

Таблица 6. Маркеры и функциональное значение субпопуляций тучных клеток (ТК)

Субпопуляция	Основные маркеры	Дополнительные маркеры	Функциональные особенности	Источники
Слизистые ТК	TPSAB1, TPSB2, KIT (CD117), FCER1A (FcεRI), ENPP3 (CD203c), CD63	IL3RA (CD123), CCR3 (CD193), CD38, MS4A2 (FcεRIβ), GATA2, MITF, IL4, IL13	Защита слизистых оболочек, аллергические реакции, продукция IL-4, IL-13, CCL3, CCL4	(Andersson et al., 2009; Sammarco et al., 2019; Rönnberg et al., 2021)
Соединительнотканые ТК	TPSAB1, TPSB2, CMA1, KIT (CD117), FCER1A (FcεRI), ENPP3 (CD203c), CD63	CD34, SUSD2, C5AR1 (CD88), CPA3, GATA2, MITF, VEGFA (VEGF), TGFB1 (TGF-β)	Ремоделирование тканей, ангиогенез, хроническое воспаление, продукция VEGF, TGF-β	(Andersson et al., 2009; Theoharides et al., 2012; Dwyer et al., 2021)

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

Тучные клетки — резидентные гранулоциты врожденного иммунитета, происходящие из ОМП в костном мозге. Их дифференцировка регулируется стволовым клеточным фактором (SCF) и интерлейкином-3 (IL-3) через рецептор KIT (CD117) и завершается в тканях, таких как кожа, слизистые оболочки легких и кишечника (Chen et al., 2005). Зрелые тучные клетки содержат гранулы с гистамином, гепарином, триптазой и химазой, участвуя в аллергических реакциях, противопаразитарном иммунитете, воспалении и ангиогенезе (Sammarco et al., 2019).

Активация тучных клеток происходит через FcεRI, связывающий IgE, или TLR-лиганды, вызывая дегрануляцию с высвобождением гистамина, лейкотриенов, цитокинов (IL-4, IL-13, TNF-α) и хемокинов (CCL2, CCL3) (Krystal-Whittemore et al., 2015). Маркеры тучных клеток включают KIT, FcεRI, CD203c и триптазу, а у части клеток — химазу, что определяет их гетерогенность (Valent et al., 2019). Развитие регулируется транскрипционными факторами GATA2 и MITF (Dwyer et al., 2021).

Тучные клетки делятся на две субпопуляции, различающиеся по локализации и функциям (рис. 1): слизистые тучные клетки, экспрессирующие только триптазу, и соединительнотканые тучные клетки, экспрессирующие триптазу и химазу (Rönnberg et al., 2021).

Слизистые тучные клетки локализуются в слизистых оболочках дыхательных путей и кишечника и экспрессируют триптазу (TPSAB1, TPSB2), KIT (CD117), FcεRI и CD203c (Sammarco et al., 2019). Участвуют в защите слизистых от патогенов и аллергических реакциях, продуцируя гистамин, IL-4 и IL-13, что способствует развитию астмы и аллергического ринита (Andersson et al., 2009).

Соединительнотканые тучные клетки преобладают в коже, соединительной ткани и периваскулярных областях и экспрессируют триптазу (TPSAB1, TPSB2), химазу (CMA1), KIT (CD117), FcεRI и CD203c (Theoharides et al., 2012). Обеспечивают ремоделирование тканей, ангиогенез и хроническое воспаление, высвобождая VEGF и TGF-β, и участвуют в атопическом дерматите и фиброзе (Andersson et al., 2009).

Перечень маркеров тучных клеток с указанием их функционального значения представлен в табл. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология секвенирования РНК единичных клеток (scRNA-seq) предоставляет уникальные возможности для анализа гетерогенности иммунных клеток. Представленная систематизированная панель основных и дополнительных маркеров для глубокого типирования популяций врожденного иммунитета (моноцитов, макрофагов, дендритных клеток, гранулоцитов, тучных и NK-клеток) на основании их функциональных особенностей способствует точной аннотации клеток и углубленному пониманию их роли в иммунных процессах, включая воспалительные и противовоспалительные реакции. Систематизированные данные представляют основу для разработки вычислительных методов, интегрирующих биологические знания с алгоритмами аннотации типов клеток. Точное определение субпопуляций клеток врожденного иммунитета с использованием предложенных маркеров открывает перспективы для дальнейших исследований в области иммунологии, включая разработку новых подходов к диагностике и терапии различных патологических состояний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andersson C. K., Mori M., Bjermer L., Löfdahl C. G., Erjefält J. S. 2009. Novel site-specific mast cell subpopulations in the human lung. *Thorax*. V. 64. P. 297. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.101683>
2. Cagle L. A., Linderholm A. L., Franzi L. M., Last J. A., Simon S. I., Kenyon N. J., Harper R. W. 2022. Early mechanisms of neutrophil activation and transmigration in acute lung injury. *Front. Physiol.* V. 13. Art. ID: 1059686. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1059686>
3. Cassetta L., Pollard J. W. 2023. A timeline of tumour-associated macrophage biology. *Nat. Rev. Cancer*. V. 23. P. 238. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00547-1>
4. Cendrowicz E., Sas Z., Bremer E., Rygiel T. P. 2021. The role of macrophages in cancer development and therapy. *Cancers*. V. 13. Art. ID: 1946. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13081946>

5. *Chen C. C., Grimbaldston M. A., Tsai M., Weissman I. L., Galli S. J.* 2005. Identification of mast cell progenitors in adult mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 102. P. 11408.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0504197102>
6. *Collin M., Bigley V.* 2018. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. V. 154. P. 3.
<https://doi.org/10.1111/imm.12888>
7. *Cros J., Cagnard N., Woollard K., Patey N., Zhang S. Y., Senechal B., Puel A., Biswas S. K., Moshous D., Picard C., Jais J. P., D'Cruz D., Casanova J. L., Trouillet C., Geissmann F.* 2010. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors. *Immunity*. V. 33. P. 375.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.012>
8. *Dwyer D. F., Ordovas-Montanes J., Allon S. J., Buchheit K. M., Vukovic M., Derakhshan T., Feng C., Lai J., Hughes T. K., Nyquist S. K., Giannetti M. P., Berger B., Bhattacharyya N., Roditi R. E., Katz H. R. et al.*, 2021. Human airway mast cells proliferate and acquire distinct inflammation-driven phenotypes during type 2 inflammation. *Sci. Immunol.* V. 6. Art. ID: eabb7221.
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb7221>
9. *Eberlein B.* 2020. Basophil activation as marker of clinically relevant allergy and therapy outcome. *Front. Immunol.* V. 11. Art. ID: 1815.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01815>
10. *Fulkerson P. C., Rothenberg, M. E.* 2013. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* V. 12. P. 117.
<https://doi.org/10.1038/nrd3838>
11. *Gang M., Wong P., Berrien-Elliott M. M., Fehniger T. A.* 2020. Memory-like natural killer cells for cancer immunotherapy. *Semin. Hematol.* V. 57. P. 185.
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2020.11.003>
12. *Guilliams M., Ginhoux F., Jakubzick C., Naik S. H., Onai N., Schraml B. U., Segura E., Tussiwand R., Yona S.* 2014. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nat. Rev. Immunol.* V. 14. P. 571.
<https://doi.org/10.1038/nri3712>
13. *Guilliams M., Mildner A., Yona S.* 2018. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. *Immunity*. V. 49. P. 595.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>
14. *Hamilton J. A.* 2019. GM—CSF-dependent inflammatory pathways. *Front. Immunol.* V. 10. Art. ID: 2055.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02055>
15. *Haniffa M., Collin M., Ginhoux F.* 2013. Ontogeny and functional specialization of dendritic cells in human and mouse. *Adv. Immunol.* V. 120. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-417028-5.00001-6>
16. *Hoffmann J. J.* 2009. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis. *Clin. Chem. Lab. Med.* V. 47. P. 903.
<https://doi.org/10.1515/cclm.2009.224>
17. *Horuluoglu B. H., Bayik D., Goguet E., Tross D., Blanco L. P., Kaplan M. J., Klinman D. M.* 2018. Modulation of TLR2/1 by PAM3CSK4 to induce generation of immunosuppressive macrophages as a therapeutic approach for SLE. *J. Immunol.* V. 200. Art. ID: 49.8.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.200.Supp.49.8>
18. *Jovic D., Liang X., Zeng H., Lin L., Xu F., Luo Y.* 2022. Single-cell RNA sequencing technologies and applications: a brief overview. *Clin. Transl. Med.* V. 12. Art. ID: e694.
<https://doi.org/10.1002/ctm2.694>
19. *Kapellos T. S., Bonaguro L., Gemünd I., Reusch N., Saglam A., Hinkley E. R., Schultze J. L.* 2019. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases. *Front. Immunol.* V. 10. Art. ID: 2035.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02035>
20. *Khozyainova A. A., Valyaeva A. A., Arbatsky M. S., Isaev S. V., Iamshchikov P. S., Volchkov E. V., Sabirov M. S., Zainullina V. R., Chechekhin V. I., Vorobev R. S., Menyailo M. E., Tyurin-Kuzmin P. A., Denisov E. V.* 2023. Complex analysis of single-cell RNA sequencing data. *Biochemistry (Mosc).* V. 88. P. 231.
<https://doi.org/10.1134/s0006297923020074>
21. *Krystel-Whittemore M., Dileepan K. N., Wood J. G.* 2015. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front. Immunol.* V. 6. Art. ID: 620.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00620>
22. *Lanier L. L.* 2005. NK cell recognition. *Annu. Rev. Immunol.* V. 23. P. 225.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526>
23. *Li L., Wei K., Ding Y., Ahati P., Xu H., Fang H., Wang H.* 2021. M2a macrophage-secreted CHI3L1 promotes extracellular matrix metabolic imbalances via activation of IL-13R α 2/MAPK pathway in rat intervertebral disc degeneration. *Front. Immunol.* V. 12. Art. ID: 666361.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.666361>

24. *Lin A., Loré K.* 2017. Granulocytes: new members of the antigen-presenting cell family. *Front. Immunol.* V. 8. Art. ID: 1781.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01781>
25. *Liu M., O'Connor R. S., Trefely S., Graham K., Snyder N. W., Beatty G. L.* 2019. Metabolic rewiring of macrophages by CpG potentiates clearance of cancer cells and overcomes tumor-expressed CD47-mediated 'don't-eat-me' signal. *Nat. Immunol.* V. 20. P. 265.
<https://doi.org/10.1038/s41590-018-0292-y>
26. *Ma R. Y., Black A., Qian B. Z.* 2022. Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics. *Trends immunol.* V. 43. P. 546. <https://doi.org/10.1016/J.IT.2022.04.008>
27. *Mantovani A., Biswas S. K., Galdiero M. R., Sica A., Locati M.* 2013. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J. Pathol.* V. 229. P. 176.
<https://doi.org/10.1002/path.4133>
28. *Martinez F. O., Gordon S.* 2014. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep.* V. 6. Art. ID: 6-13.
<https://doi.org/10.12703/p6-13>
29. *McKenna E., Mhaonaigh A. U., Wubben R., Dwivedi A., Hurley T., Kelly L. A., Stevenson N. J., Little M. A., Molloy E. J.* 2021. Neutrophils: need for standardized nomenclature. *Front. Immunol.* V. 12. Art. ID: 602963.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.602963>
30. *Murray P. J., Allen J. E., Biswas S. K., Fisher E. A., Gilroy D. W., Goerdt S., Gordon S., Hamilton J. A., Ivashkiv L. B., Lawrence T., Locati M., Mantovani A., Martinez F. O., Mege J. L., Mosser D. M. et al.,* 2014. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* V. 41. P. 14.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
31. *Mutka M., Virtakoivu R., Joensuu K., Hollmén M., Heikkilä P.* 2022. Clever-1 positive macrophages in breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* V. 195. P. 237.
<https://doi.org/10.1007/s10549-022-06683-4>
32. *Plager D. A., Loegering D. A., Checkel J. L., Tang J., Kephart G. M., Caffes P. L., Adolphson C. R., Ohnuki L. E., Gleich G. J.* 2006. Major basic protein homolog (MBP2): a specific human eosinophil marker. *J. Immunol.* V. 177. Art. ID: 7340.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.10.7340>
33. *Pope S. M., Zimmermann N., Stringer K. F., Karow M. L., Rothenberg M. E.* 2005. The eotaxin chemokines and CCR3 are fundamental regulators of allergen-induced pulmonary eosinophilia. *J. Immunol.* V. 175. Art. ID: 5341.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.5341>
34. *Quan M., Zhang H., Han X., Ba Y., Cui X., Bi Y., Yi L., Li B.* 2024. Single-cell RNA sequencing reveals transcriptional landscape of neutrophils and highlights the role of TREM-1 in EAE. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* V. 11. Art. ID: e200278.
<https://doi.org/10.1212/nxi.0000000000200278>
35. *Rönnberg E., Boey D. Z. H., Ravindran A., Sjöholm J., Orre A. C., Al-Ameri M., Adner M., Dahlén S. E., Dahlin J. S., Nilsson G.* 2021. Immunoprofiling reveals novel mast cell receptors and the continuous nature of human lung mast cell heterogeneity. *Front. Immunol.* V. 12. Art. ID: 804812.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.804812>
36. *Rothenberg M. E., Hogan S. P.* 2006. The eosinophil. *Annu. Rev. Immunol.* V. 24. P. 147.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720>
37. *Sammarco G., Varricchi G., Ferraro V., Ammendola M., De Fazio M., Altomare D. F., Luposella M., Maltese L., Currò G., Marone G., Ranieri G., Memeo R.* 2019. Mast cells, angiogenesis and lymphangiogenesis in human gastric cancer. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20. Art. ID: 2106.
<https://doi.org/10.3390/ijms20092106>
38. *Sica A., Mantovani A.* 2012. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* V. 122. P. 787.
<https://doi.org/10.1172/jci59643>
39. *Song Y., Fu Y., Wang J., Tang J., Yin J., Zhang Z., Song Q., Zhang B.* 2024. Complement C1q induces the M2-polarization of tumor-associated macrophages in lung adenocarcinoma. *Genes Dis.* V. 11. Art. ID: 101093.
<https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.101093>
40. *Sun J. C., Lanier L. L.* 2011. NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8⁺ T cells. *Nat. Rev. Immunol.* V. 11. P. 645.
<https://doi.org/10.1038/nri3044>
41. *Theoharides T. C., Alysandratos K. D., Angelidou A., Delivanis D. A., Sismanopoulos N., Zhang B., Asadi S., Vasiadi M., Weng Z., Miniati A., Kalogeromitros D.* 2012. Mast cells and inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* V. 1822. P. 21.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2010.12.014>
42. *Valent P., Akin C., Bonadonna P., Hartmann K., Brockow K., Niedoszytko M., Nedoszytko B., Siebenhaar F., Sperr W. R., Oude Elberink J. N. G., Butterfield J. H., Alvarez-Twose I., Sotlar K., Reiter A., Kluin-Nelemans H. C. et al.,* 2019.

- Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* V. 7. P. 1125.
<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.006>
43. *Vidyarthi A., Khan N., Agnihotri T., Negi S., Das D. K., Aqdas M., Chatterjee D., Colegio O. R., Tewari M. K., Agrewala J. N.* 2018. TLR-3 Stimulation skews M2 macrophages to M1 through IFN- $\alpha\beta$ signaling and restricts tumor progression. *Front. Immunol.* V. 9. Art. ID: 1650.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01650>
44. *Vivier E., Raulet D. H., Moretta A., Caligiuri, M. A., Zitvogel L., Lanier L. L., Yokoyama W. M., Ugolin S.* 2011. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* V. 331. P. 44.
<https://doi.org/10.1126/science.1198687>
45. *Yi M., Li T., Niu M., Mei Q., Zhao B., Chu Q., Dai Z., Wu K.* 2023. Exploiting innate immunity for cancer immunotherapy. *Mol. Cancer.* V. 22. P. 187.
<https://doi.org/10.1186/s12943-023-01885-w>
46. *Youngblood B. A., Brock E. C., Leung J., Falahati R., Bochner B. S., Rasmussen H. S., Peterson K., Bebbington C., Tomasevic N.* 2019. Siglec-8 antibody reduces eosinophils and mast cells in a transgenic mouse model of eosinophilic gastroenteritis. *JCI Insight.* V. 4. Art. ID: e126219.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.126219>
47. *Youssef L. A., Schuyler M., Wilson B. S., Oliver J. M.* 2010. Roles for the high affinity IgE receptor, Fc ϵ RI, of human basophils in the pathogenesis and therapy of allergic asthma: disease promotion, protection or both? *Open Allergy J. V.* 3. Art. ID: 91.
<https://doi.org/10.2174/1874838401003010091>
48. *Zawada A. M., Rogacev K. S., Rotter B., Winter P., Marell R. R., Fliser D., Heine G. H.* 2011. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood.* V. 118. Art. ID: e50–61.
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-326827>
49. *Zhang Q., Sioud M.* 2023. Tumor-associated macrophage subsets: shaping polarization and targeting. *Int. J. Mol. Sci.* V. 24. Art. ID: 7493.
<https://doi.org/10.3390/ijms24087493>
50. *Ziegler-Heitbrock L.* 2007. The CD14⁺ CD16⁺ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* V. 81. P. 584.
<https://doi.org/10.1189/jlb.0806510>
51. *Zizzo G., Hilliard B. A., Monestier M., Cohen P. L.* 2012. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction. *J. Immunol.* V. 189. P. 3508.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200662>