

---

---

ОБЗОРЫ

---

---

УЧАСТИЕ ТАНДЕМА «ТУЧНАЯ КЛЕТКА – НЕЙРОН» В РЕГУЛЯЦИИ  
РАБОТЫ СЕРДЦА ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПАТОЛОГИЯХ

© 2024 г. М. П. Морозова<sup>1, \*</sup>, А. Д. Куренкова<sup>2</sup>, Б. А. Умарова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия*

<sup>2</sup>*Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский университет), Москва, Россия*

<sup>3</sup>*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия  
\*E-mail: mormasha@gmail.com*

Поступила в редакцию 17.10.2023 г.

После доработки 22.01.2024 г.

Принята к публикации 22.01.2024 г.

Данный обзор посвящен изложению новых данных об участии тучных клеток (ТК) в регуляции работы сердца при развитии некоторых сердечно-сосудистых патологий. В норме содержание ТК в сердце невелико по сравнению с их количеством в барьерных тканях. Они отвечают за гомеостаз сердечной ткани и обеспечение взаимодействия органа с нервной и эндокринной системами на протяжении всей жизни организма. Патологические процессы в сердце сопровождаются развитием реакции воспаления, в формировании всех этапов которой значительная роль принадлежит ТК. На фоне развития инфаркта миокарда, фибротического поражения сердца и атеросклероза сосудов число ТК существенно возрастает. Их вклад в патогенез заболевания неоднозначен, поскольку с одной стороны направлен на адаптацию ткани к повреждению, а с другой – лавинообразный синтез и высвобождение медиаторов из активированных ТК усугубляет течение процесса. В результате ТК меняют свой секреторный профиль, вмешиваются в реализацию функций сердца на фоне воспаления, но вместе с тем и модулируют афферентный поток информации от сердца и эфферентные влияния нервной системы. Слаженная работа системы теряет свою устойчивость, что может привести к тяжелым последствиям для жизнедеятельности всего организма. Анализ современного состояния проблемы свидетельствует, что от функционального состояния ТК, их сложного взаимодействия с нервной системой зависит деятельность сердца как в норме, так и, особенно, на фоне развития патологических процессов.

*Ключевые слова:* кардиальные тучные клетки, симпатическая нервная система, инфаркт, фиброз, атеросклероз

**DOI:** 10.31857/S0869813924030031, **EDN:** CPYNFR

## ВВЕДЕНИЕ

Тучные клетки (ТК) обнаруживаются во всех тканях и органах, преимущественно в слизистых оболочках, соединительной ткани и коже [1–3]. В эмбриогенезе ТК заселяют ткани и органы в результате трех волн миграции, а в постнатальном периоде пополняют свои популяции из клеток-предшественников красного костного мозга

[1, 3, 4]. ТК почти не встречаются в кровотоке, а их окончательная дифференцировка и созревание происходит под действием регуляторных факторов тканеспецифического микроокружения [2, 3].

В гранулах ТК находятся заранее синтезируемые или преобразованные соединения: гистамин, серотонин, нейтральные протеазы (химаза, триптаза, карбоксипептидаза А, G), кислые гидролазы, протеогликаны (гепарин, хондроитин-4, -6, гиалуроновая кислота), эндотелин, эндорфины, кортикотропин-рилизинг гормон, субстанция P (SP) [1–3, 5]. ТК различных тканей гетерогенны по своим морфологическим, цитохимическим (первичная гетерогенность) и функциональным (вторичная гетерогенность) характеристикам. Традиционная классификация ТК основывается, в том числе, на содержимом гранул покоящихся, т. е. в отсутствие активирующего сигнала, ТК (табл. 1). Воздействие отдельных сигнальных молекул на ТК может запускать синтез медиаторов *de novo*, например, метаболитов арахидоновой кислоты: простагландинов, лейкотриенов, тромбоксанов и липоксенов. Заново в ТК синтезируются разные цитокины: интерлейкины, интерферон  $\gamma$  (INF $\gamma$ ), фактор, ингибирующий миграцию (MIF), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Также ТК являются источником факторов роста и пролиферации других клеток: колониестимулирующего фактора гранулоцит-макрофагальной линии клеток (GM-CSF), основного фактора роста фибробластов (b-FGF), фактора роста нервов (NGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [1, 2, 5]. ТК экспрессируют отличительные мембранные рецепторы: Fc $\epsilon$ RI – высокоаффинные рецепторы, связывающие IgE, и MGF – рецепторы факторов роста ТК, или SCF-рецепторы, являющиеся продуктом считывания *c-kit* протоонкогена. Активация этих рецепторов на мембране ТК запускает внутриклеточные сигнальные пути и высвобождение медиаторов.

Визуализацию ТК в исследованиях производят с помощью методов гистохимии и иммуногистохимии. Поскольку состав медиаторов гранул ТК различается, то и гистологический краситель по-разному будет окрашивать такие клетки [5]. Другими более специфичными для визуализации ТК методами являются те, что выявляют ферменты – триптазу и химазу – сериновые протеазы, которые составляют до 35–50% всех белковых медиаторов ТК [6]. В результате ТК были классифицированы на те, что содержат триптазу, химазу или оба фермента сразу. В экспериментах на грызунах были описаны две субпопуляции ТК: мукозальные ТК (почти не содержат гепарина, но присутствуют другие кислые мукополисахариды – хондроитинсульфаты А и В) и соединительнотканые ТК (с большим содержанием гепарина в гранулах) [1, 4, 6, 7]. Существует видовая специфичность ТК: паттерн распределения химаз и протеаз в мукозальных и соединительнотканых ТК у разных видов животных различен [6]. Таким образом, традиционная классификация ТК опирается на их локализацию в тканях организма и ферментативный состав преобразованных медиаторов (табл. 1).

ТК способны высвобождать аутокринно действующие сигнальные факторы, модулирующие собственный синтетический профиль [7]. Благодаря этому возможно формирование разнообразных по секреторному фенотипу местных тканеспецифичных ТК, которые вовлечены в поддержание гомеостаза ткани в норме, возможна также функциональная трансформация мигрирующих в ткань ТК в случае развития патологического процесса. Именно поэтому классификация ТК является сложной задачей. Одни исследователи делят популяции ТК на клетки с конститутивным, работающим в норме фенотипом и клетки с индуцибельным фенотипом, спектр секретируемых медиаторов которых зависит от способа активации, типа и/или стадии патологического процесса. Другие ученые указывают на то, что классификация ТК, основанная на содержании протеаз и гистохимических свойствах клеток в состоянии физиологического покоя в норме, слишком проста, поскольку не учитывает потенциал конечного фенотипа клетки и ее дифференциальные секреторные возможности [6].

Секреторная активность ТК во многом определяется их способностью реагировать на сигналы микроокружения. Полная дегрануляция ТК, вызываемая связывани-

Таблица 1. Характеристика различных популяций ТК мышей [5, 6, 8]

Характеристика	Соединительнотканые ТК	Мукозальные ТК
Размер ТК	10–20 мкм	5–10 мкм
Содержащиеся протеазы	Химаза (mMCP-4), триптазы (mMCP-5 и -6), карбоксипептидаза А	Химаза (mMCP-1, mMCP-2)
Протеогликаны и их молекулярная масса	Гепарин (750–1000 Да)	Хондроитинсульфат (100–150 Да)
Серотонин	1–2 пг/клетка	Менее 0.5 пг/клетка
Гистамин	10–20 пг/клетка	1 пг/клетка
При активации секретируют	Большое количество гистамина и простагландина D	Небольшое количество гистамина и много лейкотриенов

ем IgE с FcεR, сопровождается высвобождением всех преобразованных медиаторов и анафилактической реакцией организма: резким увеличением проницаемости сосудов, экстравазацией плазмы крови, отеком дыхательных путей, гипотонией, развитием тахикардии и активацией стресс-системы организма [6, 9]. В физиологических условиях полной дегрануляции ТК не происходит, а наблюдается частичное, регулируемое факторами микроокружения, высвобождение отдельных гранул или селективная секреция медиаторов [6]. Механизмы высвобождения медиаторов ТК с помощью клатрин-зависимого классического эндоцитоза, эндоцитоза по типу «kiss-and-run» или объемного эндоцитоза помогают защитить клетку от полного истощения, поддержать структурную и функциональную целостность ее мембраны [2, 6]. Сигналы микроокружения модулируют секреторную активность местных ТК, подстраивая ее под потребности ткани: дифференциальный характер высвобождения преобразованных медиаторов ТК и регулируемую через различные сигнальные пути продукцию факторов *de novo* [6].

Через активацию разнообразных рецепторов на ТК возможен тонкий контроль инициации синтеза и секреции медиаторов, благодаря чему ТК активно вовлекаются в широкий спектр физиологических и патологических процессов. Цепь событий, следующая за первичным сигналом, реализуется высвобождением из ТК медиаторов, оказывающих разнообразные, нередко противоположные биологические эффекты. Так, в ходе воспалительной реакции ТК координируют как начальные процессы альтерации и экссудации, так и финальные – пролиферацию и регенерацию. В случае развития патологического процесса в ткани число ТК в ней увеличивается, и «новоприбывшие» ТК дифференцируются и формируют новый уникальный фенотип в соответствии с изменением сигналов микроокружения [6, 7]. Такая функциональная пластичность ТК позволяет им действовать по принципу «здесь и сейчас» и обеспечивает плавное встраивание в поддержание гомеостаза тканей от нарушения до восстановления.

### ОСОБЕННОСТИ КАРДИАЛЬНЫХ ТК

В сердце ТК присутствуют в небольшом количестве: у мышей в норме встречается менее 1 ТК на 1 мм<sup>3</sup> ткани, что составляет менее 3% всех CD45-позитивных клеток в сердце, а у человека еще меньше – около 0.5–1.5% [6, 7, 10]. Кардиальные ТК преимущественно располагаются в области ушек предсердий, тогда как в ткани пе-

регордки сердца или желудочка их менее 0.1%. В эпикарде и миокарде локализуется основная масса ТК, 50 и 45% соответственно, а в эндокарде они почти не встречаются, что подтверждено для крыс, мышей и человека. В сердце ТК располагаются вдоль коронарных и лимфатических сосудов, среди окончаний нервных волокон [1, 10]. Кардиальные ТК, выделенные из сердец человека, так же как и у крыс, относятся к фенотипу соединительнотканых ТК и содержат как химазу, так и триптазу [10, 11].

Исследования параметров сердечно-сосудистой системы мышей дикого типа (C57BL/6) и различных ТК-дефицитных линий (Kit<sup>W-sh/W-sh</sup> (дефицит ТК связан с отсутствием чувствительности ТК к фактору роста SCF), WBB6F1-W/W<sup>v</sup>, линии HDC<sup>-/-</sup> (дефицит фермента гистидин-декарбоксилазы, т. е. ТК не содержат гистамина) показали, что исходно (до моделирования различных патологий) линейные размеры сердца и размеры его отделов в систолу и диастолу [12, 13], а также параметры работы сердца: ЧСС [12, 13], фракция выброса [12], уровень коронарного кровотока [13] – не отличались. Это указывает на то, что в норме, в отсутствие чрезвычайных воздействий на организм животного, наличие или отсутствие кардиальных ТК принципиально не сказывается на регуляции работы сердца как органа в целом. Можно сказать, что нормальное здоровое сердце находится под императивным регуляторным влиянием вегетативной нервной системы. При этом сложная взаимосвязь кардиальных ТК с нервной системой обеспечивает координацию потоков сигнальной информации между ТК и другими клетками сердечной ткани и поддержание гомеостаза в этом органе.

Увеличение числа кардиальных ТК может быть адаптивно связано с процессами ангиогенеза, например, в периоды интенсивного роста органа или с необходимостью ремоделирования ткани сердца при патологии, например, после инфаркта миокарда [6, 8].

Функциональная роль ТК в деятельности сердца очень многогранна. Они вовлечены в работу локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Ренин, карбоксипептидаза А и химаза, запасаемые в гранулах кардиальных ТК, способны расщеплять ангиотензиноген до ангиотензина I (АТI) и в дальнейшем – до ангиотензина II (АТII) [14]. Причем химаза ТК, расщепляющая АТI до АТII, обладает в 20 раз более эффективной каталитической активностью, чем ангиотензин-превращающий фермент [15]. Таким образом, активированные кардиальные ТК через локальную РАС регулируют тонус коронарных сосудов, уровень кровоснабжения миокарда, а также могут запускать как апоптоз кардиомиоцитов (КМЦ), так и способствовать развитию гипертрофии сердца [15]. Последствия активации кардиальных ТК могут быть как адаптивными, так и носить патогенный характер. Это определяется количеством ТК, их секреторным фенотипом и степенью активации и, конечно, разнообразием сигналов микроокружения.

Показано, что кардиальные ТК могут выполнять трофическую роль в процессах иннервации сердца. Активированные ТК могут высвобождать NGF и другие нейротрофины, которые влияют на ростовые процессы в нейронах, а также, действуя совместно с SCF и IL-3, аутокринно способствуют дифференцировке предшественников ТК и созреванию ТК [16–18]. Гистамин, выделяемый ТК в эмбриональном периоде развития, модулирует пролиферацию и дифференцировку нервных клеток, а также клеток глии [16, 18]. Через гистамин ТК могут участвовать в синаптической пластичности формирующихся нейронных контуров. А в раннем постнатальном периоде гистамин проникает через незрелый гематоэнцефалический барьер и модулирует высвобождение медиаторов в центральной нервной системе [18]. Денервация органа, например, десимпатизация сердца приводит к увеличению числа ТК и их степени дегрануляции в ткани миокарда, что указывает на важность нейронального контроля в секреторной активности ТК [19].

Предполагается, что ТК сопровождают процесс старения сердца и являются сенсорами нейрогенного воспаления, развивающегося с возрастом. У возрастных крыс показано увеличение инфильтратов в околосердечных структурах и формирование нейромунных комплексов в миокарде: терминали парасимпатических и симпатических

нейронов формировали «контакты» с местными ТК, макрофагами и фибробластами [20]. При этом ТК находились в состоянии дегрануляции, а аксоны – в виде зернистого распада. С возрастом наряду с увеличением числа ТК в инфильтратах показано общее ослабление иннервации: снижается плотность нервных окончаний, появляются дистрофические и дегенеративные повреждения нейронов [20]. Совместное культивирование активированных ТК и КМЦ вызывает апоптотическую гибель последних: химаза ТК нарушает структуру внеклеточного матрикса и плотных контактов между клетками, способствует деградации миозиновых филаментов в КМЦ и нарушению работы сердца в целом. Высвобождение цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  из ТК вызывает токсическое повреждение и гибель КМЦ [7].

Таким образом, несмотря на небольшое количество, кардиальные ТК регулируют гомеостаз ткани и тонко координируют нормальные процессы в ней, например, эмбриогенез, рост и старение, а при развитии патологического процесса роль ТК значительно меняется (табл. 2). Благодаря близости к коронарным сосудам ТК могут вмешиваться в гуморальную регуляцию работы сердца. Кроме того, образуя структурно-функциональный тандем с нейронами, ТК могут модулировать регуляторные влияния нервной системы в ткани сердца.

### СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СВЯЗЬ ТК И НЕЙРОНОВ

Локализация ТК вблизи кровеносных и лимфатических сосудов, в непосредственной близости от нервных окончаний предполагает двунаправленное посредничество между нервной и иммунной системами. Гистологическое исследование расположения ТК и нервных терминалей в сердце возрастных крыс [17, 20] показало, что расстояние между ними достаточное для осуществления паракринного взаимодействия [17]. Так, в правом предсердии крыс около 1% ТК находится на расстоянии менее 100 нм до нервных терминалей, около 13% ТК – на расстоянии от 101 до 500 нм. ТК обладают огромным разнообразием рецепторов на своей мембране, в том числе к нейромедиаторам, а также сами способны выделять сигнальные соединения: гистамин, серотонин, дофамин, нейропептиды VIP, кортикотропин-рилизинг гормон, гонадотропин-рилизинг гормон, NGF – взаимодействующие с рецепторами на нервных терминалях [17, 21]. Таким образом, активность ТК зависит от нервных влияний, и ТК сами могут влиять на работу нервных терминалей и нейронов в целом [17, 18, 21, 22].

Показано, что нейропептиды, вазоактивный интестинальный пептид (VIP) и SP вызывают дегрануляцию соединительнотканых ТК человека (LAD2), сходных по фенотипу с кардиальными ТК, и инициируют продукцию цитокинов: моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), индуцибельного белка-10, MIG и IL-8, TNF $\alpha$ , IL-3 и GM-CSF [21]. На этих ТК показана экспрессия рецепторов, связывающихся с нейромедиаторами: поверхностный рецептор нейрокина 1 (NK<sub>1</sub>R), NK<sub>2</sub>R, NK<sub>3</sub>R и рецептор к VIP – VPAC2. Любопытно, что иммунная активация LAD2 ТК с помощью IgE/анти-IgE повышала экспрессию VPAC2, NK<sub>2</sub>R и NK<sub>3</sub>R, таким образом происходило увеличение чувствительности ТК к нейрональным сигналам. Кардиальные ТК крыс также содержат рецепторы к нейрокину 1 и могут быть активированы SP [10, 21].

Также было обнаружено, что ТК и нервные терминали могут образовывать клеточные контакты с участием интегринов N-кадгерина, нектин-3, молекул клеточной адгезии CADM-1, напоминающие «синапсы» [17, 18]. В экспериментах по совместному культивированию ТК, выделенных из костного мозга мыши, и нейронов верхнего шейного ганглия показано, что плотные синапсopodobные контакты этих клеток обеспечиваются N-кадгеринном, ассоциированным с  $\beta$ -катенином и другими белками цитоскелета. Любопытно, что SP из нейронов шейного ганглия через NK<sub>1</sub>R активирует секреторную активность ТК через эти синапсopodobные структуры [23]. Кроме того, гранулы ТК и их содержимое могут проникать в нейроны по механизму трансгрануля-

ции, когда ТК находятся в непосредственном контакте с нейронами, а их экзоцитированные гранулы поглощаются соседним нейроном [9, 18, 24]. Процесс трансгрануляции был подтвержден как для периферических ТК [25], так и для ТК, расположенных в центральной нервной системе [24]. В исследованиях с помощью методов иммуногистохимии и электронной микроскопии на клетках медиальной грабены – области мозга между лимбическим передним отделом и средним мозгом голубя – показано, что содержимое гранул ТК может проникать в нейроны тремя путями: путем прямого слияния гранул ТК и плазматической мембраны нейрона; за счет захвата нерастворимых остатков гранул нервными терминалями и, возможно, за счет рецептор-опосредованного эндоцитоза гранул, содержащих гонадотропин-рилизинг гормон. В результате секреторный материал ТК по-разному распределяется в цитоплазме нервных терминалей: свободно, в связанном состоянии с мембраной в гранулоподобных компартментах или в ассоциации с мелкими везикулами и сетью аппарата Гольджи. А это, в свою очередь, увеличивает возможность влиять на разнообразные мишени в нервной клетке, скорость доставки медиаторов ТК к ним и реализацию конечных эффектов такого взаимодействия.

Таким образом, ТК являются важным связующим звеном между нервной и иммунной системой, осуществляя взаимодействие между ними на понятном языке – языке медиаторов. Ввиду наличия свойства автоматии у сердца и регуляции его работы под контролем вегетативной нервной системы (ВНС), роль кардиальных ТК видится особенно важной. С одной стороны, они обеспечивают тонкую гуморальную координацию клеток сердечной ткани, а с другой – модулируют афферентные и эфферентные потоки информации со стороны нервной системы. Нарушение этой связи может сопровождаться расстройством функционирования ткани и активацией так называемого нейрогенного воспалительного ответа.

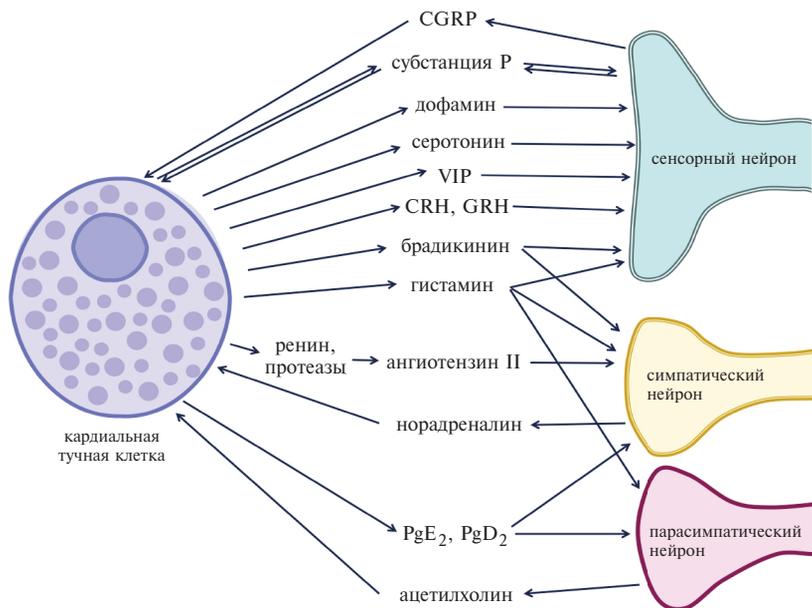
## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАРДИАЛЬНЫХ ТК И НЕЙРОНОВ

ТК играют важную роль в нервной регуляции сердечной деятельности. Взаимодействие кардиальных ТК и нейронов представлено на рис. 1.

### *Сенсорные нейроны и кардиальные ТК*

Сенсорная информация о деятельности сердца непрерывно поступает в центральные отделы нервной системы в первую очередь через афферентные волокна в составе блуждающего нерва, а также через спинномозговые нервы. Отдельную роль играют афферентные нейроны интракардиальной нервной системы (ИКНС), тела которых располагаются непосредственно в ганглионарных сплетениях в ткани сердца. Чувствительные нейроны ИКНС могут быть активированы механической деформацией ткани во время насосной деятельности или под действием медиаторов, например, аденозина, АТФ, брадикинина, SP [26]. Источником некоторых из этих соединений могут быть, в том числе, кардиальные ТК. Сенсорные волокна в сердце содержат медиаторы пептидной природы: кальцитонин-ген родственный пептид (CGRP), SP и другие тахикинины. Различные факторы могут активировать сенсорные волокна сердца, что сопровождается ортодромным и антидромным распространением импульсной активности.

Сенсорные нервные волокна в сердце, в частности, те, что опосредуют передачу болевой информации, содержат на своих окончаниях рецепторы TPRV1 – ванилоидные рецепторы 1-го типа или тепловые температурные рецепторы, активируемые также капсаицином. Помимо рецепторов TPRV1, на нервных терминалях обнаружены рецепторы к АТФ, брадикинину, серотонину, рецепторы, активируемые протеиназами типа 2 (PAR2), к IL-4, IL-13, IL-31, рецепторы к гистамину (H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>), MRGPRA3, MRGPC11, рецепторы к лейкотриенам – медиаторам, которые могут высвобождаться



**Рис. 1.** Взаимодействие кардиальных тучных клеток и нейронов. Условные обозначения: сплошными линиями указаны сигнальные соединения ТК, действующие на нейроны, а пунктирными – нейромедиаторы нейронов, активные в отношении кардиальных ТК.

из местных ТК. При дегрануляции и/или секреции кардиальных ТК эти медиаторы могут дополнительно усиливать восприятие боли через активацию внутриклеточных сигнальных путей, включающих протеинкиназы A и C, фосфорилирование белков канала TRPV1 [27].

В экспериментах *ex vivo* на изолированных сердцах мыши стимуляция капсаицином, агонистом TPRV1, нервных окончаний приводит к выделению нейропептидов SP и CGRP, которые через свои рецепторы NK<sub>1</sub>R и CGRPR вызывают секрецию ренина и других протеаз из близлежащих кардиальных ТК. Применение блокаторов рецепторов к SP или стабилизаторов мембран ТК отменяло выявленные эффекты [10, 28].

Через брадикинин кардиальных ТК реализуется и моделирование нервной регуляции органа: так, брадикинин вместе с аденозином воздействуют на рецепторы симпатического и блуждающего нервов и способны изменять чувствительность хемо- и механорецепторов в сердце, что указывает на участие брадикинина в опосредовании болевого синдрома при приступе стенокардии. В экспериментах *ex vivo* на сердцах морских свинок инфузия капсаицина стимулировала С-афференты сердца и увеличивала содержание CGRP в образцах коронарного перфузата. Также было показано, что брадикинин через B2-рецепторы способствует высвобождению CGRP из сенсорных волокон. Установлено, что через CGRP С-афференты активируют рядом расположенные кардиальные ТК, в результате чего последние начинают секретировать гистамин. Гистамин, в свою очередь, через H<sub>3</sub>-рецепторы на терминалах С-волокон ингибирует высвобождение CGRP. Таким образом, существует гистамин-опосредованная петля обратной связи, регулирующая высвобождение CGRP из нервных волокон. Это наблюдение указывает на тесное взаимодействие сенсорных нервных волокон и кардиальных ТК.

Таким образом, кардиальные ТК выступают модуляторами афферентного потока информации, необходимого для тонкой настройки и оптимальной регуляции насосной

деятельности сердца в норме. А при патологических процессах в сердце, когда число кардиальных ТК увеличено и изменена их секреторная активность, эти клетки могут существенно вмешиваться в афферентную сигнализацию и усиливать передачу болевой информации.

### *Симпатические нервные терминалы и ТК*

Традиционно считается, что работа сердца находится под контролем ВНС, осуществляемым ее симпатическим и парасимпатическим отделами, хотя регуляция работы сердца представляет собой более сложную иерархически организованную систему вложенных нейронных контуров. Катехоламинергические нервные волокна и ТК часто описываются в тесном морфологическом и функциональном взаимодействии в различных органах, в том числе и в сердце [29]. Взаимодействие кардиальных ТК с симпатическими нервными терминалами предположительно осуществляется двумя способами. Один из них связан с запасаемым в гранулах ТК ренином и другими протеазами, который через активацию локальной РАС и образование АПГ через АТ<sub>1</sub>-R на нервных окончаниях потенцируют выброс норадреналина [30]. Второй механизм связан с прямым действием гистамина ТК на терминалы как симпатических, так и парасимпатических нервных волокон [30]. На пресинаптических симпатических терминалах располагаются гистаминовые H<sub>3</sub>-рецепторы, которые модулируют высвобождение норадреналина через Gi/Go-внутриклеточный каскад и опосредованно блокируют вход Ca<sup>2+</sup> через потенциал-активируемые каналы и/или активируют фосфолипазу A2 и через образование арахидоновой кислоты модулируют ионную проводимость мембраны [31]. В экспериментах на крысах было показано, что брадикинин кардиальных ТК через V2-рецепторы на симпатических нервных терминалах может модулировать высвобождение норадреналина. Таким образом, активность кардиальных ТК может определять уровень высвобождения норадреналина, а в патологических ситуациях, когда число ТК и степень их активации возрастает, например, при ишемии миокарда, определять риски развития патологических состояний сердца [30]. Гистамин кардиальных ТК через H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторы может оказывать прямое действие на работу сердца: модулировать частоту и силу сердечных сокращений, влиять на тонус коронарных сосудов [31]. Показано, что сродство H<sub>3</sub>-рецепторов к гистамину гораздо выше, чем у H<sub>1</sub>- или H<sub>2</sub>-рецепторов, это указывает на то, что в первую очередь будет происходить адаптивное торможение симпатических влияний, а уже потом, при увеличении концентрации гистамина его эффекты распространятся на другие мишени.

В исследованиях на морских свинках показано, что гистамин запасается совместно с норадреналином в симпатических терминалах нейронов верхнего шейного ганглия. Стимуляция электрическим полем приводила к высвобождению гистамина и норадреналина из нервных окончаний в тканях предсердий, а стимуляция кардиальных ТК веществом 48/80 дополнительно снижала высвобождение эндогенного гистамина в образцах перфузата [32]. В этом случае гистамин мог действовать как нейромедиатор, а кардиальные ТК модулировали эффективность этого сигнального пути. Позднее совместная локализация гистамина и норадреналина была подтверждена для нейронов верхнего шейного ганглия макаки, то есть гистамин из кардиальных ТК через H<sub>3</sub>-рецепторы запускает высвобождение гистамина и норадреналина из симпатических терминалов [32].

ВНС через влияние на ТК модулирует ход воспалительной реакции: активация симпатического отдела ВНС увеличивает инфильтрацию ткани нейтрофилами и запускает фазу альтерации, в то время как парасимпатическая нервная система ограничивает воспалительный ответ [19]. На ТК показана экспрессия β2-адренергических рецепторов. При исследовании сердца симпатэктомию и ингибирование активности β2-AR вызывали увеличение количества ТК и их дегрануляцию. Нейроны парасимпатического

отдела ВНС через мускариновые рецепторы на ТК также запускают дегрануляцию ТК, тогда как применение атропина отменяет ее. Таким образом, координация воспалительного ответа локальными ТК зависит от баланса влияний ВНС [19].

Таким образом, кардиальные ТК выступают в качестве модуляторов влияния симпатического отдела ВНС на сердце: через гистамин и его  $H_3$ -рецепторы, стабилизируя высвобождение норадреналина из терминалей, а через брадикинин – напротив, облегчая его секрецию. Кроме того, через влияния симпатической нервной системы реализуется контроль количества и секреторной активности кардиальных ТК.

### *Связь ТК и внутрисердечной нервной системы*

ИКНС является финальным уровнем реализации влияний ВНС на работу сердца. Постганглионарные нейроны парасимпатического отдела ВНС располагаются в ганглионарных сплетениях в сердце, в составе ИКНС [33]. Нейроны ИКНС модулируют работу синоатриального узла и проводящей системы сердца, что отражается на ритмической и насосной функции сердца. В модуляции работы сердца задействованы и гуморальные механизмы, важными участниками которых могут выступать кардиальные ТК. Предполагается, что взаимодействие ИКНС и кардиальных ТК может определять механизмы пластичности влияний ВНС на сердце [33].

Иммуногистохимические исследования популяции нейронов в ганглионарном сплетении в сердце человека и экспериментальных животных демонстрируют положительную иммунореактивность на ацетилхолинэстеразу и тирозингидроксилазу, а также к SP, CGRP, нейропептид Y (NPY), VIP, нейрональную изоформу NOS. Как правило, большинство нейронов, около 83%, позитивно иммунореактивны к ацетилхолинэстеразе, поскольку являются, в том числе, постганглионарными нейронами парасимпатического отдела ВНС [34]. Интересно, что ТК экспрессируют на своей поверхности целый спектр рецепторов к ацетилхолину: как ионотропные, так и метаботропные изоформы [35]. Исследование терминалей нейронов ИКНС показало, что 40% нейронов ганглионарных сплетений сердца экспрессируют гистидин-декарбоксилазу – фермент, участвующий в биосинтезе гистамина, и 50% клеток иммунореактивны при окрашивании на гистамин. Предполагается, что нейроны ИКНС обладают определенной пластичностью и могут менять свой биохимический профиль под действием пока неопределенных факторов, что может наблюдаться при развитии патологий сердца [36].

В экспериментах на морских свинках было показано, что гистамин, высвобождаемый кардиальными ТК, может через  $H_1$ -рецепторы увеличивать электрическую активность нейронов ИКНС [37]. Кроме того, высвобождение медиаторов воспаления кардиальными ТК приводит к фенотипическим изменениям и повышению экспрессии nNOS и iNOS в нейронах ИКНС. Также кардиальные ТК могут быть задействованы в модуляции передачи сигналов с преганглионаров парасимпатического отдела ВНС на постганглионарные нейроны. В случае активации воспалительной реакции и изменения активности кардиальных ТК может произойти и общее изменение баланса влияний ВНС [37]. Есть свидетельства того, что кардиальные ТК способны модулировать активность нейронов ИКНС через простагландины  $PgE_2$  и  $PgD_2$ .

Считается, что в патогенезе многих заболеваний сердца лежит нарушение баланса влияний парасимпатического и симпатического отделов ВНС в пользу преобладания последнего [38–41], однако непонятно, в какой степени вклад ВНС модулируется нейронным контуром ИКНС и в какой мере участвуют в этом кардиальные ТК. Учитывая разнообразие медиаторного профиля нейронов ИКНС, взаимодействие с кардиальными ТК может оказаться очень сложным. Кроме того, при старении, инфаркте миокарда или сахарном диабете происходит гибель отдельных нейронов ИКНС, что приводит к изменению соотношения функциональных и медиаторных субпопуляций

клеток и опосредуемых ими воздействий на сердце. Это, в свою очередь, может приводить к изменению роли ИКНС в финальной координации работы сердца [26, 36, 42].

Таким образом, становится понятной уникальная роль кардиальных ТК. В норме кардиальные ТК стоят на страже гомеостаза ткани и воспринимают малейшие изменения микроокружения – выступают модуляторами афферентного потока информации, необходимого для тонкой настройки и оптимальной регуляции насосной деятельности сердца. А при патологических процессах в сердце, когда число кардиальных ТК увеличено и изменена их секреторная активность, они существенно вмешиваются в афферентную сигнализацию и усиливают передачу болевой информации. Участие кардиальных ТК в модуляции влияния симпатического отдела ВНС на сердце может осуществляться через гистамин и его  $H_3$ -рецепторы путем стабилизации высвобождения норадреналина из терминалей, а также через брадикинин, который, напротив, облегчает его секрецию. В свою очередь, симпатическая нервная система осуществляет контроль секреторной активности кардиальных ТК, регулируя синтез и высвобождение медиаторов.

Таким образом, при патологии кардиальные ТК выступают главными локальными координаторами взаимодействия многих клеток ткани. Медиаторы активированных ТК влияют на работу как клеток собственно ткани: кардиомиоцитов, эндотелия сосудов, гладкомышечных клеток, фибробластов, так и привлеченных иммунных клеток в очаг воспаления, а также модулируют потоки афферентной и эфферентной информации от нервной системы и способны вмешиваться в регуляцию работы всего сердца.

## РОЛЬ КАРДИАЛЬНЫХ ТК В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПАТОЛОГИЯХ

### *Кардиальные ТК в развитии инфаркта миокарда*

Ишемическое воздействие на миокард запускает высвобождение преобразованных медиаторов кардиальными ТК и активацию воспалительной реакции [28, 43, 44] (табл. 2). В очаге воспаления увеличивается число ТК за счет пролиферации этих клеток, мигрирующих из белой жировой ткани под действием SCF [1, 44].

Активация местных ТК в сердце может быть вызвана факторами различного происхождения. Например, болевое ощущение при инфаркте опосредовано выделением нейропептидов SP и CGRP из сенсорных нервных терминалей, которые, помимо стимуляции ноцицепторов, активируют кардиальные ТК [10, 28, 45, 46]. Стрессорное воздействие также может привести к инфаркту через выделение кортикотропин-релизинг гормона (КРГ) и нейротензина из нервных терминалей в миокарде и активацию рецепторов на ТК [47]. Возникновение ацидоза в зоне ишемии миокарда, накопление лактата и повышенный уровень ионов  $K^+$  могут изменить чувствительность кардиальных ТК к сигнальным факторам микроокружения [1]. Активация ТК приводит к секреции протеаз, запуску локальной PAC, спазму коронарных сосудов и, следовательно, нарушению перфузии миокарда [10, 47]. Индукторами активации кардиальных ТК выступают и активные формы кислорода, образующиеся при реперфузии ишемизированного миокарда [48, 49]. Воздействие ишемии уже в течение 15 мин приводит к активации кардиальных ТК, их дегрануляции и высвобождению медиаторов, которые при реперфузионных мероприятиях могут приводить к возникновению феномена «no-reflow» или явления невосстановления кровотока. Нарушение микроциркуляции при попытке восстановить кровоток в ишемизированной области миокарда может быть связано с набуханием эндотелия в очаге поражения, адгезией активированных иммунных клеток в нем, повреждением гликокаликса и увеличением прокоагулянтной активности крови – причинами, которые могут быть вызваны в том числе активацией локальных ТК. В связи с тем, что феномен no-reflow является одним из серьезных негативных последствий после реперфузионной терапии или при чрескожных коронарных вмеша-

**Таблица 2.** Медиаторы кардиальных ТК и их роль в сердечно-сосудистых патологиях

Медиаторы кардиальных ТК	Патология	Патогенетическое действие медиатора	Условно-адаптивные эффекты
Гистамин	Инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Увеличение проницаемости сосудов и инфильтрации иммунными клетками [7]</li> <li>• Спазм коронарных сосудов через <math>H_2R</math> на гладкомышечных клетках [1, 31]</li> <li>• Тахикардия через <math>H_2R</math> на пейсмейкерных КМЦ и снижение скорости проведения в атриовентрикулярном узле, что вкуче провоцирует аритмию [31, 52]</li> <li>• Выброс из симпатических терминалей норадреналина и гистамина [1, 7, 28, 50, 54, 58, 59]</li> </ul>	Через $H_1R$ на эндотелии выделение NO, который приводит к дилатации сосудов [1, 31]
	Фиброз миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимуляция пролиферации фибробластов [15, 61–63]</li> </ul>	
	Атеросклероз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимуляция фибробластов и разрастание бляшки</li> <li>• Увеличение проницаемости эндотелия для частиц ЛПНП и ЛПВП</li> </ul>	Стимуляция пролиферации эндотелия
Протеазы ренин, химазы, триптаза	Инфаркт миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Активация локальной РАС и запуск спазма коронарных сосудов [10, 28, 54]</li> <li>• Разрушение коллагенового матрикса миокарда</li> <li>• Активация сенсорных окончаний, выделение SP и усиление боли при ишемии, а также рекрутирование дополнительных ТК в очаг воспаления [10]</li> <li>• Через PAR-2 повышение чувствительности миофиламентов КМЦ к <math>Ca^{2+}</math> и увеличение сократительного резерва [1, 54]</li> <li>• Разрушение химазой калликреина с образованием брадикинина [56]</li> </ul>	Протеолиз провоспалительных цитокинов, что сдвигает воспалительную реакцию в сторону фазы пролиферации [7, 63]

Продолжение табл. 2

Медиаторы кардиальных ТК	Патология	Патогенетическое действие медиатора	Условно-адаптивные эффекты
	Фиброз миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хемотаксис фибробластов [7, 11, 63]</li> <li>• Активация апоптоза КМЦ [1]</li> <li>• Деградация внеклеточного матрикса [11]</li> </ul>	Запуск дифференцировки фибробластов в миофибробласты [63, 65]
	Атеросклероз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Индукция секреции ММП макрофагами и повреждение эндотелия [68, 69]</li> <li>• Митотическая активность фибробластов [68]</li> <li>• Индукция апоптоза эндотелиальных клеток [1, 53, 68]</li> <li>• Расщепление АпоА-I в ЛПВП [70]</li> </ul>	
Гепарин	Фиброз миокарда	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Запуск пролиферации фибробластов [7, 63]</li> <li>• Усиление пролиферативного эффекта фактора роста фибробластов [63, 65]</li> </ul>	
	Атеросклероз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Перерождение макрофагов в пенные клетки [68]</li> <li>• Повышение устойчивости ЛПНП к окислению [68]</li> </ul>	Усиление миграции клеток эндотелия [68]
Брадикинин	Инфаркт миокарда	Активация продукции провоспалительных цитокинов в кардиальных ТК и хемотаксис других иммунных клеток [55]	Снижение экспрессии коллагена в кардиальных фибробластах и увеличение секреции ММП-2 и ММП-9 для ремоделирования матрикса миокарда [56]
Фактор роста фибробластов	Фиброз миокарда	Стимуляция пролиферации фибробластов [10, 63]	Трансформация фибробластов в миофибробласты
	Атеросклероз		Вызывает новообразование кровеносных сосудов в бляшке [1]
IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-6, IL4, IFN $\gamma$	Инфаркт миокарда	Активация воспалительного ответа, апоптоз КМЦ [1]	

Окончание табл. 2

Медиаторы кардиальных ТК	Патология	Патогенетическое действие медиатора	Условно-адаптивные эффекты
	Атеросклероз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стимуляция миграции нейтрофилов</li> <li>• Апоптоз эндотелиальных клеток и риск разрыва атеросклеротической бляшки [1, 10, 68]</li> </ul>	
VEGF-A, VEGF-C,	Инфаркт миокарда		Новообразование кровеносных и лимфатических сосудов [1, 57]
	Атеросклероз		Новообразование кровеносных сосудов в бляшке [1]
IL-10, IL-13, IL-37	Инфаркт миокарда		Сдвиг в сторону пролиферативной фазы воспалительной реакции [7]
Метаболиты арахидоновой кислоты	Атеросклероз	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Запуск ремоделирования сосудистой стенки [1]</li> <li>• Коронароспазм [1]</li> </ul>	

тельствах у пациентов с ИБС, исследователи предполагают, что ТК могут выступать терапевтическими мишенями коррекции состояния [49].

Гистамин ТК играет важную роль в нарушении работы сердца при развитии инфаркта миокарда: вместе с TNF $\alpha$  он увеличивает проницаемость эндотелия коронарных сосудов, запускает экспрессию молекул P- и E-селектинов и молекул адгезии ICAM-1, что обеспечивает инфильтрацию иммунными клетками очага поражения [7]. Через H<sub>1</sub>-рецепторы на эндотелиальных клетках гистамин способствует выделению NO и модулирует тонус коронарных сосудов. А при связывании с H<sub>1</sub>-рецепторами на гладкой мускулатуре гистамин, напротив, вызывает спазм коронарных сосудов, что дополнительно усиливает ишемическое воздействие на миокард и может привести к расширению зоны инфаркта [1, 31]. Через H<sub>2</sub>-рецепторы на пейсмекерных клетках сердца гистамин индуцирует тахикардию, а через H<sub>1</sub>-рецепторы снижает скорость проведения возбуждения в атриоventрикулярном узле, что вкпе является условием возникновения аритмии [31, 50–52]. В моделях острой ишемии сердца показано, что концентрация гистамина в крови артерии синусного узла значительно возрастает, что коррелирует с частотой развития желудочковых аритмий, а блокада H<sub>2</sub>-рецепторов снижает их развитие [50–52]. Моделирование инфаркта на мышях с дефицитом ТК также показало увеличение выделения гистамина из сердца, что указывало на отличный от ТК источник гистамина. Опыты с нокаутом гена гистидин-декарбоксилазы, фермента биосинтеза гистамина, а также химическая симпатэктомия отменяли выраженное выделение

гистамина ишемизированным сердцем, указывая на его нейрогенное происхождение [50]. Таким образом, проаритмогенное действие гистамина может быть связано не только с увеличением числа активированных ТК в очаге поражения, но и с гиперактивацией симпатических влияний, наблюдаемой при инфаркте миокарда. Кроме того, гистамин кардиальных ТК участвует в ремоделировании миокарда. Блокада фамоти-дином  $H_2$ -, но не  $H_1$ -рецепторов при моделировании ишемии-реперфузии на собаках уменьшала размер инфаркта, хотя не приводила к функциональным улучшениям работы сердца [53]. Снижение числа ТК в миокарде после инфаркта в опытах на мышах с дефицитом ТК или применение стабилизаторов мембран ТК приводило к нарушению ремоделирования миокарда в зоне инфаркта: площадь поражения через 14 дней после инфаркта была увеличена, был дилатирован левый желудочек и уменьшена толщина пораженной стенки желудочка. Эти признаки связывали с нарушением рекрутирования миофибробластов, хотя объем жизнеспособного миокарда увеличился [53]. С другой стороны, активация ТК и индукция PAC после инфаркта запускает профибротическое ремоделирование сердечной ткани, что также сопровождается негативными последствиями для сердечной функции [15]. Таким образом, эти данные показывают, что кардиальные ТК включаются в регуляцию ремоделирования после инфаркта.

Протеазы кардиальных ТК: химаза, триптаза и другие – играют отдельную роль в развитии инфаркта, поскольку разрушают коллагеновый матрикс миокарда. Взаимодействие триптазы с PAR2-рецепторами на сенсорных нервных волокнах стимулирует высвобождение SP, тем самым повышая болевую чувствительность [10]. Также SP через рецепторы MRGPRX2 на самих ТК потенцирует секрецию ренина и химазы, которые через локальную PAC изменяют кровоснабжение миокарда в зоне инфаркта. Кроме того, SP может вовлекать в активацию дополнительные популяции ТК, что было показано в экспериментах *in vitro* и *in vivo* [10, 28]. Взаимодействие триптазы с PAR2-рецепторами на КМЦ через PKA-зависимый внутриклеточный путь повышает чувствительность миофиламентов к  $Ca^{2+}$  и позволяет сохранить сократительный резерв сердца в постинфарктном периоде [1, 54]. Таким образом, протеазы кардиальных ТК могут играть и адаптивную роль при развитии инфаркта. Кроме того, кардиальные ТК могут высвобождать брадикинин, который стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов самими ТК и хемотаксис других иммунных клеток [55]. Через  $BK_2$ -рецепторы к брадикинину происходит активация и дегрануляция ТК, высвобождение протеаз, активирующих локальную PAC. Химаза ТК может активировать калликреин, что еще больше увеличивает уровень брадикинина в тканях. Кроме того, через брадикинин возможно снижение мРНК коллагена I и III в кардиальных фибробластах, активации ММП через систему активатора плазминогена и усиление экспрессии ММП-2 и ММП-9 [56] и таким образом участие в ремоделировании матрикса миокарда.

Кардиальные ТК также являются источником ростовых факторов VEGF-A и VEGF-C, которые способствуют новообразованию кровеносных и лимфатических сосудов в миокарде, что необходимо для ремоделирования миокарда в пограничной инфарктной зоне и предотвращения ишемических событий [1]. Однако *de novo* формирующееся сосудистое русло характеризуется высокой проницаемостью, а значит, и повышенным риском образования отека миокарда. Отек может сдавливать питающие миокард кровеносные сосуды и вызывать вторичное нарушение перфузии ткани, в результате чего зона инфаркта расширяется и «поглощает» пограничный к зоне воспаления исходно незатронутый ишемией миокард [57].

Гибель части миокарда в результате инфаркта, изменение геометрии сокращения сердца, снижение насосной функции сердца рефлекторно активирует симпатический отдел ВНС [46, 58, 59]. Изменение ионного баланса вблизи симпатических терминалей увеличивает их возбудимость и высвобождение медиаторов норадреналина и гистамина. В физиологических условиях в ответ на секрецию нейромедиаторов активируются гомеостатические механизмы отрицательной обратной связи: через  $\alpha_2$ -

адренорецепторы и  $H_3$ -рецепторы ограничивается секреция норадреналина и гистамина соответственно. Однако в условиях ишемии возможностей протективных механизмов может оказаться недостаточно. В экспериментах по моделированию инфаркта показано, что кардиальные ТК секретируют многочисленные протеазы [7, 28, 54], которые через локальную РАС потенцируют высвобождение норадреналина из симпатических терминалей [28, 58, 59]. В экспериментах на изолированных сердцах морских свинок и мышей после 20-минутной глобальной ишемии и последующей 30-минутной реперфузии в коронарных сосудах наблюдали увеличение в 6 раз содержания ренина и в 70 раз норадреналина, что в 100% случаев сопровождалось фибрилляцией желудочков длительностью в среднем около 6 мин [28]. Синтезируемый АП II способствует высвобождению норадреналина путем как классического экзоцитоза, так и через неvesикулярный механизм, связанный с реверсией транспортеров обратного захвата норадреналина на пресинаптической мембране [1, 7, 54]. Дефицит ТК, применение препаратов кромолина или лодоксамида, стабилизирующих мембраны ТК, а также антагонистов  $AT_1R$  ослабляло выброс норадреналина и уменьшало частоту развития аритмии [28]. Активация симпатического отдела ВНС при развитии инфаркта миокарда направлена на восстановление насосной функции сердца: для нейтрализации кислородного долга в периферических тканях сердце начинает сокращаться с большей частотой и силой. Однако повышенные нагрузки на миокард дополнительно повреждают сердце и расширяют зону инфаркта. Таким образом, помимо изменения микроокружения и стимуляции кардиальных ТК, адаптивная активация симпатической системы при инфаркте миокарда будет вносить дополнительный негативный вклад в развитие инфаркта [46, 58, 59].

Показано, что повышенное количество ТК после инфаркта сохраняется в течение 4 недель – на протяжении всего срока ремоделирования миокарда. При этом ТК вносят свой вклад в повреждение миокарда, могут модулировать нервные влияния со стороны симпатического отдела ВНС и выполнять защитную функцию. Кардиальные ТК выступают источником противовоспалительных медиаторов IL-10 и IL-13, которые сдвигают ход воспалительной реакции в сторону пролиферативной фазы [7]. Кроме того, протеазы кардиальных ТК могут расщеплять пептидные связи провоспалительных цитокинов, в том числе TNF $\alpha$  и других сигнальных соединений белковой природы, а также усиливать биологическую активность противовоспалительного цитокина IL-37 [7].

Таким образом, инфаркт миокарда сопровождается изменением афферентной сигнализации, гибелью не только КМЦ, но и нервных клеток и последующим адапционным ремоделированием системы регуляции на уровне интракардиальной ИКНС, звездчатом ганглии, стволе головного мозга и выше. Показано, что в постинфарктный период происходит изменение размеров нервных клеток ИКНС. Также повышается возбудимость нейронов, изменяется эффективность синаптической передачи и медиаторный фенотип нейронов. Таким образом, реализуется общая реорганизация системы управления работой сердца, где важную роль играют кардиальные ТК. Ограниченные сократительные ресурсы инфарктного сердца, нарастающий кислородный долг в периферических тканях и изменение регуляторных влияний со стороны нервной системы приводят к общему напряжению систем организма, снижению адаптивного диапазона и разбалансировке. В конечном итоге это влечет за собой прогрессирование сердечной недостаточности, развитие повторных ишемических приступов, возникновение аритмий, которые могут быть причиной внезапной сердечной смерти.

#### *Значение кардиальных ТК в развитии фиброза миокарда*

Развитие инфаркта миокарда сопровождается воспалительным процессом в сердце, направленным на зачистку ткани от погибших клеток и внеклеточного матрикса и подготовку к пролиферативной фазе заживления ткани [60, 61]. Поскольку миокард обладает незначительной регенеративной способностью, то инфаркт приводит к развитию

репаративного фиброза, сопряженного с систолической и диастолической дисфункцией, повышенным риском возникновения аритмий и неблагоприятным прогнозом для жизни [45, 57, 60, 61].

Кардиальные ТК участвуют в формировании фиброза миокарда: они регулируют формирование внеклеточного матрикса, способны прямо и опосредованно влиять на фибробласты (табл. 2). Так, гистамин ТК стимулирует пролиферацию фибробластов [61, 62, 63]. У мышей с делецией гена  $H_2$ -рецепторов к гистамину трансортальное сужение в меньшей степени потенцировало развитие фиброза, чем у мышей дикого типа [64]. Гепарин в малых концентрациях и карбоксипептидаза АЗ также увеличивают пролиферацию фибробластов и усиливают пролиферативный эффект фактора роста фибробластов (FGF2), синтезируемого кардиальными ТК [63]. Цитокин TGF $\beta$ 1, являющийся маркером фиброза и запасаемый в гранулах ТК, способен модулировать фенотип и пролиферацию фибробластов. Протеазы триптаза и химаза, фактор роста тромбоцитов, PDGF-A, а также TNF $\alpha$ , секретируемые ТК, также способны влиять на ремоделирование ткани миокарда и стимулировать фиброз [11].

Исследования препаратов сердца человека, а также в экспериментах у крыс демонстрируют значимую корреляцию степени фибротических изменений в сердце, уровня TGF $\beta$ 1 и коллагена III с количеством кардиальных ТК и степенью их дегрануляции [62]. Применение кромолина, стабилизатора мембран ТК, существенно снижало уровень TGF $\beta$ 1 и выраженность фиброза в миокарде крыс. В экспериментах на спонтанно-гипертензивных крысах применение недокромила, стабилизатора мембран ТК, также значительно снижало фиброз миокарда из-за предотвращения рекрутирования макрофагов в сердце, что сопровождалось нормализацией уровня цитокинов INF- $\gamma$ , IL-4, IL-6 и IL-10 [11]. Одновременная блокада химазы ТК и катепсина G с помощью препарата DCCI также предотвращало развитие фиброза [65].

Медиаторы кардиальных ТК: химаза, триптаза, TGF $\beta$ 1 и гистамин активируют пролиферацию и активацию фибробластов и образование коллагена в матриксе ремоделирующего миокарда [7, 11, 63]. Триптаза и химаза ТК также усиливают хемотаксис фибробластов, их подвижность [63]. Химаза также активирует дифференцировку фибробластов в миофибробласты, т. е. последние начинают экспрессировать сократительные белки, например,  $\alpha$ -гладкомышечный актин, и участвовать в репарации ткани миокарда [65]. В низких концентрациях химаза вызывает пролиферацию фибробластов, а в высоких, напротив, активирует апоптоз КМЦ, поэтому ее вклад в ремоделирование миокарда неоднозначен. Химаза ТК опосредует развитие фиброза в миокарде через продукцию АТФ в локальной РАС и образование TGF $\beta$ 1 кардиальными фибробластами [11]. А TGF $\beta$ 1 повышает синтез ингибиторов тканевых протеаз, например, ММП-1, что способствует сохранению коллагенового матрикса во время ремоделирования миокарда [60]. Показано, что химаза ТК также участвует в деградации некоторых цитокинов IL-5, IL-6, IL-13, усиливает эффекты IL-33, что приводит к изменению микроокружения в очаге заживления [63]. Триптаза кардиальных ТК также стимулирует фибробласты уже через 24 ч, а увеличивает синтез внеклеточного матрикса через 72 ч после воздействия. Позже было показано, что эффекты триптазы на фибробласты опосредованы активацией PAR2 и индукцией митогенактивируемого протеинкиназного пути MAP-киназы с ERK1/2, который также задействован в преобразовании фибробластов в миофибробласты. Другими факторами, способствующими трансформации фибробластов в миофибробласты, являются основной фактор роста фибробластов из гранул ТК, экспрессия и отложение фибронектина и матрицеллюлярных белков матрикса, повышенная механическая нагрузка, вызванная нарушением нормальной матричной сети и отсутствие в микроокружении провоспалительных медиаторов, таких как IL-1 $\beta$ , которые ингибируют этот процесс [60].

Активированные фибробласты, в свою очередь, продуцируют фактор стволовых клеток (SCF), который через рецептор c-kit поддерживает рост и дифференцировку

ТК. Кардиальные ТК сами продуцируют SCF и пролиферируют под его воздействием, что в конечном итоге способствует формированию фиброза в сердце [7]. Однако гиперпродукция коллагена и избыточный фиброз матрикса миокарда может ограничить сократительную функцию сердца и привести к хронической сердечной недостаточности.

Особенность репаративного процесса в миокарде связана с ритмическим сокращением сердца и повышенной нагрузкой как на поврежденную ткань, так и ткань, незатронутую повреждением. Поэтому активируются и процессы перестройки внеклеточного матрикса, которая осуществляется латентной системой матричных металлопротеиназ (ММП) [45]. ММП обеспечивают быструю деградацию коллагена, на месте которого фибробласты формируют новый, устойчивый к увеличенным нагрузкам внеклеточный матрикс. Кардиальные ТК за счет высвобождения своих протеаз, а также TNF- $\alpha$  принимают непосредственное участие в этом процессе. Триптаза активирует интерстициальную коллагеназу (ММП-1), а химаза способна активировать ММП-2 и -9, способствующие деградации внеклеточного матрикса [63]. Кроме того, сами ТК способны синтезировать матричные металлопротеиназы стромелизин (ММП-3) и ММП13.

При моделировании хронической объемной перегрузки желудочков сердца, сопровождающейся перестройкой внеклеточного матрикса, обнаружено повышение плотности ТК, увеличение активности ММП-2 и деградация внеклеточного коллагенового матрикса на 50–60% уже на 3-и – 5-е сутки после установки аорто-кавальной фистулы [53]. Применение недокромила, стабилизатора мембран ТК, снижает гипертрофию, дилатацию и растяжимость левого желудочка, что сопровождалось лучшей выживаемостью животных. Дефицит ТК у генетически-модифицированных линий мышей или применение стабилизаторов мембран ТК, например, кромолина, предотвращает нежелательные профибротические изменения в миокарде. Получается, что с одной стороны, кардиальные ТК через активацию ММП разрушают коллагеновую сеть ремоделированной ткани, а с другой – способствуют развитию дилатационной кардиомиопатии [7]. Кроме того, ремоделирование ткани миокарда сопровождается и перестройкой регуляторных влияний ВНС. Учитывая тесное морфологическое соседство и функциональное взаимодействие кардиальных ТК и симпатических нервных терминалей, были обнаружены исследования на тему их связи с развитием фибротических изменений в сердце. Применение нейротоксина – 6-гидроксидофамина (6-OHDA) – у крыс приводило к химической симпатэктомии, которая значительно увеличивала плотность ТК и долю дегранулирующих ТК [29]. Хроническое применение 6-OHDA приводило к повышенному отложению коллагена в миокарде и развитию интерстициального фиброза. Применение пропранолола, неселективного  $\beta$ -адреноблокатора, также вызывало увеличение активности ТК, но с меньшей степенью приводило к отложению коллагена по сравнению с химической симпатэктомией. Эти эксперименты указывают на связь кардиальных ТК, катехоламинергической системы и отложения коллагена в ткани сердца.

Таким образом, кардиальные ТК задействованы в ремоделировании миокарда, однако их роль неоднозначна. Во-первых, это связано как с патогенетическим, так и с адаптивным значением медиаторов ТК. Во-вторых, с тем, что созревание кардиальных ТК и формирование их определенного фенотипа зависит от факторов окружения, а фенотип кардиальных ТК определяет их функциональную роль в процессе. В-третьих, взаимодействие медиаторов ТК с симпатическими терминалями модифицирует нейрональное ремоделирование ткани миокарда. От тонкого баланса регуляторных влияний кардиальных ТК критически зависят особенности ремоделирования миокарда после инфаркта и сохранность сердечной функции.

*Кардиальные ТК в развитии атеросклероза*

Атеросклероз представляет собой «тлеющий» хронический воспалительный процесс в сосудистой стенке с одновременным протеканием фаз альтерации, экссудации и пролиферации [1]. Кардиальные ТК, расположенные вдоль русла коронарных сосудов, участвуют во всех стадиях атерогенеза [66] (табл. 2). У пациентов с атеросклерозом, умерших от коронарной недостаточности, было показано увеличение кардиальных ТК в биоптатах и их скопление вблизи атеросклеротических бляшек [1, 53, 67]. Показано, что гепарин ТК взаимодействует с апоВ-100 на поверхности липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), после чего нейтральные протеазы, химаза и карбоксипептидаза А разрушают гидрофильную протеиновую оболочку ЛПНП, а оставшееся липидное ядро поглощается макрофагами. Накопление эфиров холестерина в макрофагах приводит к их перерождению в пенистые клетки. Кроме того, гепарин может образовывать большие нерастворимые комплексы с ЛПНП, которые затем также поглощаются макрофагами [68]. Взаимодействие ЛПНП с гепарином и протеазами ТК повышает устойчивость первых к окислению и к утилизации клетками эндотелия. Кроме того, активированные ТК стимулируют миграцию нейтрофилов к очагам воспаления в сосудистой стенке через продукцию воспалительных цитокинов IL-6, IL4, TNF- $\alpha$  и IFN $\gamma$ , что приводит к разрыхлению структуры и дестабилизации атеросклеротических бляшек [68].

Другие медиаторы ТК: гистамин, триптаза, протеогликаны [66–68] также задействованы в атерогенезе. Триптаза, лейкотриены и гистамин ТК обладают митогенными факторами для фибробластов. В результате их активации происходит разрастание структуры бляшки: она на 30% процентов массы состоит из белков, половину из которых составляет коллаген. Также гистамин ТК через H<sub>1</sub>-рецепторы увеличивает проницаемость эндотелия для частиц ЛПНП и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [68]. Триптаза участвует в метаболизме ЛПВП. Показано, что уровень триптазы в сыворотке крови выше у пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению со здоровыми людьми [68, 69]. Кроме того, триптаза индуцирует секрецию ММП макрофагами и активацию ММП, что дестабилизирует атеросклеротическую бляшку [68]. А ММП повреждают эндотелий, что приводит к агрегации тромбоцитов и спазму коронарных сосудов в очаге воспаления. Эндотелиальные клетки продуцируют тканевой фактор, вызывающий некроз пенистых клеток. Химаза и TNF- $\alpha$ , выделяемые активированными ТК, индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток, в результате чего может быть инициирован разрыв атеросклеротической бляшки [1, 53, 68]. В исследованиях на линии мышей ApoE2/2 показано, что введение активаторов ТК сопровождалось меньшей стабильностью атеросклеротических бляшек, тогда как стабилизаторы ТК уменьшали количество нестабильных поражений [68]. Эпизоды системной активации ТК во время прогрессирования атеросклероза у мышей с дефицитом ApoE приводят к значительному разрастанию бляшки. Целенаправленная активация периваскулярных ТК увеличивает частоту кровоизлияний внутри бляшек, апоптоза макрофагов, экстравазации сосудов и опосредованного CXCR2/VLA-4 рекрутирования лейкоцитов в бляшку. Применение кромолина, стабилизатора ТК, предотвращало неблагоприятные эффекты на состояние атеросклеротической бляшки, вызванные активацией ТК.

Увеличение толщины стенки сосуда в результате образования в ней атеросклеротических изменений приводит к гипоксии внутренних слоев, в результате чего ТК индуцируют высвобождение ростовых факторов VEGF-A, bFGF, запускают новообразование кровеносных сосудов и привлекают в очаг ремоделирования фибробласты, в результате чего структура атеросклеротической бляшки становится рыхлой и потенциально нестабильной [68]. Новообразованные сосуды с незрелой базальной мембраной способствуют утечке протеаз и других сигнальных факторов ТК в глубокие слои атеросклеротических отложений, повреждению их структуры, возникновению кровоизлияний и микротромбов [1]. Считается, что TNF- $\alpha$ , продуцируемый ТК, также выполняет роль стимулятора ангиогенеза. Есть данные, что клеточные гранулы ТК

и гистамин стимулируют пролиферацию клеток эндотелия, а гепарин стимулирует их миграцию. Эти эффекты медиаторов указывают на защитную роль ТК от гипоксии. Однако в других экспериментах на изолированных сердцах было показано, что химаза активированных ТК способна расщеплять АпоА-I – основной белок ЛПВП, обладающий кардиопротекторным действием [70]. Позже в экспериментах *in vitro* показано, что продукт протеолиза под действием химазы, укороченный с С-конца АпоА-I, хуже стимулировал миграцию эндотелиальных клеток коронарной артерии человека в исследовании репарационных процессов ран. Таким образом, кардиальные ТК могут осложнять репарацию поврежденного эндотелия сосудов, способствовать агрегации тромбоцитов и коронарному спазму.

ТК через секрецию вазоконстриктора  $PgD_2$  и в комплексе с атеросклерозом могут провоцировать резкое ухудшение перфузии тканей сердца и развитие ишемии. Через липоксигеназный путь и синтез лейкотриенов ТК способны модулировать активность фибробластов, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки и затрагивает внеклеточный матрикс КМЦ. В посмертных исследованиях коронарных сосудов пациентов показано, что кроме  $PgD_2$  и лейкотриенов, эти сосуды интенсивно окрашиваются на гистамин, который также задействован в реализации коронарного спазма [1].

Роль нейрогенного компонента в активации кардиальных ТК и атеросклерозе также интенсивно изучается. Так, например, было показано, что стресс стимулирует ТК через активацию высокоаффинных поверхностных рецепторов к кортикотропин-рилизинг гормону (КРГ), что приводит к зависимому от КРГ увеличению уровня IL-6 в сыворотке [71]. Нейротензин, секретируемый из периферических нервов, усиливает эффект КРГ и стимулирует кардиальные ТК к секреции гистамина и IL-6, уровень которого повышен при остром коронарном синдроме и является независимым фактором риска ишемии миокарда [47]. Кроме того, нейротензин способен сам провоцировать коронарный спазм и препятствовать кровотоку, необходимому для обеспечения высоких метаболических потребностей миокарда. Кардиальные ТК сами могут выступать источниками КРГ и урортина, которые индуцируют высвобождение IL-6 из КМЦ. А наличие атеросклероза увеличивает риск активации кардиальных ТК за счет стимулирующего действия липопротеинов и адипоцитокинов. Нейрогенное воспаление, вызванное продукцией SP и активацией рецептора нейрокина 1 на эндотелиальных клетках, независимо от эффектов гистамина на проницаемость сосудов, способствует дополнительному повреждению эндотелия и дисфункции сосудов. Кроме того, инфузия SP в экспериментах приводила к повышению количества и активации адвентициальных ТК, что приводило к повышенному кровоизлиянию в атеросклеротических бляшках. Применение антагонистов рецепторов к SP или врожденный дефицит ТК у мышей отменяли наблюдаемые эффекты [72]. Следовательно, состояние нервной системы прямо влияет на активность ТК и риски возникновения осложнений атеросклероза.

Таким образом, кардиальные ТК в патогенезе атеросклероза могут выступать в качестве проатерогенных участников, а также выполнять защитную функцию по ликвидации ишемических зон атеросклеротической бляшки, что в конечном счете приводит к ее дестабилизации, риску отрыва и эмболии сосуда. Исследование функционального фенотипа кардиальных ТК на разных стадиях атерогенеза может иметь перспективное значение для поиска мишеней для фармакологического воздействия. Другим важным фактором, определяющим фенотип ТК, могут выступать нейрогенные влияния ВНС.

Патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы нередко сопровождается изменением регуляторных влияний ВНС в сторону преобладания вклада симпатического отдела ВНС [38–41]. Кроме того, ВНС оказывает регуляторное воздействие на реализацию иммунных функций, которые сопровождают любое повреждение клеточных элементов [19]. Высвобождение цитокинов и других медиаторов воспаления воспринимается местными афферентными волокнами, которые в составе блуждающего нерва несут информацию в продолговатый мозг, в центры гипоталамо-гипофизарно-надпо-

чечниковой системы, в передний мозг и на эфферентные преганглионарные нейроны парасимпатического отдела ВНС. Через высвобождение ацетилхолина и его взаимодействие с  $\alpha_1$ nAChR происходит подавление экспрессии и высвобождения провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и переключение провоспалительного ответа на процессы пролиферации. Интересно, что ТК экспрессируют на своей поверхности целый спектр рецепторов к ацетилхолину: как инотропные, так и метаботропные изоформы [35]. Таким образом, ремоделирование вегетативных влияний на сердце, происходящее во время инфаркта миокарда, предположительно может по-разному отражаться на деятельности местных кардиальных ТК. По результатам нашего исследования было показано, что после моделирования инфаркта на всех сроках опыта количество ТК отличалось у крыс с разным типом вегетативной регуляции, а исходный тип вегетативной регуляции определял выживаемость и регуляторное ремоделирование сердечной функции у крыс [43].

#### *Кардиальные ТК – как терапевтические мишени заболеваний сердца*

Многочисленные эксперименты на животных, посвященные роли ТК в развитии патологий сердца, представленные в нашем обзоре литературы, указывают на важную роль кардиальных ТК на всех стадиях развития кардиальных заболеваний. Применение блокаторов кардиальных ТК на начальных этапах развития патологии сопровождалось, как правило, снижением патогенетического влияния начальных фаз воспалительного ответа, но приводило к нарушению и отставленной пролиферативной фазы, что также имело негативные последствия. Таким образом, блокада кардиальных ТК, например, через ингибирование c-kit или SCF или ингибирование рецепторов активации и дегрануляции ТК скорее всего не должна быть оправдана и может нести очень отдаленные последствия.

Более тонким инструментом воздействия может выступать блокировка эффектов отдельных медиаторов ТК. Например, для терапии острого инфаркта миокарда вследствие развития аллергической реакции (синдром Куниса) применяют антигистаминные препараты и гидрокортизон (73, 74). Однако на мышах с дефицитом гистидин-декарбоксилазы после инфаркта миокарда показана повышенная смертность, нарушение ремоделирования ткани сердца и склонность к фибротическому поражению миокарда [50, 53, 75]. В этом случае гистамин оказывал защитное действие, модулируя сердечный фиброз и ремоделируя постинфарктный миокард [15, 75]. Подобные исследования еще раз указывают на ключевую роль ТК в координации функций многих клеток, особенно при развитии патологического процесса.

Мы предполагаем, что при оценке состояния пациента необходимо учитывать не только возможные патогенетические эффекты отдельных медиаторов ТК, но и фазу заболевания, в зависимости от которой меняется профиль секретлируемых медиаторов. Кроме того, следует учесть тот факт, что привлеченные в очаг иммунные клетки могут так же, как и ТК синтезировать и секретировать провоспалительные медиаторы и другие важные факторы.

Кардиальные ТК как главные координаторы воспалительного ответа, сопровождающего развитие многих заболеваний сердца, могут выступать в качестве потенциальной терапевтической мишени. Однако результаты многочисленных экспериментов показывают, насколько важной и сложной является их координирующая роль и насколько взвешанным и обдуманым должен стать выбор схемы терапевтического вмешательства со стороны врача.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТК являются ключевыми клетками всех тканей организма, они сопровождают процессы его жизнедеятельности от эмбрионального периода развития до смерти. Уникальное расположение ТК вдоль нервов и кровеносных и лимфатических сосудов

позволяет им управлять потоками сигнальной информации и корректировать свою секреторную активность в ответ на изменение микроокружения. Таким образом, ТК являются связующим звеном коммуникации нервной, эндокринной систем и ткани, а в случае развития патологического процесса – важным регулятором инициации и развития воспалительного процесса и ремоделирования ткани как структурного, функционального, так и регуляторного со стороны ВНС.

ТК являются источником цитокинов воспаления, спектр которых изменяется в зависимости от стадии процесса. Реакция воспаления лежит в основе многих заболеваний, является врожденным адаптивным ответом на повреждение ткани и направлена на удаление патогена и восстановление целостности ткани. Ярким примером воспалительного ответа с разной динамикой процесса и различной ролью ТК служат распространенные сердечно-сосудистые заболевания, которые существенно осложняют качество жизни пациента и связаны с риском для жизни. Воспалительная составляющая при таких заболеваниях в определенной степени обязана кардиальным ТК. Терапевтические подходы, влияющие на активность ТК, могут оказаться перспективными в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому находятся в фокусе внимания ученых и клиницистов.

#### ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея написания обзора (М. П. М.), поиск и анализ литературных источников на тему обзора (М. П. М., А. Д. К., Б. А. У.), написание и редактирование манускрипта (М. П. М., А. Д. К., Б. А. У.), окончательный дизайн и одобрение финальной версии (А. Д. К., Б. А. У.).

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова, Института регенеративной медицины Первого московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Varricchi G, Rossi FW, Galdiero MR, Granata F, Criscuolo G, Spadaro G, de Paulis A, Marone G* (2019) Physiological Roles of Mast Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol* 179(4): 247–261. <https://doi.org/10.1159/000500088>
2. *Elieh Ali Komi D, Wohrl S, Bielory L* (2020) Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 58(3): 342–365. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2>
3. *Zhang Z, Ernst PB, Kiyono H, Kurashima Y* (2022) Utilizing mast cells in a positive manner to overcome inflammatory and allergic diseases. *Front Immunol* 13: 937120. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.937120>
4. *Nilsson G, Dahlin JS* (2019) New insights into the origin of mast cells. *Allergy* 74(4): 844–845. <https://doi.org/10.1111/all.13668>
5. *Dahlin JS, Maurer M, Metcalfe DD, Pejler G, Sagi-Eisenberg R, Nilsson G* (2022) The ingenious mast cell: Contemporary insights into mast cell behavior and function. *Allergy* 77(1): 83–99. <https://doi.org/10.1111/all.14881>
6. *Григорьев ИП, Коржевский ДЭ* (2021) Современные технологии визуализации тучных клеток для биологии и медицины (обзор). *Совр технол в мед* 13(4): 93–109. [Grigorev IP,

- Korzhevskii DE* (2021) Modern imaging technologies of mast cell for biology and medicine (review). *Modern Technol Med* 13(4): 93–109. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.10>
7. *Jin J, Jiang Y, Chakrabarti S, Su Z* (2022) Cardiac Mast Cells: A Two-Head Regulator in Cardiac Homeostasis and Pathogenesis Following Injury. *Front Immunol* 13: 963444.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.963444>
  8. *Da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C* (2014) Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem* 62(10): 698–738.  
<https://doi.org/10.1369/0022155414545334>
  9. *Vukman KV, Forsonits A, Oszvald A, Tyth EA, Buzas EI* (2017) Mast cell secretome: Soluble and vesicular components. *Semin Cell Dev Biol* 67: 65–73.  
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.02.002>
  10. *Levick SP, Brower GL, Janicki J* (2019) Substance P-mediated cardiac mast cell activation: An *in vitro* study. *Neuropeptides* 74: 52–59.  
<https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.01.002>
  11. *Levick SP, Widiapradja A* (2018) Mast Cells: Key Contributors to Cardiac Fibrosis. *Int J Mol Sci* 19(1): 231.  
<https://doi.org/10.3390/ijms19010231>
  12. *He A, Fang W, Zhao K, Wang Y, Li J, Yang C, Benadjaoud F, Shi GP* (2019) Mast cell-deficiency protects mice from streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy. *Transl Res* 208: 1–14.  
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2019.01.005>
  13. *He G, Hu J, Li T, Ma X, Meng J, Jia M, Lu J, Ohtsu H, Chen Z, Luo X* (2012) Arrhythmogenic effect of sympathetic histamine in mouse hearts subjected to acute ischemia. *Mol Med* 18(1): 1–9.  
<https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00225>
  14. *Ahmad S, Wright KN, Sun X, Groban L, Ferrario CM* (2019) Mast cell peptidases (carboxypeptidase A and chymase)-mediated hydrolysis of human angiotensin-(1-12) substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 518(4): 651–656.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.098>
  15. *Zhang X, Shao C, Cheng S, Zhu Y, Liang B, Gu N* (2021) Effect of Guanxin V in animal model of acute myocardial infarction. *BMC Complement Med Ther* 21(1): 72.  
<https://doi.org/10.1186/s12906-021-03211-7>
  16. *Kritas SK, Caraffa A, Antinolfi P, Saggini A, Pantalone A, Rosati M, Tei M, Speziali A, Saggini R, Pandolfi F, Cerulli G, Conti P* (2014) Nerve growth factor interactions with mast cells. *Int J Immunopathol Pharmacol* 27(1): 15–19.  
<https://doi.org/10.1177/039463201402700103>
  17. *Forsythe P* (2019) Mast Cells in Neuroimmune Interactions. *Trends Neurosci* 42(1): 43–55.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.006>
  18. *Carthy E, Ellender T* (2021) Histamine, Neuroinflammation and Neurodevelopment: A Review. *Front Neurosci* 15: 680214.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2021.680214>
  19. *Li F, Yu R, Sun X, Chen X, Xu P, Huang Y, Huang S, Xue Y, Fu T, Liu J, Li Z* (2022) Autonomic nervous system receptor-mediated regulation of mast cell degranulation modulates the inflammation after corneal epithelial abrasion. *Exp Eye Res* 219: 109065.  
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109065>
  20. *Чумасов ЕИ, Петрова ЕС, Коржевский ДЭ* (2021) Морфологические признаки нейрогенного воспаления в сердце крыс при старении. *Успехи геронтол* 34(6): 831–841. [*Chumasov EI, Petrova ES, Korzhevskii DE* (2021) Morphological signs of neurogenic inflammation in the heart of rats during aging. *Uspehi gerontol* 34(6): 831–841. (In Russ)].
  21. *Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, Grammer LC, Schleimer RP* (2008) Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology* 123(3): 398–410.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02705.x>
  22. *Siiskonen H, Harvima I* (2019) Mast Cells and Sensory Nerves Contribute to Neurogenic Inflammation and Pruritus in Chronic Skin Inflammation. *Front Cell Neurosci* 13: 422.  
<https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00422>
  23. *Suzuki A, Suzuki R, Furuno T, Teshima R, Nakanishi M* (2004) N-cadherin plays a role in the synapse-like structures between mast cells and neurites. *Biol Pharm Bull* 27(12): 1891–1894.  
<https://doi.org/10.1248/bpb.27.1891>
  24. *Wilhelm M, Silver R, Silverman AJ* (2005) Central nervous system neurons acquire mast cell products via transgranulation. *Eur J Neurosci* 22(9): 2238–2248.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04429.x>
  25. *Greenberg G, Burnstock G* (1983) A novel cell-to-cell interaction between mast cells and other cell types. *Exp Cell Res* 147(1): 1–13.  
[https://doi.org/10.1016/0014-4827\(83\)90265-3](https://doi.org/10.1016/0014-4827(83)90265-3)

26. *Ardell JL, Armour JA* (2016) Neurocardiology: Structure-Based Function. *Compr Physiol* 6(4): 1635–1653.  
<https://doi.org/10.1002/cphy.c150046>
27. *Li F, Wang F* (2021) TRPV1 in Pain and Itch. *Adv Exp Med Biol* 1349: 249–273.  
[https://doi.org/10.1007/978-981-16-4254-8\\_12](https://doi.org/10.1007/978-981-16-4254-8_12)
28. *Morrey C, Brazin J, Seyedi N, Corti F, Silver RB, Levi R* (2010). Interaction between sensory C-fibers and cardiac mast cells in ischemia/reperfusion: activation of a local renin-angiotensin system culminating in severe arrhythmic dysfunction. *J Pharmacol Exp Ther* 335: 76–84.  
<https://doi.org/10.1124/jpet.110.172262>
29. *Facoetti A, Fallarini S, Miserere S, Bertolotti A, Ferrero I, Tozzi R, Gatti C, Palladini G, Perlini S, Nano R* (2006) Histochemical study of cardiac mast cells degranulation and collagen deposition: interaction with the catecholaminergic system in the rat. *Eur J Histochem* 50(2): 133–140.
30. *Reid AC, Brazin JA, Morrey C, Silver RB, Levi R* (2011) Targeting cardiac mast cells: pharmacological modulation of the local renin-angiotensin system. *Curr Pharm Des* 17(34): 3744–3752.  
<https://doi.org/10.2174/138161211798357908>
31. *Levick SP* (2022) Histamine receptors in heart failure. *Heart Fail Rev* 27(4): 1355–1372.  
<https://doi.org/10.1007/s10741-021-10166-x>
32. *Li M, Luo X, Chen L, Zhang J, Hu J, Lu B* (2003) Co-localization of histamine and dopamine-beta-hydroxylase in sympathetic ganglion and release of histamine from cardiac sympathetic terminals of guinea-pig. *Auton Autacoid Pharmacol* 23(5-6): 327–333.  
<https://doi.org/10.1111/j.1474-8673.2004.00305.x>
33. *Winbo A, Ashton JL, Montgomery JM* (2020) Neuroscience in the heart: Recent advances in neurocardiac communication and its role in cardiac arrhythmias. *Int J Biochem Cell Biol* 122: 105737.  
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105737>
34. *Hanna P, Rajendran PS, Ajjijola OA, Vaseghi M, Andrew Armour J, Ardell JL, Shivkumar K* (2017) Cardiac neuroanatomy – Imaging nerves to define functional control. *Auton Neurosci* 207: 48–58.  
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.07.008>
35. *Shi L, Xu H, Wu Y, Li X, Zou L, Gao J, Chen H* (2017) Alpha7-nicotinic acetylcholine receptors involve the imidacloprid-induced inhibition of IgE-mediated rat and human mast cell activation. *RSC Adv* 7: 51896–51906.  
<https://doi.org/10.1039/C7RA07862E>
36. *Duraes Campos I, Pinto V, Sousa N, Pereira VH* (2018) A brain within the heart: A review on the intracardiac nervous system. *J Mol Cell Cardiol* 119: 1–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.04.005>
37. *Powers MJ, Peterson BA, Hardwick JC* (2001) Regulation of parasympathetic neurons by mast cells and histamine in the guinea pig heart. *Auton Neurosci* 87(1): 37–45.  
[https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(00\)00260-5](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00260-5)
38. *Alfonso A, Le Sueur ANV, Geraldess SS, Guimaraes-Okamoto PTC, Tsunemi MH, Santana DF, Ribeiro VRF, Melchert A, Chiacchio SB, Lourenco MLG* (2020) Heart Rate Variability and Electrocardiographic Parameters Predictive of Arrhythmias in Dogs with Stage IV Chronic Kidney Disease Undergoing Intermittent Haemodialysis. *Animals (Basel)* 10(10): 1829.  
<https://doi.org/10.3390/ani10101829>
39. *Pongkan W, Jitnapakarn W, Phetnoi W, Punyapornwithaya V, Boonyapakorn C* (2020) Obesity-Induced Heart Rate Variability Impairment and Decreased Systolic Function in Obese Male Dogs. *Animals (Basel)* 10(8): 1383.  
<https://doi.org/10.3390/ani10081383>
40. *Chang YT, Huang WC, Cheng CC, Ke MW, Tsai JS, Hung YM, Huang NC, Huang MS, Wann SR* (2020) Effects of epinephrine on heart rate variability and cytokines in a rat sepsis model. *Bosn J Basic Med Sci* 20(1): 88–98.  
<https://doi.org/10.17305/bjbm.2018.3565>
41. Biering-Sorensen F, Biering-Sorensen T, Liu N, Malmqvist L, Wecht JM, Krassioukov A (2018) Alterations in cardiac autonomic control in spinal cord injury. *Auton Neurosci* 209: 4–18.  
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2017.02.004>
42. *Flood S, Tordoff C* (2020) A new heart for organ donation after circulatory death. *BJA Educ* 20(4): 126–132.  
<https://doi.org/10.1016/j.bjae.2019.12.004>
43. *Morozova MP, Kurenkova AD, Volkova JuL, Berdalin AB, Banzeluk EN, Umarova BA, Lukoshkova EV, Gavrilova SA* (2023) The Initial Autonomic Tone Determines the Progress of Irreversible Myocardial Ischemia in Rats. *Biol Bull* 50(3): 437–448.  
<https://doi.org/10.1134/S106235902270011X>

44. *Simões FC, Riley PR* (2022) Immune cells in cardiac repair and regeneration. *Development* 149(8): dev199906.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664457>
45. *Janicki JS, Brower GL, Levick SP* (2015) The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. *Methods Mol Biol* 1220: 121–139.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2\\_8](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1568-2_8)
46. *Elia A, Fossati S* (2023) Autonomic nervous system and cardiac neuro-signaling pathway modulation in cardiovascular disorders and Alzheimer's disease. *Front Physiol* 14: 1060666.  
<https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1060666>
47. *Alevizos M, Karagkouni A, Panagiotidou S, Vasiadi M, Theoharides TC* (2014) Stress triggers coronary mast cells leading to cardiac events. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112(4): 309–316.  
<https://doi.org/10.1016/j.anai.2013.09.017>
48. *Xiong W, Zhou R, Qu Y, Yang Y, Wang Z, Song N, Liang R, Qian J* (2021) Dexmedetomidine preconditioning mitigates myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibition of mast cell degranulation. *Biomed Pharmacother* 141: 111853.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111853>
49. *Galagudza MM, Sonin DL, Pochkaeva EI* (2018) The no-reflow phenomenon: mechanisms and therapeutic targets. *Region Blood Circulat and Microcirculat* 17(1): 5–12.  
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2018-17-1-5-12>
50. *He GH, Xu GL, Cai WK, Zhang J* (2016) Is Histamine H2 Receptor a Real Promising Target for Prevention or Treatment of Heart Failure? *J Am Coll Cardiol* 68(18): 2029.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.078>
51. *Huang YH, Cai WK, Yin SJ, Wang P, Li ZR, Yang Q, Zhou T, Meng R, Yang M, Guo Y, He GH* (2022) Histamine H2 receptor antagonist exposure was related to decreased all-cause mortality in critical ill patients with heart failure: a cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 29(14): 1854–1865.  
<https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac122>
52. *Meng R, Chen LR, Zhang ML, Cai WK, Yin SJ, Fan YX, Zhou T, Huang YH, He GH* (2023) Effectiveness and Safety of Histamine H2 Receptor Antagonists: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *J Clin Pharmacol* 63(1): 7–20.  
<https://doi.org/10.1002/jcph.2147>
53. *Levick SP, Meléndez GC, Plante E, McLarty JL, Brower GL, Janicki JS* (2011) Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling. *Cardiovasc Res* 89(1): 12–19.  
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvq272>
54. *Ngkelo A, Richart A, Kirk JA, Bonnin P, Vilar J, Lemitre M, Marck P, Branchereau M, Le Gall S, Renault N, Guerin C, Ranek MJ, Kervadec A, Danelli L, Gautier G, Blank U, Launay P, Camerer E, Bruneval P, Menasche P, Heymes C, Luche E, Casteilla L, Cousin B, Rodewald HR, Kass DA, Silvestre JS* (2016) Mast cells regulate myofilament calcium sensitization and heart function after myocardial infarction. *J Exp Med* 213(7): 1353–1374.  
<https://doi.org/10.1084/jem.20160081>
55. *Wei CC, Chen Y, Powell LC, Zheng J, Shi K, Bradley WE, Powell PC, Ahmad S, Ferrario CM, Dell'Italia LJ* (2012) Cardiac kallikrein-kinin system is upregulated in chronic volume overload and mediates an inflammatory induced collagen loss. *PLoS One* 7(6): e40110.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040110>
56. *Sharma JN* (2005) The kallikrein-kinin system: from mediator of inflammation to modulator of cardioprotection. *Inflammopharmacology* 12(5-6): 591–596.  
<https://doi.org/10.1163/156856005774382760>
57. *Li Y, Sun X, Juan Z, Guan X, Wang M, Meng Y, Ma R* (2022) Propofol pretreatment alleviates mast cell degranulation by inhibiting SOC to protect the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Biomed Pharmacother* 150: 113014.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113014>
58. *Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K* (2019) Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 73(10): 1189–1206.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>
59. *Stoyek MR, Hortells L, Quinn TA* (2021) From Mice to Mainframes: Experimental Models for Investigation of the Intracardiac Nervous System. *J Cardiovasc Dev Dis* 8(11): 149.  
<https://doi.org/10.3390/jcdd8110149>
60. *Frangogiannis NG* (2019) Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol Aspects Med* 65: 70–99.  
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.07.001>
61. *Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, Ryabov V* (2021) Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction. *Front Immunol* 12: 664457.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664457>

62. *Palaniyandi Selvaraj S, Watanabe K, Ma M, Tachikawa H, Kodama M, Aizawa Y* (2005) Involvement of mast cells in the development of fibrosis in rats with postmyocarditis dilated cardiomyopathy. *Biol Pharm Bull* 28(11): 2128–2132.  
<https://doi.org/10.1248/bpb.28.2128>
63. *Bradding P, Pejler G* (2018) The controversial role of mast cells in fibrosis. *Immunol Rev* 282(1): 198–231.  
<https://doi.org/10.1111/imr.12626>
64. *Zeng Z, Shen L, Li X, Luo T, Wei X, Zhang J, Cao S, Huang X, Fukushima Y, Bin J, Kitakaze M, Xu D, Liao Y* (2014) Disruption of histamine H2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis. *Clin Sci* 127: 435–448.  
<https://doi.org/10.1042/CS20130716>
65. *Hooshdaran B, Kolpakov MA, Guo X, Miller SA, Wang T, Tilley DG, Rafiq K, Sabri A* (2017) Dual inhibition of cathepsin G and chymase reduces myocyte death and improves cardiac remodeling after myocardial ischemia reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 112(6): 62.  
<https://doi.org/10.1007/s00395-017-0652-z>
66. *Hermans M, Lemep JRV, van Daele P, Bot I* (2019) Mast Cells in Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 20(14): 3395.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20143395>
67. *Moreno M, Puig J, Serrano M, Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Ricart W, Fernandez-Real JM* (2014) Circulating tryptase as a marker for subclinical atherosclerosis in obese subjects. *PLoS One* 9(5): e97014.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097014>
68. *Kouhpeikar H, Delbari Z, Sathyapalan T, Simental-Mendia LE, Jamialahmadi T, Sahebkar A* (2020) The Effect of Statins through Mast Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis: a Review. *Curr Atheroscler Rep* 22(5): 19.  
<https://doi.org/10.1007/s11883-020-00837-9>
69. *Palmiere C, Comment L, Vilarino R, Mangin P, Reggiani Bonetti L* (2014) Measurement of  $\beta$ -tryptase in postmortem serum in cardiac deaths. *J Forensic Leg Med* 23: 12–18.  
<https://doi.org/10.1016/j.jflm.2014.01.009>
70. *Kareinen I, Baumann M, Nguyen SD, Maaninka K, Anisimov A, Tozuka M, Jauhiainen M, Lee-Rueckert M, Kovanen PT* (2018) Chymase released from hypoxia-activated cardiac mast cells cleaves human apoA-I at Tyr<sup>192</sup> and compromises its cardioprotective activity. *J Lipid Res* 59(6): 945–957.  
<https://doi.org/10.1194/jlr.M077503>
71. *Cao J, Papadopoulou N, Kempuraj D, Boucher WS, Sugimoto K, Cetrulo CL, Theoharides TC* (2005) Human mast cells express corticotropin-releasing hormone (CRH) receptors and CRH leads to selective secretion of vascular endothelial growth factor. *J Immunol* 174(12): 7665–7675.  
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7665>
72. *Bot I, de Jager SC, Bot M, van Heiningen SH, de Groot P, Veldhuizen RW, van Berkel TJ, von der Thüsen JH, Biessen EA* (2018) The neuropeptide substance P mediates adventitial mast cell activation and induces intraplaque hemorrhage in advanced atherosclerosis. *Circ Res* 106(1): 89–92.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.204875>
73. *Xu GZ, Wang G* (2022) Acute myocardial infarction due to Kounis syndrome: A case report. *World J Clin Cases* 10(31): 11555–11560.  
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i31.11555>
74. *Kounis NG, Cervellin G, Koniari I, Bonfanti L, Dousdampanis P, Charokopos N, Assimakopoulos SF, Kakkos SK, Ntouvas IG, Soufras GD, Tsolakis I* (2018) Anaphylactic cardiovascular collapse and Kounis syndrome: systemic vasodilation or coronary vasoconstriction? *Ann Transl Med* 6(17): 332.  
<https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.05>
75. *Chen J, Hong T, Ding S, Deng L, Abudupataer M, Zhang W, Tong M, Jia J, Gong H, Zou Y, Wang TC, Ge J, Yang X* (2017) Aggravated myocardial infarction-induced cardiac remodeling and heart failure in histamine-deficient mice. *Sci Rep* 7: 44007.  
<https://doi.org/10.1038/srep44007>

## The Role of Mast Cell-Neuron Tandem in the Regulation of Cardiac Function in Cardiovascular Pathologies

M. P. Morozova<sup>a, \*</sup>, A. D. Kurenkova<sup>b</sup>, and B. A. Umarova<sup>c</sup>

<sup>a</sup>*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia*

<sup>b</sup>*Institute of Regenerative Medicine, Sechenov First Moscow Medical University, Moscow, Russia*

<sup>c</sup>*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

\**e-mail: mormasha@gmail.com*

This review is consisted of new data about participation of mast cells (MCs) in the regulation of cardiac function in the development of some cardiovascular pathologies. In norm the number of MCs in the heart is very small compared to their number in barrier tissues. They are responsible for homeostasis of cardiac tissue and ensuring the interaction of the organ with the nervous and endocrine systems throughout the life of the organism.

Pathological processes in the heart are accompanied by the development of inflammation reaction. MCs fulfil a significant role in the all stages of inflammation. The number of MCs significantly increases against the background of myocardial infarction development, fibrotic heart disease and vascular atherosclerosis. Their contribution to the pathogenesis of the disease is ambiguous, because on the one hand it is aimed at tissue adaptation to damage, and on the other hand - avalanche-like synthesis and release of mediators from activated MCs aggravates the course of the process. As a result, MCs change their secretory profile, interfere in the realization of cardiac functions against the background of inflammation, but at the same time modulate afferent information flow from the heart and efferent influences of the nervous system. The coordinated work of the system loses its stability, which can lead to severe consequences for the vital activity of the whole organism.

The analysis of the current state of the problem indicates that the heart activity depends on the functional state of MCs, their complex interaction with the nervous system both in the norm and, especially, against the background of pathological processes development.

*Keywords:* cardiac mast cells, sympathetic nervous system, infarction, fibrosis, atherosclerosis