

ПОЧТОВЫЙ АДРЕС:

125315, Москва, ул. Балтийская, 8.
Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«НИИ общей патологии и патофизиологии»

Редакция журнала
«Патологическая физиология
и экспериментальная терапия».
Home page: www.pfiet.ru
E-mail: path.physiol@yandex.ru

Зав. редакцией
Н.Р. Соболев
+7 906 793 5467
Техническая редакция
А.С. Акопов

ЛР №010215 от 29.04.97.

Издатель: Иришкин Дмитрий
E-mail: genius-me dia@mail.ru

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК России для публикации значимых результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

2-летний ИФ РИНЦ 2017 0,52

Журнал включен в базу данных Scopus
Журнал «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» индексируется в следующих иностранных изданиях:
Pub Med; Medline; Excerpta Medica; Apicultural Abstracts; Biological Abstracts; Biotechnology Research Abstracts; Chemical Abstracts; Index to Dental Literature; International Aerospace Abstracts; Nutrition Abstracts and Reviews; Ulrich's International Periodicals Directory

Подписной индекс по каталогу
агентства «Роспечать»: 71456

Сдано в набор 17.06.2019
Подписано в печать 27.06.2019

ISSN 0031-2991

Пат. физиол. и экспер. тер.
2019. Том 63. № 3. 1—154

Перепечатка материалов и использование их в любой форме, в том числе и в электронных СМИ, возможны только с письменного разрешения издателя.

За содержание рекламных публикаций
ответственность несет рекламодатель.

© ИП Иришкин Дмитрий Андреевич, 2019.

ISSN 0031-2991



9 770031 299001

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НИИ ОБЩЕЙ ПАТОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ»

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

*Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 1957 г.*

Том 63, № 3, 2019

июль—август

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Главный редактор Б.Б. Мороз**

Ю.В. Архипенко, Е.И. Асташкин, С.В. Грачев,
Н.С. Гурко (ответственный секретарь), Т.А. Гуськова,
И.С. Гущин (зам. главного редактора),
Г. Дауни (США), А.В. Ефремов, В.Б. Кошелев,
Н.А. Крупина, А.А. Кубатиев, П.Ф. Литвицкий,
Р. Маллет (США), О. Мацуо (Япония),
В.В. Новицкий, Г.В. Порядин,
В.К. Решетняк (зам. главного редактора),
Р. Сьюелл (Великобритания)

Редакционный совет

Ю.В. Балякин (Москва), Ю.Ю. Бяловский (Рязань),
В.Т. Долгих (Омск), А.М. Дыгай (Томск),
Д.А. Еникеев (Уфа), В.П. Куликов (Барнаул),
В.П. Михайлов (Ярославль), В.Г. Овсянников (Ростов-на-Дону),
С.Н. Орлов (Москва), Н.Н. Петрищев (Санкт-Петербург),
Л.А. Северьянова (Курск), В. Шварц (Германия),
А.П. Ястребов (Екатеринбург)

125315, Moscow, Baltiyskaya str., 8

Home page: www.pfiet.ru

E-mail: path.physiol@yandex.ru

ISSN 0031-2991

Publisher: Irishkin Dmitry

e-mail: genius-media@mail.ru

Pathological physiology
and experimental therapy
2019. Vol. 63. № 3. 1-154

ISSN 0031-2991



THE INSTITUTE OF GENERAL PATHOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

PATOLOGICHESKAYA FIZIOLOGIYA I EKSPERIMENTAL'NAYA TERAPIYA

Pathological physiology and experimental therapy
Quarterly reviewed science and practical journal
Published since 1957

TOM 63, № 2, 2019

july—august

Editor in chief B.B. Moroz

Assistant editors in chief:

I.S. Gushchin, V.K. Reshetnyak

Executive editor, scientific editor: N.S. Gourko

Members of editorial board:

Yu.V. Archipenko, E.I. Astashkin, H. Downey (USA),

S.V. Grachev, T.A. Guskova, A.V. Efremov,

V.B. Koshelev, N.A. Krupina, A.A. Kubatiev,

P.F. Litvitskiy, R. Mallet (USA), O. Matsuo (Japan), V.V. Novitskiy,

G.V. Poryadin, R. Sewell (UK)

Staff

Yu.V. Balyakin (Moscow), Yu.Yu. Byalovskiy (Ryazan),

V.T. Dolgikh (Omsk), A.M. Dygay (Tomsk), D.A. Enikeev (Ufa),

V.P. Kulikov (Barnaul), V.P. Mikhailov (Yaroslavl),

V.G. Ovsyannikov (Rostov-na-Donu), S.N. Orlov (Moscow),

N.N. Petrishchev (Sankt-Peterburg),

L.A. Severyanova (Kursk), V. Shvarz (Germany),

A.P. Yastrebov (Ekaterinburg)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Ремизова М.И., Гришина Г.В., Гербут К.А., Александян Л.Р., Рыбакова Л.П.** Влияние регуляторов синтеза оксида азота на состояние оксидантно-антиоксидантной системы при инфузионной терапии геморрагического шока в эксперименте 4
- Покусаева Д.П., Аниховская И.А., Коробкова Л.А., Яковлев М.Ю.** Возрастные и гендерные особенности показателей системной эндотоксинемии и их взаимосвязь с общепризнанными лабораторными факторами риска атеросклероза 13
- Мавзюттов А.Р., Гарафутдинов Р.Р., Габдрахманова А.Р., Салахов И.М., Тупиев И.Д.** Липополисахарид *Sinorhizobium meliloti* стимулирует гемопоэз при вторичном иммунодефиците в эксперименте 20
- Тарасова М.В., Елистратова И.В., Морозов С.Г.** Экспрессия рецепторов нейтрофилов периферической крови при обострении atopического дерматита у взрослых мужчин 29
- Труш В.В., Соболев В.И.** Оценка эффективности β_2 -адреноагониста формотерола в компенсации электрофизиологических проявлений стероидной миопатии в модельных экспериментах на животных 35
- Бедина С.А., Трофименко А.С., Мозговая Е.Э., Зборовская И.А.** Энзимное профилирование плазмы крови и лимфоцитов при системной красной волчанке: фокус на ферменты пуринового и пиримидинового метаболизма 48
- Иванов А.С., Тарасенко Е.В., Гармаш И.В., Мындина Г.И., Аришева О.С., Желудова Е.М., Азова М.М., Теребилина Н.Н., Баронетс В.Ю., Кобалава Ж.Д.** Влияние маркеров эндотелиальной дисфункции, цитокинового статуса, гена коллагена COL1A1_1 на развитие фиброза печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем 55
- Казизкая А.С., Ядыкина Т.К., Бугаева М.С., Жукова А.Г., Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г.** Патологические механизмы иммунной реактивности печени в условиях длительного экспериментального воздействия на организм фторида натрия 64
- Балботкина Е.В., Спириденко Е.А., Каравашкина Т.А., Кутина А.В.** Влияние ингибитора дипептидилпептидазы-4 на выведение ионов натрия и воды почками у крыс при изменениях водно-солевого баланса 73
- Иванов А.Н., Куртукова М.О., Козадаев М.Н., Суровцева К.А., Савельева М.С., Бугаева И.О., Паракхонский Б.В., Блиникова В.В., Гладкова Е.В., Бабушкина И.В., Чибрикова Ю.А., Норкин И.А.** Влияние на регенерацию костной ткани локальных изменений ионного и ферментативного гомеостаза скаффолдами из поликапролактона минерализованными ватеритом 81
- Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Бабаева А.Г.** Роль суммарных РНК лимфоидных и стволовых клеток в коррекции уровня глюкозы в крови при экспериментальном сахарном диабете 88
- Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В., Логвинова Е.О., Авдиенко К.А., Тюреньков И.Н.** Психоневрологические нарушения у животных с ишемией головного мозга на фоне сахарного диабета и их коррекция новым агонистом GPR119 и его комбинациями с метформином и цитиколином 96
- Филимонова М.В., Южаков В.В., Филимонов А.С., Макачук В.М., Бандурко Л.Н., Чеснакова Е.А., Корнеева Т.С., Самсонова А.С., Цыганова М.Г., Шевченко Л.И., Севаньяева Л.Е., Фомина Н.К., Ингель И.Э., Яковлева Н.Д.** Исследование влияния ингибитора NOS T1023 в сочетании с γ -излучением и циклофосфамидом на рост и метастазирование карциномы легких Льюис 105

ОБЗОРЫ

- Джуссоева Е.В., Колокольцова Т.Д., Сабурин И.Н.** Меланоциты кожи человека: их роль в норме и патологии 110
- Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Цибульников С.Ю., Воронков Н.С., Бушов Ю.В.** Ангиотензин II и его роль в регуляции толерантности сердца к действию ишемии/реперфузии. Ингибиторы АПФ и антагонисты AT1-рецептора ангиотензина II 118
- Шкурлатовская К.М., Орлова А.С., Силина Е.В., Синельникова Т.Г., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Борзова Е.Ю., Дадаева В.А., Пятилова П.М.** Молекулярно-генетические механизмы мастоцитоза 127

МЕТОДИКА

- Чернядьев С.А., Аретинский В.Б., Сивкова Н.И., Жилияков А.В., Коробова Н.Ю., Горбатов В.И., Медведева С.Ю.** Моделирование ex vivo процесса термотерапии стенки кисты Бейкера в изотермическом режиме 134
- Арзуманян В.Г., Иксанова А.М., Артемьева Т.А., Бутовченко Л.М., Мальбахова Е.Т.** Экспериментальная модель лечения вагинальных дисбиозов с помощью фракции сыроворотных антимикробных пептидов 141
- Колпакова М.Э., Бельдман Л.Н., Яковлева А.А., Кирик О.В., Коржевский Д.Э., Власов Т.Д.** Применение иммуногистохимической реакции на нестин для определения размеров повреждения мозга при транзиторной окклюзии средней мозговой артерии 148

ORIGINAL ARTICLE

- Remizova M.I., Grishina G.V., Gerbout K.A., Aleksanyan L.R., Rybakova L.P.** The oxidation-antioxidation system in hemorrhagic shock and infusion therapy with regulators of the synthesis of nitric oxide 4
- Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A., Korobkova L.A., Yakovlev M.Yu.** Age and gender characteristics of indicators of systemic endotoxemia and their relationship with generally accepted laboratory risk factors for atherosclerosis 13
- Mavzyutov A.R., Garafutdinov R.R., Gabdrakhmanova A.R., Salakhov I.M., Tupiyev I.D.** Effect of *Sinorhizobium meliloti* lipopolysaccharide on blood cell composition in experiment 20
- Tarasova M.V., Elistratova I.V., Morozov S.G.** Neutrophil receptor expression in peripheral blood of adult male patients with exacerbation of atopical dermatitis 29
- Trush V.V., Sobolev V.I.** Efficacy of the β_2 -adrenergic agonist formoterol in compensation of electrophysiological manifestations of steroid myopathy in animal experiments 35
- Bedina S.A., Trofimenko A.S., Mозgovaya E.E., Zborovskaya I.A.** Enzymatic profiling of blood plasma and lymphocytes in systemic lupus erythematosus: focus on purine and pyrimidine metabolizing enzymes 48
- Ivanov A.S., Tarasenko E.V., Garmash I.V., Myandina G.I., Arisheva O.S., Zheludova E.M., Azova M.M., Terebiline N.N., Baronets V.Yu., Kobalava Zh.D.** Markers of endothelial dysfunction, cytokine status, collagen COL1A1_1 gene on the development of liver fibrosis in in alcohol abusers 55
- Kazitskaya A.S., Yadykina T.K., Bugaeva M.S., Zhukova A.G., Mikhailova N.N., Gorokhova L.G.** Pathophysiological mechanisms of immune reactivity of the liver under the conditions of prolonged experimental exposure of sodium fluoride on the body to sodium fluoride 64
- Balbotkina E.V., Spiridenko E.A., Karavashkina T.A., Kutina A.V.** Effects of didpeptidyl peptidase-4 inhibitor on urinary sodium and water excretion in rats with water-salt disbalance 73
- Ivanov A.N., Kurtukova M.O., Kozadaev M.N., Surovtseva K.A., Savel'eva M.S., Bugaeva I.O., Parakhonskiy B.V., Blinnikova V.V., Gladkova E.V., Babushkina I.V., Chibrikova U.A., Norkin I.A.** The effect of local changes in ionic and enzymatic homeostasis induced by polycaprolactone scaffolds mineralized with vaterite on bone tissue regeneration 81
- Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Babaeva A.G.** The role of lymphoid and stem cell total RNAs in correction of blood glucose level in experimental diabetes mellitus 88
- Bakulin D.A., Kurkin D.V., Volotova E.V., Logvinova E.O., Avdienko K.A., Tyurenkov I.N.** Neurological disorders in animals with cerebral ischemia and diabetes mellitus and their correction by a new agonist GPR119 and its combinations with metformin and citicoline 96
- Filimonova M.V., Makarchuk V.M., Shevchenko L.I., Filimonov A.S.** Effects of the NOS inhibitor T1023 in the combination with γ -irradiation and cyclophosphamide on the growth and metastasis of Lewis lung carcinoma 105

REVIEWS

- Djussoeva E.V., Kolokoltsova T.D., Saburina I.N.** Human skin melanocytes: their role in normal and pathological conditions 110
- Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikov S.Yu., Voronkov N.S., Bushov Yu.V.** Angiotensin II and its role in the regulation of heart tolerance to ischemia/reperfusion impact. ACE inhibitors and angiotensin II AT1 receptor antagonists 118
- Shkurlatovskaia K.M., Orlova A.S., Silina E.V., Sinelnikova T.G., Olisova O.Y., Teplyuk N.P., Borzova E.Y., Dadaeva V.A., Pyatilova P.M.** Molecular and genetic mechanisms mastocytosis 127

METHODS

- Chernyadev S.A., Aretinsky V.B., Sivkova N.I., Zhilyakov A.V., Korobova N.Yu., Gorbatov V.I., Medvedeva S.Yu.** Ex vivo modeling of thermotherapy of Baker's cysts 134
- Arzumanyan V.G., Iksanova A.M., Artemyeva T.A., Butovchenko L.M., Malbakhova Y.T.** Experimental model for treatment of vaginal dysbiosis with a fraction of serum antimicrobial peptides 141
- Kolpakova M.E., Beldiman L.N., Yakovleva A.A., Kirik O.V., Korzhevsky D.E., Vlasov T.D.** The use of an immunohistochemical reaction for nestin in determining the size of brain injury after transient occlusion of the middle cerebral artery 148

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-092

Шкурлатовская К.М.¹, Орлова А.С.¹, Силина Е.В.¹, Синельникова Т.Г.¹, Олисова О.Ю.¹, Теплюк Н.П.¹,
Борзова Е.Ю.², Дадаева В.А.³, Пятилова П.М.¹

Молекулярно-генетические механизмы мастоцитоза

¹ ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет),

119992, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
125993, г. Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2, стр. 1;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России,
101990, г. Москва, Россия, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Мастоцитоз – группа редких клональных расстройств, характеризующихся аномальной пролиферацией и накоплением неопластических тучных клеток в коже и/или различных внутренних органах. Несмотря на гетерогенность клинической картины и прогноза подтипов заболевания, ведущее звено в патогенезе мастоцитоза занимают молекулярно-генетические дефекты. Практически у всех пациентов с мастоцитозом обнаруживаются мутации в нуклеотидной последовательности гена *KIT*, чаще всего в виде замены аспарагиновой кислоты на валин в кодоне 816. Данные дефекты наблюдаются как при формах, характеризующихся благоприятным прогнозом, так и при злокачественных подтипах заболевания. Наличие других мутаций, например, в генах *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, и молекулярно-генетических изменений, вызванных ими, вносят вклад в клинико-патологическое разнообразие мастоцитоза и ассоциировано с более агрессивным течением заболевания. Понимание сложности молекулярно-генетических изменений при мастоцитозе необходимо для выбора наиболее эффективного метода лечения и разработки новых препаратов, способных улучшить прогноз у пациентов с мастоцитозом. В статье представлены основные патогенетические механизмы мастоцитоза. Рассмотрена роль мутаций в гене *KIT*, а также индуцированные мутациями изменения в рецепторе c-Kit и внутриклеточных сигнальных путях, ответственных за пролиферацию тучных клеток.

Ключевые слова: тучные клетки; мастоцитоз; SCF; рецептор c-Kit; мутации *KIT*; *KIT* D816V; PI₃K–АКТ; JAK-STAT; STAT5; MAPK.

Для цитирования: Шкурлатовская К.М., Орлова А.С., Силина Е.В., Синельникова Т.Г., Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Борзова Е.Ю., Дадаева В.А., Пятилова П.М. Молекулярно-генетические механизмы мастоцитоза. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019; 63(3): 127-133.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.127-133

Для корреспонденции: Орлова Александра Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, каф. патологии человека ЛФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: orlovaas@yandex.ru

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.02.2019

Shkurlatovskaia K.M.¹, Orlova A.S.¹, Silina E.V.¹, Sinelnikova T.G.¹, Olishova O.Y.¹, Teplyuk N.P.¹, Borzova E.Y.², Dadaeva V.A.³, Pyatilova P.M.¹

MOLECULAR AND GENETIC MECHANISMS OF MASTOCYTOSIS

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8-2, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119992, Russian Federation;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya Str. 2, Bld. 1, Moscow 125993, Russian Federation;

³ National Research Center for Preventive Medicine,
Petroverigsky Pereulok 10, Bld. 3, Moscow 101990, Russian Federation

Mastocytosis is a group of rare clonal disorders characterized by abnormal proliferation and accumulation of neoplastic mast cells in the skin and/or various internal organs. Molecular genetic defects play the leading role in the pathogenesis of mastocytosis despite a significant clinical and prognostic heterogeneity of different forms of this disease. In almost all forms of mastocytosis, patients carry *KIT* gene mutations, mostly D816V. However, these defects are observed both in forms with good prognosis and in advanced variants of the disease. Mutations in other genes, such as *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, and the resulting molecular changes contribute to the clinical and pathological heterogeneity of mastocytosis and are associated with a more aggressive disease. Insight into the complexity of molecular and genetic changes in mastocytosis is essential for choosing an optimum treatment and for developing new drugs to improve the outcome of the treatment. The article described major pathogenetic mech-

anisms of mastocytosis and focused on the role of *KIT* mutations, conformation of the c-Kit receptor, and intracellular signaling pathways responsible for the proliferation of mast cells.

Keywords: mast cells; mastocytosis; SCF; c-Kit receptor; *KIT* mutations; *KIT* D816V; PI_3K -AKT; JAK-STAT; STAT5; MAPK.

For citation: Shkurlatovskaia K.M., Orlova A.S., Silina E.V., Sinelnikova T.G., Olisova O.Y., Teplyuk N.P., Borzova E.Y., Dadaeva V.A., Pyatilova P.M. Molecular and genetic mechanisms mastocytosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2019; 63 (3):127-133. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.03.127-133

For correspondence: Orlova Aleksandra Sergeevna —MD, PhD, associate professor (10 bld. 4 Rossolimo street, Moscow, 121467 Russia); ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; eLibrary SPIN-код: 6468-5100; email: orlovaas@yandex.ru; тел. 89262759985

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

Information about authors:

Shkurlatovskaia K.M., <https://orcid.org/0000-0001-8291-804X>

Orlova A.S., <http://orcid.org/0000-0001-9725-7491>

Silina E.V., <http://orcid.org/0000-0002-0246-5149>

Borzova E.Y., <https://orcid.org/0000-0003-1587-9137>

Sinelnikova T.G., <http://orcid.org/0000-0003-2803-5531>

Olisova O.Y., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>

Teplyuk N.P., <https://orcid.org/0000-0002-5800-4800>

Pyatilova P.M., <https://orcid.org/0000-0001-5520-2900>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

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

Received 22.02.2019

Введение

Мастоцитоз — термин, используемый для объединения группы редких гетерогенных заболеваний, характеризующихся аномальной пролиферацией и накоплением неопластических тучных клеток (ТК) в коже и/или различных внутренних органах [1-5]. Распространенность мастоцитоза составляет примерно 1 случай на 10 000 человек, при этом более чем в половине случаев заболевание возникает в первые 2 года жизни [6, 7]. В соответствии с последним пересмотром классификации опухолей гемопоэтических и лимфоидных тканей ВОЗ 2016 г. мастоцитоз исключен из группы миелопролиферативных заболеваний и выделен в отдельную клинко-патологическую группу. В зависимости от пораженной системы органов и систем выделяют кожный мастоцитоз (КМ), системный мастоцитоз (СМ) и саркому тучных клеток (СТК) [2, 8].

Патоморфологические особенности тучных клеток при мастоцитозе. ТК — мультифункциональные клетки иммунной системы, присутствующие во всех органах и тканях. Их количество особенно велико в регионах взаимодействия с внешней средой, таких как кожа, слизистая оболочка дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [9, 10]. ТК реагируют на различные раздражители посредством высвобождения биологически активных веществ, которые уже содержатся в гранулах, или же синтезируются *de novo* при стимуляции клеток [10, 11]. В настоящее время среди тучных клеток можно выделить 2 субпопуляции [10]:

(1) ТК, экспрессирующие триптазу и химазу; обнаруживаются преимущественно в дерме и лимфатических узлах;

(2) ТК, экспрессирующие только триптазу; преобладают в слизистой оболочке кишечника и лёгких [10—2].

ТК мигрируют в кровоток в виде незрелых клеток-предшественников ($CD13^+$, $CD34^+$, $CD117^{+}FceR1^{-}$), откуда они попадают в периферические ткани, где завершают созревание ($FceR1^{+}$, $CD117/c-Kit^{+}$) под воздействием тканеспецифических факторов, таких как белки внеклеточного матрикса, молекулы адгезии, цитокины и хемокины, в отличие от других клеток гемопоэтического происхождения, которые дифференцируются и созревают в костном мозге [10-13].

Одним из факторов, вызывающих пролиферацию зрелых ТК и их клеток-предшественников, является фактор стволовых клеток (ФСК) — цитокин, продуцируемый в организме в основном фибробластами и эндотелиальными клетками. ФСК существует в двух формах — мембраносвязанной и растворимой [10]. Обе формы способны связываться и активировать рецептор c-Kit [11, 14-16], способствуя пролиферации, дифференцировке и увеличению выживаемости ТК и их предшественников. ФСК способствует дегрануляции зрелых ТК, продукции цитокинов и миграции ТК, опосредованной различными хемоаттрактантами [17].

Рецептор c-Kit. Трансмембранный рецептор c-Kit относится к III типу цитокиновых рецепторов и обладает собственной тирозинкиназной активностью. Отличительной чертой III типа рецепторов является наличие 5 Ig-подобных доменов в экстрацеллюлярном домене и киназной вставки в середине тирозинкиназного домена (рис. 1) [11, 14, 18]. Данный рецептор обнаруживается на различных клетках, включая гемопоэтические клетки-предшественники, стволовые клетки, меланоциты и интерстициальные клетки Кахаля.

В норме во всей гемопоэтической системе экспрессия рецептора с-Kit прекращается на всех зрелых клетках крови, кроме ТК [9-11, 14].

Белковая структура рецептора представлена 5 доменами: внеклеточным, трансмембранным, околосмембранным и двумя доменами тирозинкиназы (ДТК1 и ДТК2), отделенных киназной вставкой [10]. В свою очередь внеклеточный домен состоит из 5 Ig-подобных доменов (рис. 1). Первые 3 Ig-подобных домена обладают способностью связывать ФСК, а 4-й и 5-й участвуют в процессе димеризации рецептора. Околосмембранный домен регулирует активность тирозинкиназы [3]. ДТК1 – NH₂-терминальная часть, отвечающая за связывание аденозинтрифосфата (АТФ), ДТК2 – COOH-терминальная часть или домен фосфотрансферазы (ДФТ) (рис. 2) [3, 14, 18-20]. Рецептор кодируется геном *KIT*, содержащим 21 экзон (рис. 1) [3] и расположенном на хромосоме 4q12 [10, 14, 21].

Роль мутаций в патогенезе мастоцитоза. Ведущим звеном в патогенезе мастоцитоза является наличие активирующих мутаций в различных экзонах гена *KIT*,

ведущих к повышенной пролиферации, дифференцировке, увеличению продолжительности жизни, накоплению неопластических ТК и их предшественников (рис. 1) [3, 16]. При СМ чаще всего мутации обнаруживаются в 17-18 экзонах кодирующих ДФТ, при КМ мутации обычно локализируются вне этих сайтов, а именно в экзонах кодирующих внеклеточный домен (ВКД) [5].

Наиболее распространенной мутацией (в 80-90% случаев СМ, а также 10-30% случаев КМ) является замена аспарагиновой кислоты на валин в кодоне 816 гена *KIT* (D816V) [2, 3, 14, 21–25] (рис. 1). Учитывая наличие данной мутации при всех подтипах СМ, включая индолентный, отличающийся более благоприятным прогнозом, целесообразно предположить, что существуют другие патогенетические механизмы, ответственные за развитие агрессивных подтипов заболевания. Действительно, был выявлен ряд дополнительных соматических мутаций: чаще затрагиваются гены *SRSF2*, *ASXL1*, *RUNX1*, *TET2*, *JAK2*, *N / K RAS*, *CBL*; реже *EZH2*, *IDH2*, *ETV6*, *U2AF*, *SF3B1* [2, 3, 25-30]. Предполагается, что изменения, вызванные сочетанием данных мутаций с мутациями в гене *KIT*, способствуют увеличению продолжительности жизни и пролиферации ТК [2]. Кроме того, важную роль имеет время возникновения мутации *KIT* D816V в процессе дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток в ТК [14]. В ходе проведенных исследований в экспериментальных моделях на лабораторных мышах показано, что возникновение мутации на более раннем этапе развития приводит к злокачественному течению заболевания, в отличие от генетической аномалии в уже дифференцированных ТК [31, 32]. Данная теория может объяснять наличие мутации в ТК кожи [33] и отсутствие данного протоонкогена в образцах костного мозга и крови у больных КМ [4, 34]. Однако необходимо дальнейшее изучение и проведение клинических исследований для уточнения момента возникновения мутации *KIT* D816V и ее влияния на течение заболевания. Следует отметить, что в ходе исследования, выполненного Garcia-Montero А.С. и соавторами, у 83 больных индолентным СМ была выявлена связь между наличием *KIT* D816V⁺-мезенхимальных стволовых клеток, дающих начало мезодермальным клеткам и органам, и риском развития гепато- и спленомегалий, патологии костной системы, а также прогрессированием заболевания [35].

В норме, как уже было сказано, для активации рецептора необходимо наличие ФСК, который способствует взаимодействию 2 мономерных молекул рецептора с-Kit. Наличие мутаций в гене *KIT* ведет к изменениям в структуре рецептора, в результате которых

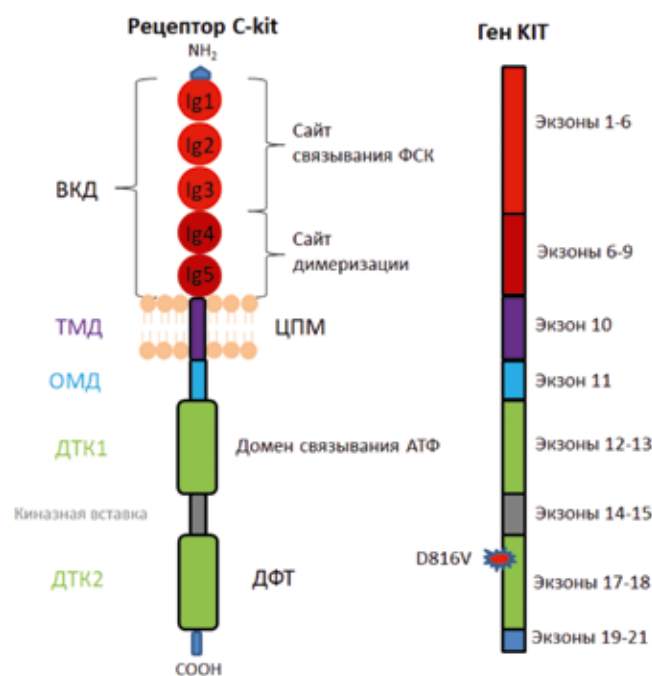


Рис. 1. Схематическое изображение белковой структуры мономерной формы рецептора с-Kit и гена *KIT*. Внеклеточный домен (ВКД), трансмембранный домен (ТМД), околосмембранный домен (ОМД), домены тирозинкиназы (ДТК1 и ДТК2), домен фосфотрансферазы (ДФТ), аденозинтрифосфат (АТФ), цитоплазматическая мембрана (ЦПМ). «Звездочкой» указана локализация наиболее часто встречающейся мутации при мастоцитозе - D816V.

он может активироваться вне зависимости от своего лиганда [25]. Точный механизм данных изменений до конца не выяснен. Предполагается, что рецептор приобретает способность спонтанно димеризоваться с другим рецептором или вступать во взаимодействие с рецептором с-Kit дикого типа, или активироваться в мономерной форме [3].

Димеризация и аутофосфорилирование рецептора вызывает взаимодействие рецепторных тирозинкиназ с многими сигнальными белками, содержащими SH2-домены (англ. — SRC homology 2) и связывающими фосфотирозин. К таким молекулам относятся фосфатидилинозитол-3-киназа (PI_3K), адаптерный белок Grb2 (англ. — growth-factor-receptor-bound protein 2), передающий сигнал к белкам Ras (англ. — rat sarcoma) и латентные формы транскрипционных факторов STAT - трансдуктор сигнала и активатор транскрипции (англ. — signal transducer and activator of transcription). Связывание данных белков с фосфотирозинами рецептора вызывает запуск пересекающихся внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за активацию в ядре набора транскрипционных факторов и экспрессию специфических генов [36, 37]. Конечным результатом является увеличение продолжительности жизни ТК, их пролиферация и дифференцировка [3, 5, 9, 10, 12, 38] (рис. 3).

Кроме того, в исследованиях *in vitro* установлено, что активация с-Kit рецептора потенцирует IgE-опосредованную активацию ТК [39]. Согласно исследованиям *in vitro*, потенцирующие эффекты сигнальных механизмов, опосредованных рецепторами FcεR1 и с-Kit, обусловлены участием адаптерных белков NTAL (англ. — non-T-cell activation linker) [10, 40]. Однако клиническое значение данных механизмов активации ТК в развитии анафилаксии у пациентов с мастоцитозом требует дальнейшего изучения [41].

Ниже рассмотрены наиболее изученные с-Kit-индуцированные сигнальные пути в неопластических ТК.

PI_3K – АКТ (фосфатидилинозитольный) путь. Фосфатидилинозитольный путь обладает антиапоптотическим действием [9, 14, 36, 38]. PI_3K своей Р85-субъединицей взаимодействует с фосфорилированным тирозиновым остатком рецептора с-Kit, что приводит к аллостерической активации каталитической p110-субъединицы PI_3K , способствующей превращению PIP2 (фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат) в PIP3 (фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат). PIP3 связывается с ключевой молекулой пути – АКТ/ПКВ (член семейства протеинкиназ В), в результате данного взаимодействия возможно фосфорилирование АКТ/ПКВ в двух сайтах (T308 и S473) с помощью PDK1 и PDK2

(фосфоинозитид-зависимые киназы 1 и 2), которые также активируются PIP3 [5].

АКТ/ПКВ способна блокировать апоптоз несколькими путями [36]. АКТ/ПКВ фосфорилирует и тем самым инактивирует FoxO (член семейства транскрипционных факторов Forkhead, англ. – Forkhead box protein O), что приводит к снижению аффинности FoxO к ДНК, экспорту их из клеточного ядра и удержанию в цитоплазме с последующим разрушением в протеосомах [42]. АКТ/ПКВ также инактивирует проапоптотический белок семейства Bcl2 (BAD, Bcl-2-associated death promoter /), который способствует выходу из митохондрий в цитоплазму цитохрома С и/или протеазы AIF (апоптоз индуцирующий фактор –apoptosis inducing factor) [5, 36, 43]. Кроме этого, АКТ/ПКВ инактивирует белковый комплекс TSC-2 (комплекс туберозного склероза 2 – tuberous sclerosis complex 2), который в норме подавляет mTOR (mammalian target of rapamycin -- мишень рапамицина). В результате активации mTOR запускаются функции транскрипционных факторов семейства NF-κB (nuclear factor-κB -- ядерный фактор-κB) и циклина D [5].

МАРК путь. Сигнальный путь МАРК контролирует экспрессию генов, регулирующих пролиферацию ТК, их дифференцировку и продолжительность жизни [10, 44]. Фосфотирозин рецептора с-Kit связывается с мо-

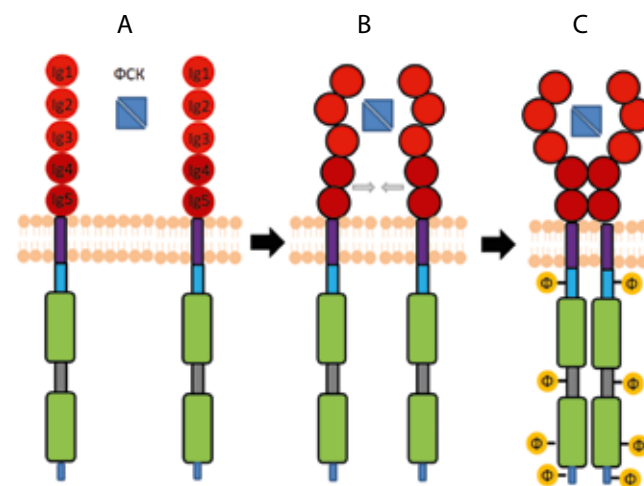


Рис. 2. Схематическое изображение ФСК-индуцированной активации рецептора с-Kit (адаптировано). А, В. ФСК взаимодействует с первыми тремя Ig-подобными доменами двух соседних мономерных белковых молекул с-Kit, что индуцирует образование гомодимерной структуры, которая дополнительно стабилизируется за счет взаимодействия между 4-м и 5-м Ig-подобными доменами двух соседних молекул. С. Данные структурные изменения обеспечивают аутофосфорилирование тирозиновых остатков в околочелюстном домене, области киназного вставки, домене фосфотрансферазы и COOH-конце [11, 14, 18].

лекулой GRB2, ассоциированной с SOS (англ. – son of sevenless) – фактором замещения гуаниннуклеотидов в малых G-белках [10, 14, 44]. Под влиянием SOS происходит субстратное фосфорилирование белка RAS с образованием активной гуанинтрифосфат-связанной формы (RAS-GTP) [44]. В дальнейшем серин-треониновая киназа RAF связывается с N-концевым доменом RAS-GTP и активирует ERK / MAPK (англ. – extracellular signal-regulated kinases / mitogen-activated protein kinases или *митоген-активируемые протеинкиназы* / киназы, регулируемые внеклеточным сигналом) [5, 44]. Данные молекулы в свою очередь транслоцируются из цитоплазмы в ядро, где они активируют различные факторы транскрипции. Стоит отметить, что RAS-GTP также способен воздействовать на молекулу BAD, функции которой описаны выше [36].

STAT5 / JAK-STAT путь. Сигнальный JAK-STAT путь отвечает за развитие, продолжительность жизни и пролиферацию ТК [9, 14, 38] посредством активации факторов транскрипции STAT 1/3/5. JAK2 (англ. – Janus Kinase 2) фосфорилируется после активации рецептора с-Kit и далее способствует димеризации 2 мономерных молекул STAT, благодаря соединению фосфотирозинового остатка и SH2 домена STAT. В активной форме STAT проникает в ядро, где связывается с генами-промоторами, вызывая активацию или подавление транскрипции генов. Мутация *KIT* D816V

способствует прямой активации STAT, вне зависимости от JAK2 путем прямого фосфорилирования тирозина через киназный домен рецептора [5, 9, 38].

Таким образом, генетические дефекты при мастоцитозе можно условно разделить на *KIT*-зависимые и *KIT*-независимые. Первые (*KIT*-зависимые) ассоциированы с развитием патологического процесса и встречаются при всех подтипах системного мастоцитоза, вторые же (*KIT*-независимые) характеризуют степень агрессивности и диагностируются преимущественно при злокачественных формах СМ. В частности мутация D816V в гене *KIT* опосредует изменение в передаче сигнала, приводя к ускорению транскрипции и клеточного цикла ТК, а также снижению их апоптоза. Результатом данных изменений является гиперпролиферация ТК и их накопление в различных органах.

Перспективы анализа внутриклеточных сигнальных путей с учетом молекулярно-генетических особенностей мастоцитоза. План лечения пациентов с мастоцитозом зависит от подтипа заболевания и его клинических проявлений. При необходимости проводится симптоматическая терапия [3, 45], а также лечение заболеваний, опосредованных мастоцитозом (остеопения и остеопороз, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, гематологические и др. расстройства) [46]. При злокачественных формах мастоцитоза применяется аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых

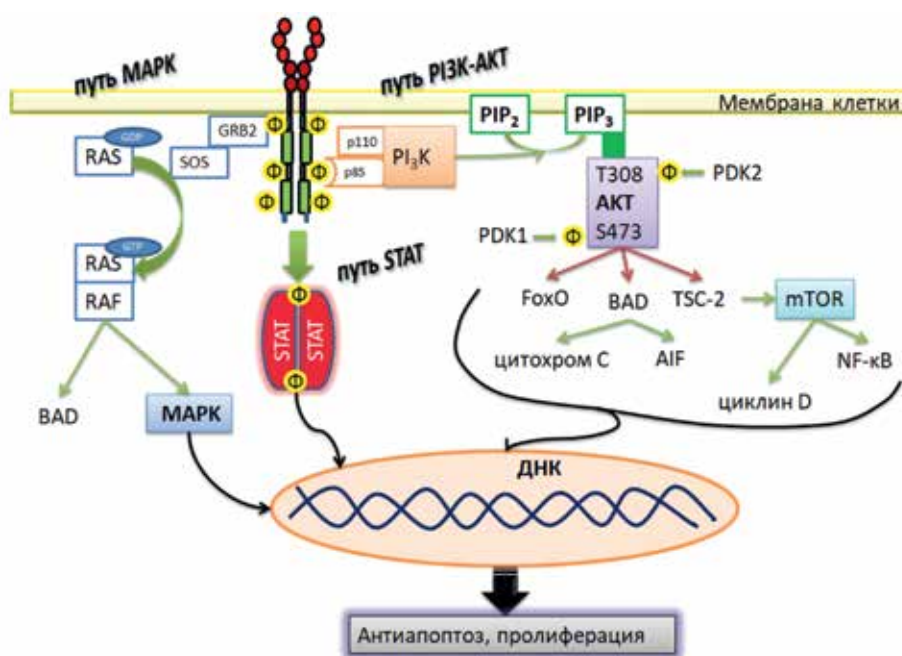


Рис. 3. с-Kit-индуцированные внутриклеточные сигнальные пути в неопластических тучных клетках. Зелеными стрелками указан процесс активации молекул, красными — их инактивация, черными — процессы активации транскрипции в ядре клетки.

клеток и циторедуктивная терапия интерфероном-альфа и кладрибином [2, 47].

Кроме того, на сегодняшний день активно используется таргетная терапия, направленная на ингибирование тирозинкиназ. Мутация D816V в гене *KIT*, приводя к конформационным изменениям рецептора c-Kit, затрудняет связывание ряда ингибиторов тирозинкиназ, таких как иматиниб, мазитиниб и бозутиниб [2, 3, 38]. Таким образом, лечение ингибиторами тирозинкиназы пациентов с мастоцитозом, имеющих мутацию D816V в гене *KIT*, может оказаться неэффективным. На сегодняшний день мидостаурин является препаратом выбора для таких больных, в связи с его способностью связываться с рецептором c-Kit вне зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене *KIT* [2, 3]. Данный препарат также блокирует IgE-зависимое высвобождение гистамина ТК, тем самым воздействуя на симптомы, опосредованные медиаторами ТК [2, 47].

В настоящее время ведутся разработки новых таргетных препаратов с учетом различных терапевтических мишеней, идентифицированных в неопластических ТК, а также в стволовых клетках и клетках-предшественниках. Перспективным направлением является блокирование внутриклеточных сигнальных путей, ответственных за пролиферацию клеток в результате воздействия на ключевые молекулы путей: PI3K, AKT, mTOR, STAT, MAPK (рис.3) [2], что создает предпосылки для персонализированной терапии данного заболевания.

Заключение

Мастоцитоз является редким клональным заболеванием. Ключевым механизмом развития данного расстройства являются молекулярные дефекты – мутации в последовательности гена *KIT*, чаще всего D816V, которые обнаруживаются почти при всех подтипах болезни. Однако наличие дополнительных соматических мутаций в генах отличных от *KIT*, таких как *TET2*, *SRSF2*, *ASXL1* и других, вносят вклад в клинко-патологическое разнообразие мастоцитоза, а также обуславливают более агрессивное течение отдельных его форм. Изучение генетических нарушений при мастоцитозе и опосредованных ими изменений во внутриклеточных сигнальных механизмах необходимо для персонализированного подхода в лечении больных мастоцитозом и разработки новых таргетных препаратов.

Литература (п.п. 1-35; 38-40; 45-47 см. References)

36. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. *Биохимия*. 2000; 65(1): 2-27.

37. Малышев И. Ю. Феномены и сигнальные механизмы репрограммирования макрофагов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015; 59(2): 99-111.

41. Гушин И. С. Эволюционное предупреждение: аллергия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; (1): 57-67.

42. Донецкова А. Д., Митин А.Н. Роль транскрипционных факторов FOXO в поддержании гомеостаза Т-лимфоцитов. *Иммунология*. 2017; 38(3): 160-7. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-3-160-167.

43. Полякова В.С., Николаева Т.В., Сетко Н.П., Воронина Л.Г. Роль апоптоза, индуцируемого тяжелыми металлами, в развитии аутоиммунных заболеваний. Современные проблемы науки и образования. 2016. 6. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26018>

44. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. М. : ГЭОТАР Медиа. 2011. 608 с.: ил. (Серия «Библиотека врача специалиста»).

References

- Valent P.,... M.D., Langenfeld F., Jeanningros S., Cerny-Reiterer S., Hadzijušufovic E., et al. Co-operating STAT5 and AKT signaling pathways in chronic myeloid leukemia and mastocytosis: possible new targets of therapy. *Haematologica*. 2014;99(3):417-29.
- Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2014;34(2):283-95.
- Kettelhut BV, Metcalfe DD. Pediatric mastocytosis. *The Journal of investigative dermatology*. 1991;96(3):15S-8S.
- Swerdlow S.H. C.E., Harris N., et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. 4th edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC) 2017.
- Bibi S., Langenfeld F., Jeanningros S., Brenet F., Soucie E., Hermine O., et al. Molecular defects in mastocytosis: KIT and beyond KIT. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2014;34(2):239-62.
- Metcalfe D.D. Mast cells and mastocytosis. *Blood*. 2008;112(4):946-56.
- Komi D.EA., Rambasek T., Wohrl S. Mastocytosis: from a Molecular Point of View. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2018;54(3):397-411.
- da Silva E.Z., Jamur M.C., Oliver C.. Mast cell function: a new vision of an old cell. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*. 2014;62(10):698-738.
- Siebenhaar F., Redegeld F.A., Bischoff S.C., Gibbs B.F., Maurer M. Mast Cells as Drivers of Disease and Therapeutic Targets. *Trends in immunology*. 2018;39(2):151-62.
- Falchi L., Verstovsek S. Kit Mutations: New Insights and Diagnostic Value. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2018;38(3):411-28.
- Bai C.G., Hou X.W., Wang F., Qiu C., Zhu Y., Huang L., et al. Stem cell factor-mediated wild-type KIT receptor activation is critical for gastrointestinal stromal tumor cell growth. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(23):2929-37.
- Cruse G., Metcalfe D.D., Olivera A. Functional deregulation of KIT: link to mast cell proliferative diseases and other neoplasms. *Immunology and allergy clinics of North America*. 2014;34(2):219-37.
- Gilfillan A.M., Tkaczyk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(3):218-30.
- Lennartsson J., Ronnstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiological reviews*. 2012;92(4):1619-49.
- Giebel L.B., Strunk K.M., Holmes S.A., Spritz R.A. Organization and nucleotide sequence of the human KIT (mast/stem cell growth factor receptor) proto-oncogene. *Oncogene*. 1992;7(11):2207-17.

20. Chabot B., Stephenson D.A., Chapman V.M., Besmer P., Bernstein A. The proto-oncogene c-kit encoding a transmembrane tyrosine kinase receptor maps to the mouse W locus. *Nature*. 1988;335(6185):88-9.
21. Arock M., Sotlar K., Akin C., Broesby-Olsen S., Hoermann G., Escribano L., et al. KIT mutation analysis in mast cell neoplasms: recommendations of the European Competence Network on Mastocytosis. *Leukemia*. 2015;29(6):1223-32.
22. Nagata H., Worobec A.S., Oh C.K., Chowdhury B.A., Tannenbaum S., Suzuki Y., et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92(23):10560-4.
23. Longley B.J., Tyrrell L., Lu S.Z., Ma Y.S., Langley K., Ding T.G., et al. Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nature genetics*. 1996;12(3):312-4.
24. Fritsche-Polanz R., Jordan J.H., Feix A., Sperr W.R., Sunder-Plassmann G., Valent P., et al. Mutation analysis of C-KIT in patients with myelodysplastic syndromes without mastocytosis and cases of systemic mastocytosis. *British journal of haematology*. 2001;113(2):357-64.
25. Valent P. Mastocytosis: a paradigmatic example of a rare disease with complex biology and pathology. *American journal of cancer research*. 2013;3(2):159-72.
26. Hanssens K., Brenet F., Agopian J., Georgin-Lavialle S., Damaj G., Cabaret L., et al. SRSF2-p95 hotspot mutation is highly associated with advanced forms of mastocytosis and mutations in epigenetic regulator genes. *Haematologica*. 2014;99(5):830-5.
27. Jawhar M., Schwaab J., Schnitter S., Megendorfer M., Pfirrmann M., Sotlar K., et al. Additional mutations in SRSF2, ASXL1 and/or RUNX1 identify a high-risk group of patients with KIT D816V(+) advanced systemic mastocytosis. *Leukemia*. 2016;30(1):136-43.
28. Traina F., Visconte V., Jankowska A.M., Makishima H., O'Keefe C.L., Elson P., et al. Single nucleotide polymorphism array lesions, TET2, DNMT3A, ASXL1 and CBL mutations are present in systemic mastocytosis. *PloS one*. 2012;7(8):e43090.
29. Soucie E., Hanssens K., Mercher T., Georgin-Lavialle S., Damaj G., Livedanu C., et al. In aggressive forms of mastocytosis, TET2 loss cooperates with c-KITD816V to transform mast cells. *Blood*. 2012;120(24):4846-9.
30. Damaj G., Joris M., Chandesris O., Hanssens K., Soucie E., Canioni D., et al. ASXL1 but not TET2 mutations adversely impact overall survival of patients suffering systemic mastocytosis with associated clonal hematologic non-mast-cell diseases. *PloS one*. 2014;9(1):e85362.
31. Gerbaulet A., Wickenhauser C., Scholten J., Peschke K., Drube S., Horny H.P., et al. Mast cell hyperplasia, B-cell malignancy, and intestinal inflammation in mice with conditional expression of a constitutively active kit. *Blood*. 2011;117(6):2012-21.
32. Zappulla J.P., Dubreuil P., Desbois S., Letard S., Hamouda N.B., Daeron M., et al. Mastocytosis in mice expressing human Kit receptor with the activating Asp816Val mutation. *J Exp Med*. 2005;202(12):1635-41.
33. Chan I.J., Tharp M.D. Comparison of lesional skin c-KIT mutations with clinical phenotype in patients with mastocytosis. *Clinical and experimental dermatology*. 2018;43(4):416-22.
34. Georgin-Lavialle S., Stojanovic K.S., Buob D., Grateau G. Amyloidosis. *La Revue du praticien*. 2014;64(8):1050-3.
35. Garcia-Montero A.C., Jara-Acevedo M., Alvarez-Twose I., Teodosio C., Sanchez-Munoz L., Muniz C., et al. KIT D816V-mutated bone marrow mesenchymal stem cells in indolent systemic mastocytosis are associated with disease progression. *Blood*. 2016;127(6):761-8.
36. Kopnin B.P. Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. *Biokhimiia*. 2000;65(1):2-27. (in Russian)
37. Malyshev I.Y. Phenomena and signaling mechanisms of macrophage reprogramming. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiia*. 2015;59(2):99-111. (in Russian)
38. Morales J.K., Falanga Y.T., Depczynski A., Fernando J., Ryan J.J. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway. *Genes and immunity*. 2010;11(8):599-608.
39. Lin T.J., Enciso A., Bissonnette E.Y., Szczepek A., Befus A.D. Cytokine and drug modulation of TNF alpha in mast cells. *Advances in experimental medicine and biology*. 1996;409:279-85.
40. Tkaczyk C., Horejsi V., Iwaki S., Draber P., Samelson L.E., Satterthwaite A.B., et al. NTAL phosphorylation is a pivotal link between the signaling cascades leading to human mast cell degranulation following Kit activation and Fc epsilon RI aggregation. *Blood*. 2004;104(1):207-14.
41. Gushchin I.S. Evolutionary admonition: allergy. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiia*. 2014(1):57-67. (in Russian)
42. Donetskova A. D., Mitin A.N. The role of transcription factors FOXO in t-lymphocyte homeostasis. *Immunologiya*. 2017; 38(3): 160-167. (in Russian)
43. Polyakova V.S., Nikolaeva T.V., Setko N.P., Voronina L.G. The role of apoptosis induced by the heavy metals in the development of autoimmune diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 6. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26018> (in Russian)
44. Petrov R.V., Haitov R.M. Immunogeny i vakciny novogo pokoleniya. M.: GEHOTAR Media. 2011. 608 s.: il. (Seriya «Biblioteka vracha specialista»). (in Russian)
45. Worobec A.S. Treatment of systemic mast cell disorders. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2000;14(3):659-87.
46. Cardet J.C., Akin C., Lee M.J. Mastocytosis: update on pharmacotherapy and future directions. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013;14(15):2033-45.
47. Valent P., Akin C., Hartmann K., Nilsson G., Reiter A., Hermine O., et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. *Cancer research*. 2017;77(6):1261-70.

Сведения об авторах:

Шкурлатовская Карина Максимовна, студентка 5 курса ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: shkyrlak@gmail.com;

Орлова Александра Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, e-mail: orlovaas@yandex.ru;

Силина Е.В., доктор мед. наук, проф., e-mail: silinaekaterina@mail.ru;

Синельникова Т.Г., канд. мед. наук, доцент, e-mail: sintatiana@rambler.ru;

Олисова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, проф. email: olisovaolga@mail.ru;

Теплюк Наталия Павловна, доктор мед. наук, проф., e-mail: teplyukn@gmail.com;

Борзова Елена Юрьевна, доктор мед. наук, проф., e-mail: eborzova@gmail.com;

Дадаева Валида Арсланабиевна, канд. мед. наук, науч. сотр., e-mail: dr.dadaeva@mail.ru;

Пятилова Полина Михайловна, асс., e-mail: polinapyatilova@gmail.com