически важным является сообщение Tan J. et al. [2021] о том, что в крови пациентов с тяжелой формой COVID-19 во время острой фазы наблюдалась активация генов, связанных с функциями ТК и созреванием предшественников ТК. Кроме того, в данном наблюдении выявлен факт, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 повышен уровень плазменной химазы, что снова указывает на активацию ТК у пациентов с COVID-19.

В обзорной работе Lam H.Y. [2021], посвященной роли тучных клеток в патогенезе COVID-19 и использования их в качестве потенциальных мишеней для лечения инфекции SARS-COV-2 анализируются установленные механизмы влияния тучных клеток на коронавирус. Сводятся они к следующему. ТК активируются через TLR3, TLR7, TLR8 и RIG-I РНК-вирусом, таким как коронавирус. Это приводит к выработке противовирусного IFN и CXCL8 ТК. Указанные агенты привлекают НК-клетки, которые продуцируют больше IFN, обладающих противовирусным действием. Эти IFN также дополнительно усиливают цитотоксическую активность НК-клеток против инфицированных вирусом клеток. ТК также представляют антиген CD8⁺ Т-клеткам через МНС класса I, и эти CD8⁺Т-клетки выделяют гранзим В, который цитотоксичен для пораженных вирусом клеток. Напротив, ТК могут дегранулировать с высвобождением химазы и триптазы, что приводит к воспалению дыхательных путей, дисфункции сосудистого барьера и легочному фиброзу. Кроме того, тучные клетки могут также высвобождать провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-1 и IL-6, которые способствуют воспалению легких и вызывают лихорадку. Активированные вирусом ТК также могут высвобождать гистамин, PGD2 и LTC4, что приводит к острой бронхоконстрикции и пневмонии. Секретируемый гистамин может также активировать макрофаги, чтобы усугубить воспаление, в то время как PAF, высвобождаемый ТК, приведет к микротромбозу [Lam H.Y., 2021].

Выводы. К настоящему времени разработан ряд препаратов или малых молекул для воздействия на различные медиаторы ТК и активацию ТК, которые используют при лечении заболеваний человека. Монтелукаст является антагонистом лейкотриеновых рецепторов, широко применяемым при лечении астмы и может использоваться для предотвращения действия лейкотриенов при бронхоконстрикции и воспалении легких во время инфекции SARS-CoV-2. Более того, монтелукаст может также обладать противовирусным эффектом, воздействуя на протеазу 3CL SARS-CoV-2 [Wu C. et al., 2020]. Метилпреднизолон, используемый для лечения кожного мастоцитоза [Czarny J. et al., 2018], может облегчить

гипервоспаление у пациентов с COVID-19, вызванное неконтролируемой активацией ТК. Кетотифен, используемый при астме и аллергическом рините, действует как стабилизатор мембран ТК, ингибируя воспаление дыхательных путей и бронхоконстрикцию, что позволяет рекомендовать его применение при COVID-19 [Siebenhaar F. et al., 2018].