УДК 611.33+616–018
© Коллектив авторов, 2018
https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-14-26

УЧАСТИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В АДАПТАЦИИ ЖЕЛУДКА МОНГОЛЬСКИХ ПЕСЧАНОК К ГРАВИТАЦИОННОМУ ФАКТОРУ

Д. А. Атякшин[1], Д. Б. Никитюк[2, 4], С. В. Клочкова[3, 4], Н. Т. Алексеева[1], А. С. Бурцева[1]

[1]ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия
[2]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии», Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
[4]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

Цель – изучить морфофункциональное состояние популяции тучных клеток (ТК) желудка монгольских песчанок после 12-суточного космического полета.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 35 монгольских песчанках, 12 из которых находились в условиях 12-суточного космического полета на борту КА «Фотон-М» №3, 11 животных составили группу синхронного эксперимента, моделирующего некоторые условия орбитального полета, 12 особей – виварийную группу. Объект исследования – ТК фундального отдела желудка. Использованы гистохимические (выявление активности хлорацетил эстеразы, окрашивание толуидиновым синим) и иммуноморфологические (идентификация триптазы, химазы тучных клеток и рецептора фактора роста тучных и стволовых клеток – CD117) методики окрашивания.

Результаты. После орбитального полета обнаружено уменьшение объема популяции ТК желудка, которое сочеталось с изменением состава секретома и экспрессии рецептора фактора роста тучных и стволовых клеток. Выявлено возрастание численности хлорацетил эстераза-позитивных ТК, увеличение интенсивности миграции предшественников зрелых ТК в оболочки желудка. Снижение триптаза-содержащих ТК в популяции, свидетельствующее об активной секреции протеазы под влиянием факторов реального космического полета, сопровождалось возрастанием экспрессии химазы. Результаты синхронного эксперимента по моделированию условий орбитального полета в макете наземной аппаратуры не характеризовались столь выраженными изменениями.

Заключение. ТК представляют собой полифункциональный элемент антигравитационной системы желудка и перспективную мишень для изучения адаптивных процессов в тканевом микроокружении в условиях невесомости. ТК принимают активное участие в формировании грависенситивности тканевых структур желудка монгольских песчанок и определяют развитие адаптивных процессов при влиянии невесомости на местном и системном уровнях.

Ключевые слова: космический полет, желудок, тучные клетки, внеклеточный матрикс, монгольские песчанки.

© D. A. Atyakshin[1], D.B. Nikityuk[2, 4], S. V. Klochkova[3, 4], N. T. Alexeeva[1], A. S. Burtseva[1], 2018

[1]Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, Voronezh, Russia
[2]The Federal Research Centre of Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia
[3]First I.M. Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
[4]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

The Participation of Mast Cells in Adaptation of the Stomach of Mongolian Gerbils to the Gravitational Factor

The aim was to study the morphofunctional state of the mast cells (MC) population in the stomach of Mongolian gerbils after a 12-day space flight.

Material and methods. The experiment was performed on 35 Mongolian gerbils, 12 of which were in the 12-day space flight onboard the “Foton-M” No. 3 spacecraft, 11 animals made up a group of synchronous experiments, simulating some conditions of orbital flight, 12 – a vivarium group. The object of the study – the MC of the stomach fundus. Histochemical (revealing the chloroacetyl esterase activity, staining with toluidine blue) and immunomorphological (identification of tryptase, MC chymase and growth factor of MC and stem cells receptor – CD117) staining techniques were used.

Results. A decrease in the volume of the gastric MC population was observed, which was combined with a change in the secretion and expression of the growth factor receptor of mast cells and stem cells after orbital flight. The increase in the number of chloroacetyl esterase-positive MC, in the intensity of migration of mature MC precursors in the gastric membrane was found. The decrease in tryptase-containing MC in the population, indicating the active secretion of protease under the influence of real space flight factors, was accompanied by an increase of chymase expression. The results of the synchronous experiment on modeling the orbital flight conditions in the model of ground equipment were not characterized by such pronounced changes.

Conclusions. MC are a multifunctional element of the stomach anti-gravity system and a promising target for the study of adaptive processes in tissue microenvironment in zero gravity. MC take an active part in the formation of gravisensitivity of the stomach tissue structures of Mongolian gerbils and determine the development of adaptive processes under the influence of weightlessness at the local and systemic levels.

Key words: space flight, stomach, fat cells, extracellular matrix, Mongolian gerbils.

Введение

Увеличение продолжительности орбитальных полетов – тренд развития современной космонавтики. Развитие космической отрасли в России в ближайшие годы будет связано не только с функционированием МКС, но и с реализацией лунной программы, а также планированием пилотируемой миссии на Марс. Среди многочисленных факторов, сопровождающих профессиональную деятельность экипажей МКС на орбите, ведущие позиции по диапазону биологических эффектов занимает невесомость. Одну из критических систем организма, определяющих уровень адаптации к экстремальным условиям существования, представляет желудочно-кишечный тракт [12]. Проведенные исследования, в т.ч. на животных, констатировали множество структурно-функциональных изменений в пищеварительной системе после влияния факторов космического полета [3, 4, 5, 6, 12, 22]. Адаптивные реакции под влиянием факторов орбитального полета показаны на разных уровнях организации живой материи. Для реализации функционального потенциала клеток важнейшее информационное значение имеют условия микроокружения, в создании которых особую регуляторную роль выполняют тучные клетки (ТК). Возникшие более 550 млн. лет назад в первую очередь как звено врожденного иммунитета, ТК в процессе эволюции приобрели уникальные возможности индуктивного влияния на клеточные элементы и интегративно-буферную метаболическую среду экстрацеллюлярного матрикса [2, 13, 24, 25, 27, 30]. Обнаруженные специфические процессы адаптивного ремоделирования соединительной ткани желудка, кишечника и печени в условиях невесомости поставили новые задачи в космической гастроэнтерологии. Их решение невозможно без дальнейшего исследования ТК, во многом определяющих устойчивость тканевых структур к влиянию экстремальных факторов, в том числе, невесомости. Поэтому в настоящее время в гравитационной биологии большую актуальность представляет изучение состояния популяции ТК как для получения новых сведений о механизмах влияния факторов космического полета, так и для совершенствования профилактических мероприятий по коррекции деятельности органов пищеварительного тракта космонавтов на борту орбитальных станций. Выполненные ранее исследования ТК в космической гастроэнтерологии после космического полета были первым шагом в раскрытии грависенситивности ТК и не сопровождались методами молекулярной морфологии, существенно расширяющих возможности исследователей [3, 4, 7].

Цель исследования – изучить морфофункциональное состояние популяции тучных клеток желудка монгольских песчанок после 12-суточного космического полета.

Материал и методы исследования

Полетный эксперимент в рамках научно-исследовательского проекта 12-суточного орбитального полета космического аппарата «Фотон-М» №3 был проведен на монгольских песчанках Merionesunguiculatus (самцах), обладающих рядом преимуществ по сравнению с другими млекопитающими при проведении экспериментов в космической биологии [10]. В первую группу вошли 12 животных, находившихся в 12-суточном орбитальном полете на борту космического аппарата «Фотон-М» №3 с 14 по 26 сентября 2007 года. Вторая группа – синхронного наземного эксперимента с целью моделирования некоторых условий космического полета, была представлена 11 монгольскими песчанками, которые содержались 12 суток в макете полетной аппаратуры «Контур-Л». Третью группу составили 12 виварийных животных. Декапитацию животных, вернувшихся из космического полета, проводили через 21 час после приземления.

Объектом исследования являлись ТК фундального отдела желудка, фрагменты которого фиксировали при комнатной температуре в 10% нейтральном формалине. Параллельно смежные фрагментыжелудка фиксировали в аналогичном формалине с добавлением цетилпиринхлорида (0.5%) для лучшей сохранности гликозаминогликанов ТК и, соответственно, их визуализации при метахроматическом окрашивании [1]. Спустя 24–48 часов после момента фиксации биоматериал подвергали стандартной процедуре пробоподготовки для заливки образцов органов в парафин. Из подготовленных блоков для иммуногистохимического окрашивания готовили гистологические срезы толщиной 1 мкм, для остальных методик окрашивания – 5 мкм на полуавтоматическом ротационном микротоме Accu-Cut® SRM™ 200 (Sakura Finetek Europe B.V.).

В желудке раздельно изучали субпопуляцию мукозных (атипичных) ТК, локализованных в собственной пластинке слизистой оболочки, и субпопуляцию соединительнотканных (типичных) ТК, расположенных в интерстиции других оболочек [18].

Для обзорных целей срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином согласно общепринятому протоколу [13]. Окрашивание толуидиновым синим проводили по традиционной методике [29]. После метахроматического окрашивания в каждом поле зрения подсчитывали число ТК, тинкториальные особенности биополимеров, соотношение морфофункциональных форм и оценивали индекс дегрануляции ТК, а также β- и γ-формы метахромазии [8]. По морфологиче-

ским критериям ТК подразделяли на недегранулированные и дегранулированные формы. Дегрануляцию подразделяли на такие механизмы секреторных путей, как лизис гранул, экзоцитоз (секреция отдельных гранул) и формирование макровезикул, представляющих собой отшнуровывание отдельных фрагментов цитоплазмы ТК с продуктами биосинтеза [13]. Кроме того, учитывались отдельно расположенные во внеклеточном матриксе производные ТК – «цитопласты», представляющие собой автономно функционирующие во внеклеточном матриксе участки цитоплазмы с продуктами биосинтеза. Определение активности фермента хлорацетил эстеразы в ТК проводилось методом одновременной реакции азосочетания нафтол AS-D-хлорацетата в качестве субстрата и гексазония парарозанилина как связующего агента [13, 26]. Иммуногистохимическое окрашивание использовалось для идентификации протеаз ТК, а также рецептора фактора роста тучных и стволовых клеток c-Kit (CD117). Триптазу (α- и β-изоформы) выявляли иммуномаркированием мышиными моноклональными антителами (Anti-MastCellTryptaseantibody, AbCam, #ab2378, разведение 1:2000) согласно стандартному протоколу [23]. Гомологичные мышиные иммуноглобулины блокировались при предварительной инкубации срезов с неконъюгированными Fab-фрагментами (Goatanti-mouseIgG, JacksonImmunoResearh, #115-007-003, разведение 1:13). Химаза выявлялась кроличьими поликлональными антителами к химазе ТК, конъюгированными с биотином (MastcellChymase/CHYMASEAntibody, BiotinConjugated, Bioss, #bs-2353R-Biotin, разведение 1:500). C-Kit (CD117)-позитивные ТК идентифицировались с помощью кроличьих поликлональных антител (Anti-c-Kitantibodyab5505, разведение 1:200). Связанные первичные антитела детектировали с помощью пероксидазы хрена (AmpliStain™ Horseradish Peroxidase conjugates (SDTGmbH, Baesweiler, Germany)) в соответствии с инструкцией производителя. Ферментную метку визуализировали набором с 3,3'-диаминобензидином в качестве субстрата (DABsubstratekit, VectorLaboratories, Burlingame, CA, USA), ядра окрашивали гематоксилином Майера. С целью оценки одновременного иммуномаркирования триптазы и химазы в ТК инкубация с первичными антителами к триптазе в разведении 1:2000 и химазе 1:500 проводилась в течение ночи при температуре +4°C. Связанные антитриптазные первичные антитела визуализировали с помощью козьих вторичных антител, конъюгированных с Cy3 (CyTM3-conjugated Affin Pure Goat AntiMouse IgG, #115-165-166), используя соответствующий набор фильтров. Антихимазные антитела, связанные с биотином, идентифицировали стрептавидином (StreptavidinAlexaFluor 488, # S11223) и изучали с помощью набора фильтров для визуализации FITC. Ядра докрашивали DAPI (5 мкг/мл PBS, 15 сек), после чего срезы заключались в монтажную среду Vectashield (Vector Laboratories, Burlingame, США). Иммунофлуоресцентная маркировка была выполнена в соответствии со стандартными протоколами [23].

Окрашенные срезы изучали на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований с системой документирования на основе прямого исследовательского микроскопа ZEISS Axio Imager.A2 (Carl Zeiss Microscopy, Германия). Изображения были документированы монохромной камерой для флуоресцентной микроскопии Camera Axiocam 503 mono,а также цветной камерой Camera Axiocam 506 color и проанализированы с помощью программного обеспечения ZEN 2.3 (blueedition, CarlZeiss, Germany). Количественное содержание ТК выявляли на полях зрения размером 700×500 мкм (об. 20), при этом исследуемые площади микропрепарата не пересекались друг с другом. Для получения репрезентативного объема ТК обрабатывали не менее 15 полей зрения в каждом срезе. Показатели популяционных характеристик ТК рассчитывали в абсолютных (на поле зрения) и относительных (в % от общего количества) величинах. Полученный информационный массив статистически обрабатывался с помощью программного обеспечения Zen 2.3 (Carl Zeiss Microscopy, Германия). Достоверность различий в случае нормального распределения данных определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Исследования проведены с соблюдением требований по гуманному обращению с животными в соответствии с решением Комиссии по биомедицинской этике ИМБП (протокол № 206 от 07.10.2007 г.).

Результаты и их обсуждение

Плотность распределения ТК в желудке монгольских песчанок группы виварийного контроля была различной в зависимости от метода идентификации (табл. 1, рис. 1-А). Большая часть популяции ТК желудка располагалась в слизистой оболочке. Примерно в два раза меньше ТК обнаруживалось в других структурах стенки желудка – подслизистой, мышечной и серозной оболочках (табл. 1, рис. 1-Б, 1-В). ТК часто идентифицировались в пределах регенераторных зон собственных желез желудка, располагаясь рядом с базальной мембраной гландулоцитов (рис. 1-Д). В слизистой оболочке превалировали метахроматичные (рис. 1-А) и триптаза-позитивные ТК (рис. 1-Е), тогда как в других оболочках большую часть составляли хлорацетил эстераза-позитивные ТК

Таблица 1

Содержание тучных клеток в желудке монгольских песчанок (в п/з)

Методика выявления ТК	Виварийный контроль		Синхронный эксперимент		Космический полет	
	МТК	СТТК	МТК	СТТК	МТК	СТТК
Мета-хромазия	5.6±0.6	2.6±0.3	6.4±0.4	2.5±0.2	2.8±0.3*,**	1.3±0.1*,**
Активность хлорацетил эстеразы	1.1±0.1	2.3±0.2	1.2±0.3	2.4±0.2	1.8±0.2*,**	1.1±0.1*,**
Триптаза	4.4±0.3	1.5±0.2	4.3±0.3	1.4±0.1	2.6±0.2*,**	1.4±0.2
Химаза	Единичные	1.1±0.2	Единичные	1.3±0.1	1.2±0.1*,**	1.5±0.1*,**
C-kit (CD117)	1.8±0.2	0.8±0.1	2.2±0.3	0.9±0.1	2.4±0.3*	1.4±0.2*,**

Примечание: МТК – мукозная субпопуляция тучных клеток; СТТК – соединительнотканная субпопуляция тучных клеток; * –p<0.05 по сравнению с виварийным контролем, ** – p<0.05 по сравнению с синхронным экспериментом.

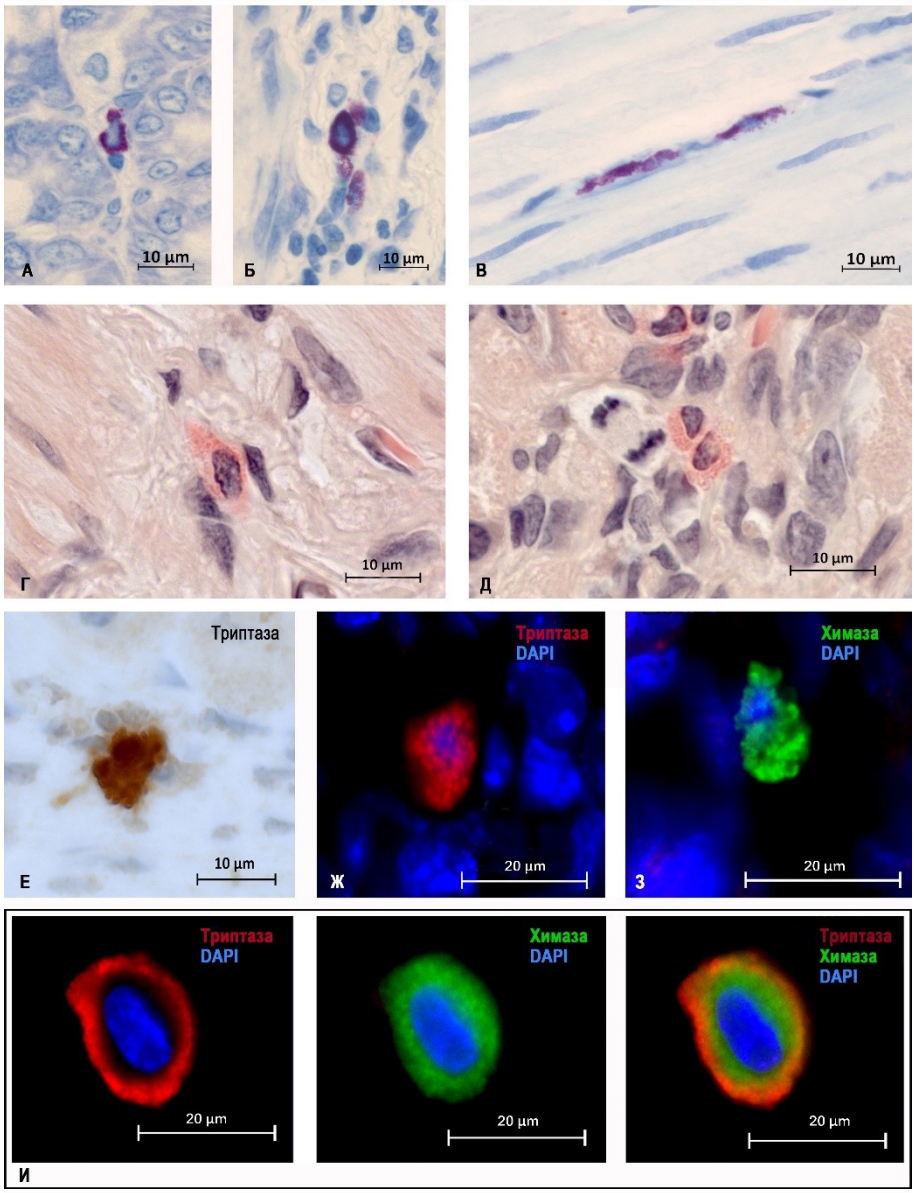

Рис. 1. Тучные клетки желудка монгольских песчанок виварийной группы. Обозначения: А–В – окрашивание толуидиновым синим. Тучные клетки хорошо идентифицируются в слизистой оболочке (А), подслизистой оболочке (Б) и мышечной оболочке (В). Г–Д – выявление активности хлорацетил эстеразы. Тучная клетка соединительнотканной субпопуляции (Г) расположена на границе подслизистой и мышечной оболочек. Тучные клетки мукозной субпопуляции (Д) локализованы в области регенераторной зоны слизистой оболочки желудка. Е– иммуногистохимическое окрашивание триптазы ТК в подслизистой оболочке. Ж–И – двойное иммуномаркирование триптазы и химазы в ТК слизистой (Ж, З) и подслизистой (И) оболочках.

Таблица 2

Соотношение триптаза- и химаза-позитивных тучных клеток в желудке монгольских песчанок (в %)

Субпопуляция	Протеазы	ВК	СЭ	КП
Слизистая	Триптаза	91.1±2.3	89.4±4.2	25.4±0.2*,**
	Химаза	3.2±0.2	3.8±0.3	28.4±1.9*,**
	Триптаза и химаза	5.7±0.4	6.8±0.3	46.2±3.3*,**
Соединительнотканная	Триптаза	45.4±2.8	43.4±4.2	24.2±2.2*,**
	Химаза	27.3±3.4	26.3±2.3	36.7±3.6*,**
	Триптаза и химаза	27.3±3.4	30.3±2.5	39.1±3.9*,**

Примечание: ВК – виварийный контроль; СЭ – синхронный эксперимент; КП – космический полет; * – $p<0.05$ по сравнению с виварийным контролем, ** – $p<0.05$ по сравнению с синхронным экспериментом.

(табл. 1, рис. 1-Г, 1-Д). Иногда ТК располагались в пределах эндомизия мышечного слоя, соответствуя своей вытянутой формой довольно тесным условиям микроокружения эндомизия гладких миоцитов (рис. 1-В). Кроме того, значительная часть ТК соединительнотканной субпопуляции, локализованной в подслизистой и мышечной оболочках, экспрессировала химазу. В слизистой оболочке хлорацетил эстераза-позитивные ТК локализовались преимущественно в верхних отделах. Обладая довольно яркой цитоплазмой, они хорошо идентифицировались на фоне более бледно окрашенных других структур желудка, в которых отсутствовала активность фермента (рис. 3-Д). Редким исключением являлись нейтрофильные гранулоциты, однако их численность в слизистой оболочке желудка практически у всех животных была незначительной, они обнаруживались чаще всего в крупных сосудах подслизистой оболочки желудка. CD117-позитивные ТК располагались в стенке органа без преимущественной локализации по отношению к оболочкам органа с тенденцией к более частому расположению рядом с элементами микроциркуляторного русла. CD117+ТК чаще всего характеризовались меньшими размерами по сравнению с ТК, выявляемыми с помощью других способов идентификации. Наиболее крупные ТК желудка монгольских песчанок локализовались в подслизистой оболочке.

В соединительнотканной субпопуляции обнаруживалось примерно равное количество метахроматичных ТК и ТК с высокой активностью хлорацетил эстеразы (табл. 1). В целом, обращает на себя внимание большая плотность ТК в слизистой оболочке по сравнению с другими структурами желудка. Количество метахроматичных ТК немного превышало численность триптаза-позитивных ТК, тогда как химаза-позитивные ТК встречались крайне редко. Также в слизистой оболочке более высокой численностью на единицу площади характеризовались CD117+ ТК. В то же время, в подслизистой оболочке выявлялось более высокое содержание химаза-позитивных ТК, количество которых лишь немного уступало триптаза-позитивным ТК (табл. 1). На это указывает также протеазный профиль ТК, свидетельствующий о более высоком содержании ТК как с экспрессией исключительно химазы, так и обеих протеаз одновременно в строме подслизистой, мышечной и серозной оболочек (табл. 2, рис. 1-Г, 1-Д). Кроме того, определяется более высокое содержание хлорацетил эстераза - позитивных ТК в подслизистой, мышечной и серозной оболочках по сравнению с их количеством в слизистой оболочке. Обращает на себя внимание, что $CD117^{+}$-ТК обладали более малыми размерами по сравнению с метахроматичными ТК, а также экспрессирующими триптазу или обладающими активностью хлорацетил эстеразы.

Оценка степени секреции продуктов биосинтеза по соотношению морфофункциональных типов ТК после окрашивания толуидиновым синим свидетельствует, что примерно половина ТК в стенке желудка у виварийных животных находилась в недегранулированном состоянии (табл. 3). Кроме того, способы секреции продуктов биосинтеза ТК типичной и атипичной субпопуляции были примерно одинаковыми, за исключением более выраженных процессов гранулолизиса в ТК подслизистой оболочки. Превалирующее количество ТК характеризовалось гамма-метахромазией, что свидетельствовало о высокой степени сульфатирования гликозаминогликанов (гепарина). В подслизистой и мышечной оболочках ТК выявлялись в области пучков коллагеновых волокон, располагались в адвентиции сосудов, контактировали с гладкими миоцитами, локализовались в межмышечных скоплениях соединительной ткани, прилегали к базальной мембране эндотелиоцитов капилляров. Встречались ТК, контактирующие друг с другом.

В условиях синхронного эксперимента изменения гистотопографии ТК заключались в более частой их локализации в верхней трети области слизистой оболочки желудка. Также как в биоматериале виварийной группы животных, ТК располагались преимущественно раздельно друг от друга в нижней и верхней трети слизистой оболочки, по аналогии с

Таблица 3

Относительное содержание тучных клетокс различными формами секреции и их производных[1]в желудке монгольских песчанок, в % (окрашивание толуидиновым синим)

Форма секреции	Виварийный контроль		Синхронный эксперимент		Космический полет	
	МТК	СТТК	МТК	СТТК	МТК	СТТК
Недегранулированные	47.0±2.7	55.0±4.1	29.4±3.2*	47.2±3.8	22.3±1.3*,**	30.6±2.6*,**
Экзоцитоз	17.1±1.7	13.9±1.3	23.8±2.1*	18.1±1.2*	28.3±1.9*,**	25.4±1.4*,**
Лизис	24.2±1.7	15.2±1.6	30.2±2.4*	20.4±2.2*	38.1±3.1*,**	28.2±2.3*,**
Образование макровезикул	5.3±0.4	8.7±0.8	8.8±0.4*	5.2±0.6*	7.9±0.5**	13.4±0.9*,**
[1]Цитопласты	6.4±0.5	7.2±0.7	7.8±0.4*	9.1±0.9*	3.4±0.2*,**	2.4±0.1*,**

Примечание: ВК – виварийный контроль; СЭ – синхронный эксперимент; КП – космический полет; МТК – мукозная субпопуляция тучных клеток слизистой оболочки; СТТК – соединительнотканная субпопуляция тучных клеток, локализованная в подслизистой, мышечной и серозной оболочках; * – p<0.05 по сравнению с виварийным контролем, ** – p<0.05 по сравнению с синхронным экспериментом.

контрольными животными. При этом ТК обладали различными размерами цитоплазмы – визуализировались как мелкие клетки, так и более крупные (рис. 2-А). Хлорацетил эстераза-позитивные ТК обладали количественными показателями и гистотопографическими особенностями, присущими монгольским песчанкам виварийной группы (рис. 2-Б, 2-В).

Численность CD117-позитивных ТК в условиях синхронного эксперимента практически не менялась, обладая лишь тенденцией к возрастанию (табл.1). Протеазный профиль ТК стенки желудка практически не изменялся (табл.2, рис. 2 Д-Ж). Количество триптаза-позитивных и химаза-позитивных ТК также почти не отличалось от показателей монгольских песчанок группы виварийного контроля (табл. 2). Данные характеристики были в равной степени присущи как мукозной, так и типичной субпопуляции ТК желудка монгольских песчанок. В то же время, активизировались процессы секреции продуктов биополимеров, о чем свидетельствовало снижение числа недегранулированных ТК в слизистой оболочке, а также возрастание численности ТК в состоянии экзоцитоза и лизиса гранул (табл. 3).ТК чаще по сравнению с картинами животных виварийной группы формировали многоклеточные группы, представленные ТК в различном морфофункциональном состоянии, после окрашивания толуидиновым синим. Также возрастало количество ТК с гамма-метахромазией.

Космический полет вызывал различные преобразования структуры популяции ТК желудка. Прежде всего, отмечалось сокращение объема популяции, как в слизистой оболочке, так и других структурах желудка, о чем свидетельствовали результаты окрашивания толуидиновым синим. По сравнению с показателями виварийной группы животных и группы синхронного эксперимента численность метахроматичных ТК снижалась (табл. 1). Главным образом ТК обнаруживались в пределах нижней трети слизистой оболочки, часто на границе собственной и мышечной пластинок. ТК реже формировали группы по сравнению с картинами после моделирования условий космического полета в синхронном эксперименте. Вместе с уменьшением метахроматичных ТК, снижалось количество и триптаза-позитивных ТК в строме слизистой оболочки желудка. Однако параллельно с этим в слизистой оболочке происходило возрастание численности хлорацетил эстераза-позитивных ТК, химаза-позитивных ТК и CD117+ (табл. 1). Следует отметить, что если численность ТК слизистой оболочки, содержащих хлорацетил эстеразу и химазу, достоверно возрастала по сравнению с синхронным экспериментом как в абсолютных, так и относительных значениях, то динамика численности CD117+ ТК была достоверной прежде всего в относительных величинах. Это следует из того, что абсолютные показатели ТК, экспрессирующих CD117, обладали лишь тенденцией к возрастанию по сравнению с аналогичными показателями в синхронном эксперименте и в виварийном контроле. Однако на фоне снижения численности ТК общего пула их относительное содержание существенно возрастало. При исследовании подслизистой, мышечной и серозной оболочек желудка монгольских песчанок возрастание CD117+ ТК было достоверным как в абсолютных величинах, так и относительных. В подслизистой оболочке, по сравнению с мукозной субпопуляцией ТК, численность хлорацетил эстераза-позитивных ТК снижалась по сравнению с показателями животных виварийной группы и группы синхронного эксперимента (табл. 1). В то же время, наблюдались картины экзоцитоза гранул, содержащих фермент (рис. 3-Ж). Оставшиеся ТК аккумулировались около элементов сосудистого русла. Изменения протеазного профиля отражали увеличение экспрессии химазы после космического полета (табл. 2), особенно в слизистой оболочке. Следует подчеркнуть, что отмечалось возрастание численности ТК, экспрессирующих не только химазу, но также одновременно триптазу и химазу (табл. 2, рис.3 З-И), что позволяет пред-

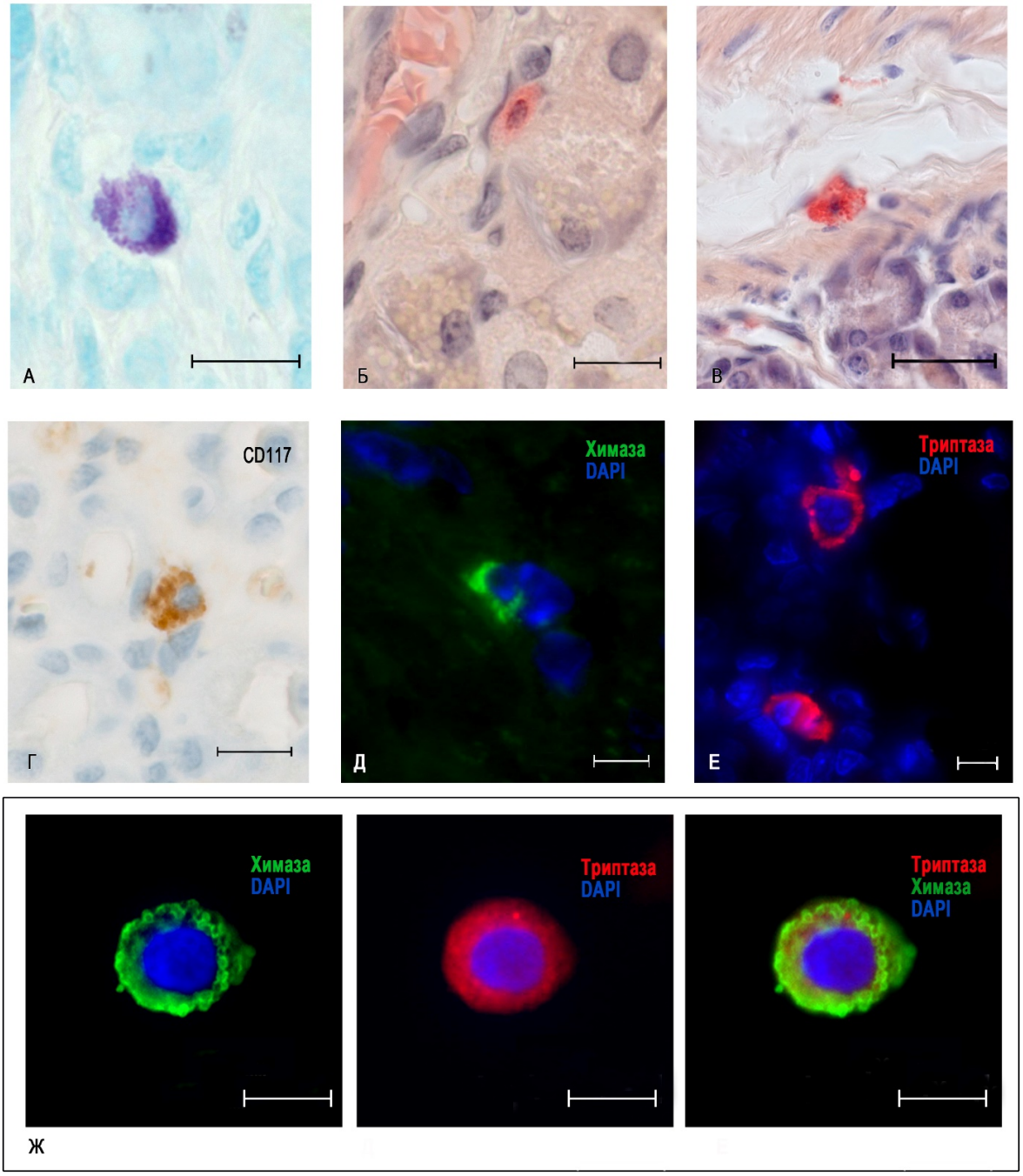

Рис. 2. Тучные клетки желудка монгольских песчанок группы синхронного эксперимента. Обозначения: А – метахроматичная ТК в слизистой оболочке. Б, В – определение активности хлорацетил эстеразы. ТК в слизистой оболочке (Б) и на границе мышечной пластинки слизистой оболочки и подслизистой оболочки (В). Г – иммуногистохимическое выявление CD117⁺-ТК в слизистой оболочке. Д-Ж – флуоресцентная микроскопия. Химаза-позитивная ТК в перимизии мышечной оболочки (Д) и триптаза-позитивные ТК в слизистой оболочке (Е). Ж – множественное иммуномаркирование на триптазу и химазу ТК, подслизистая оболочка. Шкала – 10 мкм.

положить участие данной протеазы не только в ремоделировании внеклеточного матрикса, но и в регуляции уровня артериального давления.

Существенная активизация процессов секреции продуктов биосинтеза ТК по сравнению с уровнем животных синхронного эксперимента, а также виварийной группы выражалась в сокращении численности недегранулированных форм, и возрастании ТК в состоянии экзоцитоза и лизиса гранул (рис. 3 Б-Д). Особенно обращает на себя внимание усиление секреции в форме образования макровезикул, которое обнаруживалось среди ТК соединительнотканной субпопуляции (рис. 3-А). Также существенно возрастала численность ТК с гамма-метахромазией цитоплазматических структур.

Приступая к обсуждению полученных результатов, следует отметить активное участие ТК в процессах адаптации желудка к факторам космического полета. Особе значе-

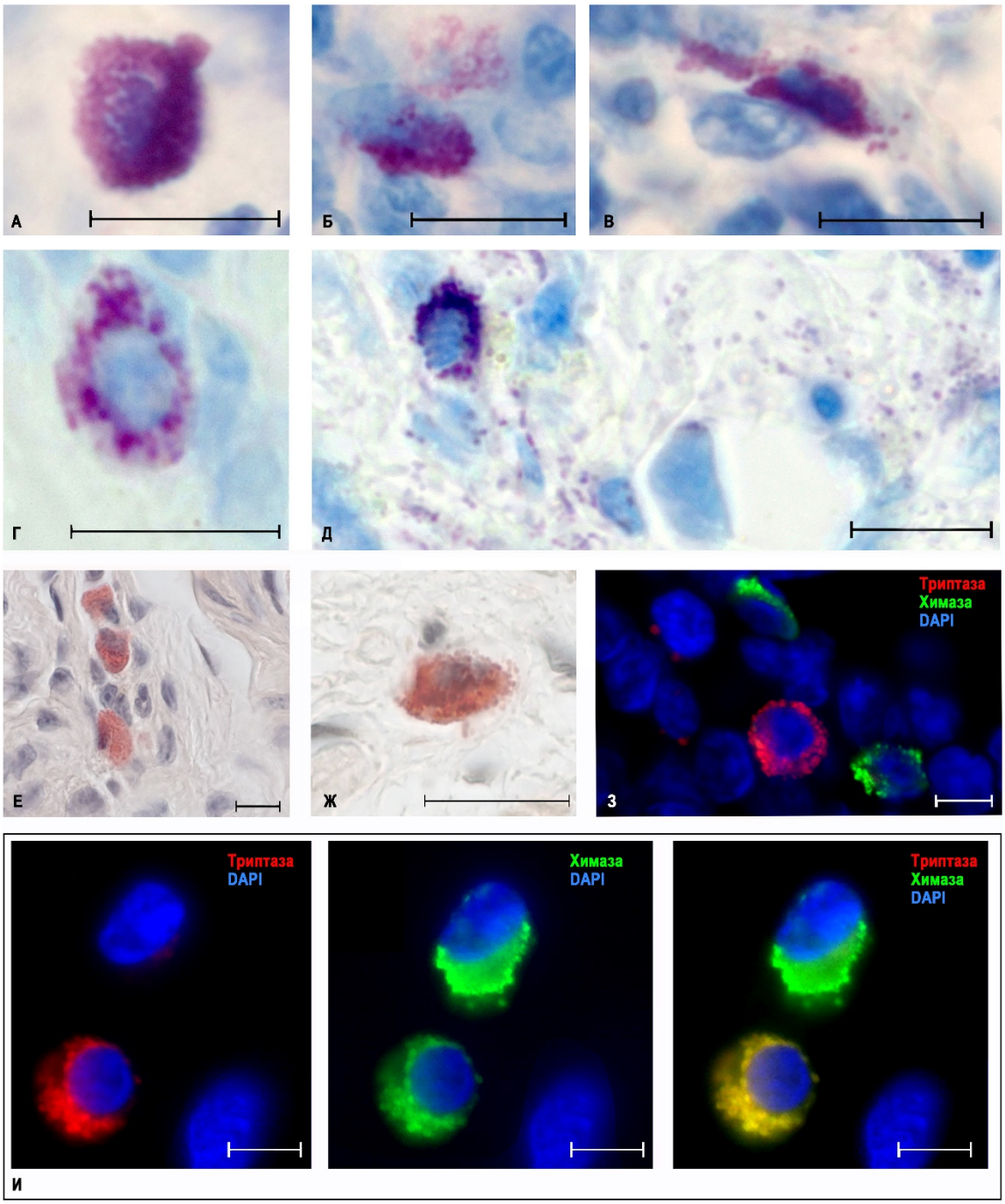

Рис. 3. Тучные клетки желудка монгольских песчанок группы космического полета. А–Д – окрашивание толуидиновым синим, Е–Ж – определение активности хлорацетил эстеразы, З–И – множественное иммуномаркирование триптазы и химазы. Обозначения: А, Г, Д – подслизистая оболочка. Секреция биополимеров происходит с помощью формирования макровезикулы (А), гранулолизиса (Г) и экзоцитоза (Д). Б–В – слизистая оболочка. Тучные клетки в состоянии лизиса (Б) и экзоцитоза (В) гранул. Е – тучные клетки в мышечной пластинке слизистой оболочки желудка. Ж – экзоцитоз хлорацетил эстераза - позитивных гранул в подслизистой оболочке. З – слизистая оболочка желудка. Идентифицируются триптаза- и химаза-позитивные тучные клетки, И– подслизистая оболочка. Выявляется химаза-позитивная тучная клетка (вверху), а также одновременно экспрессирующая триптазу и химазу (внизу). Шкала – 10 мкм.

ние при этом принимают протеазы – химазы и триптазы, которые обладают особенными возможностями к ремоделированию внеклеточного матрикса.

Химаза хранится в гранулах в активной форме в виде мономеров и в меньшей степени, чем триптаза, связана с комплексами протеогликанов [19]. В экспериментах показано, что химаза превращает ангиотензин I в ангиотензин II, вне зависимости от ангиотензинпревращающего фермента и invivo и invitro, играя роль в регулировании артериального давления [31]. Причем в некоторых ситуациях при активации ангиотензина Iхимаза не менее важна, чем ангиотензинпревращающий фермент. Химаза ТК способна вызывать ло-

кальную активацию ММП-1 и ММП-3 с последующей деградацией ряда элементов внеклеточного матрикса [16]. В присутствии гепарина значительно возрастает скорость, с которой химаза активирует некоторые ММП как путем ускорения расщепления их предшественников, так и путем предотвращения его дальнейшей деградации. В частности, химаза активирует ММП-1 непосредственно путем расщепления лейцина и треонина [28]. Химаза обладает значительным потенциалом для индукции изменений состояния соединительной ткани как прямым воздействием на таргетные клеточные и экстрацеллюлярные структуры, так и опосредованным, используя функциональный потенциал других элементов [16].

Химазы ТК сильно различаются по уровню поверхностного заряда и, соответственно, их связывания с отрицательно заряженными биополимерами, в том числе гепарином, хондроитинсульфатом и другими протеогликанами. Однако имеются сведения, что активность химаз не так сильно зависит от гепарина, как активность триптаз. Исследования показали, что химаза участвует в образовании интерлейкин-1-бета из предшественника, способствуя продукции активной формы фактора роста стволовых клеток (stem cell factor – SCF), активированию ММП-1 и ММП-3, превращению проколлаген I типа в зрелый коллаген и освобождению фактора роста-β (TGF-β) из внеклеточного матрикса. Таким образом, выявление химаза-позитивных ТК в органах пищеварительной системы монгольских песчанок существенно расширяет возможности интерпретации их деятельности в органе в ответ на условия микроокружения. Несмотря на то, что их содержание у виварийных животных незначительно, обращает на себя внимание существенное возрастание экспрессии химазы в ТК после космического полета. Это показывает важнейшую адаптивную роль химазы ТК по отношению к факторам орбитального полета, в частности, невесомости.

Среди протеаз ТК не менее важным значение особый интерес представляет триптаза, функции которой имеют непосредственное отношение к определению состояния внеклеточного матрикса микроокружения [2, 13, 21]. Триптаза обладает высокой биологической активностью по отношению ко многим структурным элементам тканей [21, 31, 32]. Эффекты секреции триптазы могут быть как локальными, ограничиваясь влиянием на близлежащие клетки и структуры, так и более распространенными, затрагивая значительные области некоторых органов (например, при астматическом бронхоспазме), вплоть до генерализации при системном мастоцитозе или анафилаксии [14].

Обнаружено, что собственные продукты биосинтеза ТК могут приводить к дальнейшему усилению их дегрануляции по механизму положительной обратной связи, потенцируя дальнейшее высвобождение медиаторов. Показан аутокринный механизм активирующего действия триптазы на дальнейшую дегрануляцию ТК, который может распространяться и в отношении эозинофильных гранулоцитов [15]. Возможно, именно этот механизм приводил к существенному расходованию триптазы ТК желудка во время пребывания лабораторных животных в условиях невесомости, следствием чего было дальнейшее исчерпывание физиологического резерва, что и наблюдалось после космического полета.

Триптаза принимает участие в деградации волокнистого и аморфного компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани, высвобождении факторов роста, что может происходить опосредованно с вовлечением матриксных металлопротеиназ (ММП). Известна биологическая активность триптазы по отношению к ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-13 и др. Активируя ММП, триптаза приводит к перестройке межклеточного матрикса, деградации волокнистых коллагенов, фибронектина, эластазы, протеогликанов, ламинина, фибронектина и др. [21, 31]. Триптаза обладает разнообразными биоэффектами на фибробласты, в том числе вызывает миграцию к месту дегрануляции, оказывает митогенное действие, стимулирует синтез коллагена. Уменьшение триптаза-позитивных ТК в строме желудка можно считать формированием определенного физиологического равновесия в условиях микрогравитации. Возможно, необходимость в первоначальном снижении волокнистого компонента может быть одной из причин расходования триптазы ТК при адаптации к условиям невесомости.

Триптаза способна индуцировать экспрессию интерлейкина-1 и интерлейкина-8 из эндотелиальных клеток, что может сочетаться с возрастанием синтеза белка межклеточной адгезии ICAM-1 и увеличением лейкоцитарной инфильтрации тканей, а также дальнейшим развитием отека тканей на определенной территории [15].

В то же время дефицит триптазы в стенке желудка, развивающийся к 12 суткам космического полета, может приводить и к дефициту митогенного эффекта триптазы на гладкие миоциты. Данный факт в дальнейшем может быть причиной истончения гладкомышечного пласта в стенке полых органов пищеварительного тракта, что было показано в ряде исследований [2], а также отражаться на моторной деятельности пищеварительной трубки.

Для функциональной активизации триптаза должна приобрести тетрамерную

структуру, что требует присутствия гепарина и определенный уровень pH [32]. При отсутствии гепарина триптаза претерпевает серьезные конформационные изменения от тетрамерного строения к мономерному с потерей активности. Проведенные исследования подтвердили, что наличие триптазы в гранулах ТК коррелирует с их метахроматическим окрашиванием, которое, в свою очередь, может формироваться присутствием гепарина. Участвуя в обмене фибронектина, а также коллагеназы IV типа триптаза вовлечена в процессы ремоделирования ткани и деградации межклеточного матрикса [17]. Большие количества триптазы и химазы в ТК подчеркивают их важное значение в координации интегративно-метаболического состояния соединительной тканив условиях космического полета [11]. В частности, известно о способности триптазы активировать ММП-3 и проколлагеназу [20]. В свою очередь, ММП обладают свойством деградировать практически все типы белков внеклеточного матрикса соединительной ткани. Это свидетельствует о том, что триптаза способствует локальной активации ММР и последующей деградации внеклеточного матрикса.

В экспериментах на животных было отмечено, что ангиотензин II повышает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сосудистой ткани, что придает ему важное значение в сосудистой пролиферации. Таким образом, становится очевидным, что в космическом полете, видимо, возрастание экспрессии химазы служит определенной компенсацией снижения биогенеза триптазы, поддерживая гиперсекреторное состояние желудка в условиях микрогравитации.

Изменение стромы желудка под влиянием факторов космического полета можно рассматривать с различных позиций, оценивая перестройки соединительной ткани как со стороны адаптивных, так и альтеративных гравитационноиндуцированных процессов [4]. Особенности системного кровотока в космическом полете вызывали расстройства внутриорганного кровообращения [5]. При этом можно считать, что снижение количества ТК в строме тощей кишки усугубляло ситуацию в регуляции местного гомеостаза и проницаемости сосудистой стенки. Невесомость могла приводить к снижению эффективности фибриллогенеза в результате затруднения экстрацеллюлярной сборки коллагеновых волокон. Данное состояние соединительной ткани в условиях орбитального полета можно считать одним из проявлений ремоделирования межклеточного матрикса соединительной ткани в соответствии с достижением уровня адаптационной, или «космической» нормы. В результате снижение количества волокнистых структур в строме органов пищеварительной системы обуславливалось ускоренной редукцией в совокупности с замедлением новообразования волокон, что могло быть связано с активным расходованием протеаз ТК во время космического полета. Выявленное уменьшение численности ТК, видимо, является признаком формирования дефицита их физиологического резерва. Также интересные сведения были получены в экспериментах на японских перепелах на борту орбитальной станции «Мир», показавших слабое развитие соединительной ткани стромы желудочно-кишечного тракта, если эмбриональное развитие проходило в условиях невесомости [9]. Однако авторы не проводили анализ состояния популяции ТК.

Полученные данные о частоте выявления CD117-позитивных ТК в стенке желудка свидетельствуют об усилении миграции их предшественников из сосудистого русла. Возможно, эти эффекты обусловлены активной функциональной деятельностью ТК в условиях невесомости по сохранению местного гомеостаза, повышенных расходованием секреторного потенциала в экстремальных условиях, а также могут быть отражением начала адаптивных реакций к земной гравитации спустя первые часы после приземления. Кроме того, возрастание доли хлорацетил эстераза позитивных ТК свидетельствует о повышенном уровне биогенеза компонентов секретома в сложившихся условиях окружающей среды.

В связи с тем, что ТК являются регуляторами тканевого гомеостаза малого действия, или «тактическими» регуляторами, при их функциональной недостаточности в условиях невесомости можно предположить изменение межклеточной кооперации, ангиогенеза, нейроиммунного взаимодействия, репаративных, гомеостатических и воспалительных процессов, а также синтеза коллагена, его экстраклеточной агрегации в надмолекулярные структуры и т.д. Очевидно, что изменение функционального состояния и численности популяции ТК под влиянием факторов орбитального полета является одним из ключевых звеньев структурно-функциональных изменений интерстиция, эпителиальной ткани слизистой оболочки и мышечной оболочки полых органов пищеварительного тракта животных. Многогранные способности протеаз ТК к ремоделированию внеклеточного матрикса наделяют их большим потенциалом как важному элементу антигравитационной системы, что, видимо, присуще не только органам пищеварительной системы. Будущие исследования ТК различных органов привнесут новые данные в космической биологии по реализации адаптивных механизмов локального микроокружения в условиях невесомости.

Заключение

Тучные клетки представляют собой полифункциональный элемент антигравитационной системы желудка и перспективную мишень для изучения адаптивных процессов в тканевом микроокружении в условиях невесомости. Тучные клетки принимают активное участие в формировании грависенситивности тканевых структур желудка монгольских песчанок и определяют развитие адаптивных процессов при влиянии невесомости на местном и системном уровнях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. *Авцын А. П., Фукс Б. Б.* Принципы и методы гистоцитохимического анализа в патологии. Ленинград: Медицина; 1971: 364.
2. *Атякшин Д. А., Бурцева А. С., Алексеева Н. Т.* Триптаза как полифункциональный компонент секретома тучных клеток. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017; 6(1): 121–132.
3. *Атякшин Д. А., Быков Э. Г.* Морфологические изменения стенки желудка монгольских песчанок после 12-суточного орбитального полета на космическом аппарате "ФОТОН-М3". Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012; 46(5): 26–33.
4. *Атякшин Д. А., Быков Э. Г., Ильин Е. А., Пашков А. Н.* Состояние интерстиция тощей кишки монгольских песчанок после полета на космическом аппарате "ФОТОН-М3". Авиакосмическая и экологическая медицина. 2012; 46(3): 8–13.
5. *Афонин Б. В.* Гемодинамический механизм, определяющий возникновение гиперсекреторного состояния желудка в условиях микрогравитации. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013; 47(4): 10–11.
6. *Афонин Б. В., Седова Е. А.* Состояние пищеварительной системы человека при моделировании эффектов невесомости в условиях иммерсии. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009: 43(1): 48–52.
7. *Буравкова Л. Б.* Проблемы гравитационной физиологии клетки. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2008; 42(6): 10–18.
8. *Быков Э. Г.* Популяционные характеристики тканевых базофилов. Сборник научных трудов VIII Всероссийской конференции по патологии клетки. Москва: МДВ; 2010: 45–47.
9. *Гурьева Т. С., Дадашева О. А., Медникова Е. И. и др.* Гистогенез внутренних органов эмбрионов японского перепела, развившихся в условиях невесомости. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009; 43(6): 8–13.
10. *Ильин Е. А., Смирнов И. А., Солдатов П. Э., Орлов О. И.* Эксперимент с монгольскими песчанками в полете космического аппарата «Фотон-М3». Авиакосмическая и экологическая медицина. 2009; 43(4): 21–25.
11. *Омельяненко Н. П., Слуцкий Л. И.* Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Под ред. С.П.Миронова. М.: Известия; 2009:380.
12. *Смирнов К. В., Уголев А. М.* Пищеварение и всасывание. Человек в космическом полете. Космическая биология и медицина. Под ред. В.В. Антипова, А.И.Григорьева, К.Л. Хантун. М.: Наука; 1997: 3(1): 357–401.
13. *Atiakshin D., Samoilova V., Buchwalow I., Boecker W., Tiemann M.* Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. Histochemistry and Cell Biology. 2017; 147(6): 683–694.
14. *Caughey G. H.* Mast cell proteases as pharmacological targets. Eur. J. Pharmacol. 2016; 778: 44–55.
15. *Caughey G. H.* Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. Immunol. Rev. 2007; 217: 141–154.
16. *Dell'Italia L. J., Collawn J. F., Ferrario C. M.* Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. Circ Res. 2018; 122(2):319–336.
17. *Douaiher J., Succar J., Lancerotto L. et al.* Development of Mast Cells and Importance of Their Tryptase and Chymase Serine Proteases in Inflammation and Wound Healing. Adv. Immunol. 2014; 122: P.211–252.
18. *Enerbäck L.* Mucosal mast cells in the rat and in man. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1987; 82(3–4): 249–255.
19. *Goldstein S. M., Leong J., Schwartz L. B., Cooke D.* Protease composition of exocytosed human skin mast cell protease-proteoglycan complexes. Tryptase resides in a complex distinct from chymase and carboxypeptidase. The Journal of immunology: official journal of the American Association of Immunologists. 1992; 148(8): 2475–2482.
20. *Gruber B. L., Marchese M. J., Suzuki K. et al.* Synovial procollagenase activation by human mast cell tryptase dependence upon matrix metalloproteinase 3 activation. The Journal of clinical investigation. 1989; 84(5): 1657–1662.
21. *Hallgren J., Pejler G.* Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. Federation of European Biochemical Societies journal. 2006. 273(9): 1871–1895.
22. *Harm D. L.* Changes in gastric myoelectric activity during space flight. Digestive diseases and sciences. 2002; 47(8): 1737–1745.
23. Immunohistochemistry: Basics and Methods, 1st Edition. ed. I.B. Buchwalow, W. Boecker. London: New York: Springer; 2010; 158.
24. *Jarido V., Kennedy L., Hargrove L. et al.* The emerging role of mast cells in liver disease. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2017; 313(2): 89–101.
25. *Lees M., Taylor D. J., Woolley D. E., Lees M.* Mast cell proteinases activate precursor forms of collagenase and stromelysin, but not of gelatinases A and B. European journal of biochemistry. 1994; 223(1): 171–177.
26. *Lojda Z.* Enzyme Histochemistry. A Laboratory Manual. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 1976: 300.
27. *Olivera A., Beaven M. A., Metcalfe D. D.* Mast cells signal their importance in health and disease. J Allergy Clin Immunol. 2018; S0091-6749(18)30225-2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.034.
28. *Saarinen J., Kalkkinen N., Welgus H. G., Kovanen P. T.* Activation of human interstitial

procollagenase through direct cleavage of the Leu83-Thr84 bond by mast cell chymase. J. Biol. Chem. 1994; 269: 18134–18140.
29. *Sridharan G., Shankar A. A.* Toluidine blue: A review of its chemistry and clinical utility. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. 2012; 16(2): 251–255.
30. Vukman K. V., Försönits A., Oszvald Á. et al. Mast cell secretome: Soluble and vesicular components. Semin. Cell Dev. Biol. 2017; 67: 65–73.doi: 10.1016/j.semcdb.2017.02.002.
31. *Welle M.* Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. J. Leukoc. Biol. 1997; 61(3): 233–245.
32. *Wernersson S., Pejler G.* Mast cell secretory granules: armed for battle. Nat Rev Immunol. 2014; 147: 478–494.

References

1. Avtsyn A.P., Fuks B.B. Printsipy i metody gistotsitokhimicheskogo analiza v patologii [Principles and methods of histocytochemical analysis in pathology]. Leningrad: Meditsina; 1971: 364(in Russian).
2. Atiakshin D.A., Burtseva A.S., Alekseeva N.T. Triptaza kak polifunktsional'nyy komponent sekretoma tuchnykh kletok [Tryptase as a Multifunctional Component of Mast Cells' Secretome]. Journal of Anatomy and Histopathology. 2017; 6(1): 121–132(in Russian).
3. Atiakshin D.A., Bykov E.G. Morfologicheskie izmeneniya stenki zheludka mongol'skikh peschanok posle 12-sutochnogo orbital'nogo poleta na kosmicheskom apparate "FOTON-M3" [Morphological changes in gastric wall of mongolian gerbils following the 12-day orbital flight aboard FOTON-M3]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2012; 46(5): 26–33(in Russian).
4. Atiakshin D.A., Bykov E.G., Ilyin E.A., Pashkov A.N. Sostoyanie interstitsiya toshchey kishki mongol'skikh peschanok posle poleta na kosmicheskom apparate "FOTON-M3" [Jejinum intersticium in mongolian gerbils after the flight on spacecraft FOTOM-M3]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2012; 46(3): 8–13(in Russian).
5. Afonin B.V. Gemodinamicheskiy mekhanizm, opredelyayushchiy vozniknovenie gipersekretornogo sostoyaniya zheludka v usloviyakh mikrogravitatsii [Hemodynamic mechanism determining the occurrence hypersecreting stomach condition in microgravity]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2013; 47(4): 10–11(in Russian).
6. Afonin B.V., Sedova E.A. Sostoyanie pishchevaritel'noy sistemy cheloveka pri modelirovanii effektov nevesomosti v usloviyakh immersii [Digestive system functioning during simulation of the microgravtty effects on humans by immersion]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2009: 43(1): 48–52(in Russian).
7. Buravkova L.B. Problemy gravitatsionnoy fiziologii kletki [Problems of gravitational physiology of cell]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2008; 42(6): 10–18(in Russian).
8. Bykov E.G. Populyatsionnye kharakteristiki tkanevykh bazofilov [The Population Characteristics of Mast Cells]. VIII Vserossiyskaya konferentsiya po patologii kletki: sbornik trudov [VIII Russian conference on pathology of the cell: proceedings of the conference]. Moscow; 2010: 45–47 (in Russian)(in Russian).
9. Gurieva T.S.,Dadasheva O.A.,Mednikova E.I.,et al. Gistogenez vnutrennikh organov embrionov yaponskogo perepela, razvivshikhsya v usloviyakh nevesomosti [Histogeny of the visceral organs of embryonic japanese quails developed in the microg environment]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2009; 43(6): 8–13(in Russian).
10. IIyin Eu.A., Smirnov I.A., Soldatov P.E., Orlov O.I. Eksperiment s mongol'skimi peschankami v polete kosmicheskogo apparata «Foton-M3» [Gerbil experiment in the flight of spacecraft "FOTON-M3"]. Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2009; 43(4): 21–25(in Russian).
11. Omelyanenko N.P., Slutsky L.I. Soedinitel'naya tkan' (gistofiziologiya i biokhimiya) [Connective tissue. Histophysiology and biochemistry]. Ed by S.P.Mironova. M.: Izvestiya; 2009: 380.
12. Smirnov K. V., Ugolev A. M. Pishchevarenie i vsasyvanie. Chelovek v kosmicheskom polete. Kosmicheskaya biologiya i meditsina[Digestion and absorption. Human in spaceflight. Space biology and medicine]. ed. By Antipov V.V., Grigor'ev A.I., Khantun K.L. Moscow: Nauka; 1997. 3(1): 357–401 (in Russian).
13. Atiakshin D., Samoilova V., Buchwalow I., Boecker W., Tiemann M. Characterization of mast cell populations using different methods for their identification. Histochemistry and Cell Biology. 2017; 147(6): 683–694.
14. Caughey G. H. Mast cell proteases as pharmacological targets. Eur. J. Pharmacol. 2016; 778: 44–55.
15. Caughey G. H. Mast cell tryptases and chymases in inflammation and host defense. Immunol. Rev. 2007; 217: 141–154.
16. Dell'Italia L. J., Collawn J. F., Ferrario C. M. Multifunctional Role of Chymase in Acute and Chronic Tissue Injury and Remodeling. Circ Res. 2018; 122(2):319–336.
17. Douaiher J., Succar J., Lancerotto L. et al. Development of Mast Cells and Importance of Their Tryptase and Chymase Serine Proteases in Inflammation and Wound Healing. Adv. Immunol. 2014; 122: P.211–252.
18. Enerbäck L. Mucosal mast cells in the rat and in man. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1987; 82(3–4): 249–255.
19. Goldstein S. M., Leong J., Schwartz L. B., Cooke D. Protease composition of exocytosed human skin mast cell protease-proteoglycan complexes. Tryptase resides in a complex distinct from chymase and carboxypeptidase. The Journal of immunology: official journal of the American Association of Immunologists. 1992; 148(8): 2475–2482.
20. Gruber B. L., Marchese M. J., Suzuki K. et al. Synovial procollagenase activation by human mast cell tryptase dependence upon matrix metalloproteinase 3 activation. The Journal of clinical investigation. 1989; 84(5): 1657–1662.
21. Hallgren J., Pejler G. Biology of mast cell tryptase. An inflammatory mediator. Federation of European Biochemical Societies journal. 2006. 273(9): 1871–1895.
22. Harm D. L. Changes in gastric myoelectric activity during space flight. Digestive diseases and sciences. 2002; 47(8): 1737–1745.

23. Immunohistochemistry: Basics and Methods, 1st Edition. ed. I.B. Buchwalow, W. Boecker. London: New York: Springer; 2010; 158.
24. Jarido V., Kennedy L., Hargrove L. et al. The emerging role of mast cells in liver disease. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2017; 313(2): 89–101.
25. Lees M., Taylor D. J., Woolley D. E., Lees M. Mast cell proteinases activate precursor forms of collagenase and stromelysin, but not of gelatinases A and B. European journal of biochemistry. 1994; 223(1): 171–177.
26. Lojda Z. Enzyme Histochemistry. A Laboratory Manual. Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 1976: 300.
27. Olivera A., Beaven M. A., Metcalfe D. D. Mast cells signal their importance in health and disease. J Allergy Clin Immunol. 2018; S0091-6749(18)30225-2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.034.
28. Saarinen J., Kalkkinen N., Welgus H. G., Kovanen P. T. Activation of human interstitial procollagenase through direct cleavage of the Leu83-Thr84 bond by mast cell chymase. J. Biol. Chem. 1994; 269: 18134–18140.
29. Sridharan G., Shankar A. A. Toluidine blue: A review of its chemistry and clinical utility. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. 2012; 16(2): 251–255.
30. Vukman K. V., Försönits A., Oszvald Á. et al. Mast cell secretome: Soluble and vesicular components. Semin. Cell Dev. Biol. 2017; 67: 65–73.doi: 10.1016/j.semcdb.2017.02.002.
31. Welle M. Development, significance, and heterogeneity of mast cells with particular regard to the mast cell-specific proteases chymase and tryptase. J. Leukoc. Biol. 1997; 61(3): 233–245.
32. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. Nat Rev Immunol. 2014; 147: 478–494.

Сведения об авторах

Атякшин Дмитрий Андреевич – д-р мед. наук, директор НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: earthmars38@yandex.ru

Никитюк Дмитрий Борисович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; профессор кафедры анатомии человека и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова». 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14

Клочкова Светлана Валерьевна – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России; профессор кафедры анатомии человека и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова». 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.

Алексеева Наталия Тимофеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Бурцева Александра Станиславовна – ассистент кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

Поступила в редакцию 28.12.2017 г.

Для цитирования: Атякшин Д.А., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т., Бурцева А.С. Участие тучных клеток в адаптации желудка монгольских песчанок к гравитационному фактору. Журнал анатомии и гистопатологии. 2018; 7(1): 14–26. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-1-14-26

For citation: Atyakshin D.A., Nikityuk D.B., Klochkova S.V., Alexeeva N.T., Burtseva A.S. The participation of mast cells in adaptation of the stomach of Mongolian gerbils to the gravitational factor. Journal of Anatomy and Histopathology. 2018; 7(1): 14–26. doi: 10.18499/2225-7357-2018-7-1-14-26