Актуальные направления современной иммунологии

© Гусельникова В.В., Полевщиков А.В., 2021

Гусельникова В.В., Полевщиков А.В.

Тучные клетки тимуса: на перекрестке трех дорог

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

В обзоре рассматривается роль тучных клеток тимуса во взаимодействии трех интегративных систем: нервной, эндокринной и иммунной. Анализируется их структура, механизм связей с нервными терминалями, спектр медиаторов и гормонов, обеспечивающих межклеточную коммуникацию. Показано, что тучные клетки являются как рецепторными, так и эффекторными, усиливающими механизмы нервной регуляции. Также в обзоре приводятся аргументы в пользу связи тучных клеток с эндокринной функцией тимуса. Роль тучных клеток тимуса в кооперации трех интегративных систем рассматривается в контексте регуляции созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов.

Ключевые слова: тимус; тучные клетки; нейромастоцитарные контакты; нейропептиды; дифференцировка Т-клеток; гормоны тимуса

Статья получена 10.02.2021. Принята в печать 16.04.2021.

Для цитирования: Гусельникова В.В., Полевщиков А.В. Тучные клетки тимуса: на перекрестке трех дорог. Иммунология. 2021; 42 (4): 327–336. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-327-336>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции
Полевщиков Александр Витальевич –
доктор биологических наук, профессор,
заведующий отделом иммунологии
ФГБНУ «Институт экспериментальной
медицины» Минобрнауки России,
Санкт-Петербург,
Российская Федерация
E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3342-178X>

Gusel'nikova V.V., Polevshchikov A.V.

Thymic mast cells: at three-way crossroads

Institute of Experimental Medicine of the Ministry of Science and High Education of the Russian Federation, 197376, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The review examines the role of thymic mast cells in the interaction of three integrative systems – nervous, endocrine and immune. Mast cell structure, the mechanism of connections with nerve terminals, the spectrum of mediators and hormones that provide intercellular communication are analyzed. It has been shown that mast cells are both receptor and effector cells that enhance the mechanisms of nervous regulation. The review also provides arguments in favor of mast cell contribution to the thymus endocrine function. The role of thymic mast cells in the cooperation of three integrative systems is considered in the context of regulation of T-cell maturation and differentiation.

Keywords: thymus; mast cells; neuro-mast cells contacts; neuropeptides; T-cell differentiation; thymic hormones

Received 10.02.2021. Accepted 16.04.2021.

For citation: Gusel'nikova V.V., Polevshchikov A.V. Thymic mast cells: at three-way crossroads. Immunologiya. 2021; 42 (4): 327–336. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-4-327-336> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence
Alexander V. Polevshchikov –
Dr.Sci., Professor,
Head of the Department of Immunology
of the Institute of Experimental Medicine
of the MSHE of Russia,
St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3342-178X>

Введение

Тимус является центральным органом иммунной системы и представления о его функциях постоянно расширяются. Сегодня тимус рассматривается как главный орган интеграции трех важнейших систем организма: иммунной, нервной и эндокринной [1–3]. Однако

именно популяция тучных клеток (ТК) тимуса в настоящее время остается малоизученной. При этом вовлеченность ТК в нейроиммуноэндокринные взаимодействия в других тканях уже стала предметом масштабных исследований по изучению патогенеза и новых подходов к лечению самых разных заболеваний [4, 5].

Проблема межсистемных взаимодействий в регуляции функций тимуса и всей иммунной системы всегда занимала заметное место в научном творчестве профессора Александра Александровича Ярилина – одной из самых ярких личностей в плеяде сотрудников и учеников академика Р.В. Петрова, виртуозного экспериментатора, блестящего педагога и популяризатора науки. Его интерес к проблеме взаимодействия иммунной, нервной и эндокринной систем отражался в оригинальных статьях [6], монографиях [7] и учебниках [3, 8]. Особое внимание А.А. Ярилин уделял роли клеток стромы тимуса и их гормонов в регуляции созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов, что позволило ему получить ценнейшие результаты при анализе последствий радиационных воздействий [9] и изучении процесса старения иммунной системы [10]. Авторы посвящают данный обзор 80-летию со дня рождения этого замечательного человека.

История изучения ТК насчитывает уже более 140 лет. Впервые ТК были описаны П. Эрлихом в 1877 г. Он обнаружил, что часть клеток соединительной ткани содержит в цитоплазме гранулы, обладающие свойством окрашиваться некоторыми основными красителями. Наблюдая за увеличением количества этих клеток в условиях повышенной интенсивности метаболизма, П. Эрлих предположил, что данные клетки являются «сверхпитательными» элементами соединительной ткани и назвал их *mastzellen* (от греч. *masto* – кормить) [11].

По данным PubMed с 2001 г., в мире ежегодно выходит не менее 1000 работ, посвященных ТК, а в последние 5 лет – около 1500 публикаций в год. Такой рост интереса к ТК связан с их обнаружением практически во всех органах и тканях [1], включая головной мозг [12], а также их вовлеченностью в аллергические реакции [13], открытием их способности к синтезу множества медиаторов воспаления, цитокинов, ростовых факторов и других молекул [4], играющих важнейшую роль в регуляции реакций врожденного и приобретенного иммунитета [14]. Участие ТК в регуляции созревания и дифференцировки иммунокомпетентных клеток и реакций приобретенного иммунитета стало несомненным фактом после открытия локализованной в тимусе популяции ТК [15, 16] и способности всех ТК к презентации антигена [4].

Цель обзора – анализ популяции ТК тимуса, их функций в кооперации трех интегративных систем (нервной, иммунной и эндокринной), а также влияния ТК на другие иммунологические и физиологические процессы в тимусе.

От морфологии к физиологии

ТК появляются в тимусе на поздних стадиях эмбриогенеза. Так, в тимусе мыши они выявляются с 19-го дня эмбрионального развития. В ходе эмбриогенеза ТК локализованы в медулле и глубоком кортексе, в то время как у взрослых животных они обнаруживаются преимущественно в соединительной ткани септ, трабекул

и периваскулярно. В отличие от циркулирующих базофилов крови, ТК тимуса имеют крупное светлое не-сегментированное ядро (4–7 мкм) [1, 17]. Линейные размеры округлых или овальных ТК тимуса увеличиваются от 8–12 мкм в эмбриональном и раннем постнатальном периодах до 15–25 мкм у половозрелых организмов [17]. До 55 % объема цитоплазмы зрелых ТК занимают многочисленные гранулы диаметром 0,5–0,7 мкм, окруженные однослойной мембраной. При использовании световой микроскопии гранулы всех ТК, в том числе ТК тимуса, хорошо выявляются за счет их способности метахроматически окрашиваться анилиновыми красителями. На электронно-микроскопическом уровне гранулы, как правило, электронноплотные, характеризуются вариабельной ультраструктурой даже в пределах одной клетки: встречаются гранулы с плотным крупно- или мелкозернистым гомогенным содержимым, с кристаллоидной структурой, с матриксом умеренной плотности, в который погружены более плотные структуры; нередко обнаруживаются гранулы смешанного строения [18]. Некоторые исследователи полагают, что особенности строения гранул ТК обусловлены их содержимым, в частности типом содержащихся в них сериновых протеаз [19].

Состав гранул всех ТК, в том числе ТК тимуса, сходен (табл. 1). Для характеристики функций ТК весьма удобно разделять компоненты их гранул на преформированные, которые обеспечивают немедленные реакции ТК, и синтезируемые в ответ на активационные сигналы, с которыми связаны отсроченные ответные реакции ТК [20].

Особенности строения и состава гранул ТК лежат в основе современной классификации этих клеток. ТК человека принято классифицировать в зависимости от содержания в их гранулах нейтральных протеаз – триптазы и химаза. Согласно этой классификации, выделяют 3 типа ТК: ТК_т, содержащие только триптазу; ТК_{тх}, содержащие триптазу и химазу; ТК_х, содержащие только химазу в составе гранул. ТК_т преобладают в слизистой оболочке кишечника и альвеолах, ТК_{тх} – в коже и подслизистой основе слизистой оболочки кишечника. ТК_х – редкая разновидность тучных клеток, которая иногда встречается в подслизистой основе слизистой оболочки кишечника и слизистой оболочке носовой полости, а также в альвеолах и в лимфатических узлах.

Дальнейшее деление типов ТК на субпопуляции связано с региональными особенностями ТК. Отмечено, что ТК одного и того же типа могут различаться по паттернам экспрессии ряда рецепторов, ферментов и факторов роста. Это обусловлено влиянием локальных факторов микроокружения и функциями ТК в конкретных органах и тканях. Так, например, ТК_т в бронхах характеризуются более высоким уровнем экспрессии фермента гистидиндекарбоксилазы по сравнению с ТК_т в альвеолах; ТК_т и ТК_{тх} в проводящих дыхательных путях имеют высокий уровень экспрессии FcεRI, в то

Таблица 1. Секреторные продукты тучных клеток (по [4, 20])

Преформированные компоненты	Компоненты, синтезируемые при активации
<i>Протеазы</i> Аспарагиновые кислые протеазы (катепсины С, G, В, L, D, E, ренин) Цистеиновые протеазы (каспаза-1, -3) Сериновые протеазы (триптаза, химаза) Металлопротеиназы	<i>Цитокины</i> ИЛ-1, -3, -4, -5, -6, -9, -10, -12, -13, -14, -16, -18, -25, -37 ФНО α , ТФР β , ФСК
<i>Биогенные амины</i> гистамин, серотонин, дофамин, полиамины	<i>Хемокины</i> ИЛ-8, MCP-1, MIP-1 α , -1 β , RANTES (CCL5), TARC (CCL-17), эотаксин
<i>Протеогликаны</i> гепарин, хондроитин-4- и -6-сульфаты	<i>Ростовые факторы</i> ГМ-КСФ, М-КСФ, ФРФ β , ТФР, VEGF, ФРН
<i>Цитокины</i> ФНО α , ИЛ-4	<i>Нейропептиды</i> КЛ, ВИП, SP
<i>Ростовые факторы</i> ГМ-КСФ, ФРФ β , VEGF, ФРН	<i>Липидные медиаторы</i> ЛТ-B $_4$, -C $_4$, PAF, ПГ-D,

Примечание. ВИП – вазоактивный интестинальный пептид; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ – интерлейкин; КЛ – кортиколиберин; ЛТ – лейкотриен; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; PAF – фактор активации тромбоцитов; ПГ – простагландин; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; ТФР β – трансформирующий фактор роста β ; ФНО α – фактор некроза опухолей α ; ФРН – фактор роста нервов; ФРФ β – фактор роста фибробластов β ; ФСК – фактор стволовых клеток; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; MIP-1 – макрофагальный воспалительный белок-1; RANTES – хемокин CCL5; SP – субстанция P; TARC – хемокин CCL-17.

время как аналогичные клетки в альвеолярной паренхиме практически не содержат этот рецептор на своей поверхности [13, 20, 21].

У лабораторных грызунов (мышей и крыс) ТК традиционно подразделяют на ТК соединительной ткани (ТКст) и ТК слизистых оболочек (ТКсо) в зависимости от их гистохимических свойств, содержимого гранул и функциональных особенностей. ТКст характеризуются преобладанием в составе гранул гепарина, а также наличием в них нескольких разновидностей химаз и триптаза. В гранулах ТКсо преобладает хондроитин-сульфат, а из протеаз присутствуют только химазы (это принципиально отличает ТКсо грызунов от ТК, локализованных в слизистых оболочках у человека) [20, 21].

Вопрос о том, к какому типу принадлежат ТК тимуса человека и грызунов, на сегодняшний день остается открытым. Согласно результатам наших исследований, выполненных с применением методов иммуногистохимии, в тимусе человека большинство ТК характеризуется наличием в составе гранул триптазы и химазы, что позволяет отнести эти клетки к ТКтх. ТК в тимусе половозрелых мышей обладают способностью окрашиваться сафранином, что является характерной чертой ТКст. Размеры и форма тимических ТК, а также особенности их локализация (в соединительнотканых прослойках, периваскулярно) и присутствие в гранулах мышинной тучноклеточной протеазы 4 (mMCP-4) тоже указывают на принадлежность этих клеток к ТКст [22].

На основании индуцированной способности ТК к синтезу как провоспалительных цитокинов, так и множества ростовых факторов, эффекты которых, по сути, противоположны, встречаются предложения разделять ТК на провоспалительные ТК1 и противовоспалительные ТК2, по аналогии с популяциями макрофагов [5].

При этом если разделение на ТКт и ТКх в зависимости от состава гранул чаще встречается в морфологических работах, то разделение тучных клеток на ТК1 и ТК2 более характерно для физиологических и клинических исследований.

Популяция ТК тимуса представляет значительный интерес с точки зрения своего гистогенеза. Поставленный еще П. Эрлихом, утверждавшим, что ТК составляют самостоятельную линию клеток тканей внутренней среды, этот вопрос до настоящего времени не имеет однозначного решения применительно ко всем ТК. В разные годы были выдвинуты гипотезы происхождения ТК от любых клеток тканей внутренней среды, гистиоцитов и циркулирующих моноцитов, адвентициальных клеток, фибробластов, ретикулярных клеток, циркулирующих базофилов, лимфоцитов и нервных клеток. В настоящее время лишь исторический интерес представляют, по-видимому, гипотезы, связывающие ТК с гистиоцитами и другими клетками моноцитарно-макрофагального ряда, адвентициальными и ретикулярными клетками. Вероятно, выдвинутая в 1965 г. гипотеза нейрального происхождения ТК стала следствием обнаружения нервно-мастоцитарных связей четырьмя годами ранее [23, 24] и была экспериментально опровергнута только в 1987 г. [25]. Отголоски одной из первых гипотез, рассматривающей циркулирующие базофилы крови в качестве предшественников ТК, можно найти в литературе до настоящего времени [20]. Эта точка зрения зиждется на несомненном сходстве состава гранул базофилов и ТК, их путей активации, идее параллелизма с циркулирующими моноцитами, трансформирующимися после выхода в ткани в оседлые макрофаги. Однако идентифицированные различные клетки-предшественники, обнаруженные существен-

ные структурные различия гранул ТК и базофилов, а также отсутствие переходных форм между ними и тот факт, что развитие ТК требует в культуре условий, отличных от условий дифференцировки базофилов, даже на фоне цитохимического сходства свидетельствуют о принадлежности этих клеток к разным линиям дифференцировки [26].

Однако гипотезы возникновения ТК от базофилов и даже фибробластов [27] все равно объединяются наличием общего предшественника – костномозговой гемопоэтической стволовой CD34⁺-клетки (ГСК), способной к формированию всех клеток крови и соединительной ткани. Этой точке зрения не противоречит гипотеза лимфоидного происхождения ТК, основанная на прямых экспериментальных подтверждениях [28, 29], возможности получения ТК из культуры тимоцитов [28, 30], а также данных проточной цитометрии, указывающих на формирование ТК в тимусе из незрелых дважды негативных (CD4-CD8⁻) DN1-2- [31] или DN3-timoцитов [32]. В любом случае ТК гистогенетически связаны с CD34⁺-ГСК [27].

Наши собственные результаты не позволяют сделать вывод о костномозговой [33] или тимической [32] природе ТК, однако подтверждают, что в пределах тимической дольки они проходят все стадии дифференцировки от начала формирования [17] гранул до его завершения, связанного с сульфатированием гликозамингликанов [34, 35]. Первые ТК появляются в глубоких слоях кортекса и в медулле тимуса мыши в конце эмбриогенеза и по мере созревания содержимого гранул перемещаются в субкапсулярную область, а также в капсулу и соединительнотканые трабекулы, где входят в контакт с нервными терминалями [22]. Внутри тимическое прохождение ряда стадий созревания косвенно свидетельствует в пользу гипотезы лимфоидного происхождения ТК, по меньшей мере популяции ТК тимуса.

Нейромастоцитарная сигнализация

Вопрос о межклеточных контактах в нейроиммунных взаимодействиях играет очень существенную роль в связи с принципиальным различием в организации этих систем. Если нервная система построена на основе неподвижных элементов, связанных весьма стабильной сетью межклеточных контактов, то иммунная система, напротив, организована в сеть постоянно мигрирующих элементов, в которой межклеточные взаимодействия обусловлены дополнительными факторами (специфичностью рецепторов, наличием адгезионных молекул, присутствием антигена и др.). Гипотеза о прямых влияниях нервной системы на лимфоциты за счет секреции медиаторов не безупречна в силу быстрой утраты медиаторами надпороговых концентраций по мере удаления от нервной терминали, а передача сигналов от иммунной системы к нервной может обеспечиваться только растворимыми цитокинами (например, ИЛ-1β) [2], при этом картирование источника цитокина и очага его продукции проблематично.

В этой связи интерес к роли ТК тимуса в нейроиммунных взаимодействиях связан с их возможной посреднической функцией [36]. Колокализация ТК и нервных терминалей стала классическим примером таких взаимодействий [37]. Пространственная колокализация тучных клеток с нервными окончаниями показана для слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта [38] и воздухоносных путей [39], кожи [40] и тимуса [22–24]. На ультраструктурном уровне между ТК и нервными терминалями показано прямое мембрано-мембранное взаимодействие [41]. Ключевыми молекулами в формировании нейромастоцитарных контактов являются молекулы клеточной адгезии N-кадгерин и CADM1, которые экспрессируются обеими клетками, а также нестин-3 на нервной терминали [20].

Нейромастоцитарная сигнализация происходит главным образом путем секреции медиаторов, однако возможны как слияние окружающей гранулы ТК мембраны с плазмалеммой нейрона и вливание содержимого гранулы в его цитоплазму, так и прямой перенос окруженных мембраной гранул ТК в аксон с их последующим транспортом в ядро [42]. В табл. 2 представлен краткий перечень сигнальных молекул, способных модулировать функции обеих клеток.

Результаты многочисленных экспериментов свидетельствуют о том, что вне тимуса секретлируемые ТК медиаторы способны влиять на нейрональную деятельность, обеспечивая центральную нервную систему (ЦНС) информацией о начале воспалительного процесса и его локализации [37]. Медиаторы, секретлируемые нервными терминалями, способны изменять число ТК, их способность к дегрануляции и, по-видимому, профиль вырабатываемых цитокинов [1, 4, 34, 44]. Двустороннее взаимодействие между ТК и нервными окончаниями дало основание постулировать существование некой единой функциональной регуляторной единицы «ТК–нерв» (mast cell – nerve unit) [20]. Такое функциональное взаимодействие играет важную роль как в регуляции физиологических процессов, происходящих в тканях в норме, так и в развитии ряда иммунопатологических состояний, таких как нейродермит, слизистый колит, интестинальный цистит и др. [5].

Несмотря на многочисленные эксперименты по изучению механизмов, посредством которых осуществляется связь между ТК и нервными окончаниями в тимусе, далеко не все участники этого взаимодействия на сегодняшний день полностью охарактеризованы. Наиболее изучены в этом плане нейропептиды. Показано, что тахикинины (субстанция Р, нейрокинины А и В) способны вызывать выделение ТК различных медиаторов [44]. Высокие концентрации субстанции Р *in vitro* вызывают дегрануляцию ТК, а также способствуют синтезу ими *de novo* простагландина (ПГ)-D₂ и лейкотриена (ЛТ)-С₄ [45]. Субстанция Р модулирует экспрессию ТК паттернов цитокиновых генов и влияет на продукцию ими провоспалительных цитокинов (ФНОα и ИЛ-6). Функциональное взаимодействие

Таблица 2. Сигнальные молекулы и рецепторы в нейромастоцитарных взаимодействиях (по [4, 5, 20, 36, 38, 43, 44])

Сигнал от тучной клетки к нейрону		Сигнал от нейрона к тучной клетке	
медиатор	рецептор на нейроне	медиатор	рецептор на тучной клетке
Гистамин	H1, H4	Адреналин Норадреналин	β 1- и β 2-Адренорецепторы
Серотонин	5-HT ₁₋₇	Оксид азота (NO)	Отсутствует
Дофамин	D ₂ -подобные рецепторы	Ацетилхолин	м-Холинорецепторы
Триптаза Химаза Катепсины	PAR2, затем TRPV1	Субстанция Р Нейрокинины А Нейрокинин В	NK-1R NK-2R NK-3R
ФНО α	TNFR1, -2	ВИП	В тимусе VPAC-1
Субстанция Р	NK-1R	Кортиколиберин	CRH-R1, -R2
CGRP	гетеродимер, связанный с G-белком	CGRP	Гетеродимер, связанный с G-белком
ФРН	NGFR1, -2	ФРН	NGFR1, -2

Примечание. ВИП – вазоактивный интестинальный пептид (VIP); CRH-R – рецептор кортиколиберина; NGFR – рецептор фактора роста нервов; NK-1R, NK-2R, NK-3R – рецепторы тахикининов; PAR2 – активированный протеазой рецептор-2 (Protease activated receptor 2); TNFR – рецептор ФНО α ; TRPV1 – рецептор, совмещенный с катионным каналом; VPAC-1 – рецептор ВИП.

между ТК и SP-содержащими нервными волокнами играет важную роль в индуцированном стрессом обострении многих воспалительных заболеваний [46].

Пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), как и субстанция Р, – один из главных игроков во взаимодействии ТК–нерв, который, по одной из точек зрения, даже является ключевым нейротрансмиттером в нейроиммунных взаимодействиях [43]. Так, в ходе воспаления и реакций врожденного иммунитета CGRP регулирует вазодилатацию и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления [47]. Воздействуя на дендритные клетки, он модулирует уровень экспрессии CD80/86, обеспечивая преимущественный переход Th0 в Th2 [48]. В рамках реакций приобретенного иммунитета CGRP усиливает выход иммунокомпетентных клеток из красного костного мозга, а в процессе гуморального иммунного ответа стимулирует миграцию Th2-клеток в лимфоидные скопления по ходу кишечника [49].

Еще один нейропептид, вовлеченный во взаимодействия ТК и нервных волокон, – вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Показано, что ТК сами могут его секретировать, а также экспрессируют рецепторы для ВИП (в тимусе – VPAC1) [50]. В отличие от субстанции Р или ФРН, эффекты ВИП можно описать как противовоспалительные. Описана его способность ограничивать опосредованные ИЛ-17 провоспалительные эффекты макрофагов на модели острого септического повреждения легких [51].

Тучные клетки в нервной регуляции тимуса

Гипотеза о ТК тимуса как эфферентах ЦНС была выдвинута еще Ф.М. Бёрнетом в 1969 г. [52], а периваскулярное расположение ТК и их возможное участие в регуляции экстратимической миграции клеток обсуждалось еще раньше [53]. Согласно наиболее распространенной точке зрения, Т-клетки покидают тимус по кровеносным сосудам, лежащим на кортикально-медуллярной границе, где содержание как ТК, так и нервных терминалей минимально [54]. Но в ходе стресс-реакции

происходит массированный выход незрелых CD4⁺CD8⁺-тимоцитов из тимуса по лимфатическим сосудам, и ТК вовлечены в регуляцию этого процесса [55, 56]. Следовательно, роль ТК в эмиграции клеток из тимуса существенно возрастает именно при стрессе, когда около 70 % CD4⁺CD8⁺-тимоцитов уходит в апоптоз, а оставшиеся 30 % этой популяции покидают тимус живыми [57]. Значение выхода из тимуса живых незрелых CD4⁺CD8⁺-клеток при стресс-индуцированной атрофии остается неясным.

Входящие в тимус нервные волокна являются катехоламинергическими (осуществляющими выброс адреналина и норадреналина) либо пептидергическими, но не рецепторными, поэтому через них обеспечивается передача только эфферентных сигналов от ЦНС к тимусу, что хорошо согласуется с их возможным участием в стресс-индуцированной атрофии тимуса [58]. Прямых экспериментальных данных об опосредованной ТК нервной регуляции созревания и дифференцировки Т-клеток немного. В рамках изучения патогенеза миастении были получены сведения о регуляции ТК антиген-презентирующей функции дендритных клеток мозгового вещества тимуса [59]. Также имеются указания на участие ТК в формировании тимических CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-Трег [60] и развитии иммунной толерантности [4, 61], а также в регуляции пролиферации и функций кортикального тимического эпителия [62, 63].

Прямое или усиленное ТК влияние катехоламинов (адреналина и норадреналина) приводит к усилению экстратимической миграции клеток, что было показано как в ходе ответа на стресс, так и вне его [58]. Гораздо меньше сведений о влиянии нейропептидов на созревание и дифференцировку Т-клеток. Например, для субстанции Р имеются данные о провоспалительной стимуляции макрофагов и даже астроцитов [64], стимуляции выработки ИЛ-2 в ходе иммунного ответа [65] и о полном отсутствии влияния на пролиферацию тимоцитов человека *in vitro* [66]. К тому же недостаточно данных для описания внутритимических эффектов ВИП в от-

ношении созревающих Т-клеток: если его способность к ингибции функций макрофагов и дендритных клеток и влияние на дифференцировку Th0 в Th2 в ходе иммунного ответа на периферии не вызывает сомнений, то экспериментальные данные о влиянии ВИП на тимоциты отсутствуют [67]. Аналогичные ВИП эффекты в ходе иммунного ответа, а также влияние на формирование Трег, связывают с CGRP, однако сведений о его роли в процессе созревания тимоцитов найти не удается [43]. Кроме того, способность ТК к превращению в антиген-презентирующие клетки, экспрессирующие как МНС-II, так и молекулы CD80/86, многократно показана для ТК слизистых оболочек и эндокринных желез, что имеет важное значение в ходе иммунного ответа и аутоиммунных реакций [4,68].

Тучные клетки и эндокринная функция тимуса

При анализе секреторных продуктов ТК тимуса нельзя не обратить внимания на тот факт, что их набор очень близок к перечню гормонов, который связывают с функцией этого органа как одной из желез эндокринной системы. В него входят ВИП, субстанция Р, CGRP, а также кортиколиберин, вазопрессин и окситоцин [69]. Источником вазопрессина и окситоцина, а также кортиколиберина, адренкортикотропного гормона и соматостатина являются терминали нейроэндокринных клеток [70, 71], которые описаны в тимусе [20]. Для остальных нейропептидов продуцентами могут быть как нервные терминали, так и ТК тимуса. Периваскулярная локализация ТК и нервных терминалей и почти полная идентичность наборов нейропептидов затрудняет выбор главного продуцента. В пользу ТК как главного источника ВИП, субстанции Р и CGRP в тимусе свидетельствует их многочисленность и наличие развитого секреторного аппарата [4]. В этом случае ТК тимуса являются не только эффекторными клетками в нейроиммунных взаимодействиях, но и локальными усилителями медиаторных сигналов нервных терминалей.

Функциональное значение тимической продукции соматостатина, кортиколиберина и адренкортикотропного гормона остается неясным. Не исключено, что дефицит соматостатина приводит к синдрому истощения (Wasting-синдрома) после неонатальной тимэктомии экспериментальных животных [72, 73]. Развивающиеся при этом изменения (сниженный уровень метаболизма, полное отсутствие подкожной жировой клетчатки, дегенеративные изменения кожи, низкая способность к репарации тканей и малая продолжительность жизни, помимо Т-иммунодефицита, агаммаглобулинемии и полного разрушения кооперации в ходе иммунного ответа), позволяют предполагать наличие малоизученных функций тимуса, в частности его вовлеченности в репаративные процессы.

Что касается продукции большой группы пептидных гормонов тимуса (тимулин, тимозин, тимопоэтин, гуморальный фактор тимуса), после 20-летней паузы интерес к ним вновь начинает нарастать в связи с попытками терапии возрастной атрофии органа [71, 74]. Так

или иначе, продукция этих гормонов тимуса не связана с ТК; их продуцентами являются клетки субкапсулярного и кортикального тимического эпителия [75].

Заключение

Анализ структуры, функций и кооперативных взаимосвязей ТК тимуса указывает на ряд новых, либо недооцененных ранее функций ТК в тимусе, в других тканях и органах. В отличие от циркулирующих базофилов крови, все ТК практически неподвижны и находятся в функциональном контакте с нервными терминалями. В рамках этих функциональных регуляторных единиц «ТК-нерв» роль ТК уникальна: они одновременно являются рецепторными и эффекторными клетками. ТК играют роль рецепторных клеток в слизистых оболочках, в коже, во всех внутренних органах и обеспечивают генерацию афферентного сигнала в ЦНС о тканевом повреждении, запуске инфекционного или аллергического воспаления и любом другом процессе, который сопровождается дегрануляцией ТК. При этом в тимусе эта функция ТК маловероятна в силу отсутствия в органе чувствительных нервных окончаний. ТК одновременно играют роль эфферентных клеток, воспринимая сигналы от нервной системы и усиливая их путем секреции аналогичного паттерна нейропептидов и собственных секреторных продуктов, оказывающих сходное с симпатической системой провоспалительное действие. В тимусе эта роль ТК особенно заметна в ходе стрессиндуцированной атрофии (акцидентальной трансформации) органа и выражается в регуляции экстратимической миграции клеток.

Есть основания предполагать, что функция тимуса как органа эндокринной системы прежде всего связана с работой его ТК. Рецепторы для выделяемых ими гормонов и других сигнальных молекул имеются как на созревающих и зрелых тимоцитах, так и на клетках кортикального и медуллярного эпителия, клетках стромы и сосудов тимуса. Не исключено, что объем тимической продукции нейропептидов и гормонов недооценен, на что указывают серьезные системные последствия при развитии Wasting-синдрома после неонатальной тимэктомии. Связанные с ТК тимуса гормоны и нейропептиды могут регулировать как пролиферативную активность тимоцитов, так и скорость их дифференцировки, влияя на уровни экспрессии костимуляторных молекул и собственных гормонов тимуса клетками кортикального тимического эпителия.

Нет сомнений, что наметившийся в ближайшие годы огромный интерес к ТК приведет к получению новых результатов, способных изменить представления о ключевых процессах в тимусе и путях регуляции воспалительных процессов в различных тканях.

Вклад авторов. Общая концепция обзора и утверждение окончательной версии – Полевщиков А.В.; поиск литературы, написание текста обзора и его редактирование – Гусельникова В.В., Полевщиков А.В.

■ Литература

1. Юшков Б.Г., Черешнев В.А., Климин В.Г., Арташян О.С. Тучные клетки. Физиология и патофизиология. Москва : Медицина, 2011.
2. Корнева Е.А., Шанин С.Н., Новикова Н.С., Пугач В.А. Клеточно-молекулярные основы изменения нейроиммунного взаимодействия при стрессе. Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2017; 103 (3): 217–29.
3. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Иммунология: атлас. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011.
4. da Silva E.Z.M., Jamur M.C., 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>
5. Varicchi G., de Paulis A., Marone G., Galli S.J. Future needs in mast cell biology. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20 (18): 4397. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184397>
6. Ярилин А.А., Беляков И.М. Тимус как орган эндокринной системы. Иммунология. 1996; 17 (1): 4–10.
7. Кветной И.М., Ярилин А.А., Полякова В.О., Князькин И.В. Нейроиммуноэндокринология тимуса. Санкт-Петербург : Изд-во ДЕАН, 2005.
8. Ярилин А.А. Иммунология. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010.
9. Ярилин А.А. Радиация и иммунитет. Вмешательство ионизирующих излучений в ключевые иммунные процессы. Радиационная биология. Радиоэкология. 1999; 39 (1): 181–9.
10. Ярилин А.А. Возрастные изменения тимуса и Т-лимфоцитов. Иммунология. 2003; 24 (2): 117–94.
11. Ehrlich P. Beitrage zur Theorie und Praxis der histologischen Farbung. Leipzig University, 1878.
12. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тучные клетки в головном мозге позвоночных. Локализация и функции. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2021; 57 (1): 17–32. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0044452921010046>
13. Гуцин И.С. Самоограничение и разрешение аллергического процесса. Иммунология. 2020; 41 (6): 557–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580>
14. Пинегин Б.В., Пашенков М.В., Пинегин В.Б., Хаитов Р.М. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний. Иммунология. 2020; 41 (6): 486–500. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-486-500>
15. Goldstein G. Mast cells in the human thymus. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1966; 44 (5): 593–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.1966.56>
16. Bodey B., Calvo W., Prummer O., Fliedner T.M., Borysenko M. Development and histogenesis of the thymus in dog: a light and electron microscopical study. Dev. Com. Immunol. 1987; 11 (1): 227–38. DOI: [https://doi.org/10.1016/0145-305x\(87\)90023-1](https://doi.org/10.1016/0145-305x(87)90023-1)
17. Гусельникова В.В., Синицина В.Ф., Королькова Е.Д., Харазова А.Д., Полевщиков А.В. Локализация тучных клеток в тимусе мыши на разных этапах онтогенеза. Морфология. 2012; 141 (2): 40–5.
18. Dvorak A.M. Human mast cells. Adv. Anat. Embryol. Cell Biol. 1989; 114: 1–107. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-74145-6>
19. Ribatti D., Crivellato E. The role of mast cell in tissue morphogenesis. Thymus, duodenum, and mammary gland as examples. Exp. Cell Res. 2016; 341 (1): 105–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.11.022>
20. Forsythe P. Mast cells in neuroimmune interactions. Trends Neurosci. 2019; 42 (1): 43–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.006>
21. Huber M., Cato A., Ainooson G.K., Freichel M., Tsvilovskyy V., Jessberger R. et al. Regulation of the pleiotropic effects of tissue-resident mast cells. J. Allergy Clin. Immunol. 2019; 144 (4S): S31–S45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.02.004>
22. Гусельникова В.В., Сухорукова Е.Г., Федорова Е.А., Полевщиков А.В., Коржевский Д.Э. Метод одновременного выявления тучных клеток и нервных терминалей в тимусе у лабораторных млекопитающих. Морфология. 2014; 145 (2): 70–3.
23. Gamble H.J., Goldby S. Mast cells in peripheral nerve trunks. Nature. 1961; 189 (4766): 766–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/189766a0>
24. Okun M. Histogenesis of melanocytes. J. Invest. Dermatol. 1965; 44: 285–99.
25. Andrew A., Rawdon B.B. The embryonic origin of connective tissue mast cells. J. Anat. 1987; 150 (1): 219–27.
26. Ribatti D., Crivellato E. Mast cell ontogeny: an historical overview. Immunol. Lett. 2014; 159 (1–2): 11–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.02.003>
27. Данилова К.М. Спорные вопросы происхождения и функционального значения тучных клеток. Архив патологии. 1958; (1): 3–12.
28. Ginsburg H. The *in vitro* differentiation and culture of normal mast cells from the mouse thymus. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1963; 103: 20–39. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1963.tb53690.x>
29. Csaba G. Immunoendocrinology: faulty hormonal imprinting in the immune system. Acta Microbiol. Immunol. Hung. 2014; 61 (2): 89–106. DOI: <https://doi.org/10.1556/AMicr.61.2014.2.1>
30. Ginsburg H., Lagunoff D. The *in vitro* differentiation of mast cells. Cultures of cells from immunized mouse lymph nodes and thoracic duct lymph on *fi* broblast monolayers. J. Cell Biol. 1967; 35 (3): 685–97. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.35.3.685>
31. Winandy S., Brown M. No DL1 Notch ligand? GATA be a mast cell. Nat. Immunol. 2007; 8 (8): 796–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nl0807-796>
32. Scripture-Adams D.D., Damle S.S., Li L., Elihu K.J., Qin S., Arias A.M. et al. GATA-3 dose-dependent checkpoints in early T cell commitment. J. Immunol. 2014; 193 (7): 3470–91. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301663>
33. Dahlin J.S., 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>
34. Гусельникова В.В., Полевщиков А.В. Изменения популяции тучных клеток тимуса после акцидентальной трансформации. Цитокины и воспаление. 2013; 12 (1–2): 125–31.
35. Гусельникова В.В., Полевщиков А.В. Тучные клетки тимуса мыши в норме и при акцидентальной трансформации. Российский аллергологический журнал. 2013; (4): 24–32.
36. Schiller M., Ben-Shaanan T.L., Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? Nat. Rev. Immunol. 2021; 21 (1): 20–36. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0387-1>
37. Forsythe P., Bienenstock J. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses. Chem. Immunol. Allergy. 2012; 98: 196–221. DOI: <https://doi.org/10.1159/000336523>
38. McKay D.M., Bienenstock J. The interaction between mast cells and nerves in the gastrointestinal tract. Immunol. Today. 1994; 15 (11): 533–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90210-0](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90210-0)
39. Weigand L.A., Myers A.C., Meeker S., Undem B.J. Mast cell cholinergic nerve interaction in mouse airways. J. Physiol. 2009; 587 (Pt 13): 3355–62. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.173054>
40. Scholzen T., Armstrong C.A., Bunnett N.W., Luger T.A., Olerud J.E., Ansel J.C. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. Exp. Dermatol. 1998; 7 (2–3): 81–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.1998.tb00307.x>
41. Newson B., Dahlström A., Enerbäck L., Ahlman H. Suggestive evidence for a direct innervation of mucosal mast cells. Neuroscience. 1983; 10 (2): 565–70. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90153-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90153-7)
42. Wilhelm M., Silver R., Silverman A.J. Central nervous system neurons acquire mast cell products via transgranulation. Eur. J. Neurosci. 2005; 22 (9): 2238–48. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04429.x>
43. Assas B.M., Pennock J.I., Miyan J.A. Calcitonin gene-related peptide is a key neurotransmitter in the neuro-immune axis. Front. Neurosci. 2014; 8: 23. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00023>
44. Kleij H.P., Bienenstock J. Signifi cance of conversation between mast cells and nerves. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2005; 1 (2): 65–80. DOI: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-1-2-65>
45. Nakanishi M., Furuno T. Molecular basis of neuroimmune interaction in an *in vitro* coculture approach. Cell. Mol. Immunol. 2008; 5 (4): 249–59. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2008.31>
46. Severini C., Improta G., Falconieri-Erspamer G., Salvadori S., Erspamer V. The tachykinin peptide family. Pharmacol. Rev. 2002; 54 (2): 285–322. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.285>
47. Eftekhari S., Warfvinge K., Blixt F.W., Edvinsson L. Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in

the peripheral trigeminovascular system. *J. Pain*. 2013; 14 (11): 1289–303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.010>

48. Mikami N., Matsushita H., Kato T., Kawasaki R., Sawazaki T., Kishimoto T. et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. *J. Immunol.* 2011; 186 (12): 6886–93. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100028>

49. Talme T., Liu Z., Sundqvist K.G. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide (CGRP) stimulates T cell migration into collagen matrices. *J. Neuroimmunol.* 2008; 196 (1–2): 60–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.02.007>

50. Goetzl E.J., Pankhaniya R.R., Gaufo G.O., Mu Y., Xia M., Sreedharan S.P. Selectivity of effects of vasoactive intestinal peptide on macrophages and lymphocytes in compartmental immune responses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 840: 540–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09593.x>

51. Ran W.Z., Dong L., Tang C.Y., Zhou Y., Sun G.Y., Liu T. et al. Vasoactive intestinal peptide suppresses macrophage-mediated inflammation by down-regulating interleukin-17A expression via PKA- and PKC-dependent pathways. *Int. J. Exp. Pathol.* 2015; 96 (4): 269–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/iep.12130>

52. Burnet F.M. *Cellular Immunology*. Carlton: Melbourne University Press; London: Cambridge University Press, 1969.

53. Csaba G., Törö I., Mold K. Some new data concerning the functional unity of the «lymphatic system». *Cells Tissues Organs*. 1962; 48 (1–2): 114–21. DOI: <https://doi.org/10.1159/000141830>

54. Zachariah M.A., Cyster J.G. Neural crest-derived pericytes promote egress of mature thymocytes at the corticomedullary junction. *Science*. 2010; 328 (5982): 1129–35. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1188222>

55. Kato S., Schoeff G.I. Microvasculature of normal and involuted mouse thymus. Light- and electron-microscopic study. *Acta Anat.* 1989; 135 (1): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1159/000146715>

56. Старская И.С., Полевщиков А.В. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе. *Иммунология*. 2013; 34 (5): 271–7.

57. Старская И.С., Кудрявцев И.В., Гусельникова В.В., Серебрякова М.К., Полевщиков А.В. Уровень апоптоза Т-лимфоцитов, созревающих в интактном тимусе. *Доклады академии наук*. 2015; 462 (2): 238–240. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0869565215140273>

58. Bellinger D.L., Lorton D., Felten S.Y., Felten D.L. Innervation of lymphoid organs and implications in development, aging, and autoimmunity. *Int. J. Immunopharmacol.* 1992; 14 (3): 329–44. DOI: [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(92\)90162-e](https://doi.org/10.1016/0192-0561(92)90162-e)

59. Reuter S., Stassen M., Taube C. Mast cells in allergic asthma and beyond. *Yonsei Med. J.* 2010; 51 (6): 797–807. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.797>

60. Luo X., Tarbell K.V., Yang H., Pothoven K., Bailey S.L., Ding R. et al. Dendritic cells with TGF-beta1 differentiate naive CD4⁺CD25⁺ T cells into islet-protective Foxp3⁺ regulatory T cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007; 104 (8): 2821–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0611646104>

61. Durkin H.G., Waksman B.H. Thymus and tolerance. Is regulation the major function of the thymus? *Immunol. Rev.* 2001; 182: 33–57. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2001.1820103.x>

62. Stampachiachiere B., Marinova T., Velikova K., Philipov S., Stankulov I.S., Chaldakov G.N. et al. Altered levels of nerve growth factor in the thymus of subjects with myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.* 2004; 146 (1–2): 199–202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.10.048>

63. Raica M., Cimpean A.M., Ribatti D. Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review. *Clin. Exp. Med.* 2008; 8 (2): 61–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-008-0158-y>

64. Siemion I.Z., Kluczyk A., Cebrat M. The peptide molecular links between the central nervous and the immune systems. *Amino Acids*. 2005; 29 (3): 161–76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0231-8>

65. Weinstock J.V., Elliott D. The substance P and somatostatin interferon-gamma immunoregulatory circuit. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 840: 532–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09592.x>

66. Söder O., Hellström P.M. Neuropeptide regulation of human thymocyte, guinea pig T lymphocyte and rat B lymphocyte mitogenesis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1987; 84 (2): 205–11. DOI: <https://doi.org/10.1159/000234424>

67. Delgado M., Ganea D. Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions. *Amino Acids*. 2013; 45 (1): 25–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1184-8>

68. Здор В.В., Маркелова Е.В., Фадеев В.В., Тихонов Я.Н. Морфофункциональные изменения в железах внутренней секреции и их взаимосвязь с клетками врожденного иммунитета – мастоцитами при экспериментальном тиреотоксикозе. *Российский иммунологический журнал*. 2018; 21 (4): 545–52. DOI: <https://doi.org/10.31857/S102872210002373-5>

69. Savino W., Arzt E., Dardenne M. Immunoneuroendocrine connectivity: the paradigm of the thymus-hypothalamus/pituitary axis. *Neuroimmunomodulation*. 1999; 6 (1–2): 126–36. DOI: <https://doi.org/10.1159/000026372>

70. Young W.S., Gainer H. Transgenesis and the study of expression, cellular targeting and function of oxytocin, vasopressin and their receptors. *Neuroendocrinology*. 2003; 78 (4): 185–203. DOI: <https://doi.org/10.1159/000073702>

71. Hadden J.W. Thymic endocrinology. *Int. J. Immunopharmacol.* 1992; 14 (3): 345–52. DOI: [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(92\)90163-f](https://doi.org/10.1016/0192-0561(92)90163-f)

72. Miller J.F.A.P. Immunological significance of the thymus of the adult mouse. *Nature*. 1962; 195 (4848): 1318–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/1951318a0>

73. Polak J.M., Bloom S.R. Somatostatin localization in tissues. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21 (suppl 19): 11–21. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365528609087427>

74. Zdrojewicz Z., Pachura E., Pachura P. The thymus: a forgotten, but very important organ. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2016; 25 (2): 369–75. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/58802>

75. Auger C., Monier J.C., Savino W., Dardenne M. Localization of thymulin (FTS-Zn) in mouse thymus. Comparative data using monoclonal antibodies following different plastic embedding procedures. *Biol. Cell*. 1985; 52 (2): 139–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1768-322x.1985.tb00331.x>

References

1. Yushkov B.G., Chereshev V.A., Klimin V.G., Artashyan O.S. Mast cells. Physiology and pathophysiology. Moscow: Meditsina, 2011. (in Russian)

2. Korneva E.A., Shanin S.N., Novikova N.S., Pugach V.A. Cellmolecular basis of neuroimmune interactions during stress. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2017; 103 (3): 217–29. (in Russian)

3. Khaitov R.M., Yarilin A.A., Pinegin B.V. *Immunology: atlas*. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. (in Russian)

4. da Silva E.Z.M., Jamur M.C., 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>

5. Varricchi G., de Paulis A., Marone G., Galli S.J. Future needs in mast cell biology. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (18): 4397. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184397>

6. Yarilin A.A., Belyakov I.M. Thymus as an organ of the endocrine system. *Immunologiya*. 1996; 17 (1): 4–10. (in Russian)

7. Kvetnoi I.M., Yarilin A.A., Polyakova V.O., Knyazkin I.V. *Neuroimmunendocrinology of the thymus*. Saint Petersburg: Publishing house DEAN, 2005. (in Russian)

8. Yarilin A.A. *Immunology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. (in Russian)

9. Yarilin A.A. Radiation and immunity. Interference of ionizing radiation with key immune processes. *Radiation Biology. Radioecology*. 1999; 39 (1): 181–9. (in Russian)

10. Yarilin A.A. Age-related changes in the thymus and T-lymphocytes. *Immunologiya*. 2003; 24 (2): 117–94. (in Russian)

11. Ehrlich P. *Beiträge zur Theorie und Praxis der histologischen Färbung*. Leipzig University, 1878.

12. Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Mast cells in the vertebrate brain: localization and functions. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2021; 57 (1): 17–32. DOI: <https://doi.org/10.31857/S004452921010046>. (in Russian)

13. Gushchin I.S. Autorestriction and resolution of allergic process. *Immunologiya*. 2020; 41 (6): 557–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-557-580>. (in Russian)

14. Pinegin B.V., Pashenkov M.V., Pinegin V.B., Khaitov R.M. Mucosal epithelial cells and novel approaches to immunoprophylaxis and immunotherapy of infectious diseases. *Immunologiya*. 2020; 41

- (6): 486–500. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-486-500>. (in Russian)
15. Goldstein G. Mast cells in the human thymus. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1966; 44 (5): 593–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.1966.56>
16. Bodey B., Calvo W., Prummer O., Flidner T.M., Borysenko M. Development and histogenesis of the thymus in dog: a light and electron microscopical study. *Dev. Com. Immunol.* 1987; 11 (1): 227–38. DOI: [https://doi.org/10.1016/0145-305x\(87\)90023-1](https://doi.org/10.1016/0145-305x(87)90023-1)
17. Guselnikova V.V., Sinitsyna V.F., Korolkova Ye.D., Khara-zova A.D., Polevshchikov A.V. Thymic mast cell localization at different stages of the ontogenesis in the mouse. *Morphologiya.* 2012; 141 (2): 40–5. (in Russian)
18. Dvorak A.M. Human mast cells. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 1989; 114: 1–107. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-642-74145-6>
19. Ribatti D., Crivellato E. The role of mast cell in tissue morphogenesis. Thymus, duodenum, and mammary gland as examples. *Exp. Cell. Res.* 2016; 341 (1): 105–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2015.11.022>
20. Forsythe P. Mast Cells in Neuroimmune Interactions. *Trends Neurosci.* 2019; 42 (1): 43–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.006>
21. Huber M., Cato A., Ainooson G.K., Freichel M., Tsvilovskyy V., Jessberger R., et al. Regulation of the pleiotropic effects of tissue-resident mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (4S): S31–S45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.02.004>
22. Guselnikova V.V., Sukhorukova E.G., Fedorova E.A., Polevshchikov A.V., Korzhhevskii D. E. A Method for the Simultaneous Detection of Mast Cells and Nerve Terminals in the Thymus in Laboratory Mammals. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2015; 45 (4): 371–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-015-0084-x>
23. Gamble H.J., Goldby S. Mast cells in peripheral nerve trunks. *Nature.* 1961; 189(4766): 766–7. <https://doi.org/10.1038/189766a0>
24. Okun M. Histogenesis of melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 1965; 44: 285–99.
25. Andrew A., Rawdon B.B. The embryonic origin of connective tissue mast cells. *J. Anat.* 1987; 150 (1): 219–27.
26. Ribatti D., Crivellato E. Mast cell ontogeny: an historical overview. *Immunol. Lett.* 2014; 159 (1-2): 11–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.02.003>
27. Danilova K.M. Controversial issues of the origin and functional significance of mast cells. *Archive of Pathology.* 1958; (1): 3–12. (in Russian)
28. Ginsburg H. The *in vitro* differentiation and culture of normal mast cells from the mouse thymus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1963; 103: 20–39. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1963.tb53690.x>
29. Csaba G. Immunoendocrinology: faulty hormonal imprinting in the immune system. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2014; 61(2): 89–106. DOI: <https://doi.org/10.1556/AMicr.61.2014.2.1>
30. Ginsburg H., Lagunoff D. The *in vitro* differentiation of mast cells. Cultures of cells from immunized mouse lymph nodes and thoracic duct lymph on fibroblast monolayers. *J. Cell. Biol.* 1967; 35 (3): 685–97. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.35.3.685>
31. Winandy S., Brown N. No DL1 Notch ligand? GATA be a mast cell. *Nat. Immunol.* 2007; 8 (8): 796–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni0807-796>
32. Scripture-Adams D.D., Damle S.S., Li L., Elihu K.J., Qin S., Arias A.M., et al. GATA-3 dose-dependent checkpoints in early T cell commitment. *J. Immunol.* 2014; 193 (7): 3470–91. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301663>
33. Dahlin J.S., 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>
34. Guselnikova V.V., Polevshchikov A.V. Changes of thymic mast cell population after accidental transformation. *Cytokines and inflammation.* 2013 ;12 (1-2): 125–31. (in Russian)
35. Guselnikova V.V., Polevshchikov A.V. Mouse thymic mast cells in normal state and after stress-induced atrophy. *Russian Allergological Journal.* 2013; (4): 24–32. (in Russian)
36. Schiller M., Ben-Shaanan T.L., Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21(1): 20–36. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0387-1>
37. Forsythe P., Bienenstock J. The mast cell-nerve functional unit: a key component of physiologic and pathophysiologic responses. *Chem. Immunol. Allergy.* 2012; 98: 196–221. DOI: <https://doi.org/10.1159/000336523>
38. McKay D.M., Bienenstock J. The interaction between mast cells and nerves in the gastrointestinal tract. *Immunol. Today.* 1994; 15 (11): 533–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90210-0](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90210-0)
39. Weigand L.A., Myers A.C., Meeker S., Undem B.J. Mast cell-cholinergic nerve interaction in mouse airways. *J. Physiol.* 2009; 587 (Pt. 13): 3355–62. DOI: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.173054>
40. Scholzen T., Armstrong C.A., Bunnett N.W., Luger T.A., Olerud J.E., Ansel J.C. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp. Dermatol.* 1998; 7 (2-3): 81–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.1998.tb00307.x>
41. Newson B., Dahlström A., Enerbäck L., Ahlman H. Suggestive evidence for a direct innervation of mucosal mast cells. *Neuroscience.* 1983; 10 (2): 565–70. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(83\)90153-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(83)90153-7)
42. Wilhelm M., Silver R., Silverman A.J. Central nervous system neurons acquire mast cell products via transgranulation. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22 (9): 2238–48. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04429.x>
43. Assas B.M., Pennock J.I., Miyan J.A. Calcitonin gene-related peptide is a key neurotransmitter in the neuro-immune axis. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 23. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00023>
44. Kleij H.P., Bienenstock J. Significance of Conversation between Mast Cells and Nerves. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2005; 1 (2): 65–80. DOI: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-1-2-65>
45. Nakanishi M., Furuno T. Molecular basis of neuroimmune interaction in an *in vitro* coculture approach. *Cell. Mol. Immunol.* 2008; 5 (4): 249–59. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2008.31>
46. Severini C., Improta G., Falconieri-Ersamer G., Salvadori S., Ersamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacol. Rev.* 2002; 54 (2): 285–322. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.285>
47. Eftekhari S., Warfvinge K., Blixt F.W., Edvinsson L. Differentiation of nerve fibers storing CGRP and CGRP receptors in the peripheral trigeminovascular system. *J. Pain.* 2013; 14 (11): 1289–303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.03.010>
48. Mikami N., Matsushita H., Kato T., Kawasaki R., Sawazaki T., Kishimoto T., et al. Calcitonin gene-related peptide is an important regulator of cutaneous immunity: effect on dendritic cell and T cell functions. *J. Immunol.* 2011; 186 (12): 6886–93. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100028>
49. Talme T., Liu Z., Sundqvist K.G. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide (CGRP) stimulates T cell migration into collagen matrices. *J. Neuroimmunol.* 2008; 196 (1-2): 60–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.02.007>
50. Goetzl E.J., Pankhaniya R.R., Gaufo G.O., Mu Y., Xia M., Sreedharan S.P. Selectivity of effects of vasoactive intestinal peptide on macrophages and lymphocytes in compartmental immune responses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 840: 540–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09593.x>
51. Ran W.Z., Dong L., Tang C.Y., Zhou Y., Sun G.Y., Liu T., et al. Vasoactive intestinal peptide suppresses macrophage-mediated inflammation by downregulating interleukin-17A expression via PKA- and PKC-dependent pathways. *Int. J. Exp. Pathol.* 2015; 96 (4): 269–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/iep.12130>
52. Burnet F.M. *Cellular Immunology.* Carlton: Melbourne University Press – London: Cambridge University Press, 1969.
53. Csaba G., Törö I., Mold K. Some new data concerning the functional unity of the «lymphatic system». *Cells Tissues Organs.* 1962; 48 (1-2): 114–21. DOI: <https://doi.org/10.1159/000141830>
54. Zachariah M.A., Cyster J.G. Neural crest-derived pericytes promote egress of mature thymocytes at the corticomedullary junction. *Science.* 2010; 328 (5982): 1129–35. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1188222>
55. Kato S., Schoeff G.I. Microvasculature of normal and involuted mouse thymus. Light- and electron-microscopic study. *Acta Anat.* 1989; 135 (1): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1159/000146715>
56. Starskaya I.S., Polevshchikov A.V. Morphological aspects of thymic atrophy under stress. *Immunologiya.* 2013; 34 (5): 271–7. (in Russian)
57. Starskaya I.S., Kudryavtsev I.V., Guselnikova V.V., Serebriakova M.K., Polevshchikov A.V. Apoptosis level in developing T cells in the thymus. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2015; 462: 163–5. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1607672915030060>
58. Bellinger D.L., Lorton D., Felten S.Y., Felten D.L. Innervation of lymphoid organs and implications in development, aging, and

autoimmunity. *Int. J. Immunopharmacol.* 1992; 14 (3): 329–44. DOI: [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(92\)90162-e](https://doi.org/10.1016/0192-0561(92)90162-e)

59. Reuter S., Stassen M., Taube C. Mast cells in allergic asthma and beyond. *Yonsei Med. J.* 2010; 51 (6): 797–807. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.2010.51.6.797>

60. Luo X., Tarbell K.V., Yang H., Pothoven K., Bailey S.L., Ding R., et al. Dendritic cells with TGF- β 1 differentiate naive CD4⁺CD25⁺ T cells into islet-protective Foxp3⁺ regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (8): 2821–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0611646104>

61. Durkin H.G., Waksman B.H. Thymus and tolerance. Is regulation the major function of the thymus? *Immunol. Rev.* 2001; 182: 33–57. DOI: <https://doi.org/10.1023/a:101034j.1600-065x.2001.1820103.x>

62. Stampachiacchiere B., Marinova T., Velikova K., Philipov S., Stankulov I.S., Chaldakov G.N. et al. Altered levels of nerve growth factor in the thymus of subjects with myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.* 2004; 146 (1–2): 199–202. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.10.048>

63. Raica M., Cimpan A.M., Ribatti D. Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review. *Clin. Exp. Med.* 2008; 8 (2): 61–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10238-008-0158-y>

64. Siemion I.Z., Kluczyk A., Cebert M. The peptide molecular links between the central nervous and the immune systems. *Amino Acids.* 2005; 29 (3): 161–76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-005-0231-8>

65. Weinstock J.V., Elliott D. The substance P and somatostatin interferon-gamma immunoregulatory circuit. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 840: 532–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09592.x>

66. Söder O., Hellström P.M. Neuropeptide regulation of human thymocyte, guinea pig T lymphocyte and rat B lymphocyte mitogenesis. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 1987; 84 (2): 205–11. DOI: <https://doi.org/10.1159/000234424>

67. Delgado M., Ganea D. Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions. *Amino Acids.* 2013; 45 (1): 25–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1184-8>

68. Zdor V.V., Markelova E.V., Fadeev V.V., Tikhonov Ya.N. Morphofunctional changes in the endocrine glands and their relationship with cells of innate immunity – mast cells in experimental thyrotoxicosis. *Russian Journal of Immunology.* 2018; 21 (4): 545–52. DOI: <https://doi.org/10.31857/S102872210002373-5>. (in Russian)

69. Savino W., Arzt E., Dardenne M. Immunoneuroendocrine connectivity: the paradigm of the thymus-hypothalamus/pituitary axis. *Neuroimmunomodulation.* 1999; 6 (1–2): 126–36. DOI: <https://doi.org/10.1159/000026372>

70. Young W.S., Gainer H. Transgenesis and the study of expression, cellular targeting and function of oxytocin, vasopressin and their receptors. *Neuroendocrinology.* 2003; 78 (4): 185–203. DOI: <https://doi.org/10.1159/000073702>

71. Hadden J.W. Thymic endocrinology. *Int. J. Immunopharmacol.* 1992; 14 (3): 345–52. DOI: [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(92\)90163-f](https://doi.org/10.1016/0192-0561(92)90163-f)

72. Miller J.F.A.P. Immunological Significance of the Thymus of the Adult Mouse. *Nature.* 1962; 195 (4848): 1318–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/1951318a0>

73. Polak J.M., Bloom S.R. Somatostatin localization in tissues. *Scand. J. Gastroenterol.* 1986; 21 (suppl.19): 11–21. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365528609087427>

74. Zdrojewicz Z., Pachura E., Pachura P. The Thymus: A Forgotten, But Very Important Organ. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2016; 25 (2): 369–75. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/58802>

75. Auger C., Monier J.C., Savino W., Dardenne M. Localization of thymulin (FTS-Zn) in mouse thymus. Comparative data using monoclonal antibodies following different plastic embedding procedures. *Biol. Cell.* 1985; 52 (2): 139–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1768-322x.1985.tb00331.x>

Сведения об авторах

Гусельникова Валерия Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела общей и частной морфологии ФГБНУ ИЭМ Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: guselnicova.valeriia@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4169-9968>

Полевщиков Александр Витальевич – д-р биол. наук, проф., зав. отделом иммунологии ФГБНУ ИЭМ Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3342-178X>

Authors' information

Valeriya V. Gusel'nikova – PhD, Senior Researcher of Department of General and Partial Morphology of the IEM of the MSHE of Russia, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: guselnicova.valeriia@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4169-9968>

Alexander V. Polevshchikov – D.Sci., PhD, Prof., Head of the Department of Immunology of the IEM of the MSHE of Russia, St. Petersburg, Russian Federation
E-mail: ALEXPOL512@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3342-178X>