

## ОСОБЕННОСТИ МИГРАЦИИ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

**И.В. Смелова, Ж.А. Голощапова, Г.К. Попов**  
**Челябинский государственный институт лазерной хирургии,**  
**г. Челябинск**

**Анализируется современное состояние представлений о пути миграции тучных клеток из костного мозга на периферию. Приводятся результаты морфологических исследований, позволяющие рассматривать миграцию тучных клеток в плане трехмерной модели: тучные клетки, адвентиция сосуда, периваскулярная жировая ткань.**

*Ключевые слова:* тучные клетки, миграция, адвентиция сосуда, периваскулярная жировая ткань.

**Введение.** Тучные клетки (ТК) являются вездесущими в отношении их представительства в тканях организма. Каким образом осуществляется их тканевое распределение? В этом отношении наиболее распространенным является мнение, что из костного мозга в кровотоки выходят и циркулируют не зрелые тучные клетки, а их предшественники. Последние, попадая в микроокружение периферической ткани, «созревают», дифференцируются в клеточные подтипы с определенным фенотипом. При микроскопическом исследовании периферической крови зрелые тучные клетки обнаружить не удастся, а выявляются только их предшественники. Процесс их трансформации в зрелые ТК должен сопровождаться переходом данных клеток из просвета кровеносного русла через сосудистую стенку во внеклеточное пространство. Действительно, феномен хоминга может реализоваться в микрососудах. Подобные явления присущи лимфоидным клеткам при обмене пула лимфоцитов между кровью и периферическими лимфоидными органами. Но ТК, определяемые в периферических тканях, локализируются на крупных кровеносных сосудах (например, брыжейка тонкого кишечника), тесно прилегая к их внешней стенке. Этот факт позволяет несколько по-иному взглянуть на путь миграции ТК костного мозга к периферическим тканям организма. Как показано с помощью морфологических методов, регистрируемые в костном мозге зрелые ТК находятся не внутри костномозговых синусов, а прилегают к его внешней стенке; кроме того, при исследовании сосудистой системы видно, что зрелые ТК располагаются на внешней стенке крупных артериальных сосудов. Данная особенность позволяет предположить миграцию ТК изначально из костного мозга до их периферической локализации как способность передвижения по внешней стенке сформированного кровеносного русла.

**Материалы и методы.** Задачей настоящего исследования является изучение путей и способа миграции ТК из костного мозга. Исследование

проведено на 20 зрелых беспородных крысах весом 200–220 г, содержащихся в условиях вивария в клетках по 2–3 однополых особи *ad libitum*, на сбалансированном рационе и обычном световом режиме (день – ночь). Опыты проведены с соблюдением норм и правил гуманного обращения с животными, в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», регламентированных в приложении к приказу МЗ СССР №755 от 12.09.77, и строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями от 1975, 1983 и 1989 гг.

Материал для морфологического исследования забирали в 10%-ный раствор нейтрального формалина, затем подвергали общепринятым методам обезвоживания и заливки в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, для выявления ТК – толуидиновым синим при  $\text{pH} = 2,0$ .

С целью изучения прохождения ТК через гематоэнцефалический барьер последние предварительно метились метиленовым синим путем введения красителя в ткани шейной области, прилежащие к основанию черепа. Через 24 ч, после выведения животного из опыта, проводилось гистологическое исследование ТК в оболочках мозга, где выявляли окрашенные метиленовым синим клетки.

Микроскопическому исследованию были подвергнуты костный мозг, кровеносные сосуды задних конечностей, магистральные сосуды других областей вплоть до каротидных артерий, входящих в полость черепа, а также мягкая мозговая оболочка. Гистологическое исследование костного мозга проводилось и на срезах бедренной кости новорожденных крысят.

**Результаты исследования.** Гистологическое исследование костного мозга новорожденных крысят, окрашенного гематоксилин-эозином, позволяет различить практически все виды гемопоэтических клеток. ТК в общей массе клеток представлены весьма скудно. Точно такая же количест-

## Проблемы здравоохранения

венная характеристика ТК получена при окраске костного мозга толуидиновым синим. Локализация этих клеток в основном характеризуется периферическим расположением по окружности среза бедренной кости. В костном мозге ТК располагались на внешней оболочке кровеносных сосудов или синусов (см. рисунок). При этом в окружающей бедренную кость мышечной ткани обнаруживается значительное количество ТК. Однако по сравнению с ТК взрослых крыс они имели меньшие размеры, небольшое количество гранул, были менее контрастными.

В то же самое время в брыжейке тонкого кишечника и коже новорожденных крысят определяется значительное количество зрелых ТК.

Гистологическое исследование брюшной и грудной аорты взрослых крыс показало наличие на их поверхностной оболочке зрелых ТК, которые контактировали с адвентицией сосуда и прилегающей к ней жировой тканью (периваскулярная жировая ткань).

В опытах на крысах, которым вводился краситель (метиленовая синька) в область шеи у основания черепа, через 24 ч после введения красителя ТК утрачивали свою обычную окраску толуидиновым синим, их гранулы становились более темными. Такие измененные по окраске ТК содержались в ткани мозга и мозговых оболочках. Кроме того, в области основания черепа отмечались скопления ТК, преимущественно в периваскулярном жире.

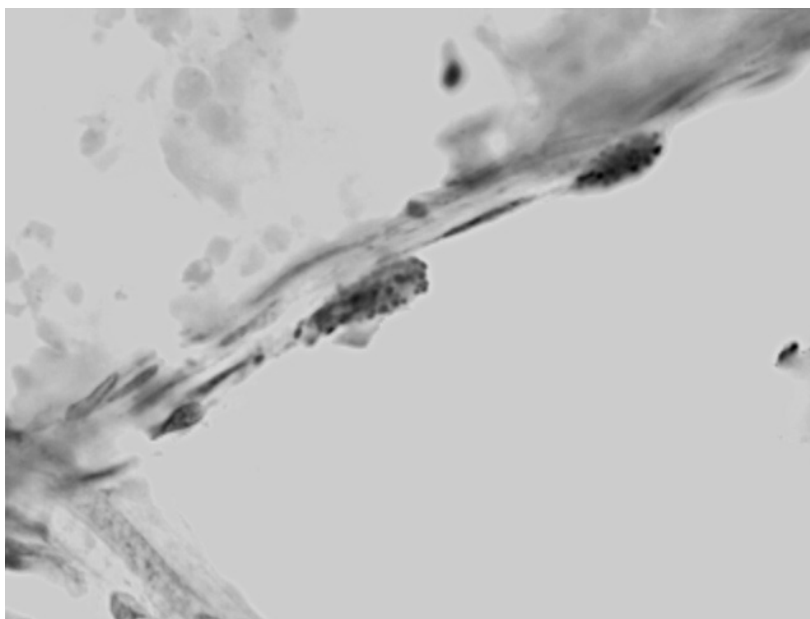
**Обсуждение результатов.** Представители тучноклеточной популяции по мере созревания направленно мигрируют во все ткани организма. Данный факт отмечают все исследователи, подчеркивая вездесущность ТК в организме [3, 10].

Однако до настоящего времени остается дискуссионным вопрос о форме доставки ТК на периферию. В настоящей статье обсуждаются две альтернативные точки зрения.

Поскольку в отличие от других форм гемопетических клеток (эритроидная, миелоидная и др.) ТК не определяются в периферической крови, было предположено следующее. В кровь из костного мозга попадают не зрелые ТК, а их предшественники, которые не обладают характерными морфологическими характеристиками, присущими ТК. Они, достигая периферических тканей, дифференцируются до зрелого состояния под действием локального микроокружения [4, 11]. Однако до сих пор факт миграции ТК через стенку капилляра не был зафиксирован. Тем не менее исследователи показывают, что во всех тканях ТК расположены в тесной связи со стенкой кровеносных сосудов. Особенно ярко это выражено в препаратах брыжейки тонкого кишечника, мозговых оболочках, костном мозге [2]. Это позволяет думать о роли ТК в регуляции тонуса сосудов [9, 12]. Реальность такого предположения основана на наличии огромного количества биологически активных веществ в гранулах ТК [9, 12].

Другой точкой зрения может быть предположение, что такая локализация ТК есть результат их миграции по внешней оболочке кровеносных сосудов. Поскольку кровеносное русло пронизывает все органы и ткани, снабжая их питательными веществами и кислородом, то одновременно предоставляет и путь для ТК. Этим объясняется отсутствие ТК в периферической крови и наличием во всех тканях организма.

Какие доказательства позволяют говорить о миграции ТК по адвентиции сосудов? Это, прежде



ТК на внешней оболочке кровеносного сосуда, окраска толуидиновый синий, ув.  $\times 1000$

всего, исследования по биохимической и иммунологической фильности ТК к структуре адвентиции [8]. Однако более доказательными являются сведения морфологического плана. Так по нашим наблюдениям, при исследовании аорты, системы каротидной артерии наличие ТК всегда отмечается в пространстве между адвентицией и жировой прослойкой.

**Заключение.** Таким образом, возможно представить трехмерную модель миграции ТК. Фильность последних к адвентиции обуславливается рядом адгезивных молекул, которые через рецепторы функционально связывают ТК с соединительно-тканым каркасом сосудистой стенки [8]. Периваскулярная жировая ткань синтезирует и секретирует биологически активные вещества, выполняющие роль хемоаттрактантов [5, 13]. Ряд исследований подтверждает наличие таких свойств у гистамина и трансформирующего- $\beta$ -фактора (ТФ $\beta$ ) [6, 7]. На наличие рецепторов к ним у ТК указывает Б.Г. Юшков [1]. Из семейства гистаминовых рецепторов определенная роль отводится H4R [6]. При взаимодействии с гистамином активируется сигнализация в ТК, отвечающая за повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и активацию системы инозитол-3-фосфата [6].

Таким образом, взаимодействие хемоаттрактантов с H4R стимулирует способность к передвижению ТК в пространстве между адвентицией и периваскулярной тканью, обеспечивая оптимальные условия для миграции.

#### Литература

1. Тучные клетки. Физиология и патофизиология / Б.Г. Юшков, В.А. Черешнев, В.Г. Климин, О.С. Артамян. – М.: Медицина, 2011. – 240 с.
2. *Brain mast cell relationship to neurovasculature during development* / M. Khalil, J. Ronda, M. Weintraub et al. // *Brain Res.* – 2007. – Sep. 26. – № 1171. – P. 18–29.
3. *GnRH, brain mast cells and behavior* / A.J. Silverman, L. Asarian, M. Khalil, R. Silver // *Progress in Brain Research.* – 2002. – Vol. 141. – P. 317–327.
4. *Hall, L.M. Migration of mast cells in the developing rat brain* / L.M. Hall, V. Dimitriadou, T.C. Theoharides // *Dev. Brain. Res.* – 1990. – Vol. 56, № 2. – P. 151–159.
5. *Hauner, H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role* / H. Hauner // *Proc. Nutr. Soc.* – 2005. – Vol. 64. – P. 163–169.
6. *Histamine H4 Receptor Mediates Chemotaxis and Calcium Mobilization of Mast Cells* / C.L. Hofstra, P.J. Desai, R.L. Thurmond, W-P. Fung-Leung // *Pharmakol. experiment. therapeutics.* – 2003. – Vol. 305. – P. 1212–1221.
7. *Human mast cell migration in response to members of the transforming growth factor- $\beta$  family* / N. Olsson, E. Piek, P. Dijke, G. Nilsson // *Lenkok. Biol.* – 2000. – Vol. 67, № 3. – P. 350–356.
8. *Laminin promotes mast cell attachment* / H.L. Thompson, P.D. Burbelo, B. Segui-Real et al. // *Immunol.* – 1989. – Vol. 143. – P. 2323–2327.
9. *Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells: recent advances* / S.J. Galli, J. Kalesnikoff, M.A. Grimaldeston et al. // *Annu. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 749–786.
10. *Mast Cells Migrate from Blood to Brain* / A.J. Silverman, A.K. Sutherland, M. Wilhelm, R. Silver // *Neuroscience.* – 2000. – Vol. 1. – P. 401–408.
11. *Metcalfе, D.D. Mast cells* / D.D. Metcalfе, D. Baram, Y.A. Mekori // *Physiol. Rev.* – 1997. – Vol. 77, № 4. – P. 1033–1079.
12. *Selye, H. The mast cells* / H. Selye. – Washington.: Butterworths, 1965. – 498 с.
13. *Stock, K. Concentration of norepinephrine, serotonin, and histamine, and of amine-metabolizing enzymes in mammalian adipose tissue* / K. Stock, E.O. Westermann // *Journal of Lipid Research.* – 1963. – Vol. 4, № 3. – P. 297–303.

Поступила в редакцию 30 июля 2012 г.