

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.5-10

УДК 616-002-008.953-092:576.5

Роль дендритных и тучных клеток кожи в развитии иммунных реакций

Н.В. Яглова, С.С. Обернихин, В.В. Яглов, С.В. Назимова

ФГБНУ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

Кожа является барьерным органом и местом контакта с чужеродными антигенами. По сравнению с другими органами развитие иммунных реакций в ней отличается более высокой степенью выраженности, что подразумевает наличие дополнительных клеточных взаимодействий. Дендритные клетки традиционно рассматриваются как основные антигенпрезентирующие клетки кожи, однако в последние годы появились сведения о способности другой популяции – тучных клеток – осуществлять антигенпрезентирующие функции. В обзоре приведены новые данные о взаимодействии дендритных и тучных клеток кожи, формировании иммунных синапсов, обмене поверхностными молекулами и переносе секреторного материала. Авторами разработана и изложена новая концепция развития и модулирования иммунных реакций, обеспечиваемых функциональным комплексом дендритная клетка–тучная клетка.

Ключевые слова: дендритные клетки, тучные клетки, кожа, иммунные синапсы, дегрануляторный синапс, иммунный ответ

Для корреспонденции: Наталья Валентиновна Яглова. E-mail: yaglova@mail.ru

Для цитирования: Яглова Н.В., Обернихин С.С., Яглов В.В., Назимова С.В. Роль дендритных и тучных клеток кожи в развитии иммунных реакций. Клини. эксп. морфология. 2021;10(1):5–10. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.5-10.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 08.12.2020. Получена после рецензирования 02.02.2021. Принята в печать 11.02.2021.

Role of skin dendritic and mast cells communications in triggering immune reactions

N.V. Yaglova, S.S. Obernikhin, V.V. Yaglov, S.V. Nazimova

Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Skin represents a natural barrier and a site of contact with antigens. Skin demonstrates higher intensity of immune reactions compared to other organs, which implies the additional cell interactions. Dendritic cells are traditionally considered as the main antigen-presenting cells of the skin, however, in recent years, some data on the ability of another population, mast cells, to perform antigen-presenting functions have appeared. The review presents novel data on the interaction of skin dendritic and mast cells, including formation of immune synapses, exchange of surface molecules, and transfer of secretory material. The authors have developed and presented a new concept for the initiation and modulation of immune responses provided by the functional dendritic cell–mast cell complex.

Keywords: dendritic cells, mast cells, skin, immunological synapse, degranulatory synapse, immune response

Corresponding author: Natalia V. Yaglova. E-mail: yaglova@mail.ru

For citation: Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Yaglov V.V., Nazimova S.V. Role of skin dendritic and mast cells communications in triggering immune reactions. Clin. exp. morphology. 2021;10(1):5–10. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.5-10 (In Russ.).

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

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

Received 08.12.2020. **Received in revised form** 02.02.2021. **Accepted** 11.02.2021.

Кожа, будучи барьерным органом, представляет собой уникальную среду, состоящую из разнообразных популяций иммунокомпетентных клеток [1] и значительного микробиома как бактериального, так и гриб-

кового происхождения [2, 3]. Таким образом, она может быть местом инициации иммунного ответа при введении антигена в организм. Известно, что при трансдермальном попадании антигена, в отличие от других

путей проникновения, иммунный ответ на этот антиген сильнее, чем иммунный ответ на тот же антиген, попадающий другим путем. Например, при вакцинации против гриппа при внутрикожном введении требуется только одна пятая дозы, необходимой для внутримышечной инъекции, для достижения сопоставимых титров антител в сыворотке [4]. Кроме того, при прямом сравнении с другими путями введения вакцины, такими как внутривнутрибрюшинное или внутримышечное, кожная иммунизация обеспечивает более сильные клеточные и гуморальные иммунные ответы [5]. В реализации иммунных процессов в коже участвуют разные клеточные популяции: дендритные клетки, в том числе клетки Лангерганса, тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, различные популяции лимфоцитов.

Роль дендритных клеток в инициации иммунных реакций

Решающую роль в инициации иммунных реакций играют дендритные клетки (ДК). Как основные антигенпрезентирующие клетки, участвующие в формировании адаптивного иммунного ответа, ДК играют центральную роль в установлении долговременного иммунитета. В организме ДК принимают участие в генерировании мощных цитотоксических $CD8^+$ Т-клеток [6], а также регулируют поляризацию хелперных $CD4^+$ Т-клеток (Th) в сторону соответствующего типа (Th1, Th2, Th17) [7]. В коже существует несколько популяций ДК, имеющих разное происхождение и функцию. Плазмацитоидные ДК, специализирующиеся на врожденном противовирусном иммунитете, экспрессируют толл-подобные рецепторы 7-го и 9-го типа и являются первичными продуцентами интерферонов типа I в ответ на вирусные инфекции [8, 9]. При воспалительном процессе ДК могут развиваться и из моноцитов, принимая на себя функцию презентации антигена как $CD4^+$, так и $CD8^+$ Т-клеткам [10], а также обладать антимикробной активностью через продукцию фактора некроза опухоли- α и индуцированной NO-синтазы [11]. В дополнение к названным выше ДК существует несколько конститутивных популяций, которые можно в общих чертах сгруппировать в две категории: резидентные лимфоидные ДК, известные как классические, и мигрирующие ДК [12]. Резидентные лимфоидные ДК обнаруживаются в селезенке и лимфатических узлах. Они развиваются из предшественников костномозгового происхождения и включают субпопуляции $CD8\alpha^+$ и $CD11b^+$ [13].

Мигрирующие ДК состоят из нескольких различных субпопуляций [14], которые циркулируют между нелимфоидными органами, такими как кожа, легкие или кишечник, и регионарными дренирующими лимфоузлами. Эта способность проникать в нелимфоидные органы, включая кожу, и выходить из них, представляет собой ключевую особенность трафика сети ДК [15].

Клетки Лангерганса являются единственными резидентными антигенпрезентирующими клетками

в эпидермисе и составляют 3–5% эпидермальных клеток [16]. Они располагаются в межфолликулярном и фолликулярном эпителии и обладают способностью продвигать свои отростки через плотные соединения для получения антигена из рогового слоя [17]. Как у мыши, так и у человека клетки Лангерганса экспрессируют молекулы МНС-II, лангерин (CD207), а также молекулу адгезии эпителиальных клеток (EpcAM), которая способствует их миграции за счет уменьшения адгезии с кератиноцитами [18].

Роль тучных клеток в организации иммунных реакций

Тучные клетки (ТК) имеют гемопозитическое происхождение. После выхода из костного мозга предшественники ТК циркулируют в крови, проникают в разные ткани и развиваются в зрелые ТК под влиянием факторов микроокружения, в том числе факторов роста, таких как фактор стволовых клеток и интерлейкин-3 [19]. Гемопозитическое развитие ТК уникально, поскольку их предшественники покидают костный мозг и претерпевают трансэндотелиальную миграцию до того, как они приобретут какие-либо гистохимические свойства, специфичные для линии ТК. Затем ТК в соответствии с тканевой средой разделяются на две основные субпопуляции: ТК соединительной ткани, расположенные у нервных окончаний и кровеносной и лимфатической сосудистой сети, и ТК слизистых оболочек, расположенные в подслизистом слое слизистых оболочек, например кишечника и дыхательных путей. Секреторные элементы и потенциал высвобождения гранул этих фенотипов ТК в основном определяются местными тканевыми факторами [20]. Кроме того, субпопуляции ТК человека из кожи и легких первоначально были классифицированы как серозные (тип st) и слизистые, или мукозные (тип t). Они были разделены по протеазному составу их секреторных гранул, включающему триптазу, химазу, карбоксипептидазу A3 и катепсин G в первом типе и только триптазу во втором [21, 22]. ТК st-типа вносят вклад в ремоделирование тканей и ангиогенез, тогда как ТК t-типа связаны с иммунными функциями. Оба этих подтипа экспрессируют высокоаффинный рецептор для Fc-области иммуноглобулина E (FcεR1), что позволяет им участвовать в аллергических реакциях и реакциях гиперчувствительности [23].

Плотность ТК в тканях варьирует в разных органах. Например, в коже человека плотность ТК составляет 7000–12 000, в кишечнике – 20 000, в легких – 500–4000 на 1 мм^3 [24]. Кроме того, в лимфатических узлах количество ТК значительно увеличивается в ответ на воспаление, где они активно участвуют в привлечении иммунных клеток к лимфатическим узлам посредством секреции цитокинов и хемокинов [25]. Известно, что в цитоплазме ТК имеются секреторные гранулы, содержащие медиаторы воспаления вазоактивные амины (прежде всего гистамин), хондроитинсульфаты A и C

и гепарин, серотонин, разнообразные ферменты (протеазы, рибонуклеаза, гистидиндекарбоксилаза, кислые гликозамингликаны), а также ряд цитокинов (фактор некроза опухоли- α , фактор роста фибробластов, интерлейкин-4, фактор стволовых клеток), различные хемокины [26]. После активации ТК высвобождают содержимое этих предварительно сохраненных (преформированных) гранул в их тканевое микроокружение, а также секретируют ряд биологически активных веществ, инициируя множественные физиологические реакции, не только аллергические, участвуют в контроле сосудистого тонуса и проницаемости, неоваскуляризации и защиты от воздействия патогенов [27, 28].

Являясь клетками врожденного иммунитета, ТК оснащены механизмами для раннего и быстрого обнаружения вторгающихся возбудителей, таких как бактерии, паразиты, грибы и вирусы [29]. Величина и характер ответов ТК на разные стимулы зависят от микроокружения и внутренних факторов, которые могут модулировать экспрессию и функциональность поверхностных рецепторов ТК и сигнальных молекул, соответствующих этим ответам [30, 31]. Возбудители имеют консервативные молекулярные структуры, называемые патогенассоциированными молекулярными паттернами (PAMP). Они связываются на поверхности ТК с рецепторами распознавания (PRR), к которым относятся толл-подобные рецепторы. ТК экспрессируют толл-подобные рецепторы 1–7-го и 9-го типов, NOD-подобные рецепторы (NLR) и ген-I, индуцируемый ретиноевой кислотой (RIG-I) [32]. Толл-подобный рецептор-4 может быть активирован липополисахаридом грамотрицательных бактерий, что стимулирует как высвобождение уже сформированных гранул, так и продукцию множества цитокинов ТК, а также ТК-гистамин-NF- κ B-зависимую секрецию цитокинов клетками окружающей ткани [33]. Активация толл-подобных рецепторов-2 пептидогликаном грамположительных бактерий приводит к интенсивной дегрануляции ТК [34]. Гистамин, выделяемый ТК, способен связываться с рецепторами гистамина H1 и H2 на самих ТК и поддерживать или повторно инициировать дальнейшую их дегрануляцию [19]. Гистамин, высвобождаемый из ТК, является необходимым медиатором, участвующим в фосфорилировании транскрипционного фактора NF- κ B, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза клеток и клеточного цикла [33].

Взаимодействие тучных и дендритных клеток

Непосредственная близость ДК и ТК в коже на границах раздела с окружающей средой предполагает наличие взаимодействия между ними. Для иммуномодуляции и ТК, и ДК способны секретировать широкий спектр цитокинов, стимулирующих или подавляющих иммунный ответ. Продукция цитокинов ТК и ДК регулируется по-разному, в зависимости от того, происходит прямое или бесконтактное клеточное вза-

имодействие. При прямом взаимодействии возможен не только ответ ДК на растворимые медиаторы ТК, но и образование межклеточных контактов. Они изменяют передачу сигналов в клетке, вероятно за счет активации молекул адгезии, и могут приводить к изменению спектра продуцируемых цитокинов, а также влиять на скорость их секреции [35].

Рядом исследований *in vitro* на культурах клеток, полученных из полости брюшины, и незрелых ДК из костного мозга, а также *in vivo* на линии мышей Kit (W/W^v) с дефицитом ТК было продемонстрировано, что прямые контакты с ТК усиливают созревание ДК и последующую стимуляцию ими Т-клеток [35, 36]. R. Joulia et al. показали, что взаимодействие IgE- или IgG-несущих В-клеток с FcR рецепторами ТК приводит к векторной экспозиции гранул у последних, которую авторы назвали антителозависимым дегрануляторным синапсом [37, 38]. Активация ТК, опосредованная перекрестным связыванием антиген-IgE-Fc ϵ R1, приводит к поляризации ТК с последующим переносом интернализированного материала от ДК к ТК. Поляризация клеток является отличительной чертой иммунных синапсов и включает реорганизацию рецепторов и цитоскелета [39–41]. Установлено, что для эффективного образования синапсов ТК–ДК необходима клеточная адгезия, опосредованная интегринами [36]. Имеются данные, что при образовании контактов между ТК и ДК происходит изменение экспрессии мембранных рецепторов и лигандов, в частности снижение HLA-DR и CD80, участвующего в формировании иммунологического синапса между дендритными и Т-клетками, тенденция к увеличению хемокинового рецептора CCR7, значительное повышение экспрессии лиганда PD-L1 без существенных изменений CD86, являющегося костимулирующим сигналом для активации Т-лимфоцитов [42]. Образование синапсов между ТК и ДК может обеспечить доставку более концентрированных доз растворимых медиаторов, главным образом цитокинов [43]. Важно отметить, что это образование синапсов облегчает перенос интернализированного ТК-специфического антигена от ТК к ДК, который в конечном счете процессируется и презентуется ДК и может активировать Т-клетки. Предположения о взаимодействии ТК–ДК в периферических тканях, таких как кожа, были высказаны на основании наблюдения контактов в срезах тканей [43]. J. Dudeck et al. продемонстрировали высокдинамичную связь между кожными ДК и ТК *in vivo* и в режиме реального времени, которая возникала при воспалительном процессе в коже [44]. Также было показано, что активация секреторных процессов в ТК кожи происходит и при развитии воспалительных процессов во внутренних органах [45, 46]. Дермальные ДК поглощают интактные гранулы, выделяемые ТК кожи при развитии воспаления. Поглощение гранул ТК способствует созреванию ДК и их миграции в лимфатические узлы, дренирующие кожу, и повышает эффективность прайминга Т-клеток. Важную роль в созревании ДК



Рис. Участие синапса тучных и дендритных клеток в формировании и модуляции иммунного ответа

Fig. Participation of mast-dendritic cell synapse in development and modulation of immune response

играют цитокины семейства фактора некроза опухоли, происходящие из ТК [47]. Впоследствии поглощенные гранулы ТК разрушаются внутри ДК в лимфоидной ткани. Следует отметить тот факт, что одних экзогенных гранул ТК достаточно, чтобы вызвать заметную активацию ДК и Т-клеточный ответ [47]. Однажды инициированная связь ДК–ТК демонстрирует длительное функционирование в течение иммунного ответа. Эти синапсоподобные прочные контакты в конечном счете завершаются переносом белка, включая молекулы главного комплекса гистосовместимости II, от дермальных ДК к резидентным ТК ткани [44]. Таким образом, ТК могут извлекать участки мембран ДК через образовавшиеся синапсоподобные контакты (рис.). Известно, что при определенных воспалительных состояниях ТК способны экспрессировать молекулы главного комплекса гистосовместимости II, представлять антигены Т-клеткам и преимущественно увеличивать активацию эффекторных и регуляторных Т-клеток [48]. Кроме того, исследования образования иммунных синапсов ДК–ТК [49] или ТК–Т-клеток [50] подтверждают возможность межклеточного взаимодействия и способность ТК рекрутировать ДК или Т-клетки в место воспаления, инфекции либо повреждения. Таким образом, ТК наделены способностью модулировать не только врожденный, но и адаптивный иммунный ответ [51, 52].

Заключение

Анализ имеющихся данных показывает, что участие дендритных и тучных клеток кожи в развитии защитных реакций не ограничивается реализацией их собственных функций, направленных на привлечение других участников иммунных процессов, и носит не только локальный характер. Сформировавшийся в коже комплекс ДК–ТК может выполнять двойные функции: играть роль защитного звена при проникновении в кожу возбудителей и аллергенов и одновременно

быть генератором информационного сигнала, передающегося через лимфатические узлы во внутренние органы и активирующего клетки иммунной защиты в них. Также возможно, что синаптический комплекс ДК–ТК, образующийся в коже, необходим для формирования в органах тучных клеток «памяти» (рис. 1). Это объясняет возникновение некоторых заболеваний кожи и их связь с развитием инфекционного процесса в организме. Исследования взаимодействия тучных и дендритных клеток открывают новые перспективы изучения патогенеза кожных болезней и заболеваний внутренних органов, и в будущем дадут возможность выявить новые координационные связи в системе иммунной защиты организма, изучение которых позволит найти более эффективные подходы к активации иммунных реакций организма и управлению ими.

Литература/References

1. Pasparakis M, Haase I, Nestle FO. Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):289–301. DOI:10.1038/nri3646.
2. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC et al. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324(5931):1190–2. DOI: 10.1126/science.1171700.
3. Findley K, Oh J, Yang J, Conlan S, Deming C, Meyer JA et al. Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* 2013;498(7454):367–70. DOI: 10.1038/nature12171.
4. Kenney RT, Frech SA, Muenz LR, Villar CP, Glenn GM. Dose sparing with intradermal injection of influenza vaccine. *N Engl J Med.* 2004;351(22):2295–301. DOI: 10.1056/NEJMoa043540.
5. Liu L, Zhong Q, Tian T, Dubin K, Athale SK, Kupper TS. Epidermal injury and infection during poxvirus immunization is crucial for the generation of highly protective T cell-mediated immunity. *Nat Med.* 2010;16(2):224–7. DOI: 10.1038/nm.2078.
6. Jung S, Unutmaz D, Wong P, Sano G, De los Santos K, Sparwasser T et al. In vivo depletion of CD11c dendritic cells abrogates priming of CD8 T cells by exogenous cell associated antigens. *Immunity.* 2002;17(2):211–20. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00365-5.
7. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen driven T-cell polarization. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(12):984–93. DOI: 10.1038/nri1246.
8. Reizis B, Bunin A, Ghosh HS, Lewis KL, Sisirak V. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:163–83. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101345.
9. Colonna M, Trinchieri G, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells in immunity. *Nat Immunol.* 2004;5(12):1219–26. DOI: 10.1038/ni1141.
10. Dominguez PM, Ardavin C. Differentiation and function of mouse monocyte-derived dendritic cells in steady state and inflammation. *Immunol Rev.* 2010;234(1):90–104. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2009.00876.x
11. Serbina NV, Salazar-Mather TP, Biron CA, Kuziel WA, Pamer EG. TNF/iNOS-producing dendritic cells mediate innate immune de-

- fense against bacterial infection. *Immunity*. 2003;19(1):59–70. DOI: 10.1016/S1074-7613(03)00171-7.
12. *Helft J, Ginhoux F, Bogunovic M, Merad M*. Origin and functional heterogeneity of non-lymphoid tissue dendritic cells in mice. *Immunol Rev*. 2010;234(1):55–75. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2009.00885.x.
 13. *Shortman K, Heath WR*. The CD8C dendritic cell subset. *Immunol Rev*. 2010;234(1):18–31. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2009.00870.x.
 14. *Levin C, Perrin H, Combadiere B*. Tailored immunity by skin antigen-presenting cells. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(1):27–36. DOI: 10.4161/hv.34299.
 15. *Ohl L, Mohaupt M, Czeloth N, Hintzen G, Kiafard Z, Zwirner J et al*. CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity*. 2004;21(2):279–88. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.06.014.
 16. *Merad M, Ginhoux F, Collin M*. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):935–47. DOI: 10.1038/nri2455.
 17. *Kubo A, Nagao K, Yokouchi M, Sasaki H, Amagai M*. External antigen uptake by Langerhans cells with reorganization of epidermal tight junction barriers. *J Exp Med*. 2009;206(13):2937–46. DOI: 10.1084/jem.20091527.
 18. *Gaiser MR, Lämmermann T, Feng X, Igyarto BZ, Kaplan DH, Tessarollo L et al*. Cancer-associated epithelial cell adhesion molecule (EpCAM; CD326) enables epidermal Langerhans cell motility and migration in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(15):E889–97. DOI: 10.1073/pnas.1117674109.
 19. *Gilfillan AM, Austen SJ, Metcalfe DD*. Mast cell biology: introduction and overview. *Adv Exp Med Biol*. 2011;716:2–12. DOI: 10.1007/978-1-4419-9533-9_1.
 20. *Gurish MF, Austen KF*. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets. *Immunity*. 2012;37(1):25–33. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.07.003.
 21. *Xia HZ, Kepley CL, Sakai K, Chelliah J, Irani AM, Schwartz LB*. Quantitation of tryptase, chymase, Fc epsilon RI alpha, and Fc epsilon RI gamma mRNAs in human mast cells and basophils by competitive reverse transcription polymerase chain reaction. *J Immunol*. 1995;154(10):5472–80. PMID: 7730649.
 22. *Oskeritzian CA, Zhao W, Min HK, Xia HZ, Pozez A, Kiev J et al*. Surface CD88 functionally distinguishes the MCTC from the MCT type of human lung mast cell. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1162–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.022.
 23. *Church MK, Levi-Schaffer F*. The human mast cell. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):155–60. DOI: 10.1016/S0091-6749(97)70089-7.
 24. *Abraham SN, Malaviya R*. Mast cells in infection and immunity. *Infect Immun*. 1997;65(9):3501–8. DOI: 10.1128/IAI.65.9.3501-3508.1997.
 25. *Jawdat DM, Rowden G, Marshall JS*. Mast cells have a pivotal role in TNF-independent lymph node hypertrophy and the mobilization of Langerhans cells in response to bacterial peptidoglycan. *J Immunol*. 2006;177(3):1755–62. DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1755.
 26. *Mukai K, Tsai M, Saito H, Galli SJ*. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev*. 2018;282(1):121–50. DOI: 10.1111/imr.12634.
 27. *da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C*. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J Histochem Cytochem*. 2014;62(10):698–738. DOI: 10.1369/0022155414545334.
 28. *Krystel-Whittemore M, Dileepan KN, Wood JG*. Mast cell: a multi-functional master cell. *Front Immunol*. 2016;6:620. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00620.
 29. *St John AL, Abraham SN*. Innate immunity and its regulation by mast cells. *J Immunol*. 2013;190(9):4458–63. DOI: 10.4049/jimmunol.1203420.
 30. *Shelburne CP, Abraham SN*. The mast cell in innate and adaptive immunity. *Adv Exp Med Biol*. 2011;716:162–85. DOI: 10.1007/978-1-4419-9533-9_10.
 31. *Urb M, Sheppard DC*. The role of mast cells in the defense against pathogens. *PLoS Pathog*. 2012;8(4):e1002619. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002619.
 32. *Sandig H, Bulfone-Paus S*. TLR signaling in mast cells: common and unique features. *Front Immunol*. 2012;3:185. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00185.
 33. *Nizamutdinova IT, Dusio GF, Gasheva OY, Skoog H, Tobin R, Peddaboina C et al*. Mast cells and histamine are triggering the NF-kappaB-mediated reactions of adult and aged perilymphatic mesenteric tissues to acute inflammation. *Aging*. 2016;8(11):3065–90. DOI: 10.18632/aging.101113.
 34. *Marshall JS, Jawdat DM*. Mast cells in innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):21–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.04.045.
 35. *Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H et al*. Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *PLoS One*. 2011;6(9):e25538. DOI: 10.1371/journal.pone.0025538.
 36. *Carroll-Portillo A, Surviladze Z, Cambi A, Lidke DS, Wilson BS*. Mast cell synapses and exosomes: membrane contacts for information exchange. *Front Immunol*. 2012;3:46. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00046.
 37. *Joulia R, Gaudenzio N, Rodrigues M, Lopez J, Blanchard N, Valitutti S et al*. Mast cells form antibody-dependent degranulatory synapse for dedicated secretion and defense. *Nat Commun*. 2015;6:6174. DOI: 10.1038/ncomms7174.
 38. *Valitutti S, Joulia R, Espinosa E*. The mast cell antibody-dependent degranulatory synapse. *Methods Mol Biol*. 2017;1584:487–95. DOI: 10.1007/978-1-4939-6881-7_30.
 39. *Dustin ML, Chakraborty AK, Shaw AS*. Understanding the structure and function of the immunological synapse. *Cold Spring Harb. Perspect Biol*. 2010;2(10):a002311. DOI: 10.1101/cshperspect.a002311.
 40. *Angus KL, Griffiths GM*. Cell polarisation and the immunological synapse. *Curr Opin Cell Biol*. 2013;25(1):85–91. DOI: 10.1016/j.ceb.2012.08.013.
 41. *Xie J, Tato CM, Davis MM*. How the immune system talks to itself: the varied role of synapses. *Immunol Rev*. 2013;251(1):65–79. DOI: 10.1111/imr.12017.
 42. *Rodrigues CP, Ferreira AC, Pinho MP, de Moraes CJ, Bergami-Santos PC, Barbuto JA*. Tolerogenic IDO(+) dendritic cells are induced by PD-1-expressing mast cells. *Front Immunol*. 2016;7:9. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00009.
 43. *Carroll-Portillo A, Cannon JL, Te Riet J, Holmes A, Kawakami Y, Kawakami T et al*. Mast cells and dendritic cells form synapses

- that facilitate antigen transfer for T cell activation. *J Cell Biol.* 2015;210(5):851–64. DOI: 10.1083/jcb.201412074.
44. *Dudeck J, Medyukhina A, Fröbel J, Svensson CM, Kotrba J, Gerlach M et al.* Mast cells acquire MHCII from dendritic cells during skin inflammation. *J Exp Med.* 2017;214(12):3791–811. DOI: 10.1084/jem.20160783.
45. *Yaglova NV, Yaglov VV.* Ultrastructural characteristics of molecular release of secretory products from thyroid mast cells induced by lipopolysaccharide. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(2):260–263. DOI: 10.1007/s10517-013-2127-z.
46. *Яглова Н.В., Обернихин С.С., Яглов В.В.* Изменения секреторных процессов в мастоцитах кожи крыс при развитии системного воспалительного ответа. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* 2020;10(2):61–68. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-61-68.
- Yaglova NV, Obernikhin SS, Yaglov VV.* Changes in secretion of rat skin mast cells in systemic inflammatory response. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2020;10(2):61–68. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-2-61-68.
47. *Dudeck J, Froebel J, Kotrba J, Lehmann CHK, Dudziak D, Speier S et al.* Engulfment of mast cell secretory granules on skin inflammation boosts dendritic cell migration and priming efficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1849–1864.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.052.
48. *Kambayashi T, Allenspach EJ, Chang JT, Zou T, Shoag JE, Reiner SL et al.* Inducible MHC class II expression by mast cells supports effector and regulatory T cell activation. *J Immunol.* 2009;182(8):4686–95. DOI: 10.4049/jimmunol.0803180.
49. *Pal S, Gasheva OY, Zawieja DC, Meiningner CJ, Gashev AA.* Histamine-mediated autocrine signaling in mesenteric perilymphatic mast cells. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol.* 2020;318(3):R590–604. DOI: 10.1152/ajpregu.00255.2019.
50. *Mantri CK, St John AL.* Immune synapses between mast cells and gammadelta T cells limit viral infection. *J Clin Invest.* 2019;129(3):1094–108. DOI: 10.1172/JCI122530.
51. *Shelburne CP, Nakano H, St John AL, Chan C, McLachlan JB, Gunn MD et al.* Mast cells augment adaptive immunity by orchestrating dendritic cell trafficking through infected tissues. *Cell Host Microbe.* 2009;6(4):331–42. DOI: 10.1016/j.chom.2009.09.004.
52. *Chatterjee V, Gashev AA.* Mast cell-directed recruitment of MHC class II positive cells and eosinophils towards mesenteric lymphatic vessels in adulthood and elderly. *Lymphat Res Biol.* 2014;12(1):37–47. DOI: 10.1089/lrb.2013.0031.

Информация об авторах

Наталья Валентиновна Яглова – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Сергей Станиславович Обернихин – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Валентин Васильевич Яглов – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Светлана Владимировна Назимова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории развития эндокринной системы НИИ морфологии человека.

Author information

Nataliya V. Yaglova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology. <http://orcid.org/0000-0002-8239-5039>

Sergey S. Obernikhin – Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher Researcher, Laboratory of Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology. <https://orcid.org/0000-0003-0997-6766>

Valentin V. Yaglov – Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Laboratory of Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology. <http://orcid.org/0000-0003-4357-0639>

Svetlana V. Nazimova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Endocrine System Development, Research Institute of Human Morphology. <http://orcid.org/0000-0001-5118-7037>