

М.В. Кондашевская



Научно-исследовательский институт морфологии человека,  
Москва, Российская Федерация

# Гепарин тучных клеток — новые сведения о старом компоненте (обзор литературы)

Тучные клетки (ТК) — это многофункциональная, диффузная, очень широко распространенная в организме животных и человека популяция долгоживущих клеток, которые участвуют в большом разнообразии физиологических и патологических процессов. ТК — практически единственный источник высокомолекулярного гепарина, получаемого для использования в медицинских целях. Структура и многие свойства высокомолекулярного гепарина сходны с эндогенным гепарином ТК. В обзоре представлена новая информация о механизмах влияния эндогенного гепарина на многие функции ТК, так как он играет определяющую регуляторную роль в отношении медиаторов гранул. Наиболее характерным для гепарина механизмом воздействия на многие биологически активные вещества является комплексообразование, изменяющее свойства этих биологически активных веществ в соответствии с потребностями окружающей среды. Приводятся гипотезы, объясняющие роль ТК как в физиологических, так и патологических процессах. Одна из гипотез — элиминация гепарина под влиянием внешних стимулов из матрикса гранул ТК, где он является системообразующим для остальных медиаторов компонентом, что обуславливает неконтролируемый выброс провоспалительных биологически активных веществ. Решением проблемы может быть введение экзогенного гепарина. В клинической практике используют как высокомолекулярный гепарин, так и низкомолекулярные формы гепарина, в основном при антикоагулянтной терапии. Пандемия, объявленная в 2020 г. в связи с широким распространением заболевания, названного COVID-19, заставила оценить гепарин как полифункциональный препарат. Негативные последствия современной пандемии явились причиной развития острого и посттравматического стрессового расстройства. В обзоре представлены сведения экспериментальных работ, доказывающих возможность успешного лечения ПТСР малыми дозами высокомолекулярного гепарина. Следовательно, гепарин можно рассматривать как перспективный полифункциональный препарат для эффективной фармакологической коррекции коморбидных заболеваний.

**Ключевые слова:** тучные клетки, гепарин, медиаторы, матрикс гранул, фармакологическая коррекция заболеваний

**Для цитирования:** Кондашевская М.В. Гепарин тучных клеток — новые сведения о старом компоненте (обзор литературы). Вестник РАМН. 2021;76(2):149–158. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1284>

149

М.В. Kondashevskaya

Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

## Mast Cells Heparin — New Information on the Old Component (Review)

Mast cells (MC) are widely distributed throughout the body of animals and humans, mainly in barrier tissues. This review provides new information on the hematopoietic origin of MCs from early erythromyeloid progenitors (EMPs), late EMPs, and definitive hematopoietic stem cells. As well as information on the maturation of MSs and heparin synthesis already in the embryonic period. Many physiological functions of MCs are determined by the properties of heparin, which forms the basis of the matrix of granules, since the heparin molecule is a strong polyanion, capable to forming complexes with many biologically active substances and regulating their properties. In a new hypothesis about the participation of MCs in pathological processes, it is assumed that this is due to the depletion of the heparin pool. In such cases, injections of exogenous heparin can help replenish MCs heparin stores. As a result of the restoration of the physiological functions of MCs and the action of exogenous heparin, the pathological process will be converted into an adaptive one. In clinical practice, unfractionated heparin (UFH) obtained from natural sources and low molecular weight heparin (LMWH) obtained by the biochemical route are used. Most often, UFH and LMWH are used in the clinic only as anticoagulants. The worldwide spread of a disease named COVID-19 in 2020 showed that UFH and LMWH are multifunctional drugs that have saved many people. The pandemic caused by COVID-19 has been an unprecedented social and health emergency worldwide. Depression, anxiety and post-traumatic stress disorder (PTSD) have been reported in populations of many countries. This review provides new information on experimental studies on the successful treatment of pathology with low doses of UFH in modeling PTSD in animals. Consequently, heparin can be considered as a promising multifunctional drug for effective pharmacological correction of comorbid diseases under the influence of extreme factors.

**Keywords:** mast cells, heparin, mediators, matrix of granules, pharmacological correction of diseases

**For citation:** Kondashevskaya MV. Mast Cells Heparin — New Information on the Old Component (Review). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(2):149–158. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1284>

### Введение

Тучные клетки (ТК, мастоциты, лаброциты) — многофункциональная, диффузная, очень широко распространенная в организме животных и человека популяция долгоживущих клеток, которая выполняет многие гомеостатические функции. Благодаря большому разнообразию своих рецепторов ТК селективно реагируют на различные типы раздражителей окружающей среды и всего организма в целом, включая микробные, нервные, иммунные, гормональные, метаболические, химические, а также экологические [1]. Наличие на поверхности ТК высокоаффинных рецепторов к IgE (FcεRI), IgG (FcγRI) и рецепторов для компонентов комплемента C3b и C3d, а также взаимодействие с несколькими различными типами клеток иммунологического и неиммунологического происхождения позволяют рассматривать ТК как центральные элементы врожденного иммунитета и модуляторы адаптивного иммунного ответа. В этом плане функции ТК точнее всего охарактеризовать как связующее звено врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2].

ТК участвуют в широком разнообразии физиологических и патологических процессов. Во всех случаях реакция ТК сопровождается высвобождением разнообразных биологически активных соединений, известных как медиаторы, тем самым реализуя противовирусную, противомикробную, противопаразитарную, иммунную, метаболическую и другие функции [1, 3]. Защитные свойства ТК во многом связаны с уникальными свойствами гепарина — гликозаминогликана, присущего только ТК, который характеризуется сильно выраженной способностью образовывать комплексные соединения со многими биологически активными веществами, в том числе с токсическими агентами, обезвреживая их. В биологическом контексте действие гепарина тесно связано с защитными реакциями при повреждении тканей и проникновении экзогенных патогенных возбудителей [4–6]. ТК считаются основным, если не единственным источником гепарина в организме животных и человека [7, 8]. В гранулах ТК большинства живых существ гепарин составляет основу гелевого матрикса, где он существует в связи с протеогликаном — серглицином. Главная роль гепаринового матрикса заключается в обеспечении оптимального расположения, хранения и регуляции экспорта синтезируемых ТК медиаторов. Среди медиаторов, характерных только для ТК, можно отметить протеазы — триптазу, химазу и карбоксипептидазу А3, а также другие медиаторы и биологически активные вещества. Гепарин проявляет в отношении них регуляторные свойства [8, 9]. На трансгенных животных с дефицитом фермента биосинтеза гепарина N-ацетилазы/N-сульфотрансферазы 2 показано, что это приводит к генерации дефектных ТК, отличительной чертой которых было очень малое количество секреторных гранул и отсутствие в них гепарина, гистамина и протеаз [10]. В экспериментах с использованием гепариназы — фермента, деполимеризующего гепарин, выявлен неконтролируемый экспорт медиаторов в межклеточную среду [7]. Эти данные указывают на то, что гепарин является основным системообразующим компонентом гелевого матрикса гранул ТК. Многие исследователи относят гепарин ТК к группе биологически активных веществ широкого спектра действия [7, 8]. Из активированных ТК гепарин выделяется в виде высокомолекулярного соединения (75 000–100 000 Д), но вскоре подвергается модификации — расщепляется на гликозаминогликановые цепи от 5000 до 30 000 Д [3, 7].

Фармакологические коммерческие препараты высокомолекулярного гепарина для клинического применения получают из биологического сырья — либо из слизистой оболочки кишечника свиней, либо из легких крупного рогатого скота — в связи с тем, что химический синтез гликозаминогликанов очень сложен. Ткани животных гомогенизируют, добавляют катионные детергенты, которые образуют с полианионом—гепарином нерастворимые в воде соли. Соли эти растворяют в растворах неорганических солей, например хлористого натрия, при определенных значениях pH. Клиническое применение гепарина стало возможным после 1930 г., когда были получены его натриевые соли. Молекулярная масса коммерческих высокомолекулярных гепаринов, используемых в качестве лекарственных препаратов, составляет 12 000–19 000 Д. Коммерческие препараты гепаринов стандартизируют с помощью биоанализа, основанного на ингибировании фактора коагуляции Ха. Высокомолекулярный гепарин плохо всасывается через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, поэтому его вводят внутривенно, подкожно, ингаляционно и др. Высокомолекулярный гепарин используется для лечения венозного тромбоза, тромбоэмболии легочной артерии и других заболеваний из-за его быстрого начала действия, тогда как пероральные антикоагулянты (такие как варфарин) обладают медленным началом действия. До настоящего времени высокомолекулярный гепарин является наиболее часто употребляемым антикоагулянтом при терапии острых тромбозов для лечения пациентов от момента рождения до преклонного возраста [7, 11, 12]. Чаще всего высокомолекулярный гепарин применяют в очень высоких дозах, длительное время (от 4 до 20 дней и более). Например, для лечения тромботических осложнений у детей малой дозой считается доза менее 100 ЕД/кг, а высокой — более 100 ЕД/кг [12]. У некоторых пациентов (5–15%) высокомолекулярный гепарин может индуцировать образование антител, которые способны вызвать жизнеугрожающий синдром, известный как гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения — это атипичная реакция иммунного ответа, характеризующаяся образованием иммуногенных комплексов гепарина и антитромбоцитарного фактора 4, которые могут связываться с бактериями. Последнее является доказательством того, что образование данных комплексов является древним механизмом защиты хозяина [13]. Как правило, гепарин-индуцированная тромбоцитопения возникает вследствие введения больших доз высокомолекулярного гепарина и значительной длительности гепаринизации. В настоящее время появляется все больше данных, полученных на людях и животных, свидетельствующих о том, что высокомолекулярный гепарин, используемый в малых и очень малых дозах, достаточно безопасен, очень эффективен и незаменим, особенно при черепно-мозговых травмах, инсультах и аневризмах [14–16].

В связи с тем, что аутоиммунное явление — гепарин-индуцированная тромбоцитопения может приводить как к истощению тромбоцитов, так и к парадоксальному протромботическому состоянию со значительным риском развития артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений, с помощью ферментативного расщепления и химического синтеза были разработаны способы получения низкомолекулярных разновидностей гепарина [16]. Кумулятивные эффекты низкомолекулярных гепаринов различаются, и каждый продукт имеет свой профиль, поэтому сведения, полученные при изучении свойств од-

ного низкомолекулярного гепарина, нельзя экстраполировать на другие. Преимуществами низкомолекулярных гепаринов являются: более выраженная направленность анти-Ха-эффекта, большая биодоступность, по ряду сведений — меньшее число осложнений. Тем не менее риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении не исключен также и в случае терапевтического применения низкомолекулярного гепарина [16].

На сегодняшний день достаточно много известно о ТК, их роли в широко распространенных аллергических реакциях и других воспалительных заболеваниях. Немало исследований посвящено разработке профилактических и лечебных средств, направленных на снижение численности ТК и предотвращение секреции провоспалительных медиаторов. Однако становится все более очевидным, что такие применяемые лечебные средства, как глюкокортикоиды, антигистамины и стабилизаторы мембран, обладают серьезными побочными эффектами, особенно выраженными при длительном применении. В экспериментальных работах показано, что высокомолекулярный гепарин, используемый в очень малых дозах, обладает значительным противовоспалительным действием, проявляет антистрессорные, седативные, антиноцицептивные и другие позитивные эффекты, далеко выходящие за рамки своих традиционно известных антикоагулянтных свойств [8, 17, 18].

За последние 20 лет не наблюдается значительного прогресса в изучении роли гепарина в адаптивных реакциях, редко встречаются работы, раскрывающие механизмы действия этого гликозаминогликана в системе медиаторов ТК и на уровне организма. Цель данного обзора — привлечь внимание исследователей к роли гепарина в ТК, подчеркнуть влияние гепарина на сигнальные внутри- и внеклеточные каскады в связи с тем, что наиболее полная характеристика этих процессов важна как для понимания патогенеза различных заболеваний с участием ТК, так и для расширения применения гепарина в качестве профилактического и лечебного средства.

### Происхождение тучных клеток, распределение в организме

В истории исследования ТК гораздо больше работ посвящено роли ТК в патологических процессах, имеющих в своей основе чрезмерную активацию ТК и проявление воспалительного компонента, чем их участию в физиологических процессах. Однако в настоящее время при таких заболеваниях, как аллергические, аутоиммунные, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые и онкологические, исследователи часто обнаруживают у ТК защитные функции. Такая противоречивая двойственность эффектов ТК во многих процессах позволила выдвинуть гипотезу о возможном существовании нескольких разных фенотипов ТК. Для понимания состава популяции ТК в тканях и, следовательно, их биологических функций во взрослом организме решающее значение имеет выяснение происхождения, пути развития, дифференцировки, появления медиаторов ТК и, конечно, гепарина в эмбриональном периоде.

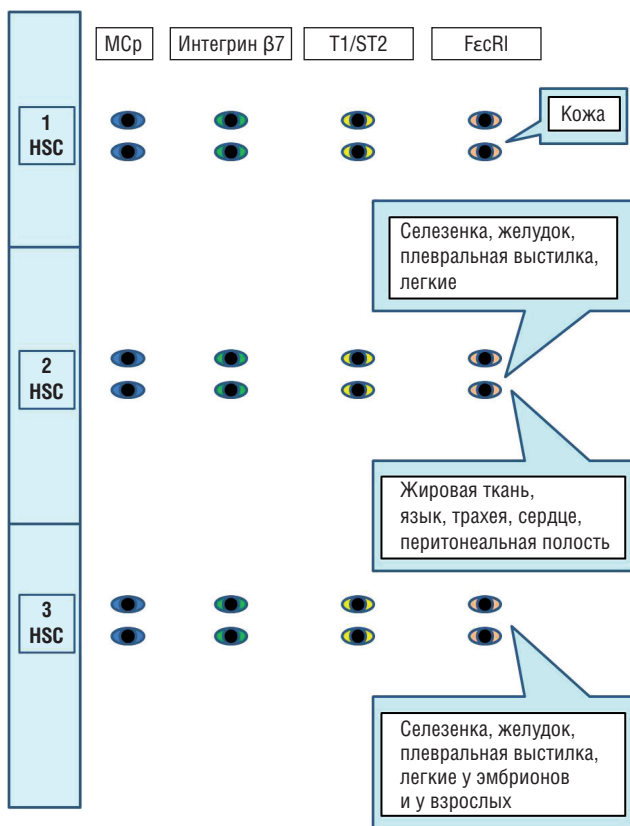
Большая часть исследователей придерживается достаточно весомо доказанной модели дифференцировки ТК, согласно которой коммитированный предшественник ТК (МСр) формируется в красном костном мозге из гемопоэтических стволовых клеток. Эта модель постоян-

но подтверждалась путем выявления у взрослых особей предшественников ТК из костного мозга [19, 20]. Следует заметить, что в последние два десятилетия определено, что, несмотря на общность названия, гемопоэтические стволовые клетки, также как и их предшественники (гемангиобластные и преганглиобластные клетки), составляют сложную гетерогенную смесь различных субпопуляций разной степени зрелости, обладающих специфическими характеристиками: поверхностных кластеров дифференцировки, времени жизни, кратко- и долгосрочной регенеративной активностью, профилями экспрессии генов и эпигенетических программ дальнейшей дифференцировки. Гемопоэтические стволовые клетки обнаруживаются в костном мозге у детей и взрослых. Потенциал гемопоэтических стволовых клеток и клонок-предшественников может регулироваться экзо- и эндогенными факторами. Клональный состав популяции гемопоэтических стволовых клеток изменяется с возрастом — поликлональный гемопоэз постепенно становится олигоклональным [21, 22]. Считается, что гемопоэтические стволовые клетки через последовательное прохождение стадий мультипотентного предшественника (МРР), общего миелоидного предшественника и гранулоцитарно-макрофагального предшественника превращаются либо в коммитированный предшественник ТК, либо через стадию FcεRI + гранулоцитарно-макрофагальный предшественник, либо через формирование бипотентного предшественника ТК и базофилов превращаются либо в ТК, либо в базофилы [23–25].

Совсем недавно в работах, основанных на применении современных технологий, Z. Li et al. (2018) показано, что предшественники ТК плода человека происходят от всех трех волн эмбрионального кроветворения (рис. 1) [23].

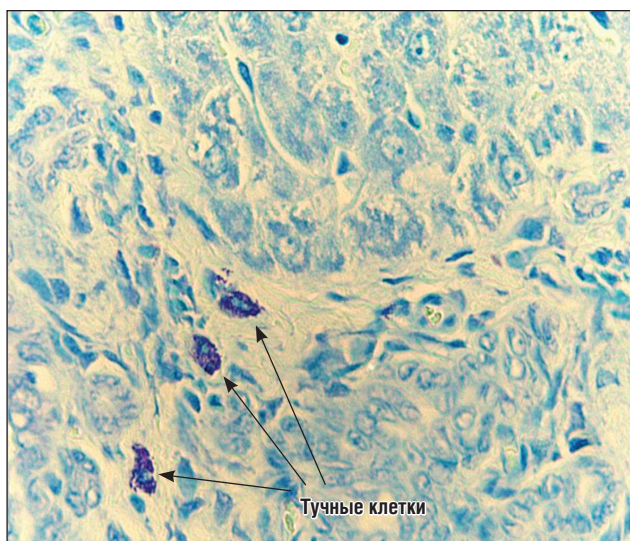
Все стволовые клетки основных эмбриональных периодов (гемопоэтических стволовых клеток) проходят через промежуточную стадию коммитированных предшественников ТК, которая достаточно специфично может быть определена по экспрессии ими интегрин β7. Коммитированные предшественники ТК, происходящие из стволовых клеток раннего эмбриогенеза — эритромиелоидных предшественников, развиваются первыми и заселяют большинство тканей (см. рис. 1). С возрастом происходит увеличение экспрессии T1/ST2 (стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как T1), что связано с генерацией гранул в этих коммитированных предшественниках ТК, при этом экспрессия интегрин β7 снижается (см. рис. 1) [23]. Впоследствии эти клетки замещаются производными коммитированных предшественников ТК позднего эмбриогенеза, они колонизируют периферические эмбриональные ткани, где завершают свое окончательное созревание, о чем свидетельствует влияние метахроматического окрашивания при использовании толуйдинового синего или хлорацетат-эстеразы. Метахромазия, т.е. способность окрашивать элементы клеток и тканей в иной цвет, чем раствор красителя, является специфическим свойством связывании полианионной молекулы гепарина с катионными красителями (рис. 2) и доказывает, что этот гликозаминогликан начинает синтезироваться в ТК уже в позднем эмбриогенезе. Z. Li et al. установили, что большее число таких ТК прежде всего появляется в периферических тканях, например в коже, тогда как в брюшине их гораздо меньше. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что гетерогенность ТК обнаруживается уже в эмбриогенезе. ТК, происходящие из трех





**Рис. 1.** Схема происхождения тучных клеток по Z. Li et al. (2018): 1–3 — HSC — стволовые клетки основных эмбриональных периодов: 1 — эритро-миелоидные, 2 — печеночные, 3 — костномозговые; MСр — коммитированные предшественники тучных клеток; интегрин β7, T1/ST2 и FcεRI — маркеры тучных клеток соответствующих эмбриональных периодов

разных источников, имеют различные тканевые предпочтения, формируют неоднородность и нюансы функций тканевых резидентных ТК у взрослых особей. Незадолго до рождения плода ТК обладают высоким пролиферативным потенциалом, который значительно снижается сразу после рождения [23].



**Рис. 2.** Метахроматическое окрашивание тучных клеток в соединительной ткани, окружающей кровеносные сосуды печени половозрелого самца крысы Wistar (норма). Окраска толуидиновым синим рН 2. ×680

ТК, происходящие от производных коммитированных предшественников ТК позднего эмбриогенеза, сохраняются в большинстве соединительных тканей во время позднего эмбриогенеза и ранней взрослой жизни. Таким образом, эти ТК являются ведущей, долгоживущей популяцией пула соединительной ткани взрослых особей. Тогда как ТК, происходящие из костномозговых источников — гематопоэтических стволовых клеток плода, которые до рождения локализуются преимущественно в слизистой оболочке, являются недолговечными клетками и способны постоянно обновляться из костномозговых предшественников. ТК, развившиеся из стволовых клеток раннего эмбрионального периода, исчезают из большинства тканей, оставаясь до зрелого возраста лишь в жировой ткани, головном мозге и плевральной полости. Вероятно, в указанных тканях отсутствуют факторы окружающей среды, к которым эти клетки чувствительны [23].

Таким образом, разделение на ТК слизистых оболочек и ТК соединительной ткани происходит еще в эмбриональном периоде и сохраняется во взрослом состоянии. Вполне вероятно, что эта классификация является упрощением истинной ситуации [1, 3, 26]. В организме взрослых особей ТК соединительной ткани располагаются вокруг венул и нервных окончаний в соединительной ткани большинства органов (кожа, язык, трахея, пищевод, плевральная полость) (см. рис. 2), тогда как ТК слизистых оболочек располагаются в собственной пластинке кишечника и дыхательных путей. В организме взрослых млекопитающих общая масса ТК составляет около 2% от массы тела. ТК встречаются практически во всех органах и тканях (кроме хрящевой и костной), однако распределяются по органам неравномерно, например, в норме в селезенке и кишечнике их заметно больше, чем в легких. При заболеваниях наблюдается значительное увеличение численности ТК [7, 8].

Форма ТК варьирует в зависимости от органа, в котором данные клетки локализованы. ТК слизистых оболочек характеризуются преимущественно округлой формой и центрально расположенным ядром, тогда как ТК соединительных тканей, как правило, овальные (см. рис. 2) или вытянутые, в дерме эти клетки могут быть нитевидными, веретеновидными или звездчатыми, а ядро у них может быть смещено от центра. Размеры ТК также широко варьируют — от 6 до 24 мкм в диаметре. Ядро ТК относительно крупное (4–7 мкм в диаметре), несегментированное, с умеренным содержанием гетерохроматина, содержит чаще всего 1–2 ядрышка. В цитоплазме ТК присутствуют все органеллы, характерные для эукариотических клеток, а также особые структуры — липидные тельца, которые служат местом хранения арахидоновой кислоты. Для ТК типично наличие многочисленных гранул (см. рис. 2), окруженных однослойной мембраной и занимающих около 55% объема клетки. Для гранул ТК характерно разнообразие размеров и набора содержащихся в них медиаторов. Основные различия популяций ТК заключаются в содержании нейтральных протеаз в их гранулах. ТК соединительной ткани характеризуются присутствием триптазы и отсутствием химазы, тогда как ТК слизистых оболочек содержат как химазу, так и триптазу [27]. Следует отметить, что у животных разных линий в аналогичных тканях наблюдается значительное варьирование по содержанию в гранулах ТК указанных нейтральных протеаз [28]. У людей с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, в эпителии дыхательных путей и в пищеводе пациентов с эозинофильным эзофагитом

был обнаружен еще один фенотип ТК, экспрессирующий триптазу и карбоксипептидазу А3, но не химазу [29]. Таким образом, очевидно, что при альтерации и различных заболеваниях гетерогенность ТК по содержанию нейтральных протеаз выражена еще более значительно.

### Гепарин — системообразующий компонент матрикса гранул тучных клеток

Главной морфологической особенностью ТК является наличие в цитоплазме большого количества базофильных гранул (см. рис. 2), заключающих в себе огромное разнообразие биологически активных веществ — медиаторов. В образовании медиаторов принимают участие рибосомы и каналы эндоплазматической сети. Сформировавшиеся медиаторы с помощью везикулярного транспорта доставляются в комплекс Гольджи, в котором осуществляются их сортировка, модификация и оформление в секреторные гранулы. Вновь сформированные гранулы, покинув комплекс Гольджи, подвергаются процессу конденсации их содержимого. Для гранул ТК характерно поддержание кислого pH  $5,5 \pm 0,5$  [25, 30, 31]. Гранулы функционально и фенотипически неоднородны в различных популяциях ТК и даже в одной клетке. Медиаторы ТК подразделяют на две группы: преформированные (предварительно сформированные) и синтезируемые *de novo*. В гранулах ТК всегда содержатся и постоянно обновляются такие преформированные медиаторы, как: биогенные амины — гистамин и серотонин; протеогликаны — серглицин и др.; гликозаминогликаны — гепарин, гепарансульфат, хондроитинсульфат А и С; гликопротеины — белки, содействующие синтезу, укомплектовке и секреции медиаторов, в частности секретогранин III; синаптоагмины (Syt) — белки, связывающие кальций, участвующие в обмене мембранными компонентами, которые представлены изотипами Syt II, III, V, IX. Компонентами гранул являются некоторые ферменты, например  $\beta$ -гексозаминидаза, протеазы (химазы, триптаза и др.), пероксидаза, дегидрогеназа, РНКазы, гистидин-карбоксилаза и др. [25].

К другой группе относятся биологически активные вещества, синтезируемые *de novo* при стимуляции ТК, — это эйкозаноиды, цитокины (про- и противовоспалительные), хемокины, пептидные ростовые факторы, активные формы кислорода и др. Некоторые медиаторы (такие как TNF $\alpha$ ) относятся как к преформированным, так и к синтезируемым *de novo* категориям медиаторам. Как полагают, в отличие от предварительно образованных медиаторов высвобождение синтезированных *de novo* медиаторов регулируется на уровне транскрипции [25].

Состав и распределение медиаторов секрета ТК подвержены регионарному, видовому и индивидуальным колебаниям, однако всегда обязательными компонентами их гранул являются гепарин, гистамин, нейтральные протеазы и ряд цитокинов. Наличие гепарина в гранулах характерно только для ТК, тогда как в других клетках содержатся прочие гликозаминогликаны [1, 26, 31].

Системообразующим компонентом всех медиаторов в гранулах ТК является гелевый матрикс, большая часть которого образована цепями гепарина (90–95%), соединенными с белково-углеводными молекулами корового (сое) — сердцевина, стержень) белка серглицина (5–10%) [9, 23].

Молекула гепарина ТК представляет собой высокомолекулярное соединение (природный поли-

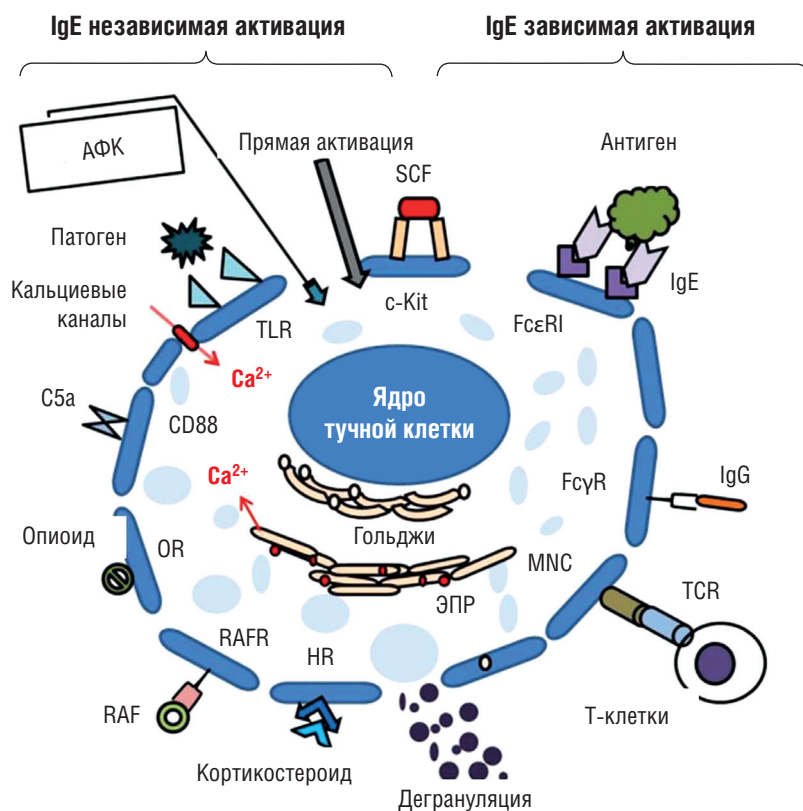
мер) — линейный полисахарид с характерными повторяющимися дисахаридными субъединицами, состоящими из  $\alpha$ -L-идурановой кислоты, сульфатированной по 2 углеводу (IdoA2S), и N-сульфатированного  $\alpha$ -D-глюкозамина, который дополнительно сульфатирован по 6 положению (GlcNS6S). Степень сульфатирования гепарина намного выше, чем остальных членов семейства гликозаминогликанов, что делает гепарин самой заряженной из всех известных биомолекул [5, 25]. Цепи гепарина ковалентно присоединены к остатку серина корового белка с помощью тетрасахаридного фрагмента, состоящего из ксилозы, двух остатков галактозы и остатка глюкуроновой кислоты [8, 32]. Субстратами для биосинтеза гепарина являются глюкоза и неорганический сульфат. Биосинтез гепарина осуществляется вне матрикса, любые дефекты системы ферментов биосинтеза могут приводить к нарушениям структуры матрикса. Ферменты биосинтеза гепарина локализованы в аппарате Гольджи и собраны в единый белковый комплекс, называемый ГАГасомой. Метаболизм гепарина зависит также от фермента, расщепляющего его молекулу, — от гепариназы [7, 10, 32, 33].

Главная роль гелевого матрикса заключается в обеспечении оптимального расположения, хранения и регуляции экспорта синтезированных продуктов. Поскольку гепарин является основным элементом матрикса, локализуя все медиаторы, логично предположить, что он появляется в гранулах ТК одним из первых компонентов еще в эмбриональном периоде. По крайней мере, в работах Z. Li et al. установлено наличие в ТК плода человека метахроматического окрашивания, характерного для гепарина [23]. Соединение медиаторов ТК с гелевым матриксом дает огромное термодинамическое преимущество — способность хранить большие концентрации биологически активных веществ в очень небольшом пространстве в течение длительного времени. Теоретически для такой большой концентрации высокозаряженных медиаторов в замкнутом пространстве, отграниченном мембраной, потребовались бы значительные энергозатраты на осмотические процессы, что создало бы термодинамический дефицит. После активации ТК полимерная гелевая фаза матрикса претерпевает изменение — она набухает, способствуя высвобождению медиаторов секрета. Этот эффективный процесс сохраняется среди живых организмов как эволюционно консервативное решение уже много тысяч лет [25, 26].

### Активация тучных клеток

Мембранный фенотип ТК взрослых организмов характеризуется Fc $\epsilon$ RI + CD13 + CD29 + CD45 + CD117 + CD123 +, т.е. эти поверхностные маркеры и рецепторы клеток обнаруживаются всегда. Наличие на поверхности ТК высокоаффинных рецепторов к IgE (Fc $\epsilon$ RI), IgG (Fc $\gamma$ RI) и рецепторов для компонентов комплемента C3b и C3d (мукозные ТК лишены CR1) свидетельствует об их участии в реакциях врожденного иммунитета (рис. 3) [26, 27]. Однако Fc $\epsilon$ RI-сигналинг может запускаться и в отсутствие антигена.

Для ТК характерны также поверхностные маркеры: CD117 (c-Kit) — рецептор для растворимого фактора роста стволовых клеток (SCF) и CD123 — рецептор для IL-3 (см. рис. 3). Оба этих рецептора имеют решающее значение для дифференцировки и созревания ТК [32]. Благодаря наличию на клеточной мембране, помимо молекул MHC I, MHC II, костимулирующих молекул



**Рис. 3.** Пути активации тучных клеток: АФК — активные формы кислорода; ЭПР — эндоплазматический ретикулум;  $Ca^{2+}$  — ионы кальция; c-Kit — рецепторы для растворимого фактора роста стволовых клеток (stem cell factor) SCF; TLR — толл-подобные рецепторы (toll-like receptor), распознают структуры клеточных стенок патогенных бактерий Patogen; CD88 — рецепторы для компонентов комплемента C5a; OR — опиоидные рецепторы; RAFR — рецепторы к фактору активации тромбоцитов PAF; HR — рецепторы к гормонам, кортикостероидам; MNC — основной фактор гистосовместимости; TCR — Т-клеточные рецепторы Т-клеток; FcγR — рецепторы к IgG; FcεRI — высокоаффинные рецепторы к IgE

CD86, ТК способны презентировать антигены, особенно при индукции дифференцировки Th2-клеток [24, 27]. Кроме того, на поверхности ТК присутствует множество других рецепторов, играющих важную роль в их активации: сопряженные с G-белком, цитокинами, сфингозин-1-фосфатом (S1P).

Выделение из ТК биологически активных веществ в окружающую среду может запускаться как иммунным, так и неиммунным путем (см. рис. 3). Иммунный запуск начинается с агрегации специфических поверхностных рецепторов FcεRI (высокоаффинного мультимерного иммунного рецептора), происходящий в результате их связывания с несколькими комплексами антиген–IgE, что сближает мембранные рецепторы. При этом передача сигнала через γ-цепи рецептора приводит к увеличению в цитозоле концентрации ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ).  $Ca^{2+}$  инициирует все виды экспорта медиаторов, а также синтез новых биологически активных элементов секретома. Следствием этого является инициация каскада сигналов, вызывающих метаболическую активацию ТК, которая завершается выделением, а также генерацией и секретцией вновь образуемых преформированных медиаторов. Экспрессия большого количества рецепторов FcεRI увеличивает содержание гистамина и его выброс [1, 27]. При действии флогогенного и/или патогенного фактора рецепторы класса рецепторов распознавания образов (PRRs), таких как толл-подобные рецепторы (TLRs), NOD-подобные рецепторы (NLRs) и цитоплазматические рецепторы, подобные продукту гена-1 (RIG-1), индуцируемому ретиноевой кислотой (RLRs), распо-

ложенные на поверхности ТК, распознают патоген-ассоциированные молекулярные структуры повреждающих факторов (PAMPs) (см. рис. 3). Взаимодействие PRRs и PAMPs обеспечивает активацию ТК и высвобождение селективных медиаторов [1, 32].

Неиммунные пути активации ТК запускаются такими стимулами, как нейропептиды (пептидная субстанция P и др.), цитокины, факторы роста, токсины, основные факторы комплемента, иммунные комплексы, некоторые лекарственные средства и пищевые продукты, токсины, активные формы кислорода, а также физические стимулы. Показано, что рецепторы многочисленных лигандов, включая аденозин, С3А, иммунные комплексы, хемокины, цитокины, PAMPs, сфингозин-1-фосфат (S1P) и SCF (фактор роста стволовых клеток), участвуют в активации ТК. Эти рецепторы способны потенцировать FcεRI-опосредованную активацию или стимулировать высвобождение медиаторов независимым от FcεRI способом [1, 27, 32]. В частности, на поверхности ТК присутствуют низкоаффинные рецепторы IgG FcγRIII и FcγRIIB. Последний — почти единственный рецептор, оказывающий ингибиторное действие. К ингибирующим рецепторам и биологически активным веществам проявляется повышенное внимание исследователей, поскольку они являются потенциальными терапевтическими мишенями при заболеваниях, включающих чрезмерную активацию ТК. Следует отметить, что ингибиторами выделения медиаторов могут быть гепарин, хондроитин, IL-10, оксид азота, трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) и т.д. [33–35].



### Механизмы дегрануляции/экзоцитоза

Процесс экспортирования медиаторов при активации ТК разные исследователи называют по-разному: одни называют его регулируемым экзоцитозом [36, 37], другие различают дегрануляцию, экзоцитоз и молекулярный способ [37]. Тем не менее все ученые сходятся во мнении, что существует множество форм секретирования медиаторов во внешнюю среду, которые могут реализовываться как по отдельности, так и одновременно в одной и той же ТК [37, 38]. Понимание регуляции экзоцитоза в ТК осложняется наличием во всех тканях млекопитающих гранул различных субпопуляций, тогда как ТК с полностью однородными гранулами встречаются значительно реже. При активации ТК индуцируются гомо- и гетеротипический процессы слияния мембран, которые зависят от специфического взаимодействия комплекса белков, входящих в состав мембран, механизма, сохраняющегося в эволюции от дрожжей до человека. В процессах везикулярного транспорта участвуют ионы кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) и комплекс семейств интегральных мембранных белков: SNARE (soluble NSF attachment protein SNARE — SNAP receptor SNX — Sorting nexins), Munc (аббревиатура от «нескоординированных-18» млекопитающих), NSF (*N*-этилmaleимид-чувствительный фактор) и VAMP (vesicle-associated membrane protein) [32]. Ранее уже было указано, что большую роль в процессах дегрануляции/экзоцитоза, гранулолизиса и синтеза новых медиаторов в ТК играют ионы кальция. Определено, что при активации ТК  $\text{Ca}^{2+}$  начинают входить в клетку через кальциевые каналы плазматической мембраны, важными источниками и резервуарами  $\text{Ca}^{2+}$  являются эндоплазматическая сеть, муциновые гранулы и липидные тельца [32, 34]. Используя флюоресцентные методы и цифровую сканирующую технику, на изолированных ТК и гранулах линейных мышей (CB/J и Bgi/Bgi), I. Questrada et al. (2003) установили, что наиболее важным источником  $\text{Ca}^{2+}$  и других катионов является полианионная, гепариновая, гелевая матриксная сеть гранул. Этим исследователям удалось показать, что гепариновый матрикс способен функционировать как эффективные ионообменные смолы, контролируя оборот связанных/свободных катионов, таких как  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{H}^+$ , необходимых для процессов дегрануляции/экзоцитоза, гранулолизиса и синтеза медиаторов (рис. 4) [9].

Стимуляция ТК прежде всего обуславливает продукцию инозитол-1,4,5-трифосфата (InsP3), являющегося одновременно регулятором  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов и важнейшим вторичным мессенджером. Важно отметить, что гепарин выступает ингибитором рецепторов InsP3 [7, 8]. Взаимодействуя со своим рецептором, InsP3 индуцирует высвобождение из гепаринового матрикса  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$ , которые перемещаются через соответствующие каналы в цитозоль ТК, что приводит к неизбежному снижению их уровня внутри гранулы (см. рис. 4). Происходит накопление цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$ , в результате чего закрывается возможность связи InsP3 с его рецепторами, при этом в просвет везикулы импортируется  $\text{K}^+$ , который вновь индуцирует продукцию InsP3, и в грануле снова происходит высвобождение  $\text{Ca}^{2+}$ . Такой колебательный процесс повторяется до тех пор, пока длится активация клетки. При этом свободные  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$  находятся в равновесии с формами, связанными с гепариновым матриксом. Колебания уровней ионов сопровождаются соответствующими колебаниями трансмембранного градиента pH, которые являются основными фактора-

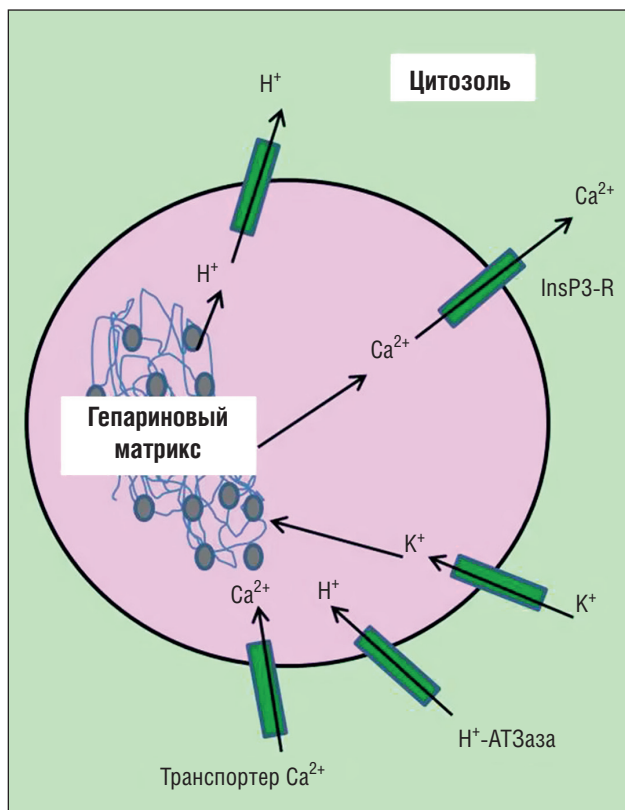


Рис. 4. Схема динамики  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  в матриксе секреторных гранул тучных клеток: InsP3-R — рецептор инозитол-1,4,5-трифосфата

ми, способствующими экспорту, импорту и вытеснению катионов из матрикса гранул [7, 9]. Таким образом, матрикс гранул, основным компонентом которого является полианионная молекула гепарина, функционирует как  $\text{H}^+/\text{K}^+$ - и  $\text{Ca}^{2+}/\text{K}^+$ -ионообменная сеть (см. рис. 4). Кроме того, матрикс гранул ТК работает как гистамин/ $\text{K}^+$ -обменник. Необходимо подчеркнуть, что колебательные процессы, происходящие в гранулах, не являются АТФ-опосредованными. Колебания достигают строго ограниченных доменов, так как буферные свойства цитозоля обеспечивают ограничение колебаний во времени и пространстве, предотвращая нежелательные перекрестные помехи от других рецепторных белков, не участвующих в слиянии мембран. Кратковременные локальные всплески  $\text{Ca}^{2+}$  обеспечивают экономичный механизм передачи сигналов [9].

Преэксцитаторные колебания  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$  в узкой щели, существующей между двумя готовыми к слиянию мембранами, могут создавать многочисленные уникальные условия, настроенные на конкретную оптимальную  $\text{Ca}^{2+}$ /рН-зависимость различных эксцитаторных белков, запуская их индивидуальные фузогенные свойства в хорошо запрограммированной последовательности. Несколько белков, вовлеченных в экзоцитоз, — кальмодулин, синколлин, протеинкиназа С, аннексины — проявляют высокую чувствительность к изменениям уровня  $\text{Ca}^{2+}$  и рН [9]. Назначение комбинации  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$  в передаче сигналов может представлять собой уникальную модель с логическим типом передачи сигналов типа «включить/выключить» («да/нет»), посредством которой компоненты гранулы могут быть нацелены на конкретную группу сенсорных/эффекторных белков, участвующих в осуществлении экзоцитоза [9].

### Механизмы действия эндо- и экзогенного гепарина

Гепарин, высвобождающийся при активации ТК, способен действовать как гомеостатический механизм, ограничивающий меру развития воспаления. В настоящее время показано, что гепарин, связываясь со многими белками, вовлеченными в различные стадии воспалительного каскада, может ингибировать рекрутирование провоспалительных клеток, адгезию нейтрофилов к эндотелиальным клеткам сосудов. Это является следствием того, что многие молекулы адгезии, участвующие в этом каскаде, имеют в своей структуре гепарин-связывающие домены. После комплексообразования гепарин ингибирует молекулу адгезии, распознавая ее контрлиганд, и таким образом предотвращает физиологическую функцию этой молекулы. Связывая катионные молекулы, гепарин эффективно нейтрализует их способность вызывать повреждение тканей [7, 14, 15].

Выделившийся из активированных ТК несвязанный гепарин обладает не очень высокой антикоагулянтной активностью — 31 Е/мг, тогда как при образовании комплексов с протеазами (химазой или триптазой) антикоагулянтная активность резко возрастает и составляет 137–273 Е/мг, что играет важную роль в регуляции свертывания крови [39]. Это свойство имеет особое значение, так как при дегрануляции/экзоцитозе ТК в окружающих тканях накапливается фибриноген, являющийся основным компонентом отечной жидкости, этот белок расщепляется гепариновым комплексом еще до превращения в фибрин. Таким образом, гепарин и его комплексы проявляют фибринолитическую и антикоагулянтную активность, находясь еще вне сосудов [39]. Как известно, ферменты ТК с трипсиноподобной активностью (химаза и триптаза) являются важной мишенью для лечения аллергических и других воспалительных заболеваний. Недавно было доказано, что гепарин может оказывать не только активирующее, но и стабилизирующее влияние на активность протеаз [7].

Однако пул гепарина в ТК достаточно быстро расходуется, в частности, при длительных стрессорных воздействиях. Таким образом можно предположить, что гепариновый матрикс теряет эффективность своей регуляторной, системообразующей деятельности и это является причиной неконтролируемого выхода провоспалительных медиаторов, индуцирующих патологический процесс. Поэтому неудивительно, что экзогенно введенный высокомолекулярный гепарин, содействуя восстановлению пула гепарина в ТК, обладает широким разнообразием эффектов и служит инструментом нормализации всех систем организма, как было показано в экспериментальных работах по моделированию посттравматического стрессового расстройства [8, 17, 18]. Следует отметить, что первоначально посттравматическое стрессовое расстройство рассматривалось как исключительно психическое расстройство — диагноз этого заболевания был впервые представлен в 3-м издании Диагностического и статистического руководства (DSM) Американской психиатрической ассоциации в 1980 г. Однако вскоре выяснилось, что при этом диагностируются такие соматические заболевания, как желудочно-кишечные и гепатобилиарные расстройства, гипертония, сердечно-сосудистые и др. [40].

Так же, как и у людей, при развитии признаков посттравматического стрессового расстройства у крыс выявлено стремительное снижение уровня кортикостерона, связанное с инактивацией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, объясняющееся развитием

патологической быстрой отрицательной обратной связи, характеризующейся форсированным торможением выброса глюкокортикоидов и ингибированием секреции этих гормонов [8, 17, 18]. Гормональные изменения способствовали развитию жировой дистрофии печени, сопровождавшейся повышением в крови активности трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ). В печени стрессированных животных с признаками развития посттравматического стрессового расстройства значительно увеличивались число, плотность распределения и размеры ТК, в которых гораздо чаще отмечались явления дегрануляции [17].

В то же время морфометрические и биохимические показатели функционального состояния печени и гепатоцитов, а также ТК животных, которым вводили высокомолекулярный гепарин, статистически значимо не отличались от группы контроля. Все регистрируемые у этих крыс гормональные, поведенческие и психоэмоциональные показатели свидетельствовали об отсутствии характерных для посттравматического стрессового расстройства признаков тревожности/депрессии [17, 18].

Несмотря на довольно быструю элиминацию высокомолекулярного гепарина из циркулирующей крови, достаточная длительность действия этого полиэлектролита обусловлена его способностью образовывать комплексные структуры с сигнальными молекулами [4, 14]. Можно предположить, что высокомолекулярный гепарин, обладающий возможностью проходить через гематоэнцефалический барьер и воздействовать на нейромедиаторные процессы в мозге, способствовал перестройке нарушенных регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, что создало условия восстановления уровня кортикостерона [14, 15]. Таким образом, в экспериментальных работах было установлено, что высокомолекулярный гепарин, вводимый в малых дозах при моделировании посттравматического стрессового расстройства, обладает антистрессорным, седативным и противовоспалительным эффектами [17, 18].

Опасное вирусное заболевание, возникшее в 2019 г. и названное COVID-19, которое провоцируется вирусом SARS-CoV-2 из семейства коронавирусов, заставило клиницистов и исследователей по-новому взглянуть на препараты гепарина (высоко- и низкомолекулярного). В отличие от всех других респираторных вирусных заболеваний, вирус SARS-CoV-2 индуцирует коагулопатию, отягощающую воспалительные процессы и провоцирующую «цитокиновый шторм» [41]. В связи с этим врачам пришлось применять гепарин по его основному назначению — как антикоагулянт. Одновременно в экспериментальной медицине начались экстренные детальные исследования механизмов действия высокомолекулярного и низкомолекулярного гепарина при COVID-19, появилось много публикаций, освещающих свойства этих препаратов, далеко выходящие за рамки антикоагулянтной активности. В период пандемии, объявленной в связи с распространением COVID-19 по всему миру, было установлено, что гепарин противодействует проникновению вируса в клетки хозяина, препятствует разрушительному действию вируса на эндотелий кровеносных сосудов и эпителий дыхательных путей, проявляет противовоспалительные свойства, в том числе подавляя «цитокиновый шторм». Отмечено, что более выраженными эффектами обладает высокомолекулярный, чем низкомолекулярный гепарин. Оба препарата спасли многие тысячи жизней, при этом негативные побочные эффекты развивались достаточно редко [41–44].



Пандемия COVID-19 (2019–2021 гг.) сравнима с крупномасштабным бедствием, поскольку, как и во многих подобных случаях, имеется масса негативных последствий социально-политического, экономического, социально-психологического и ситуационного характера. От населения требовалось радикально изменить свой образ жизни: подвергнуться социальной изоляции на длительный период, перестроить режим и условия работы, непрерывно соблюдать повышенную бдительность в отношении исполнения правил профилактической медицины и многое другое. Все это обусловило появление уже в 2020 г. многочисленных данных, свидетельствующих о том, что во многих странах значительно повысилась частота развития симптомов выраженного стресса и уже сформировавшегося посттравматического стрессового расстройства как у переболевших, так и у непереболевших людей, особенно у медицинского персонала. Важно отметить, что медикаментозное вмешательство на ранней стадии заболеваний обычно снижает их прогрессирование [45, 46]. Полученные в указанных выше экспериментах результаты могут послужить обоснованием для расширения клинического применения гепарина при остром стрессе и посттравматическом стрессовом расстройстве [17, 18]. В случаях отсутствия угрозы тромботических осложнений применение гепарина в малых дозах, не вызывающих гепарин-индуцированную тромбоцитопению, может обеспечить предупреждение и лечение психосоматических патологий, обусловленных различными причинами.

### Заключение

Тучные клетки — это очень широко распространенная в организме животных и человека популяция долгоживущих клеток, участвующих в широком разнообразии физиологических и патологических процессов. Реакция

тучных клеток на внутренние и внешние воздействия сопровождается высвобождением из гранул специфических для каждой ситуации биологически активных веществ (медиаторов). Многие свойства тучных клеток связаны с неординарностью молекулы одного из медиаторов — гепарина, присущего только тучным клеткам, который характеризуется выраженной способностью образовывать комплексные соединения со многими веществами, изменяя их свойства. В гранулах тучных клеток гепарин входит в состав гелевого матрикса, являющегося системообразующим компонентом всех остальных медиаторов

Опасное вирусное заболевание, возникшее в 2019 г. и названное COVID-19, способствовало стремительному изучению характеристик гепарина, далеко выходящих за антикоагулянтные свойства. Сведения, полученные в экспериментальных и клинических исследованиях, позволяют рассматривать гепарин как перспективный полифункциональный препарат для эффективной фармакологической коррекции и предупреждения заболеваний, обусловленных различными причинами.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «НИИ морфологии человека» АААА-А19-119021490067-4.

**Конфликт интересов.** Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых необходимо сообщить.

**Выражение признательности.** Автор выражает искреннюю признательность всем членам дружного коллектива лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «НИИ морфологии человека», которые своей доброжелательностью придают уверенность в собственных силах. Благодарю за то, что на вашу помощь можно всегда рассчитывать.

157

### ЛИТЕРАТУРА

1. Traina G. Mast cells in gut and brain and their potential role as an emerging therapeutic target for neural diseases. *Front Cell Neurosci.* 2019;13(345):1–13. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00345>
2. Stassen M, Hartmann AK, Delgado SJ, et al. Mast cells within cellular networks. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4S):S46–S54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.031>
3. Albert-Bayo M, Paracuellos I, González-Cfстро AM, et al. Intestinal mucosal mast cells: key modulators of barrier function and homeostasis. *Cells.* 2019; 8(2):pii:E135. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8020135>
4. Ishihara M, Nakamura S, Sato Y, et al. Heparinoid complex-based heparin-binding cytokines and cell delivery carriers. *Molecules.* 2019;24(24). pii: E4630. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24244630>
5. Lima M, Rudd T, Yates E New applications of heparin and other glycosaminoglycans. *Molecules.* 2017;22(5). pii: E749. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22050749>
6. Weiss RJ, Esko JD, Tor Y. Targeting heparin and heparan sulfate protein interactions. *Org Biomol Chem.* 2017;15(27):5656–5668. doi: <https://doi.org/10.1039/c7ob01058c>
7. Mulloy B, Lever R, Page CP. Mast cell glycosaminoglycans. *Glycoconj J.* 2017;34(3):351–361. doi: <https://doi.org/10.1007/s10079-016-9749-0>
8. Кондашевская М.В. *Экосистема тучных клеток — ключевой полифункциональный компонент организма животных и человека.* — М.: Группа МДВ, 2019. — 92 с. [Kondashevskaya MV. *The mast cell ecosystem is a key multifunctional component of animals and humans.* Moscow: MDV Group. Moscow; 2019. 92 p. (In Russ.)]
9. Questrada I, Chin WC, Verdugo P. ATP-independent luminal oscillations and release of Ca<sup>2+</sup> and H<sup>+</sup> from mast cell secretory granules: implications for signal transduction. *Biophys J.* 2003;85(2):963–970. doi: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(03\)74535-4](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74535-4)
10. Dagälv A, Holmborn K, Kjellén L, Abrink M. Lowered expression of heparan sulfate/heparin biosynthesis enzyme N-deacetylase/n-sulfotransferase 1 results in increased sulfation of mast cell heparin. *J Biol Chem.* 2011;286(52):44433–44440. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.303891>
11. Fornaro R, Caristo G, Stratta E, et al. Thrombotic complications in inflammatory bowel diseases. *G Chir.* 2019;40(1):14–19.
12. Avila ML, Shah PS, Brandão LR. Different unfractionated heparin doses for preventing arterial thrombosis in children undergoing cardiac catheterization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 2:CD010196. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010196.pub3>
13. Prechel MM, Walenga JM. Complexes of platelet factor 4 and heparin activate Toll-like receptor 4. *J Thromb Haemost.* 2015;13(4):665–670. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.12847>
14. Bruder M, Won SY, Kashefiolas S, et al. Effect of heparin on secondary brain injury in patients with subarachnoid hemorrhage: an additional ‘H’ therapy in vasospasm treatment. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(7):659–663. Epub 2017 Feb 2. doi: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2016-012925>

15. Altay O, Suzuki H, Hasegawa Y, et al. Effects of Low-Dose Unfractionated Heparin Pretreatment on Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage in Mice. *Acta Neurochir Suppl.* 2016;121:127–1230. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-18497-5\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-319-18497-5_22)
16. Hayman EG, Patel AP, James RF, Simard JM. Heparin and Heparin-Derivatives in Post-Subarachnoid Hemorrhage Brain Injury: A Multimodal Therapy for a Multimodal Disease. *Molecules.* 2017;22(5). pii: E724. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules22050724>
17. Kondashevskaya MV. Experimental evaluation of the effects of low-dose heparin on the behavior and morphofunctional status of the liver in Wistar rats with posttraumatic stress disorders. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;164(10):490–494. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4018-9>
18. Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Цейликман О.Б., и др. Эффекты гепарина при посттравматическом стрессовом расстройстве в эксперименте // *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова.* — 2018. — Т. 104. — № 7. — С. 817–826. [Kondashevskaya MV, Tseilikman VE, Tseilikman OB, et al. Effects of heparin in post-traumatic stress disorder in an experiment. *Russian Physiological Journal Named after I.M. Sechenov.* 2018;104(7):817–826. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0869813918070079>
19. Chen CC, Grimbaldston MA, Tsai M, et al. Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(32):11408–11413. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504197102>
20. Atiakshin D, Buchwalow I, SamoiloVA V, Tiemann M. Tryptase as a polyfunctional component of mast cells. *Histochem Cell Biol.* 2018;149(5):461–477. doi: <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1659-8>
21. Akula S, Paivandy A, Fu Z, et al. Quantitative in-depth analysis of the mouse mast cell transcriptome reveals organ-specific mast cell heterogeneity. *Cells.* 2020;9(1). pii: E211. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9010211>
22. Бигильдеев А.Е., Петинати Н.А., Дризе Н.И. Как методы молекулярной биологии повлияли на понимание устройства кроветворной системы // *Молекулярная биология.* — 2019. — Т. 53. — № 5. — С. 711–724. [Bigildeev AE, Petinati NA, Drize NI. How molecular biology methods influenced understanding of the hematopoietic system. *Molecular Biology.* 2019;53(5):711–724. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050021>
23. Li Z, Liu S, Xu J, et al. Adult connective tissue-resident mast cells originate from late erythro-myeloid progenitors. *Immunity.* 2018;49(4):640–653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.023>
24. Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: Origin, development and migration to tissues. *Mol Immunol.* 2015;63(1):9–17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.01.018>
25. Moon TC. Advances in mast cell biology: New understanding of heterogeneity and function. *Mucosal Immunol.* 2010;3(2):111–128. doi: <https://doi.org/10.1038/mi.2009.136>
26. Moon TC, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and the secretory pathways involved. *Front Immunol.* 2014;5:569. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00569>
27. Da Silva E, Jamur M, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem Cytochem.* 2014;62(10):698–738. doi: <https://doi.org/10.1369/0022155414545334>
28. Weiskirchen R, Meurer SK, Liedtke C, Huber M. Mast cells in liver fibrogenesis. *Cells.* 2019;8(11). pii: E1429. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8111429>
29. Xing W, Austen KF, Gurish MF, et al. Protease phenotype of constitutive connective tissue and of induced mucosal mast cells in mice is regulated by the tissue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(34):14210–14215. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1111048108>
30. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB., et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):140–149. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.009>
31. Williams RM, Webb WW. Single granule pH cycling in antigen-induced mast cell secretion. *J Cell Sci.* 2000;113(Pt21):3839–3850.
32. Chelombitko MA, Fedorov AV, Ilyinskaya OP, et al. Role of reactive oxygen species in mast cell degranulation. *Biochemistry.* 2016;81(12):1564–1577. doi: <https://doi.org/10.1134/S000629791612018X>
33. Wang B, Jia J, Zhang X, et al. Heparanase affects secretory granule homeostasis of murine mast cells through degrading heparin. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1310–1317. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.011>
34. Vukman KV, Försönits A, Oszvald Á, et al. Mast cell secretome: Soluble and vesicular components. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;67:65–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.02.002>
35. Taghon T, Yui MA, Rothenberg EV. Mast cell lineage diversion of T lineage precursors by the essential T cell transcription factor GATA-3. *Nat Immunol.* 2007;8(8):845–855. doi: <https://doi.org/10.1038/ni1486>
36. Mittal A, Sagi V, Gupta M, et al. Mast cell neural interactions in health and disease. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:110. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00110>
37. Xu H, Bin NR, Sugita S. Diverse exocytic pathways for mast cell mediators. *Biochem Soc Trans.* 2018;46(2):235–247. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20170450>
38. Klein O, Sagi-Eisenberg R. Anaphylactic degranulation of mast cells: focus on compound exocytosis. *J Immunol Res.* 2019;2019:9542656. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/9542656>
39. Prieto-García A, Zheng D, Adachi R, et al. Mast cell restricted mouse and human tryptase-heparin complexes hinder thrombin-induced coagulation of plasma and the generation of fibrin by proteolytically destroying fibrinogen. *J Biol Chem.* 2012;287(11):7834–7844. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.325712>
40. Пальцев А.И., Торгашев М.Н., Попова О.С. Патология желудочно-кишечного тракта и абдоминальные боли у ветеранов боевых действий // *Терапевтический архив.* — 2013. — Т. 85. — № 2. — С. 36–42. [Paltsev AI, Torgashev MN, Popova OS. Gastrointestinal tract pathology and abdominal pain in war veterans. *Therapeutic Archive.* 2013;85(2):36–42. (In Russ.)]
41. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M., et al. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:1299–1300. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>
42. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV-2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses.* 2020;142:109743. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
43. Hippensteel JA, LaRiviere WB, Colbert JF, et al. Heparin as a therapy for COVID-19: current evidence and future possibilities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319(2):L211–L217. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00199.2020>
44. Shi C, Tingting W, Li JP, et al. Comprehensive Landscape of Heparin Therapy for COVID-19. *Carbohydr Polym.* 2021;254:117232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117232>
45. Domínguez-Salas S, Gómez-Salgado J, Andrés-Villas M, et al. Psycho-Emotional Approach to the Psychological Distress Related to the COVID-19 Pandemic in Spain: A Cross-Sectional Observational Study. *Healthcare (Basel).* 2020;8(3):E190. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare8030190>
46. Huang X, Wei F, Hu L, et al. The Post-Traumatic Stress Disorder Impact of the COVID-19 Pandemic. *Psychiatr Danub.* 2020;32(3–4):587–589.

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Кондашевская Марина Владиславовна**, д.б.н., доцент [Marina V. Kondashevskaya, PhD in Biology, Assistant Professor];  
**адрес:** 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3 [address: 3 Tsyurupy str., 117418, Moscow, Russia];  
**e-mail:** aktual\_probl@mail.ru, **SPIN-код:** 4421-5225, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8096-5974>