

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-12-20

UDC 612.014.3:611.34

**Drozdovska S. B., Babak S. V., Lukyantseva H. V., Ilyin V. M.,  
Skorobogatov A. M., Dubynska S. M., Sosnovski V. V.****THE ROLE OF MAST CELLS IN MAINTAINING HOMEOSTASIS OF THE COLON MUCOSA****National University of Ukraine on Physical Education and Sport (Kyiv, Ukraine)****lukjantseva@gmail.com**

*The mucous membrane of the large intestine is a barrier that provides not only secretory, absorptive and excretory functions but also performs a protective function by reducing the entry of antigens into the body's internal environment. The issue of maintaining the homeostasis of the mucous membrane of the small and large intestines is currently one of the priority areas of morphological science. One of the key roles in this process is played by mast cells.*

*Aim: to analyze and systematize modern scientific literature on the participation of mast cells in maintaining the homeostasis of the mucous membrane of the large intestine.*

*Mast cells synthesize several biologically active substances (histamine, serotonin, leukotrienes, prostaglandins, heparin, etc.), which directly contribute to developing inflammatory, immune, and allergic reactions, secreting several biologically active substances. As structural and functional elements of loose connective tissue, mast cells are effector cells of the immune response. They provide optimal conditions for adequate microcirculation, modulate the sensitivity of the nerve endings of the intestinal mucosa, participate in the mechanisms of renewal of the intestinal epithelium, etc.*

*Mast cells of the connective tissue of the large intestine take an active part in the mechanisms of maintaining tissue homeostasis due to participation in reactions of regulation of vascular tone, morphogenesis of cellular structures, initiation of immune responses and inflammatory processes, as well as processes of neuro-humoral regulation of intestinal function, etc. However, the information available in modern scientific literature regarding the role of mast cells in the functioning of the distal parts of the alimentary canal is still far from comprehensive knowledge, which actualizes the emergence of new research on this issue.*

**Key words:** colon, mucous membrane, mast cells.

**Connection of the publication with planned research works.**

The work is a fragment of the SRW «Influence of exogenous and endogenous factors on the course of adaptive reactions of the body to physical exertion of various intensities» (state registration number 012U108187).

**Introduction.**

Mast cells (labrocytes) are a type of multifunctional cells of loose connective tissue, which contain specific basophilic granules [1, 2]. Mast cells are heterogeneous cells of vascularized tissues, working as immune mediators at the «host-environment» interface in the skin, respiratory tract, gastrointestinal and urogenital tracts, responding to various allergens, pathogens, parasites and other dangerous factors [1- 3]. In addition, mast cells participate in the organization of the inflammatory response, simultaneously modulating the quality of tissue repair and remodelling [4].

Mast cells are present in all parts of the gastrointestinal tract [5], where they participate in the creation of a kind of functional unit, «mast cells – nervous system», which is a key component in the interaction of paracrine signalling. Enteric neurons, vagal and spinal afferents express receptors for mast cell mediators [3, 5], stimulating nerve endings and modulating their activation threshold. Similarly, neuropeptides and neurotransmitters released by neurons stimulate the secretion of mast cell mediators, which additionally activate neuron receptors, thus supporting this neuroimmune interaction [6, 7].

The close location of mast cells and nerves is the key to the functioning of the neuroimmune network of the intestines. It indicates the existence of a bidirectional cross-connection between mast cells and the enteric nervous system, which act in tandem with other neuronal and immune cells [8-10]. This dialogue is crucial for the maintenance of intestinal homeostasis. There is a growing body of literature that supports the hypothesis that mast cells play a fundamental role in communication between the host and microbiota, modulating the interaction between them through changes in their own activation [11]. All of the above determines the importance of the participation of mast cells in maintaining the homeostasis of the mucous membranes of the intestines and the optimal functionality of the intestinal barrier.

**The aim of the study.**

To analyze and systematize modern scientific literature on the participation of mast cells in maintaining the homeostasis of the mucous membrane of the large intestine.

**Main part.**

Mast cells originate from progenitor cells from the red bone marrow, which later migrate to most vascularized tissues, where they complete their maturation [12, 13]. The number of labrocytes in different places of the human body and in different animals is not the same, as well as the size of their grains and the intensity of their colour. Metachromatically stained granules in the cytoplasm are a specific feature of mast cells [1, 13]. Mast cells contain a wide range of physiologically

active substances in their cytoplasmic granules, which indicates the participation of mast cells in the processes of anaphylaxis, inflammation, blood coagulation, etc. [14, 15]. The number of marked cells, their size and the number of granules depend on the cell's maturity, the functional state of the connective tissue, etc. Mature mammalian mast cells are usually found near blood vessels or nerves, under or within the epithelium, in the respiratory tract, gastrointestinal and genitourinary tracts, near or within smooth muscle and secretory glands that produce mucus [16-19]. In the wall of the small and large intestine, they are located, as a rule, in the own lamina of the mucous membrane, near the epithelial layer and in the submucosa.

Mast cells are represented by heterogeneous populations that differ in morphological and functional properties [20]. According to some authors, even in the small and large intestines, these cells are not the same due to the different microbiota of these organs [21, 22]. It is assumed that when mast cell precursors enter a particular tissue, they differentiate, and in the future, their final phenotype determines the microenvironment. Different types of mast cells are probably a single system for regulating various body functions [23, 24]. Mast cells can remain for long periods in the exact locations and tissues or can spread locally and migrate to different locations both in epithelial tissues and elsewhere [25, 26].

Mast cells are essential functional components of innate and acquired immunity, the maturation, phenotype and function of which are determined by their microenvironment [1, 26]. Mast cells are key initiators and modulators of allergic, anaphylactic and other inflammatory reactions by inducing vasodilatation, increasing the permeability of blood and lymphatic microvessels, involving inflammatory mechanisms, promoting adaptive immune responses, as well as modulating angiogenesis and fibrosis [27-29]. Mast cells express a wide range of receptors, for example, for IgE (FcεRI), IgG (FcγR), stem cell factor (SCF) (KIT or CD117 receptor), complement (including C5aR) and cytokines, which upon activation trigger various signalling pathways.

The end result of mast cell activation is the release of a wide range of mediators, which can be classified into three categories:

- mediators that are previously formed and remain stored in granules (heparin, histamine and enzymes);
- mediators that are synthesized de novo only after activation of mast cells (LTB<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, PDG<sub>2</sub> and PAF);
- cytokines (IL-10, IL-8, IL-5, IL-3, IL-1, TGF-β, VEGF and TNF-α, etc.).

Depending on the stimulus, mast cells calibrate their pattern of mediator release, modulate the enhancement of allergic inflammation, and participate in the resolution of immune responses. A characteristic feature of mast cell mediators is the multidirectionality of their action: histamine increases the coagulant properties of blood, increases the permeability of blood vessels, exhibits a nociceptive effect, and is one of the most important mediators of inflammation. At the same time, serotonin causes spasms of postcapillary venules and activates thrombus formation processes, while heparin exhibits anticoagulant properties, reduces capillary permeability, and has anti-inflammatory and antinociceptive effects [30, 31].

Populations of mast cells, due to the release of a wide range of biologically active substances, occupy a key position in the system of local neurohumoral regulation of the connective tissue of the small and large intestines. The polymorphism of mast cells, their numerical variability, the variety of their cytoplasmic granules, and the features and methods of release of biologically active substances determine the morphofunctional state of the alimentary canal organs [32, 33].

Mast cells are an essential link between the enteric and central nervous systems. In the intestines, they are localized in close proximity to sensory nerve fibres of the mucous membrane of the digestive tract, including visceral afferents that express vanilloid receptors of type 1 – the so-called TRPV1 [3, 5, 6, 33]. Afferent innervation of intestinal mast cells can cause the release of histamine, which acts through four types of histamine receptors. Activation of histamine receptors of type 1 and 2 affects the function of blood vessels (expansion and increased permeability), smooth muscles (initiation of their contraction) and epithelial cells (activation of mucus production). Histamine also affects dendritic cells, modulating T-helpers' activity, etc. [34].

It is known that the mucous membrane of the intestines is the most extensive dividing line between the internal and external environment [1, 5]. Mast cells perform protective, immunoregulatory and vasoactive functions in the mucous membrane of the distal parts of the alimentary canal at the boundary between the body and the environment [35]. Due to the wide variety of receptors, mast cells respond to different types of stimuli (microbial, neural, immune, hormonal, metabolic, chemical, etc.) by releasing several mediators contained in their cytoplasmic granules and lipid bodies or synthesized de novo, thereby performing antimicrobial, neurological, immune and metabolic functions [36]. In particular, in the intestinal mucosa, mediators released by mast cells affect the integrity, functionality and viability of the epithelium, contribute to the secretion of ions and water, stimulate innate and adaptive immune reactions, the intensity of blood flow, the speed of hemocoagulation reactions and vascular permeability, wound healing and fibrosis, and also contribute to peristalsis and pain perception [37, 38].

At the moment, in modern scientific literature, more and more scientific information is accumulating about the role of impaired permeability of the mucous membrane of the large intestine in the genesis of functional diseases of the gastrointestinal tract of different aetiology, including irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, etc. In the case of these and other functional pathologies of the digestive tract, one of the main pathogenetic factors is the alteration of the barrier function of the mucous membrane of the large intestine, which, in turn, is associated with the compromise of the proteins of the tight contacts of the cells of the mucous membrane, etc. [39, 40]. It leads to an increase in the permeability of the mucous membrane barrier, with the subsequent entry of various intraluminal factors into the mucous membrane's own lamina and the activation of several immunocompetent cells.

Notably, the mechanisms of activation of the secretory activity of mast cells of the mucous membrane of the small and large intestines are one of the leading pathogenetic factors of irritable bowel syndrome. In

the case of functional dyspepsia, in the development of this disorder, in addition to mast cells, eosinophils play a crucial role [39]. Due to the synthesis and release of cytokines, the identified effector immune cells affect the sensitivity of the nerve endings of the intestinal mucosa. The consequence of this is the induction of the phenomenon of visceral hypersensitivity and alteration of the tonic motor function of the digestive tract with further development of characteristic symptoms [39-41].

The barrier function of the mucous membrane of the large intestine ensures the separation of the lumen of the intestine from the internal environment. It includes the following structural and functional components – wall microbiota, a layer of mucin and a mucous membrane [41, 42]. In the structure of the last one, in addition to the single-layered columnar epithelium, there are goblet, enteroendocrine, M-cells, etc. [43, 44]. Inside the lamina propria of the mucous membrane, there are blood and lymphatic microvessels, numerous immune cells (mast cells, lymphocytes, macrophages, eosinophils, plasma and dendritic cells, etc.), as well as a significant number of nerve endings of the enteric and autonomic nervous system [45, 46].

All of the components mentioned above are characterized by dynamic reactivity and high adaptability, as well as important effector and modulating functions, which play an essential role in the mechanisms of secretion, absorption, trophism, initiation and further control of inflammation, as well as in the implementation of transport of macromolecules [47, 48]. Communication processes between all the listed constituent elements are carried out due to the release of a wide range of biologically active substances (chemical mediators, tissue hormones, etc.), among which neurotransmitters, neuropeptides, neurohormones, cytokines, growth factors and other regulatory molecules can be noted [49].

Currently, the problem of the impact of the stress of various etiologies on the state of the intestinal microbiota and the homeostasis of the mucous membrane of the alimentary canal is one of the urgent issues of biological and morphological science. It justifies the need to find and develop methods for correcting stress-induced disorders of the digestive system. The alimentary canal is characterized by high reactivity to stressors of various natures, including increased intestinal permeability [50,

51]. The result of increased intestinal barrier permeability is the uncontrolled invasion of antigens, microorganisms and toxic substances from the lumen of the intestine into the mucous membrane, which, in turn, can cause inflammatory and other reactions [52-54]. An essential mechanism of increasing the permeability of the barrier of the mucous membrane of the large intestine under stress conditions is forming the pathogenetic chain “stress – corticotropin-releasing factor – mast cells”. Changes in the secretion and permeability of the epithelial barriers in the intestines are correlated with the degree of mast cell infiltration [6]. Stress induces mast cells' activation and release of several biologically active substances (acetylcholine, histamine, cytokines, nerve growth factor, etc.) [55].

The relationship between manifestations of stress and reactions from the gastrointestinal tract is mediated by the interaction of the brain and mast cells with the participation of the vagus nerve [56, 57]. The further process of mast cell degranulation increases the permeability of the intestinal barrier, and pharmacological inhibition of their activation eliminates this effect in animal stress models [58-60]. Intestinal microorganisms (bacteria, fungi, etc.) can induce the activation of mast cells [5, 61]. Some microorganisms can cause a pro-inflammatory response, while others can reduce it, which allows for modulation of the intensity and course of inflammation and thus contributes to maintaining homeostatic conditions in the mucous membrane of the intestines [4, 62].

#### Conclusions.

Mast cells perform numerous functions: they play an essential role in maintaining the tissue homeostasis of the intestinal mucosa due to participation in the reactions of the regulation of vascular tone, morphogenesis of cellular structures, the initiation of immune responses and inflammatory processes, as well as in the processes of neuro-humoral regulation of the function of the intestines, etc.

#### Prospects for further research.

They consist of a more detailed study of the deep mechanisms of homeostasis of the mucous membrane of the large intestine and determining the role of other cellular formations in its maintenance.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-12-20

УДК 612.014.3:611.34

Дроздовська С. Б., Бабак С. В., Лук'янцева Г. В., Ільїн В. М.

Скоробогатов А. М., Дубинська С. М., Сосновський В. В.

### РОЛЬ МАСТОЦИТІВ У ПІДТРИМЦІ ГОМЕОСТАЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ, Україна)

[lukjantseva@gmail.com](mailto:lukjantseva@gmail.com)

*Слизова оболонка товстої кишки є бар'єром, який забезпечує не лише секреторну, всмоктувальну і екскреторну функції, а й виконує захисну функцію шляхом нівелювання надходження антигенів у внутрішнє середовище організму. Проблематика підтримки гомеостазу слизової оболонки тонкої і товстої кишок на даний час є одним з пріоритетних напрямів морфологічної науки. Одну з ключових ролей у цьому процесі відіграють тучні клітини (мастоцити).*

*Мета: проаналізувати і систематизувати сучасну наукову літературу щодо участі тучних клітин в підтримці гомеостазу слизової оболонки товстої кишки.*



Мастоцити синтезують низку біологічно активних речовин (гістамін, серотонін, лейкотрієни, простагландини, гепарин тощо), завдяки чому приймають безпосередню участь у розвитку запальних, імунних, алергічних реакцій, секретуючи низку біологічно активних речовин. Мастоцити як структурно-функціональні елементи пухкої сполучної тканини є ефекторними клітинами імунної відповіді, вони забезпечують оптимальні умови для адекватної мікроциркуляції, модулюють чутливість нервових закінчень слизової оболонки кишок, беруть участь в механізмах оновлення кишкового епітелію тощо.

Тучні клітини сполучної тканини товстої кишки приймають активну участь в механізмах підтримки тканинного гомеостазу завдяки участі в реакціях регуляції судинного тону, морфогенезу клітинних структур, в ініціації імунних реакцій і запальних процесів, а також процесах нейро-гуморальної регуляції функцій кишок тощо. Однак, наявні в сучасного наукового доробку відомості щодо ролі тучних клітин у функціонуванні дистальних відділів травного каналу поки що далекі до вичерпного знання, що актуалізує появу нових досліджень з цього питання.

**Ключові слова:** товста кишка, слизова оболонка, тучні клітини, мастоцити.

### **Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Робота є фрагментом НДР «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (державний реєстраційний номер 012U108187).

#### **Вступ.**

Тучні клітини (мастоцити, лаброцити) є різновидом поліфункціональних клітин пухкої сполучної тканини, які містять всередині себе специфічну базофільну зернистість [1, 2]. Тучні клітини – це гетерогенні клітини васкуляризованих тканин, де вони працюють як імунні посередники на інтерфейсі «господар – середовище» у шкірі, дихальних шляхах, шлунково-кишковому та уrogenітальному трактах, реагуючи на різні алергени, патогени, паразити та інші небезпечні чинники [1-3]. Крім того, мастоцити беруть участь в організації запальної відповіді, одночасно модулюють якість відновлення та ремоделювання тканин [4].

Тучні клітини присутні в усіх відділах шлунково-кишкового тракту [5], де беруть участь в створенні своєрідної функціональної одиниці «мастоцити – нервова система», яка є ключовим компонентом у взаємодії паракринної сигналізації. Ентеральні нейрони, вагусні і спінальні аференти експресують рецептори для медіаторів мастоцитів [3, 5], які стимулюють нервові закінчення, що модулює поріг їх спрацьовування. Так само нейропептиди і нейромедіатори, що вивільняються нейронами, стимулюють секрецію медіаторів тучних клітин, які додатково активують рецептори нейронів, і, таким чином, підтримують цю нейроімунну взаємодію [6, 7].

Близьке розташування мастоцитів і нервів є запорукою функціонування нейроімунної мережі кишок та вказує на існування двонаправленого перехресного зв'язку між тучними клітинами і ентеральною нервовою системою, які діють у тандемі з іншими нейронними та імунними клітинами [8-10]. Цей діалог має вирішальне значення для підтримки кишкового гомеостазу. Зростає кількість літератури, яка підтверджує гіпотезу про те, що тучні клітини виконують фундаментальну роль у комунікації між господарем і мікробіотою, модулюючи вплив між ними через зміни у власній активації [11]. Усе вищенаведене визначає важливість участі тучних клітин у підтримці гомеостазу слизових оболонок кишок і оптимальної функціональності кишкового бар'єру.

### **Мета дослідження.**

Проаналізувати і систематизувати сучасну наукову літературу щодо участі тучних клітин в підтримці гомеостазу слизової оболонки товстої кишки.

#### **Основна частина.**

Мастоцити походять від клітин-попередників з червоного кісткового мозку, які надалі мігрують у більшість васкуляризованих тканин, де завершують своє дозрівання [12, 13]. Кількість лаброцитів у різних місцях організму людини та у різних тварин неоднакова, так само як і величина їхніх зерен та інтенсивність їх забарвлення. Наявність у цитоплазмі гранул, що фарбуються метакроматично, є специфічною ознакою мастоцитів [1, 13]. Тучні клітини містять у своїх цитоплазматичних гранулах широкий спектр фізіологічно активних речовин, що свідчить про участь мастоцитів у процесах анафілаксії, запалення, згортання крові тощо [14, 15]. Кількість означених клітин, їхні розміри та число гранул залежать від зрілості клітини, функціонального стану сполучної тканини тощо. Зрілі мастоцити ссавців зазвичай знаходяться поблизу кровеносних судин або нервів, під епітелієм або всередині нього, у дихальних шляхах, шлунково-кишковому та сечостатево-му трактах, поблизу або всередині гладеньких м'язів і секреторних залоз, що виробляють слиз [16-19]. У стінці тонкої і товстої кишки вони розташовуються, як правило, у власній пластинці слизової оболонки, поблизу епітеліального пласту та в підслизовій основі.

Тучні клітини представлені гетерогенними популяціями, які відрізняються за морфологічними і функціональними властивостями [20]. Навіть у тонкій і товстій кишці ці клітини, на думку деяких авторів, є неоднаковими через різну мікробіоту означених органів [21, 22]. Передбачається, що при потраплянні попередників мастоцитів всередину тієї або іншої тканини, вони диференціюються, а надалі їхній остаточний фенотип визначає мікрооточення. Різні типи тучних клітин, ймовірно, є єдиною системою регулювання різних функцій організму [23, 24]. Тучні клітини можуть залишатися протягом тривалого періоду часу в тих самих місцях і тканинах, або можуть локально поширюватися та мігрувати в різні місця як в епітеліальних тканинах, так і в інших місцях [25, 26].

Мастоцити – це важливі функціональні складові вродженого і набутого імунітету, дозрівання, фенотип і функція яких визначаються їх мікрооточенням [1, 26]. Мастоцити є ключовими ініціаторами та модуляторами алергічних, анафілактичних та інших запальних реакцій, шляхом індукції вазодилатації,

посилення проникності кровоносних і лімфатичних мікросудин, залучення запальних механізмів, сприяння адаптивним імунним реакціям, а також модуляції ангиогенезу та фіброзу [27-29]. Тучні клітини експресують широкий спектр рецепторів, наприклад, для IgE (FcεRI), IgG (FcγR), фактора стовбурових клітин (SCF) (рецептор KIT або CD117), комплексу (включаючи C5aR) та цитокінів, які після активації запускають різні сигнальні шляхи.

Кінцевим наслідком активації мастоцитів є вивільнення широкого спектру медіаторів, які можна класифікувати на три категорії:

- медіатори, які попередньо утворюються і залишаються збереженими в гранулах (гепарин, гістамін і ферменти);

- медіатори, які синтезуються *de novo* лише після активації тучних клітин (LTB<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, PDG<sub>2</sub> і PAF);

- цитокіни (IL-10, IL-8, IL-5, IL-3, IL-1, TGF-β, VEGF і TNF-α тощо).

Залежно від стимулу, мастоцити калібрують свій патерн вивільнення медіатора, модулюють посилення алергічного запалення та беруть участь у вирішенні імунних відповідей. Характерною особливістю медіаторів мастоцитів є різноспрямованість їхньої дії: гістамін підвищує коагулянтні властивості крові, збільшує проникність судин, виявляє ноцицептивну дію, є одним з найважливіших медіаторів запалення. Одночасно, серотонін викликає спазм посткапілярних венул і активує процеси тромбоутворення, а гепарин виявляє антикоагулянтні властивості, знижує проникність капілярів, має протизапальну та антиноцицептивну дію [30, 31].

Популяції мастоцитів за рахунок вивільнення широкого спектру біологічно активних речовин, займають ключове положення в системі місцевої нейрогуморальної регуляції сполучної тканини тонкої і товстої кишки. Поліморфізм тучних клітин, їх чисельна варіабельність, різноманіття їхніх цитоплазматичних гранул, а також особливості та способи вивільнення біологічно активних речовин, визначають морфофункціональний стан органів травного каналу [32, 33].

Тучні клітини є важливою сполучною ланкою між ентеральною нервовою системою і ЦНС. У кишках вони локалізуються у безпосередній близькості з сенсорними нервовими волокнами слизової оболонки травного тракту, включаючи вісцеральні аференти, які експресують ванілоїдні рецептори 1 типу – т.зв. TRPV1 [3, 5, 6, 33]. Аферентна іннервація кишкових мастоцитів може спричинити вивільнення гістаміну, який діє через чотири типи гістамінових рецепторів. Активація гістамінових рецепторів 1 і 2 типу впливає на функцію кровоносних судин (розширення і підвищена проникність), гладеньких м'язів (ініціація їх скорочення) та епітеліальних клітин (активація вироблення слизу). Гістамін також впливає на дендритні клітини, модулює активність Т-хелперів тощо [34].

Відомо, що слизова оболонка кишок є найбільшою межею поділу між внутрішнім і зовнішнім середовищем [1, 5]. Мастоцити виконують захисну, імунорегуляторну та судинноактивну функції у слизовій оболонці дистальних відділів травного каналу, на межі між організмом і навколишнім середовищем [35]. Внаслідок великої різноманітності рецепторів, мастоцити реагують на різні типи подразників

(мікробні, нервові, імунні, гормональні, метаболічні, хімічні тощо) вивільненням низки медіаторів, які містяться в їх цитоплазматичних гранулах і ліпідних тілах або синтезованих *de novo*, тим самим виконуючи антимікробні, неврологічні, імунні і метаболічні функції [36]. Зокрема, в слизовій оболонці кишок медіатори, що вивільняються мастоцитами, впливають на цілісність, функціональність і життєздатність епітелію, сприяють секреції іонів і води, стимулюють вроджені та адаптивні імунні реакції, інтенсивність кровотоку, швидкість реакцій гемокоагуляції та проникність судин, загоєння ран та фіброз, а також сприяють перистальтиці та сприйняттю болю [37, 38].

На даний момент у сучасній науковій літературі накопичується все більше наукових відомостей про роль порушення проникності слизової оболонки товстої кишки в генезі різних за етіологією функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту, серед яких – синдром подразненого кишечника, функціональна диспепсія тощо. У випадку цих та інших функціональних патологій травного тракту, одним з основних патогенетичних чинників є альтерація бар'єрної функції слизової оболонки товстої кишки, яка в свою чергу, пов'язана з компрометацією білків щільних контактів клітин слизової оболонки тощо [39, 40]. Це призводить до підвищення проникності бар'єру слизової оболонки з подальшим надходженням різних внутрішньопросвітних факторів у власну пластинку слизової оболонки, і до активації низки імунотоксичних клітин.

Варто зауважити, що механізми активації секреторної діяльності тучних клітин слизової оболонки тонкої і товстої кишки є одними з провідних патогенетичних факторів синдрому подразненої кишки. У випадку функціональних диспепсій, у розвитку цього розладу, окрім мастоцитів, одну з ключових ролей відіграють еозинофіли [39]. Означені ефекторні імунні клітини за рахунок синтезу і виділенню цитокінів, впливають на чутливість нервових закінчень слизової оболонки кишки. Наслідком цього є індукція виникнення феномену вісцеральної гіперчутливості, альтерація тоничної рухової функції травного тракту з подальшим розвитком характерної симптоматики [39-41].

Бар'єрна функція слизової оболонки товстої кишки забезпечує відокремлення просвіту кишки від внутрішнього середовища, і включає в себе наступні структурно-функціональні складові – пристінкову мікробіоту, шар муцину і слизову оболонку [41, 42]. В структурі останньої, окрім одношарового стовпчастого епітелію, знаходяться келихоподібні, ентероендокринні, М-клітини тощо [43, 44]. У середині власної пластинки слизової оболонки є кровоносні і лімфатичні мікросудини, численні імунні клітини (мастоцити, лімфоцити, макрофаги, еозинофіли, плазматичні і дендритні клітини тощо), а також наявна значна кількість нервових закінчень ентеральної і автономної нервової системи [45, 46].

Всі вищезазначені компоненти характеризуються динамічною реактивністю і високою адаптивністю, а також важливими ефекторними і модулюючими функціями, які відіграють важливу роль у механізмах секреції, всмоктування, трофіки, ініціації і подальшому контролі запалення, а також у здійсненні транспорту макромолекул [47, 48]. Процеси комуні-

кації між усіма переліченими складовими елементами здійснюються за рахунок вивільнення широкого спектру біологічно активних речовин (хімічних медіаторів, тканинних гормонів тощо), серед яких можна зазначити нейротрансмітери, нейропептиди, нейрогормони, цитокіни, фактори росту та інші регуляторні молекули [49].

В даний час проблема впливу стресу різної етіології на стан кишкової мікробіоти та гомеостаз слизової оболонки травного каналу, є одним з актуальних питань біологічної і морфологічної науки, і обґрунтовує необхідність пошуку і розробки методів корекції стрес-індукованих порушень системи травлення. Травний канал характеризується високою реактивністю щодо впливу стресорів різної природи, у тому числі – у вигляді підвищення проникності кишечника [50, 51]. Наслідком підвищення проникності кишкового бар'єру є неконтрольована інвазія антигенів, мікроорганізмів і токсичних речовин з просвіту кишки вглиб слизової оболонки, що, у свою чергу, може спричинити розвиток запальних та інших реакцій [52-54]. Важливим механізмом підвищення проникності бар'єру слизової оболонки товстої кишки в умовах стресу є формування патогенетичного ланцюга «стрес – кортикотропін-релізінг фактор – тучні клітини». Зміни секреції та проникності епітеліальних бар'єрів у кишках корелюють зі ступенем інфільтрації мастоцитів [6]. Стрес індукує активацію тучних клітин і вивільнення з них низки біологічно активних речо-

вин (ацетилхоліну, гістаміну, цитокінів, фактора росту нервів тощо) [55].

Взаємозв'язок між проявами стресу та реакціями з боку шлунково-кишкового тракту опосередковується взаємодією мозку і мастоцитів за участі блукаючого нерва [56, 57]. Подальший процес дегрануляції мастоцитів посилює проникність кишкового бар'єру, а фармакологічне інгібування їх активації нівелює цей ефект на моделях стресу у тварин [58-60]. Кишкові мікроорганізми (бактерії, грибки тощо) можуть індукувати активацію тучних клітин [5, 61], причому деякі мікроорганізми можуть викликати прозапальну реакцію, в той час як інші можуть її зменшити, що дозволяє модулювати інтенсивність та перебіг запалення і таким чином сприяти підтримці гомеостатичних умов у слизовій оболонці кишок [4, 62].

#### Висновки.

Мастоцити виконують численні функції: відіграють важливу роль в підтримці тканинного гомеостазу слизової оболонки кишок завдяки участі в реакціях регуляції судинного тону, морфогенезу клітинних структур, в ініціації імунних реакцій і запальних процесів, а також процесах нейро-гуморальної регуляції функції кишок тощо.

#### Перспективи подальших досліджень.

Полягають у більш детальному вивченні глибоких механізмів гомеостазу слизової оболонки товстої кишки і визначенні ролі інших клітинних утворень у його підтримці.

### References / Література

- Komi DE, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: A Comprehensive Review. *Clinic. Rev. Allergy Immunol.* 2020;58:342–365. DOI: [10.1007/s12016-019-08769-2](https://doi.org/10.1007/s12016-019-08769-2).
- Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and Related Disorders. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:163–172. DOI: [10.1056/NEJMra1409760](https://doi.org/10.1056/NEJMra1409760).
- Traina G. Mast Cells in Gut and Brain and Their Potential Role as an Emerging Therapeutic Target for Neural Diseases. *Front Cell Neurosci.* 2019 Jul 30;13:345. DOI: [10.3389/fncel.2019.00345](https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00345).
- Forsythe P. Mast cells in neuroimmune interactions. *Trends Neurosci.* 2019;42:43–55. DOI: [10.1016/j.tins.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.006).
- Albert-Bayo M, Paracuellos I, González-Castro AM, Rodríguez-Urrutia A, Rodríguez-Lagunas MJ, Alonso-Cotner C, et al. Intestinal Mucosal Mast Cells: Key Modulators of Barrier Function and Homeostasis. *Cells.* 2019;8(2):135. DOI: [10.3390/cells8020135](https://doi.org/10.3390/cells8020135).
- Traina G. The role of mast cells in the gut and brain. *J Integr Neurosci.* 2021 Mar 30;20(1):185–196. DOI: [10.31083/j.jin.2021.01.313](https://doi.org/10.31083/j.jin.2021.01.313).
- Kadowaki M, Yamamoto T, Hayashi S. Neuro-immune crosstalk and food allergy: Focus on enteric neurons and mucosal mast cells. *Allergol Int.* 2022 Jul;71(3):278–287. DOI: [10.1016/j.allit.2022.03.004](https://doi.org/10.1016/j.allit.2022.03.004).
- Yashiro T, Ogata H, Zaidi SF, Lee J, Hayashi S, Yamamoto T, et al. Pathophysiological Roles of Neuro-Immune Interactions between Enteric Neurons and Mucosal Mast Cells in the Gut of Food Allergy Mice. *Cells.* 2021 Jun 23;10(7):1586. DOI: [10.3390/cells10071586](https://doi.org/10.3390/cells10071586).
- Tauber M, Wang F, Kim B, Gaudenzio N. Bidirectional sensory neuron-immune interactions: a new vision in the understanding of allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2021 Oct;72:79–86. DOI: [10.1016/j.coi.2021.03.012](https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.03.012).
- Burns GL, Keely S. Understanding food allergy through neuroimmune interactions in the gastrointestinal tract. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;131(5):576–584. DOI: [10.1016/j.anai.2023.06.015](https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.06.015).
- Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut.* 2016;65:155–68. DOI: [10.1136/gutjnl-2015-309151](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309151).
- Galli SJ, Gaudenzio N, Tsai M. Mast Cells in Inflammation and Disease: Recent Progress and Ongoing Concerns. *Annu Rev Immunol.* 2020 Apr 26;38:49–77. DOI: [10.1146/annurev-immunol-071719-094903](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-071719-094903).
- Grootens J, Ungerstedt JS, Nilsson G, Dahlin JS. Deciphering the differentiation trajectory from hematopoietic stem cells to mast cells. *Blood Adv.* 2018 Sep 11;2(17):2273–2281. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018.019539](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018.019539).
- Riquelme-Neira R, Walker-Vergara R, Fernández-Blanco JA, Vergara P. IL-10 Modulates the Expression and Activation of Pattern Recognition Receptors in Mast Cells. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):9875.
- Woźniak E, Owczarczyk-Saczonek A, Lange M, Czarny J, Wygonowska E, Placek W, et al. The Role of Mast Cells in the Induction and Maintenance of Inflammation in Selected Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 10;24(8):7021. DOI: [10.3390/ijms24087021](https://doi.org/10.3390/ijms24087021).
- El Hussein S, Chifotides HT, Khoury JD, Verstovsek S, Thakral B. Systemic Mastocytosis and Other Entities Involving Mast Cells: A Practical Review and Update. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 17;14(14):3474. DOI: [10.3390/cancers14143474](https://doi.org/10.3390/cancers14143474).
- Jin J, Jiang Y, Chakrabarti S, Su Z. Cardiac Mast Cells: A Two-Head Regulator in Cardiac Homeostasis and Pathogenesis Following Injury. *Front Immunol.* 2022 Jul 15;13:963444. DOI: [10.3389/fimmu.2022.963444](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.963444).
- Choi YJ, Yoo JS, Jung K, Rice L, Kim D, Zlojutro V, et al. Lung-specific MCEMP1 functions as an adaptor for KIT to promote SCF-mediated mast cell proliferation. *Nat Commun.* 2023 Apr 11;14(1):2045. DOI: [10.1038/s41467-023-37873-3](https://doi.org/10.1038/s41467-023-37873-3).
- Guan LC, Dong X, Green DP. Roles of mast cells and their interactions with the trigeminal nerve in migraine headache. *Mol Pain.* 2023;19:17448069231181358. DOI: [10.1177/17448069231181358](https://doi.org/10.1177/17448069231181358).
- Hallgren J, Gurish MF. Mast cell progenitor trafficking and maturation. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011;716:14–28.
- Bowcutt R, Forman R, Glymenaki M, Carding SR, Else KJ, Cruickshank SHM. Heterogeneity тягнеться до murine малої і великої intestine. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(41):15216–15232.
- Garcia-Rodriguez KM, Goenka A, Thomson DD, Bahri R, Tontini C, Salzman B, et al. Bacillus Calmette-Guérin-Induced Human Mast Cell Activation Relies on IL-33 Priming. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 7;23(14):7549. DOI: [10.3390/ijms23147549](https://doi.org/10.3390/ijms23147549).
- Mekori YA, Oh CK, Dastyk J, Goff JP, Adachi S, Bianchine PJ, et al. Characterization of mast cell line that lacks extracellular domain of membrane c-kit. *Immunoholija.* 1997;90(4):518–525.



24. Walczak-Drzewiecka A, Salkowska A, Ratajewski M, Dastych J. Epigenetic regulation of CD34 and HIF1A expression during human mast cell differentiation. *Immunogenetics*. 2013;65(6):429-438.
25. Varricchi G, Raap U, Rivellesse F, Marone G, Gibbs BF. Human mast cells and basophils-How are they similar how are they different? *Immunol Rev*. 2018 Mar;282(1):8-34. DOI: [10.1111/immr.12627](https://doi.org/10.1111/immr.12627).
26. Voss M, Kotrba J, Gaffal E, Katsoulis-Dimitriou K, Dudeck A. Mast Cells in the Skin: Defenders of Integrity or Offenders in Inflammation? *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 27;22(9):4589. DOI: [10.3390/ijms22094589](https://doi.org/10.3390/ijms22094589).
27. Coutinho AE, Brown JK, Yang F, Brownstein DG, Gray M, Seckl JR, et al. Mast cells express 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a role in restraining mast cell degranulation. *PLoS One*. 2013;8(1):e54640. DOI: [10.1371/journal.pone.0054640](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054640).
28. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Jun;58(3):298-312.
29. Ozpinar EW, Frey AL, Cruse G, Freytes DO. Mast Cell-Biomaterial Interactions and Tissue Repair. *Tissue Eng Part B Rev*. 2021 Dec;27(6):590-603. DOI: [10.1089/ten.TEB.2020.0275](https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0275).
30. Galli SJ, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity. *Eur. J. Immunol*. 2010;40(7):1843-51.
31. Hepworth MR, Daniłowicz-Luebert E, Rausch S, Metz M, Klotz Ch, Maurer M, et al. Mast cells orchestrate type 2 immunity to helminths through regulation of tissue-derived cytokines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012;109(17):6644-6649.
32. Uranga JA, Martínez V, Abalo R. Mast Cell Regulation and Irritable Bowel Syndrome: Effects of Food Components with Potential Nutraceutical Use. *Molecules*. 2020 Sep 20;25(18):4314. DOI: [10.3390/molecules25184314](https://doi.org/10.3390/molecules25184314).
33. Schulman ES, Nishi H, Pelleg A. Degranulation of human mast cells: modulation by P2 receptors' agonists. *Front Immunol*. 2023;14:1216580. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1216580](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1216580).
34. Bischoff SC, Krämer S. Human mast cells, bacteria, and intestinal immunity. *Immunol Rev*. 2007;217(1):329-337. DOI: [10.1111/j.1600-065X.2007.00523.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00523.x).
35. Jimenez M, Cervantes-García D, Córdova-Dávalos LE, Pérez-Rodríguez MJ, Gonzalez-Espinosa C, Salinas E. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Front Immunol*. 2021;12:685865. DOI: [10.3389/fimmu.2021.685865](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685865).
36. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(7):478-494. DOI: [10.1038/nri3690](https://doi.org/10.1038/nri3690).
37. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(2):93-104. DOI: [10.1038/nri2018](https://doi.org/10.1038/nri2018).
38. Kolkhir P, Elieh-Ali-Komi D, Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Understanding human mast cells: lesson from therapies for allergic and non-allergic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2022 May;22(5):294-308. DOI: [10.1038/s41577-021-00622-y](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00622-y).
39. Dileepan KN, Raveendran VV, Sharma R, Abraham H, Barua R, Singh V, et al. Mast cell-mediated immune regulation in health and disease. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 17;10:1213320. DOI: [10.3389/fmed.2023.1213320](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1213320).
40. Marincola Smith P, Choksi YA, Markham NO, Hanna DN, Zi J, Weaver CJ, et al. Colon epithelial cell TGF $\beta$  signaling modulates the expression of tight junction proteins and barrier function in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Jun 1;320(6):G936-G957. DOI: [10.1152/ajpgi.00053.2021](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00053.2021).
41. Kuo WT, Zuo L, Odenwald MA, Madha S, Singh G, Gurniak CB, et al. The Tight Junction Protein ZO-1 Is Dispensable for Barrier Function but Critical for Effective Mucosal Repair. *Gastroenterology*. 2021 Dec;161(6):1924-1939. DOI: [10.1053/j.gastro.2021.08.047](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.047).
42. Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 3;21(17):6402. DOI: [10.3390/ijms21176402](https://doi.org/10.3390/ijms21176402).
43. Nyström EEL, Martinez-Abad B, Arike L, Birchenough GMH, Nonnecke EB, Castillo PA, et al. An intercrypt subpopulation of goblet cells is essential for colonic mucus barrier function. *Science*. 2021 Apr 16;372(6539):eabb1590. DOI: [10.1126/science.abb1590](https://doi.org/10.1126/science.abb1590).
44. Pelaseyed T, Hansson GC. Membrane mucins of the intestine at a glance. *J Cell Sci*. 2020 Mar 13;133(5):jcs240929. DOI: [10.1242/jcs.240929](https://doi.org/10.1242/jcs.240929).
45. Chikina AS, Nadalin F, Maurin M, San-Roman M, Thomas-Bonafos T, Li XV, et al. Macrophages Maintain Epithelium Integrity by Limiting Fungal Product Absorption. *Cell*. 2020 Oct 15;183(2):411-428.e16. DOI: [10.1016/j.cell.2020.08.048](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.048).
46. Niec RE, Chu T, Scherthanner M, Gur-Cohen S, Hidalgo L, Pasolli HA, et al. Lymphatics act as a signaling hub to regulate intestinal stem cell activity. *Cell Stem Cell*. 2022 Jul 7;29(7):1067-1082.e18.
47. Ma Y, Yin Z, Li L, Chen B, Dai H, Wu D, et al. Food antigens exacerbate intestinal damage and inflammation following the disruption of the mucosal barrier. *Int Immunopharmacol*. 2021 Jul;96:107670.
48. Apostolou A, Panchakshari RA, Banerjee A, Manatakis DV, Paraskevopoulou MD, Luc R, et al. A Novel Microphysiological Colon Platform to Decipher Mechanisms Driving Human Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(5):1719-1741. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.07.004).
49. Cox CB, Storm EE, Kapoor VN, Chavarria-Smith J, Lin DL, Wang L, et al. IL-1R1-dependent signaling coordinates epithelial regeneration in response to intestinal damage. *Sci Immunol*. 2021 May 7;6(59):eabe8856. DOI: [10.1126/sciimmunol.abe8856](https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe8856).
50. Lou H, Liu X, Liu P. Mechanism and implications of pro-nature physical activity in antagonizing psychological stress: the key role of microbial-gut-brain axis. *Front Psychol*. 2023 Jul 25;14:1143827. DOI: [10.3389/fpsyg.2023.1143827](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1143827).
51. Tamang RL, Juritsch AF, Ahmad R, Salomon JD, Dhawan P, Ramer-Tait AE, et al. The diet-microbiota axis: a key regulator of intestinal permeability in human health and disease. *Tissue Barriers*. 2023 Apr 3;11(2):2077069. DOI: [10.1080/21688370.2022.2077069](https://doi.org/10.1080/21688370.2022.2077069).
52. Groot J, Bijlsma P, Van Kalker A, Kiliaan A, Saunders P, Perdue M. Stress-induced decrease of the intestinal barrier function. The role of muscarinic receptor activation. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;915:237-46.
53. Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2004 Apr;16(1):137-42. DOI: [10.1111/j.1743-3150.2004.00490.x](https://doi.org/10.1111/j.1743-3150.2004.00490.x).
54. Chen H-Q, Yang J, Zhang M, Zhou Y-K, Shen T-Y, Chu Z-X, et al. Lactobacillus plantarum ameliorates colonic epithelial barrier dysfunction modulating apical junctional complex i PepT1 in IL-10 knockout mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(6):G1287-1297.
55. Kim YS, Lee MY, Choi E-S, Oh JT, Yun KJ, Choi SC. Regional differences in chronic stress-induced alterations in mast cell activation i захисту активованих рецептор-2-позитивні клітини в колоні Ws/Ws rats. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(1):54-63. DOI: [10.5056/jnm.2014.20.1.54](https://doi.org/10.5056/jnm.2014.20.1.54).
56. Dong H, Zhang X, Wang Y, Zhou X, Qian Y, Zhang S. brain mast cells degranulation inhibits microglial activation i центральної нервової системи inflammation. *Mol Neurobiol*. 2017;54(2):997-1007.
57. Uwada J, Nakazawa H, Muramatsu I, Masuoka T, Yazawa T. Role of Muscarinic Acetylcholine Receptors in Intestinal Epithelial Homeostasis: Insights for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 30;24(7):6508. DOI: [10.3390/ijms24076508](https://doi.org/10.3390/ijms24076508).
58. Santos J, Yates D, Guilarte M, Vicario M, Alonso C, Perdue MH. Stress neuropeptides evoke epithelial responses via mast cell activation in the rat colon. *Психоневроендокринологія*. 2008;33(9):1248-1256.
59. Sun Y, Li H, Liu L, Bai X, Wu L, Shan J, et al. A Novel Mast Cell Stabilizer JM25-1 Rehabilitates Impaired Gut Barrier by Targeting the Corticotropin-Releasing Hormone Receptors. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Dec 29;16(1):47. DOI: [10.3390/ph16010047](https://doi.org/10.3390/ph16010047).
60. La Torre D, Van Oudenhove L, Vanuytsel T, Verbeke K. Psychosocial stress-induced intestinal permeability in healthy humans: What is the evidence? *Neurobiol Stress*. 2023;27:100579. DOI: [10.1016/j.ynstr.2023.100579](https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2023.100579).
61. De Zuani M, Dal Secco C, Frossi B. Mast cells at the crossroads of microbiota and IBD. *Eur. J. Immunol*. 2018;48(12):1929-1937. DOI: [10.1002/eji.2018.47504](https://doi.org/10.1002/eji.2018.47504).
62. Johnzon C, Ronnberg E, Pejler G. The role of mast cells in bacterial infection. *Am. J. Pathol*. 2016;186:4-14. DOI: [10.1016/j.ajpath.2015.06.024](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.024).

## РОЛЬ МАСТОЦИТІВ У ПІДТРИМЦІ ГОМЕОСТАЗУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Дроздовська С. Б., Бабак С. В., Лук'янцева Г. В., Ільїн В. М.,  
Скоробогатов А. М., Дубинська С. М., Сосновський В. В.

**Резюме.** Тучні клітини (мастоцити, лаброцити) є різновидом гетерогенних поліфункціональних клітин пухкої сполучної тканини, які містять всередині себе специфічну базофільну зернистість. Лаброцити містять у своїх цитоплазматичних гранулах широкий спектр фізіологічно активних речовин, що свідчить про участь означених клітин у реалізації механізмів анафілаксії, запалення, згортання крові тощо. Тучні клітини представлені гетерогенними популяціями, які відрізняються за рядом морфологічних і функціональних ознак, їхній фенотип визначається особливостями мікрооточення. Мастоцити функціонують як імунні посередники у шкірі, травному каналі, дихальних шляхах, уrogenітальному тракті тощо. Мастоцити є важливим функціональним елементом у підтримці гомеостазу слизової оболонки товстої кишки і оптимальній функціональності кишкового бар'єру. У шлунково-кишковому тракті мастоцити беруть участь у взаємозворотній паракринній сигналізації між нервовою системою і слизовою оболонкою за рахунок вивільнення сигнальних речовин. Цей двонаправлений перехресний зв'язок має вирішальне значення для підтримки кишкового гомеостазу. Слизова оболонка товстої кишки є найбільшою межею поділу між внутрішнім і зовнішнім середовищем, в якій мастоцити виконують захисну, імунорегуляторну і судинноактивну функції. Наявність численних рецепторів визначає здатність мастоцитів реагувати на різні типи подразників (мікробні, нервові, імунні, гормональні, метаболічні, хімічні тощо). Наслідком цього є вивільнення медіаторів, які модулюють цілісність, функціональність і життєздатність ентероцитів, сприяють секреції іонів і води, стимулюють імунні реакції, інтенсивність кровотоку і проникність судин, швидкість реакцій гемокоагуляції, загоєння ран. Механізми активації секреції мастоцитів товстої кишки є одними з провідних патогенетичних факторів синдрому подразненої кишки та інших функціональних порушень. В умовах стресу мастоцити беруть участь у модуляції проникності епітеліальних бар'єрів товстої кишки, у комунікації між господарем і мікробіотою. Усе зазначене свідчить про важливу роль тучних клітин в підтримці тканинного гомеостазу слизової оболонки товстої кишки.

**Ключові слова:** товста кишка, слизова оболонка, тучні клітини, мастоцити.

## THE ROLE OF MAST CELLS IN MAINTAINING HOMEOSTASIS OF THE COLON MUCOSA

Drozdovska S. B., Babak S. V., Lukyantseva H. V., Ilyin V. M.,  
Skorobogatov A. M., Dubynska S. M., Sosnovski V. V.

**Abstract.** Mast cells (labrocytes) are a type of heterogeneous multifunctional cells of loose connective tissue, which contain specific basophilic granularity. Labrocytes contain a wide range of physiologically active substances in their cytoplasmic granules, which indicates the participation of these cells in the implementation of the mechanisms of anaphylaxis, inflammation, blood coagulation, etc. Mast cells are represented by heterogeneous populations that differ in a number of morphological and functional features, their phenotype is determined by the peculiarities of the microenvironment. Mast cells function as immune mediators in the skin, digestive tract, respiratory tract, urogenital tract, etc. Mast cells are an important functional element in maintaining homeostasis of the colon mucosa and optimal functionality of the intestinal barrier. In the gastrointestinal tract, mast cells participate in reciprocal paracrine signaling between the nervous system and the mucous membrane due to the release of signaling substances. This bidirectional crosstalk is critical for maintaining intestinal homeostasis. The mucous membrane of the large intestine is the largest dividing line between the internal and external environment, in which mast cells perform protective, immunoregulatory and vasoactive functions. Due to the presence of numerous receptors, mast cells respond to various types of stimuli (microbial, nervous, immune, hormonal, metabolic, chemical, etc.). The consequence of this is the release of mediators that modulate the integrity, functionality and viability of enterocytes, promote the secretion of ions and water, stimulate immune reactions, the intensity of blood flow and the permeability of blood and lymphatic vessels, the speed of hemocoagulation reactions, wound healing, etc. Mechanisms of activation of colonic mast cell secretion are one of the leading pathogenetic factors of irritable bowel syndrome and other functional disorders. Under conditions of stress, mast cells participate in the modulation of the permeability of the epithelial barriers of the large intestine, in the communication between the host and the microbiota. All of the above indicates the important role of mast cells in maintaining tissue homeostasis of the mucous membrane of the large intestine.

**Key words:** colon, mucous membrane, mast cells.

## ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Drozdovska S. B.: <https://orcid.org/0000-0002-6211-5204> <sup>DEF</sup>

Babak S. V.: <https://orcid.org/0000-0002-6985-1394> <sup>DEF</sup>

Lukyantseva H. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8054-0108> <sup>ABD</sup>

Ilyin V. M.: <https://orcid.org/0000-0001-7140-0659> <sup>DEF</sup>

Skorobogatov A. M.: <https://orcid.org/0009-0001-4368-0451> <sup>ABC</sup>

Dubynska S. M.: <https://orcid.org/0000-0002-3666-2247> <sup>BC</sup>

Sosnovski V. V.: <https://orcid.org/0000-0002-0838-8893> <sup>BC</sup>

## Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors report that there is no conflict of interest. / Автори повідомляють, що конфлікт інтересів відсутній.



### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Lukyantseva Halyna Volodymyrivna / Лук'янцева Галина Володимирівна  
National University of Ukraine on Physical Education and Sport / Національний університет фізичного виховання і спорту України  
Ukraine, 02000, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 02000, м. Київ, вул. Фізкультури 1  
Tel.: +380975777765 / Тел.: +380975777765  
E-mail: [lukjantseva@gmail.com](mailto:lukjantseva@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті

Received 03.10.2023 / Стаття надійшла 03.10.2023 року  
Accepted 29.02.2024 / Стаття прийнята до друку 29.02.2024 року

DOI 10.29254/2077-4214-2024-1-172-20-24

UDC 616.12-008.46-036.12-078-085.22

Zaikina T. S., Rynchak P. I., Tytova G. Yu., Zaliubovska O. I., Lantukhova N. D.

### NEW ERA IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE

Kharkiv National Medical University (Kharkiv, Ukraine)

[ts.zaikina@knmu.edu.ua](mailto:ts.zaikina@knmu.edu.ua)

*Heart failure remains one of the leading medical problems in the world. In recent years, there have been significant changes in approaches to the treatment of patients with chronic heart failure.*

*The aim of the study - summarization of existing scientific data on the effects of recently discovered drugs and analysis of current clinical trials aimed at evaluating of experimental drugs in patients with chronic heart failure.*

*Positive effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors found in the several studies allowed to include them in the European guidelines for the treatment of patients with chronic heart failure regardless of the ejection fraction of the left ventricle.*

*Vericiguat is recommended for patients with chronic heart failure NYHA class II-IV and reduced left ventricular ejection fraction, who experienced decompensation of heart failure in the recent 3 months, despite receiving optimal therapy of chronic heart failure.*

*Omecamtiv mecarbil, an activator of cardiac myosin, was considered one of the promising drugs for the treatment of heart failure due to its ability to reduce primary composite endpoint compared to placebo. However, in 2023 the US Food and Drug Administration refused to approve omecamtiv mecarbil for the treatment of adult patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, citing a lack of sufficient evidence of the drug's effectiveness.*

*Development of new medicines for patients with chronic heart failure provides new opportunities for improving the quality of life and prognosis of patients. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, vericiguat, which are already on the pharmaceutical market, show impressive results in reducing symptoms, preventing decompensation and prolonging the life of patients. Ongoing clinical studies of experimental drugs give hope for breakthrough results.*

**Key words:** chronic heart failure, drug therapy, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, vericiguat, omecamtiv mecarbil.

### Connection of the publication with planned research works.

This work is a fragment of the research work «Pathogenetic substantiation of clinical-diagnostic, prognostic and therapeutic markers in patients with coronary artery disease under conditions of polymorbidity». State registration number: 0123U100331.

### Introduction.

Heart failure remains one of the key medical problems in the world. According to recent estimates, heart failure affects more than 64 million people and this number is constantly increasing. Obviously, this is due to the aging of the population in developed countries, the increase in survival rates after a myocardial infarction, and the extension of the life expectancy of patients with heart failure itself due to the improvement of treatment tactics. Nevertheless, given the significant functional limitations, poor quality of life, need for re-

hospitalization, and high risk of mortality, heart failure places a significant burden on health care systems in many countries [1].

In recent years, we have witnessed serious changes in approaches to drug therapy of patients with chronic heart failure (CHF). The arsenal of drugs for the treatment of this cohort of patients has been replenished with new groups of drugs, which in numerous multicenter randomized clinical trials demonstrated a positive effect on the course and prognosis of CHF, which allowed experts to include them in treatment protocols [2, 3, 4]. We will talk about sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, vericiguat and other promising drugs.

### The aim of the study.

Summarization of existing scientific data on the effects of recently discovered drugs, such as sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, vericiguat and omecamtiv mecarbil, on the clinical course and prognosis