

МОЛЕКУЛЯРНО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК НА СОЕДИНИТЕЛЬНУЮ ТКАНЬ

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

(Опубликовано: Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2023». Сборник тезисов. СПб.: С.38-40.)

Цель исследования. Проанализировать литературные данные, раскрывающие определенные молекулярно-патофизиологические механизмы воздействия тучных клеток на соединительную ткань. Данная проблема в последнее время привлекает пристальное внимание многочисленных исследователей.

Материал и методы исследования. В сообщении приведены важные для клинической практики врача-ревматолога сведения, представленные в основных информационных источниках, включая базы данных PubMed.

Результаты и обсуждение. Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хронический аутоиммунный воспалительный артрит, в патогенезе которого участвует сложное взаимодействие и активация клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Тучные клетки (ТК) являются одними из тканерезидентных клеток врожденного иммунитета и вносят вклад в патогенез РА (1). Воспалительные изменения синовиальной оболочки (синовит) являются краеугольным камнем, характерным для РА, а синовиальная гиперплазия с инфильтрацией синовиальной мембраны различными иммунными клетками, Т-клетками, В-клетками и врожденными иммунными клетками, такими как тучные клетки, наблюдается при РА-синовите [2]. При РА неконтролируемый синовит приводит к прогрессирующему разрушению структур сустава, включая хрящ и кость, поэтому предотвращение структурных повреждений суставов является одной из важнейших задач лечения. Многие синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание, обладают терапевтическим эффектом, и в настоящее время для лечения пациентов с РА, которые не реагируют на лечение, используются несколько биологических лекарственных средств (ЛС), нацеленных на моноциты, Т-клетки и В-клетки, а также пероральные низкомолекулярные ингибиторы, такие как ингибиторы Янус-киназы. Несмотря на новые терапевтические возможности, биологические базисные противовоспалительные ЛС и пероральные низкомолекулярные ингибиторы, некоторые пациенты по-прежнему не реагируют на эти методы лечения (1).

Патологическая роль ТК при РА была выявлена в многочисленных исследованиях. В частности, Crisp A.J. et al., проводя гистологические исследования синовиальной оболочки,

обнаружили увеличенную долю ТК у пациентов с РА в сравнении с здоровыми людьми [3]. Характерно, что ТК взаимодействуют с различными иммунными клетками и демонстрируют потенциальную патологическую роль и при других аутоиммунных заболеваниях [4]. Тучные клетки (ТК) состоят в основном из двух подтипов: триптаза-позитивных (МСТ) клеток и триптазо-химазо-двойных положительных (МСТС) клеток, т.е. их фенотипы характеризуются в соответствии с экспрессией протеаз, триптазы и химазы. МСТ представляет только триптазу, тогда как МСТС представляет и триптазу, и химазу. Tetlow L. et al. изучали активацию и дегрануляцию ТК в СРJ. Уровни стромелизина-1, TNF- α , IL-1 β , внеклеточной триптазы ТК и медиаторов деградациии матрикса в СРJ (соединение хряща и паннуса) значительно повышены, что позволяет предположить, что дегрануляция ТК связана с локальной деградацией матрикса и воспалением (6). В синовиальной ткани РА количество и доля субпопуляций ТК характеризуются значительными изменениями. В нормальной синовиальной оболочке тучные клетки составляют примерно 5% синовиальных клеток и в основном содержат субпопуляции клеток МСТС. Количество синовиальных клеток МСТ у пациентов с ранним РА увеличилось в три раза по сравнению с количеством клеток МСТС, и это соотношение сильно коррелировало с гистологическими характеристиками воспаления (7).

ТК могут способствовать воспалению, высвобождая различные хемокины и провоспалительные факторы в сотрудничестве с другими клетками. Тучные клетки опосредуют высвобождение IL-6, IL-8, TNF- α , гистамина, гепарина, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1), MIP-1 α и RANTES, а также стимулируют моноциты/макрофаги к выработке/высвобождению IL-1 и TNF- α , которые усугубляют воспаление (8). ТК также могут участвовать в разрушении костей, способствуя высвобождению протеаз, гистамина, TNF- α , IL-6, IL-11, IFN- γ , RANKL и других медиаторов. ТК повышают уровень экспрессии генов TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17, RANKL и MMP-9 в ответ на стимуляцию IL-33 и стимулируют дифференцировку моноцитов CD14+ человека в TRAP-положительные остеокласты (9). Rivellese F. et al. идентифицировали на ранней стадии РА различные фенотипы синовита в зависимости от плотности инфильтрации ТК, тем самым подтверждая факт, что основные механизмы патогенеза РА являются гетерогенными и ТК могут играть важную роль в патогенезе РА [10]. Указанные авторы по количеству синовиальных ТК ранний РА разделяют на три гистологических типа: миоматозный (низкая плотность ТК), миелоидный (средняя плотность ТК) и лимфоидный типы (высокая плотность ТК). Плотность ТК положительно коррелирует с острыми реагентами (С-реактивный белок, СОЭ) и показателем активности заболевания. Соотношение МСТ и МСТС различается в зависимости от подтипа (соотношение МСТ:МСТС при миоматозном 1:6, лимфоидном 1:2),

а МСТ значимо коррелирует с синовиальным воспалением, что указывает на потенциальную роль прежде всего МСТ в остром воспалении РА.

Выводы. Суммируя приведенные и другие имеющиеся литературные данные необходимо констатировать тот факт, что несмотря на существующие различные варианты лечения РА, многие из них практически неэффективны, даже при их сочетании. Понимание гетерогенности клеточных и молекулярных особенностей РА может помочь в разработке безопасных и эффективных методов лечения. С позиций прецизионной медицины идет активный поиск биомаркеров ревматических заболеваний. Множественная роль тучных клеток при различной патологии соединительной ткани указывает на тот факт, что эти клетки заслуживают особого внимания в качестве терапевтической мишени при ревматических заболеваниях. Сосредоточение внимания на роли ТК и углубление имеющихся представлений по данной проблеме на ранних или доклинических стадиях РА может дать новое понимание патогенеза РА и обозначить новые стратегии лечения [1,8,10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Min H.K. et al. Roles of mast cells in rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2020; 35(1): 12–24.
2. Pitzalis C., Kelly S., Humby F. New learnings on the pathophysiology of RA from synovial biopsies. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25: 334–344.
3. Crisp A.J. et al. Articular mastocytosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 845–851.
4. Xu Y., Chen G. Mast cell and autoimmune diseases. *Mediators Inflamm.* 2015; 246126.
5. Maruotti N. et al. Mast Cells in Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007; 26 (1): 1–4.
6. Tetlow L, Woolley D. Mast Cells, Cytokines, and Metalloproteinases at the Rheumatoid Lesion: Dual Immunolocalisation Studies. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54 (11): 896–903.
7. Gotis-Graham I. et al. Synovial Mast Cell Responses During Clinical Improvement in Early Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57 (11): 664–671.
8. Ragipoglu D. et al. The Role of Mast Cells in Bone Metabolism and Bone Disorders. *Front Immunol.* 2020; 11:163.
9. Kim K. et al. Regulation of Osteoclastogenesis by Mast Cell in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2021; 23 (1):124.
10. Rivellese F. et al. Mast cells in early rheumatoid arthritis associate with disease severity and support B cell autoantibody production. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77: 1773–1781.