

Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.В. БУБНОВА, Е.С. САМАКИНА, И.С. СТОМЕНСКАЯ,
О.Ю. КОСТРОВА, Г.Ю. СТРУЧКО, А.А. КОТЁЛКИНА

РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ (обзор литературы)

Ключевые слова: тучные клетки, канцерогенез, рак, триптаза, индекс дегрануляции, биогенные амины.

Тучные клетки являются важным звеном иммунной системы. Они участвуют во многих патологических процессах, таких как стресс, воспаление, аутоиммунные процессы и канцерогенез.

Цель – обобщение данных о роли тучных клеток в канцерогенезе.

Материалы и методы. Обзор доступных источников литературы, опубликованных в Elibrary и PubMed.

Результаты. Рост опухоли в организме сопровождается нарушением функции иммунной системы и реакцией со стороны тучных клеток. Тучные клетки способны стимулировать рост опухоли благодаря секреции протеаз, ангиогенных и ростовых факторов и в то же время обладают туморсупрессорным эффектом. Реакция тучноклеточной популяции зависит от типа ткани, из которой развивается опухоль, скорости и стадии процесса, локализации тучных клеток и совокупности про- и противоопухолевых факторов. При развитии и росте опухоли происходит тотальная дегрануляция тучных клеток. Кроме того, тучные клетки нормальной и опухолевой ткани отличаются по структуре. В данной статье представлена информация о роли тучных клеток в канцерогенезе.

Выводы. Таким образом, тучные клетки, с одной стороны, влияют положительно на рост опухоли за счет синтеза протеаз, ростовых и ангиогенных факторов, с другой стороны, действуют как ингибиторы злокачественного роста. Реакция тучных клеток напрямую зависит от ткани, в которой развивается опухоль, от ее типа и степени злокачественности, стадии патологического процесса, локализации тучных клеток и степени их активации, а также от суммарного баланса про- и противоопухолевых эффектов.

Введение. Рост количества онкозаболеваний обусловлен увеличением воздействий на организм антропогенных и экологически неблагоприятных факторов. Развитие злокачественных опухолей в организме является мощным фактором, изменяющим состояние иммунной системы. Особый интерес при исследовании иммунной системы представляют тучные клетки (ТК). Эти полифункциональные клетки играют важную роль в регуляции различных физиологических функций организма и относятся к факторам естественного иммунитета. ТК принимают участие в процессах адаптации к действию экстремальных факторов [1, 2, 3, 75], защите организма от аллергенов, патогенов и паразитов, развитии воспаления, в процессах опухолевого роста и аутоиммунных заболеваний [33, 39, 41, 54, 64, 70, 74, 76, 81, 83]. О значении ТК в процессе формирования общего адаптационного синдрома говорил еще Г. Селье. На сегодняшний день изучение их роли в развитии новообразований и функциональных возможностей при воздействии на организм стрессовых факторов продолжается. В последнее время появилось много работ, посвященных возможностям изучения ТК для оценки биологического потенциала новообразований и применения в качестве точки воздействия при таргетной терапии [48, 55].

Цель – обобщение данных о роли тучных клеток в канцерогенезе.

Материалы и методы. Проведен поиск доступных литературных источников, опубликованных в базе данных Elibrary и PubMed. Все найденные источники, посвященные данной тематике, были включены в данный обзор.

Результаты. ТК отличаются своими свойствами в организме человека и могут быть разделены на группы согласно их расположению (в слизистых оболочках и соединительных тканях), наличию энзимов (химаза и триптаза), степени насыщения гранулами, концентрации в них биогенных аминов [8, 15, 41, 61, 64, 70, 83]. ТК рассматриваются как одноклеточные железы внутренней секреции и являются компонентами диффузной эндокринной системы [28]. Функции ТК обычно связаны с их способностью накапливать в гранулах и секретировать при иммунном ответе гистамин, серотонин и другие биогенные амины, провоспалительные цитокины и нейропептиды [33, 52, 61, 63, 66, 85]. Выраженность и направленность этих процессов зависят от времени и интенсивности влияния, возрастных и индивидуальных показателей организма [23]. ТК способны регулировать тканевой гомеостаз за счет накопления и секреции биологически активных веществ при дефиците их в микроокружении, что является одним из важных этапов в общей реакции адаптации на клеточном уровне [7–9]. Например, проницаемость сосудов микроциркуляторного русла регулируется гистамином [6, 15, 27, 41]. ТК играют роль неспецифических мессенджеров в лимфоидных органах, взаимодействуя с адренергическими нервными волокнами и макрофагами, осуществляют связь между нервной и иммунной системами [27] и реагируют на любые воздействия [13].

Активация ангиогенеза и ремоделирование соединительной ткани – еще одна важная функция ТК [83]. Пролиферация эндотелиальных и других включенных в процесс клеток происходит благодаря секреции TNF- α , IL-8, факторов роста и гистамина [30, 45, 78]. В нормальных тканях и в различных опухолях ТК располагаются вблизи кровеносных и лимфатических сосудов, что косвенно подтверждает связь ТК с развитием сосудистой ткани [80]. ТК способны активировать дендритные клетки, приводить их к созреванию и усиливать их миграцию в регионарные лимфоузлы [26, 75].

В настоящее время существуют две теории, оценивающие влияние ТК на прогрессирование опухолей. Согласно одной из них, эти клетки усиливают онкопроцесс путем секреции протеолитических ферментов, ангиогенных и ростовых факторов. Экспериментально получено доказательство влияния ТК на стромально-эпителиальные взаимодействия при аденокарциномах молочной железы. ТК также способствуют усилению ангиогенеза на фоне активного роста злокачественных новообразований [14, 45]. В соответствии со второй теорией, напротив, ТК оказывают противоопухолевое действие. Влияние ТК на онкогенез напрямую опосредовано взаимодействиями между веществами, содержащимися в ТК, и клетками окружающей стромы – эндотелиоцитами и фибробластами. Последние обладают способностью активировать ангиогенез, участвовать в прогрессировании опухоли и контроле противоопухолевого иммунного ответа [11].

ТК выделяют протеазы, такие как триптаза и химаза, которые могут активировать матриксные металлопротеиназы. Также они разрушают внеклеточный матрикс ткани вокруг опухоли, способствуя ее росту, ангиогенезу и метастазированию [32]. Гистамин может оказывать на опухолевые клетки не только антипролиферативное, но и стимулирующее воздействие [36, 59]. Кроме того, ТК высвобождают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный

фактор роста- β (PDGF- β) и IL-6, которые способствуют ангиогенезу, обеспечивая усиленное образование кровеносных сосудов, клеточную пролиферацию и рост опухоли [58]. ТК также секретируют IL-1, провоспалительный цитокин, который был связан с онкогенезом, прогрессированием опухоли и чрезмерными воспалительными реакциями [40, 56]. Другие медиаторы ТК, такие как гепарин, простагландины и некоторые цитокины, также влияют на неиммунные аспекты опухоли и ее окружения. ТК являются чувствительными иммунными клетками, выделяющими хемокины, цитокины и другие факторы. Они привлекают другие иммунные клетки к микроокружению опухоли и изменяют их функцию. Расположенные близко к сосудистой сети ТК могут переводить локальные сигналы в системные опухолевые модулирующие иммунные реакции, а также могут быть одними из первых клеток, которые реагируют на системные сигналы и сами перенаправляются в очаги воспаления. ТК выделяют такие хемокины, как CXCL10, CLL3 и CCL5, которые рекрутируют CD8 Т-клетки и CD4 Т-клетки в опухоль [55].

Экспериментально доказано, что введение канцерогенов вызывает активацию клеточного звена иммунной системы, что приводит к повышению количества ТК и их дегрануляции [16, 21, 22]. Можно предположить, что в процессе канцерогенеза увеличение уровня дегранулирующих клеток свидетельствует об их активном участии в иммунном ответе [14, 17]. Реакция ТК на введение канцерогена напрямую зависит от стадии развития онкопроцесса. Было показано, что ТК непосредственно воздействуют на опухолевые клетки, а также на окружающую опухоль-ассоциированную строму, изменяя патогенез опухоли с помощью множества механизмов. Например, ТК могут выделять большое количество TNF- α , оказывающего прямое цитотоксическое воздействие на опухолевые клетки, в то время как в других случаях TNF- α способствует росту опухоли [84].

Роль ТК в развитии рака напрямую зависит от вида опухоли и от стадии онкогенеза. Так, при таких опухолях, как рак щитовидной железы [60, 82], желудка [29], поджелудочной железы [57] и мочевого пузыря [67], карцинома клеток Меркеля, болезнь Ходжкина [43], неходжкинская лимфома [47] и плазмоцитомы, выявление ТК связано с неблагоприятным прогнозом [55]. При раке молочной железы ТК, по-видимому, наоборот, играют противоопухолевую роль [55, 83]. Малое количество ТК при инвазивных меланоме коррелирует с плохим прогнозом, но не влияет на выживаемость при поверхностных меланоме [72]. При раке предстательной железы наличие ТК на ранних стадиях является протуморогенным [65]. При немелкоклеточном раке легкого I стадии большое количество перитуморозных ТК является признаком благоприятного исхода [35].

ТК выявляются в соединительной ткани, окружающей опухоль, и в строме опухоли [19]. Кроме того, они могут мигрировать в очаги опухолевого роста и в регионарные лимфатические узлы в ответ на появление хемоаттрактантов [7, 19, 23, 83]. В строме злокачественных новообразований легких, яичников, молочной железы, меланомы кожи обнаруживается большое количество покоящихся и дегранулирующих ТК [83]. Существуют доказательства зависимости прогноза злокачественного процесса от локализации ТК [83]. Высокое содержание ТК на периферии опухоли коррелирует с прогрессированием заболевания при злокачественных Т-клеточных и В-клеточных лимфомах [83]. При немелкоклеточном раке легкого наличие ТК в опухолевых островках является положительным прогностическим фактором [71]. При карциноме поджелудочной железы скопление ТК во внутритуморозной пограничной зоне связано с плохим прогнозом [34]. Обнаружена связь между количеством ТК в ткани, окружающей

опухоль, размером опухоли, активностью ангиогенеза и возникновением ранних рецидивов при раке печени [53]. При фибросаркоме интенсивность неоваскулогенеза сопровождалась повышением количества ТК вокруг опухоли [20]. На фоне рака предстательной железы, напротив, скопление ТК в ткани опухоли связано с благоприятным прогнозом [46], так как подавляются опухолевый рост и ангиогенез. Перитуморальная локализация ТК стимулирует рост опухоли предстательной железы [53]. В то же время Chan J.K. et al. выявили связь между перитуморозной локализацией ТК с выраженным ангиогенезом и благоприятным прогнозом в лечении и увеличении продолжительности жизни при агрессивном опухолевом росте при раке яичников.

При изучении биоптатов рака молочной железы в ткани опухоли содержалось больше гистамина в отличие от окружающей неизменной ткани [19]. Уровень триптазы в крови пациенток с раком молочной железы в 3 раза выше, чем у здоровых женщин [19]. Наибольшее количество ТК отмечалось на периферии опухоли молочной железы [5]. Реакция ТК обнаружена при развитии опухолевого процесса и в других органах и системах [83]. Реакции ТК имели определенную цикличность, объясняемую их локализацией и этапом развития процесса. При терминальной стадии рака уменьшалось общее количество ТК во всех органах и тканях и возрастала доля дегранулированных и разрушенных форм. При активном росте опухоли наблюдалось уменьшение ТК на периферии, а при медленном – увеличение их числа и активация [10, 83].

При раке почки определялась высокая активность ТК в ткани вокруг опухоли. Качественные и количественные изменения ТК при раке почки связаны с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого роста – ангиогенезом, степенью анаплазии, размером опухоли, наличием инвазии и метастазированием [4, 24]. Повышение числа ТК внутри опухоли может быть признаком появления ее метастазов. Большое количество ТК в ткани опухоли является неблагоприятным фактором 5-летней выживаемости пациентов при почечно-клеточном раке [12]. По данным В. Туна и соавт. [79], увеличение количества внутриопухолевых ТК при раке почки объясняется их участием в канцерогенезе. Однако авторами не выявлена связь между числом ТК в опухоли и факторами прогноза: полом и возрастом больных, клинической стадией заболевания, размером опухолевого узла и градацией по Fuhrman. При этом большое количество ТК определялось в светлоклеточных карциномах, что связано с высокой метаболической активностью данного гистологического типа рака почки. Похожие результаты получили и другие исследователи [62]. В то же время М.Е. Guldur и соавт. нашли закономерность между количеством интратуморальных ТК, клинической стадией, градацией по Fuhrman, размером и гистологическим типом опухоли [49].

При исследовании злокачественных опухолей кожи выявлен высокий уровень ТК в наиболее агрессивных вариантах [30, 37, 38, 44, 51]. Также определялось большое количество ТК в дерме при высокой чувствительности к ультрафиолетовому излучению на фоне иммуносупрессии [50]. Для меланомы и первичного нейроэндокринного рака кожи была установлена прямая связь между количеством ТК, ангиогенезом и прогнозом заболевания [31, 69, 83]. Для рака молочной железы и сарком мягких тканей увеличение содержания ТК, напротив, связано с благоприятным течением опухоли [42, 77, 83].

При изучении рака кишечника ТК в основном локализовались в микроокружении опухоли. Количество ТК зависит от степени дифференцировки опухоли. Так, большое количество ТК наблюдалось в инвазивном раке низкодифференцированном. Это может быть использовано в оценке опухолевой прогрессии (степень дифференцировки при динамических биопсийных исследованиях) [25].

Выявлено, что количество и фенотип ТК в ткани опухоли связаны со степенью злокачественности опухоли. При раке желудка степень ангиогенеза коррелировала со степенью злокачественности опухоли и была наиболее высока при IV степени. Параллельно увеличивалась плотность триптаза- и химаза-положительных ТК, при этом плотность последних более сильно коррелировала с ангиогенезом [19].

Кроме того, ТК являются биомаркером и важным фактором при лечении рака. Более высокая инфильтрация ТК опухоли молочной железы или меланомы перед лечением в значительной степени связана с плохим ответом на предоперационную химиотерапию [68, 73]. Исследования указывают на значимость ТК в противоопухолевом иммунитете и исходах лечения. ТК могут быть инициаторами или блокаторами начального противоопухолевого иммунного ответа, а также механизма устойчивости к блокаде иммунных контрольных точек и других методов лечения рака [55].

В настоящее время повышается интерес изучения ТК при предраковых заболеваниях. Например, показаны возрастание числа ТК при дисплазиях шейки матки и карциноме *in situ* и их корреляция с ангиогенезом.

Кроме того, имеются отличия в структуре ТК нормальной и измененной тканей. Так, в ткани молочной железы здоровой женщины ТК представлены одиночными умеренно дегранулированными зрелыми клетками овальной или округлой формы, расположенными вдоль кровеносных сосудов, протоков, в ацинусе и в соединительнотканых прослойках.

При изучении ткани опухоли молочной железы ТК располагаются в зоне инвазии опухоли в окружающую ткань и в ее периферической части. Внутри опухолевого узла ТК обнаруживаются в достаточном количестве, редкие, светлые, вытянуто-сдавленные, преимущественно тотально дегранулированные и разрушенные. Выявляется высокий уровень мелких ТК с небольшим содержанием светлоокрашенных гранул [18]. Повсеместная тотальная дегрануляция ТК внутри опухоли свидетельствует об активации регуляторных механизмов в ткани при развитии и росте опухоли либо о срыве адаптационных возможностей популяции [18].

Выводы. Таким образом, ТК играют важную роль в процессах канцерогенеза. С одной стороны, они влияют положительно за счет синтеза протеаз, ростовых и ангиогенных факторов, с другой стороны, действуют как ингибиторы злокачественного роста. Реакция ТК напрямую зависит от ткани, в которой развивается опухоль, от ее типа и степени злокачественности, стадии патологического процесса, локализации ТК и степени их активации, а также от суммарного баланса про- и противоопухолевых эффектов. Исследование свойств и качеств ТК может помочь специалисту в изучении онкопроцесса, подбора лечения и определения прогноза заболевания.

Литература

1. Арташян О.С., Юшков Б.Г., Храмова Ю.С. Морфологические аспекты участия тучных клеток в формировании общего адаптационного синдрома // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15(3-1). С. 22–25.
2. Быков В.Л. Развитие и гетерогенность тучных клеток // Морфология. 2000. Т. 117. С. 86–92.
3. Быков В.Л. Секреторные механизмы и секреторные продукты тучных клеток // Морфология. 1999. Т. 115. С. 64–72.
4. Гервальд В.Я., Черданцева Т.М., Бобров И.П., Авдалян А.М. Клинико-морфологические сопоставления и прогностическое значение исследования морфофункциональной активности тучных клеток перитуморозной зоны рака почки // Сибирский онкологический журнал. 2011. Прил. № 1. С. 33–34.
5. Голофеевский В.Ю., Щербак С.Г. Сочетанная окраска гистологических срезов основным коричневым и прочным зеленым // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1987. № 4. С. 101–102.
6. Гордон Б.М. Цитобиоаминная система тимуса и адаптация. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2000. 237 с.

7. Гордон Д.С. Тинкториальные параллели тучных клеток // Макро-микроструктура тканей в норме, патологии и эксперименте: межвуз. сб. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1981. С. 97–101.
8. Гордон Д.С. Тучные клетки в эксперименте. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 1980. 120 с.
9. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г. Нейромедиаторы лимфоидных органов. Л.: Наука; Ленингр. отд-ние, 1982. 129 с.
10. Дзодзикова М.Э. Морфологические изменения в системе тучных клеток у крыс в процессе развития рака молочной железы в эксперименте // Вестник РУДН. 2004. Т. 3(27). С. 95–96.
11. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2018. Т. 7(2). С. 67–72.
12. Интрамуральные тучные клетки при почечно-клеточном раке: клинико-морфологические сопоставления / И.П. Бобров, Т.М. Черданцева, Н.Г. Крючкова и др. // Бюллетень медицинской науки. 2018. Т.10(2). С. 32-36.
13. К вопросу о характеристике тучноклеточной популяции при перераспределении гистамина в лимфоидных органах лабораторных животных / В.С. Гордова, О.А. Шатских, Т.Л. Смирнова и др. // Аллергология и иммунология. 2013. Т. 14(3). С. 191.
14. Клеточный состав тимуса крыс при сочетанном воздействии канцерогена и стресса / А.А. Котелкина, О.Ю. Кострова, Л.М. Меркулова и др. // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8(2). С. 47–54.
15. Кондашевская М.В. Тучные клетки и гепарин – ключевые звенья в адаптивных и патологических процессах // Вестник РАМН. 2010. № 6. С. 49–54.
16. Кострова О.Ю. Акцидентальная инволюция тимуса крыс на фоне развития аденокарциномы толстой кишки, вызванной введением канцерогена в различной дозировке // Фундаментальные исследования. 2013. № 3. С. 321–324.
17. Котелкина А.А., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю. Реакция тучных клеток тимуса на канцерогенез, водноиммобилизационный стресс и сочетанное действие факторов // Строение организма человека и животных в норме, патологии и эксперименте: сб. науч. работ, посвящ. 85-летию со дня рождения проф. А.С. Леонтьева. Минск: БГМУ, 2017. С. 300–304.
18. Мнихович М.В. Морфология популяций тучных клеток в строме молочной железы при фиброзно-кистозной болезни и раке молочной железы // Материалы ежегодной научной конференции, посвященной 70-летию основания Рязанского гос. мед. ун-та имени академика И.П. Павлова / Рязанский гос. мед. ун-т им. академика И.П. Павлова. Рязань, 2013. С. 98–101.
19. Мнихович М.В., Вернигорский С.В., Гаврилюк А.А., Мигяс В.Г. Морфологическая оценка изменений тучноклеточных популяций в строме молочной железы при фибрознокистозной болезни и раке // Наука молодых (Egreditio Juvenium). 2014. № 1. С. 26–36.
20. Модификация гистохимического метода выявления ядрышковых организаторов на гистогических срезах / И.П. Бобров, А.М. Авдалян, В.В. Климачев и др. // Архив патологии. 2010. № 3. С. 35–37.
21. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование тимуса в норме и после применения полиоксидония (обзор литературы) / Г.Ю. Стручко, Л.М. Меркулова, О.Ю. Кострова и др. // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 525–531.
22. Морфофункциональные изменения надпочечников крыс на фоне развития рака молочной железы / О.Ю. Кострова, И.С. Стоменская, Л.М. Меркулова и др. // Вестник новых медицинских технологий. 2018. № 4. С. 242–248.
23. Омеляненко Н.П., Ковалев А.В., Сморчков М.М., Мишина Е.С. Структура собственного вещества роговицы глаза человека // Морфология. 2017. Т. 151(3). С. 93.
24. Тучные клетки при раке почки: клинико-морфологические параллели / Т.М. Черданцева, И.П. Бобров, В.В. Климачев и др. // Медицина в Кузбассе. 2011. Т.10(2). С. 48–51.
25. Тучные клетки при колоректальном раке: возможный прогностический маркер? / А.А. Филлин, Е.Е. Чупандина, Д.Ю. Буеримов и др. // Постгеномные технологии: от теории к практике: сб. тр. V Междунар. науч. конф. Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. мед. ун-та, 2019. С. 105–107.
26. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Тучная клетка как полифункциональный элемент // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2017. Т. 2. С. 4–11.
27. Швалев В.Н. Развитие морфоклинических представлений о нейротканевых связях: роль тучных клеток в нервной трофике // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91(5). С. 687–689.
28. Ялалетдинова Л.Р., Гордова В.С., Ястребова С.А., Сергеева В.Е. Нейроиммуномодулирующие свойства хорионического гонадотропина. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2016. 147 с.
29. Ammendola M., Sacco R., Sammarco G. et al. Mast Cells Positive to Tryptase and c-Kit Receptor Expressing Cells Correlates with Angiogenesis in Gastric Cancer Patients Surgically Treated. *Gastroenterol Res Pract.* 2013, vol. 2013, 703163.
30. Aoki M., Pawankar R., Niimi Y. Mast cells in basal cell carcinoma express VEGF, IL-8 and RANTES. *Int Arch Allergy Immunol.* 2003, vol. 130, pp. 216–223.
31. Beer T., Ng L., Murray K. Mast Cells Have Prognostic Value in Merkel Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2008, vol. 30, pp. 27–30.
32. Blair R.J., Meng H., Marchese M.J. et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J. Clin. Investig.* 1997, vol. 99, pp. 2691–2700.
33. Brown M.A., Hatfield J.K. Mast cells are important modifiers of autoimmune disease: with so much evidence, why is there still controversy? *Front. Immun.* 2012, vol. 3, p. 147.

34. Cai S.W., Yang S.Z., Gao J. et al. Prognostic significance of mast cell count following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*, 2011, vol. 149(4), pp. 576–584.
35. Carlini M.J., Dalurzo M.C., Lastiri J.M. et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol*, 2010, vol. 41(5), pp. 697–705.
36. Chen J., Hu X.Y. Inhibition of histamine receptor H3R suppresses prostate cancer growth, invasion and increases apoptosis via the AR pathway. *Oncol. Lett*, 2018, vol. 16, pp. 4921–4928.
37. Claudatus J.J., d'Ovidio R., Lospalluti M. Skin tumors and reactive cellular infiltrate: further studies. *Acta Derm Venereol*, 1986, vol. 66, pp. 29–34.
38. Cohen M., Rogers G. The significance of mast cells in basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1995, vol. 33, pp. 514–517.
39. Conti P. Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci*, 2007, vol. 37(4), pp. 315–322.
40. Conti P., Caraffa A., Tete G. et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020, vol. 34, pp. 1629–1632.
41. Da Silva E., Jamur M., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem*, 2014, vol. 62, pp. 698–738.
42. Dabiri S., Huntsman D., Makretsov N. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol*, 2004, vol. 17, pp. 690–695.
43. Englund A., Molin D., Enblad G. et al. The role of tumour-infiltrating eosinophils, mast cells and macrophages in Classical and Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma in children. *Eur J Haematol*, 2016, vol. 97(5), pp. 430–438.
44. Erkilic S., Erbagci Z. The significance of mast cells associated with basal cell carcinoma. *J Dermatol*, 2001, vol. 28, pp. 312–315.
45. Faustino-Rocha A., Gama A., Neuparth M. et al. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters. *Anticancer Res*, 2017, vol. 37(3), pp. 1013–1021.
46. Fleischmann A., Schlomm T., Köllermann J. et al. Immunological microenvironment in prostate cancer: high mast cell densities are associated with favorable tumor characteristics and good prognosis. *Prostate*, 2009, vol. 69(9), pp. 976–81.
47. Franco G., Guarotta C., Frossi B. et al. Bone marrow stroma CD40 expression correlates with inflammatory mast cell infiltration and disease progression in splenic marginal zone lymphoma. *Blood*, 2014, vol. 123(12), pp. 1836–1849.
48. Galinsky D., Nechushtan H. Mast cells and cancer-No longer just basic science. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, vol. 68, no. 2, pp. 115–130.
49. Guldur M.E., Kocarslan S., Ozardali H.I. et al. The relationship of mast cells and angiogenesis with prognosis in renal cell carcinoma. *J. Pak. Med. Assoc.*, 2014, vol. 64(3), pp. 300–303.
50. Hart P., Townley S., Grimbaldston M. Mast cells, neuropeptides, histamine, and prostaglandins in UVinduced systemic immunosuppression. *Methods*, 2002, vol. 28, pp. 79–89.
51. Humphreys T., Monteiro M., Murphy G. Mast cells and dendritic cells in basal cell carcinoma stroma. *Dermatol Surg*, 2000, vol. 26, pp. 200–204.
52. Jimenez M., Cervantes-Garcia D., Cordova-Davalos L.E. et al. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Frontiers in immunology*, 2021, vol. 12, pp. 1–31. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685865.
53. Johanson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. et al. Mast cells are novel independent prognostic markers cancer and represent a target therapy. *Am. J. Pathol*, 2010, vol. 177(2), pp. 1031–1041.
54. Kalkusova K., Smite S., Darras E. et al. Mast cells and dendritic cells as cellular immune checkpoints in immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(19), 11080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911080>.
55. Lichterman J.N., Reddy S.M. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy. *Cells*, 2021, vol. 10, pp. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061270>.
56. Litmanovich A., Khazim K., Cohen I. The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Cancer and its Potential as a Therapeutic Target in Clinical Practice. *Oncol. Ther.*, 2018, vol. 6, pp. 109–127.
57. Ma Y., Hwang R.F., Logsdon C.D., Ullrich S.E. Dynamic mast cell-stromal cell interactions promote growth of pancreatic cancer. *Cancer Res.*, 2013, vol. 73(13), pp. 3927–3937.
58. Marech I., Ammendola M., Sacco R. et al. Serum tryptase, mast cells positive to tryptase and microvascular density evaluation in early breast cancer patients: Possible translational significance. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, p. 534.
59. Martinel Lamas D.J., Nicoud M.B., Sterle H.A. et al. Histamine: A potential cytoprotective agent to improve cancer therapy? *Cell Death Dis.*, 2015, vol. 6, e2029.
60. Melillo R.M., Guarino V., Avilla E. et al. Mast cells have a protumorigenic role in human thyroid cancer. *Oncogene*, 2010, vol. 29(47), pp. 6203–6215.
61. Mendez-Enriquez E., Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, p. 821. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00821.
62. Mohseni M.G., Mohammadi A., Heshmat A.S. et al. The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma. *Int. Urol. Nephrol*, 2010, vol. 42(1), pp. 109–112.

63. Mukai K., Tsai M., Saito H. et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev.*, 2018, vol. 282(1), pp. 121–150. DOI:10.1111/immr.12634.
64. Pal S., Nath S., Meiningner C.J., Gashev A.A. Emerging roles of mast cells in the regulation of lymphatic immune-physiology. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, p. 1234. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01234.
65. Pittoni P., Colombo M.P. The dark side of mast cell-targeted therapy in prostate cancer. *Cancer Res*, 2012, vol. 72(4), pp. 831–835.
66. Portales-Cervantes L., Dawod B., Marshall J.S. Mast cells and natural killer cells—a potentially critical interaction. *Viruses*, 2019, vol. 11, p. 514. DOI: 10.3390/v11060514.
67. Rao Q., Chen Y., Yeh C.R. et al. Recruited mast cells in the tumor microenvironment enhance bladder cancer metastasis via modulation of ERβ/CCL2/CCR2 EMT/MMP9 signals. *Oncotarget*, 2016, vol. 7(7), pp. 7842–7855.
68. Reddy S.M., Reuben A., Barua S. et al. Poor Response to Neoadjuvant Chemotherapy Correlates with Mast Cell Infiltration in Inflammatory Breast Cancer. *Cancer Immunol. Res.*, 2019, vol. 7, pp. 1025–1035.
69. Ribatti D., Ennas M., Vacca A. Tumor vascularity and tryptase positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest*, 2003, vol. 33, pp. 420–425.
70. Rönnberg E., Melo F.R., Pejler G. Mast cell proteoglycans. *Histochem. Cytochem*, 2012, vol. 60, no. 12, pp. 950–962.
71. Shikotra A., Ohri C.M., Green R.H. et al. Mast cell phenotype, TNFα expression and degranulation status in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6(1), p. 38352.
72. Siiskonen H., Poukka M., Bykachev A. et al. Low numbers of tryptase+ and chymase+ mast cells associated with reduced survival and advanced tumor stage in melanoma. *Melanoma Res.*, 2015, vol. 25(6), pp. 479–485.
73. Somasundaram R., Connelly T., Choi R. et al. Tumor-infiltrating mast cells are associated with resistance to anti-PD-1 therapy. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, p. 346.
74. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 125, pp. 73–80.
75. Strauss-Albee D., Horowitz A., Parham P. Coordinated regulation of NK receptor expression in the maturing human immune system. *Immunol.*, 2014, vol. 193(10), pp. 4871–4879.
76. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, 3701. DOI: 10.3390/ijms20153701.
77. Tomita Y., Aozasa K., Myoui A. Histologic grading in soft-tissue sarcomas. An analysis of 194 cases including AgNOR count and mast-cell count. *Int J Cancer*, 1993, vol. 54, pp. 194–199.
78. Toth T., Toth-Jakatics R., Jimi S. Cutaneous malignant melanoma: correlation between neovascularization and peritumor accumulation of mast cells overexpressing vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol*, 2000, vol. 31, pp. 955–960.
79. Tuna B., Yorukoglu K., Unlu M. et al. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur. Urol*, 2006, vol. 50(3), pp. 530–534.
80. Vacca, A., Ribatti D., Roncali L. Melanocyte tumour progression is associated with changes in angiogenesis and expression of the 67-kilodalton laminin receptor. *Cancer*, 1993, vol. 72, pp. 455–461.
81. Varricchi G., Marone G. Mast cells: fascinating but still elusive after 140 years from their discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 464. DOI: 10.3390/ijms21020464.
82. Visciano C., Liotti F., Prevete N. et al. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway. *Oncogene*, 2015, vol. 34(40), pp. 5175–5186.
83. Vrricchia G., Rossia F.W., Galdiero M.R. et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, vol. 179, pp. 247–261. DOI: 10.1159/000500088.
84. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin.*, 2008, vol. 29, pp. 1275–1288.
85. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol. 14(7), pp. 478–494. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3690>.

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

БУБНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА – старший преподаватель кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

САМАКИНА ЕКАТЕРИНА СТАНИСЛАВОВНА – ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ekaterina1996.96@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

КОТЁЛКИНА АНАСТАСИЯ АНДРЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

Natalia Yu. TIMOFEEVA, Natalia V. BUBNOVA, Ekaterina S. SAMAKINA, Irina S. STOMENSKAYA, Olga Yu. KOSTROVA, Gleb Yu. STRUCHKO, Anastasiia A. KOTELKINA

THE ROLE OF MAST CELLS IN CARCINOGENESIS (Literature Review)

Key words: mast cells, carcinogenesis, cancer, tryptase, degranulation index, biogenic amines.

Mast cells are an important link in the immune system. They are involved in many pathological processes such as stress, inflammation, autoimmune processes and carcinogenesis.

The purpose of the review is to summarize the data on the role of mast cells in carcinogenesis.

Materials and methods. Review of available literature sources published in Elibrary and PubMed.

Results. Tumor growth in the body is accompanied by immune system dysfunction and mast cell response. Mast cells are able to stimulate tumour growth through the secretion of proteases, angiogenic and growth factors, and at the same time have a tumour suppressive effect. The response of the mast cell population depends on the type of tissue from which the tumor is developing, the speed and stage of the process, the localization of the mast cells, and the combination of pro- and anti-tumor factors. During tumour development and growth, total degranulation of mast cells occurs. In addition, mast cells in normal and tumor tissue differ in structure. This article provides information on the role of mast cells in carcinogenesis.

Conclusion. Thus, mast cells on the one hand positively affect tumor growth through the synthesis of proteases, growth and angiogenic factors, and on the other hand, act as inhibitors of malignant growth. The response of mastocytes directly depends on the tissue in which tumour develops, on its type and degree of malignancy, the stage of pathological process, localization of mast cells and the degree of their activation, as well as the total balance of pro- and antitumour effects.

Referencies

1. Artashyan O.S., Yushkov B.G., Khramtsova Yu.S. *Morfologicheskie aspekty uchastiya tuchnykh kletok v formirovaniy obshchego adaptatsionnogo sindroma* [Morphological aspects of the mast cells participation in the formation of common adaptation syndrome]. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*, 2012, vol. 15 (3-1), pp. 22–25.
2. Bykov B. L. *Razvitie i geterogennost' tuchnykh kletok* [Development and heterogeneity of mast cells]. *Morfologiya*, 2000, vol. 117, pp. 86–92.
3. Bykov B.L. *Sekretornye mekhanizmy i sekretornye produkty tuchnykh kletok* [Secretory mechanisms and secretory products of mast cells]. *Morfologiya*, 1999, vol. 115, pp. 64–72.
4. Gerval'd V.Ya., Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Avdalyan A.M. *Kliniko-morfologicheskie sopostavleniya i prognosticheskoe znachenie issledovaniya morfofunktional'noi aktivnosti tuchnykh kletok peritumoroznoi zony raka pochki* [Clinical and morphological comparisons and prognostic significance of the study of mast cells morphofunctional activity in the peritumorous zone of kidney cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*, 2011, App. no. 1, pp. 33–34.
5. Golofeevskii V.Yu., Shcherbak S.G. *Sochetannaya okraska gistologicheskikh srezov osnovnym korichnevym i prochnym zelenym* [Combined staining of histological sections with basic brown and solid green]. *Arkhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii*, 1987, no. 4, pp. 101–102.
6. Gordon B.M. *Tsitobioaminnaya sistema timusa i adaptatsiya* [Cytobioamine system of the thymus and adaptation]. *Cheboksary, Chuvash University Publ.*, 2000, 237 p.
7. Gordon D.S. *Tinktorial'nye paralleli tuchnykh kletok* [Tinctorial parallels of mast cells]. *Makro-mikrostruktura tkanei v norme, patologii i ehksperimente: mezhvuz. sb.* [Macro-microstructure of tissues

in norm, pathology and experiment: interuniversity collection of papers]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 1981, pp. 97–101.

8. Gordon D.S. *Tuchnye kletki v ehksperimente* [Mast cells in the experiment]. Cheboksary, Chuvash University Publ., 1980, 120 p.

9. Gordon D.S., Sergeeva V.E., Zelenova I.G. *Neiromediatory limfoidnykh organov* [Neurotransmitters of lymphoid organs]. Leningrad, Nauka Publ., 1982, 129 p.

10. Dzodzikova M.E.H. *Morfologicheskie izmeneniya v sisteme tuchnykh kletok u kryv v protsesse razvitiya raka molochnoi zhelezy v ehksperimente* [Morphological changes in the mast cell system in rats during the development of breast cancer in the experiment]. *Vestnik RUDN*, 2004, no. 3(27), pp. 95–96.

11. Zibirov R.F., Mozerov S.A. *Kharakteristika kletochnogo mikrookruzheniya opukholi* [Characterization of the tumor cell microenvironment]. *Onkologiya. Zhurnal im. P. A. Gertsena*, 2018, vol. 7(2), pp. 67–72.

12. Bobrov I.P., Cherdantseva T.M., Kryuchkova N.G. et al. *Intratymoral'nye tuchnye kletki pri pochechno-kletochnom rake: kliniko-morfologicheskie sopostavleniya* [Intratymoral mast cells by renal cell carcinoma: clinico-morphological correlations]. *Byulleten' meditsinskoj nauki*, 2018, vol. 10(2), pp. 32–36.

13. Gordova V.S., Shatskikh O.A., Smirnova T.L. et al. *K voprosu o kharakteristike tuchnokletochnoi populyatsii pri pereraspredelenii gistamina v limfoidnykh organakh laboratornykh zhivotnykh* [On the question of the mast cell population characteristics the redistribution of histamine in the lymphoid organs of laboratory animals]. *Allergologiya i immunologiya*, 2013, vol. 14(3), p. 191.

14. Kotelkina A.A., Kostrova O.Yu., Merkulova L.M. et al. *Kletochnyi sostav timusa kryv pri sochetannom vozdeistvii kantserogena i stressa* [Cellular composition of rat thymus with combined effects of carcinogen and stress]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*, 2019, vol. 8(2), pp. 47–54.

15. Kondashevskaya M.V. *Tuchnye kletki i geparin – klyuchevye zven'ya v adaptivnykh i patologicheskikh protsessakh* [Mast cells and heparin are key links in adaptive and pathological processes]. *Vestnik RAMN*, 2010, no. 6, pp. 49–54.

16. Kostrova O.Yu. *Aktsidental'naya involyutsiya timusa kryv na fone razvitiya adenokartsinomy tolstoj kishki, vyzvannoi vvedeniem kantserogena v razlichnoi dozirovke* [Accidental involution of the rat thymus against the background of the development of colon adenocarcinoma caused by the introduction of a carcinogen in different dosages]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, no. 3, pp. 321–324.

17. Kotelkina A.A., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu. *Reaktsiya tuchnykh kletok timusa na kantserogenez, vodnoimmobilizatsionnyi stress i sochetannoe deistvie faktorov* [The reaction of the fat cells of the thymus in carcinogenesis, waterimmobilization stress and the combined action of factors]. In: *Sbornik nauchnykh rabot, posvyashchenny 85-letiyu so dnya rozhdeniya professora A.S. Leontyuka "Stroenie organizma cheloveka i zhivotnykh v norme, patologii i ehksperimente"* [Collection of scientific works dedicated to the 85th anniversary of Prof. A.S. Leontyuka "Structure of human and animal organism in norm, pathology and experiment"]. Minsk, 2017, pp. 300–304.

18. Mnikhovich M.V. *Morfologiya populyatsii tuchnykh kletok v strome molochnoi zhelezy pri fibrozno-kistoznoi bolezni i rake molochnoi zhelezy* [Morphology of mast cell populations in breast stroma in fibrocystic disease and breast cancer]. In: *Materialy ezhegodnoi nauchnoi konferentsii, posvyashchennoi 70-letiyu osnovaniya Ryazanskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova* [Materials of annual scientific conference dedicated to the 70th anniversary of Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov]. Ryazan, 2013, pp. 98–101.

19. Mnikhovich M.V., Vernigorodskii S.V., Gavrilyuk A.A., Miglyas V.G. *Morfologicheskaya otsenka izmenenii tuchnokletochnykh populyatsii v strome molochnoi zhelezy pri fibrozno-kistoznoi bolezni i rake* [Morphological assessment of mast cell population in mammary gland stroma in patients with fibrocystic breast condition, and cancer]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*, 2014, no. 1, pp. 26–36.

20. Bobrov I.P., Avdalyan A.M., Klimachev V.V. et al. *Modifikatsiya gistokhimicheskogo metoda vyyavleniya yadryshkovykh organizatorov na gistologicheskikh srezakh* [Modification of the histochemical method for nucleolar organizers detecting on histological sections]. *Arkh. Patologii*, 2010, no. 3, pp. 35–37.

21. Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu. et al. *Morfologicheskoe i immunogistokhimicheskoe issledovanie timusa v norme i posle primeneniya polioksidoniya (obzor literatury)* [Morphological and immunohistochemical examination of the thymus in normal and after the use of polyoxidonium (literature review)]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*, 2012, no. 3, pp. 525–531.

22. Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., Merkulova L.M. et al. *Morfofunktsional'nye izmeneniya nadpochechnikov kryv na fone razvitiya raka molochnoi zhelezy* [Morphofunctional changes of adrenal glands in the rat on the background of breast cancer development]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*, 2018, no. 4, pp. 242–248.

23. Omel'yanenko N.P., Kovalev A.V., Smorchkov M.M., Mishina E.S. *Struktura sobstvennogo veshchestva rogovitsy glaza cheloveka* [Structure of the corneal substantia propria of the human eye]. *Morfologiya*, 2017, vol. 151(3), p. 93.

24. Cherdantseva T.M., Bobrov I.P., Klimachev V.V. et al. *Tuchnye kletki pri rake pochki: kliniko-morfologicheskie paralleli* [Mast cells in kidney cancer: clinical and morphological parallels]. *Meditsina v Kuzbasse*, 2011, vol. 10(2), pp. 48–51.

25. Filin A.A., Chupandina E.E., Bugrimov D.Yu. et al. *Tuchnye kletki pri kolorektal'nom rake: vozmozhnyi prognosticheskii marker?* [Mast cells in colorectal cancer: a possible prognostic marker?]

Postgenomnye tekhnologii: ot teorii k praktike. Sbornik trudov V Mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii. Voronezh, 2019, pp. 105–107.

26. Tsibul'kina V.N., Tsibul'kin N.A. *Tuchnaya kletka kak polifunksional'nyi ehlement* [Mast cell as poly-functional element of immune system]. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*, 2017, vol. 2, pp. 4–11.

27. Shvaley V.N. *Razvitie morfoklinicheskikh predstavlenii o neurotkanevykh svyazyakh: rol' tuchnykh kletok v nervnoi trofike* [Development of morphological ideas about neural tissue connections: the role of mast cells in nervous trophism]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, 2010, vol. 91(5), pp. 687–689.

28. Yalaleidinova L.R., Gordova V.S., Yastrebova S.A., Sergeeva V.E. *Neuroimmunomoduliruyushchie svoystva khorionicheskogo gonadotropina* [Neuroimmunomodulatory properties of chorionic gonadotropin]. *Cheboksary, Chuvash University*, 2016, 147 p.

29. Ammendola M., Sacco R., Sammarco G. et al. Mast Cells Positive to Tryptase and c-Kit Receptor Expressing Cells Correlates with Angiogenesis in Gastric Cancer Patients Surgically Treated. *Gastroenterol Res Pract*. 2013, vol. 2013, 703163.

30. Aoki M., Pawankar R., Niimi Y. Mast cells in basal cell carcinoma express VEGF, IL-8 and RANTES. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003, vol. 130, pp. 216–223.

31. Beer T., Ng L., Murray K. Mast Cells Have Prognostic Value in Merkel Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol*, 2008, vol. 30, pp. 27–30.

32. Blair R.J., Meng H., Marchese M.J. et al. Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J. Clin. Investig*, 1997, vol. 99, pp. 2691–2700.

33. Brown M.A., Hatfield J.K. Mast cells are important modifiers of autoimmune disease: with so much evidence, why is there still controversy? *Front. Immun*, 2012, vol. 3, p. 147.

34. Cai S.W., Yang S.Z., Gao J. et al. Prognostic significance of mast cell count following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgery*, 2011, vol. 149(4), pp. 576–584.

35. Carlini M.J., Dalurzo M.C., Lastiri J.M. et al. Mast cell phenotypes and microvessels in non-small cell lung cancer and its prognostic significance. *Hum Pathol*, 2010, vol. 41(5), pp. 697–705.

36. Chen J., Hu X.Y. Inhibition of histamine receptor H3R suppresses prostate cancer growth, invasion and increases apoptosis via the AR pathway. *Oncol. Lett*, 2018, vol. 16, pp. 4921–4928.

37. Claudatus J.J., d'Ovidio R., Lospalluti M. Skin tumors and reactive cellular infiltrate: further studies. *Acta Derm Venereol*, 1986, vol. 66, pp. 29–34.

38. Cohen M., Rogers G. The significance of mast cells in basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1995, vol. 33, pp. 514–517.

39. Conti P. Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci*, 2007, vol. 37(4), pp. 315–322.

40. Conti P., Caraffa A., Tete G. et al. Mast cells activated by SARS-CoV-2 release histamine which increases IL-1 levels causing cytokine storm and inflammatory reaction in COVID-19. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, 2020, vol. 34, pp. 1629–1632.

41. Da Silva E., Jamur M., Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. *J. Histochem. Cytochem*, 2014, vol. 62, pp. 698–738.

42. Dabiri S., Huntsman D., Makretsov N. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol*, 2004, vol. 17, pp. 690–695.

43. Englund A., Molin D., Enblad G. et al. The role of tumour-infiltrating eosinophils, mast cells and macrophages in Classical and Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma in children. *Eur J Haematol*, 2016, vol. 97(5), pp. 430–438.

44. Erkilic S., Erbagci Z. The significance of mast cells associated with basal cell carcinoma. *J Dermatol*, 2001, vol. 28, pp. 312–315.

45. Faustino-Rocha A., Gama A., Neuparth M. et al. Mast Cells in Mammary Carcinogenesis: Host or Tumor Supporters. *Anticancer Res*, 2017, vol. 37(3), pp. 1013–1021.

46. Fleischmann A., Schlomm T., Köllermann J. et al. Immunological microenvironment in prostate cancer: high mast cell densities are associated with favorable tumor characteristics and good prognosis. *Prostate*, 2009, vol. 69(9), pp. 976–981.

47. Franco G., Guarnotta C., Frossi B. et al. Bone marrow stroma CD40 expression correlates with inflammatory mast cell infiltration and disease progression in splenic marginal zone lymphoma. *Blood*, 2014, vol. 123(12), pp. 1836–1849.

48. Galinsky D., Nechushtan H. Mast cells and cancer-No longer just basic science. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2008, vol. 68, no. 2, pp. 115–130.

49. Guldur M.E., Kocarslan S., Ozardali H.I. et al. The relationship of mast cells and angiogenesis with prognosis in renal cell carcinoma. *J. Pak. Med. Assoc*, 2014, vol. 64(3), pp. 300–303.

50. Hart P., Townley S., Grimbaldeston M. Mast cells, neuropeptides, histamine, and prostaglandins in UV-induced systemic immunosuppression. *Methods*, 2002, vol. 28, pp. 79–89.

51. Humphreys T., Monteiro M., Murphy G. Mast cells and dendritic cells in basal cell carcinoma stroma. *Dermatol Surg*, 2000, vol. 26, pp. 200–204.

52. Jimenez M., Cervantes-Garcia D., Cordova-Davalos L.E. et al. Responses of mast cells to pathogens: beneficial and detrimental roles. *Frontiers in immunology*, 2021, vol. 12, pp. 1–31. DOI: 10.3389/fimmu.2021.685865.

53. Johanson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. et al. Mast cells are novel independent prognostic markers cancer and represent a target therapy. *Am. J. Pathol*, 2010, vol. 177(2), pp. 1031–1041.

54. Kalkusova K., Smite S., Darras E. et al. Mast cells and dendritic cells as cellular immune checkpoints in immunotherapy of solid tumors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23(19), 11080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231911080>.
55. Lichterman J.N., Reddy S.M. Mast cells: a new frontier for cancer immunotherapy. *Cells*, 2021, vol. 10, pp.1–17. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061270>.
56. Litmanovich A., Khazim K., Cohen I. The Role of Interleukin-1 in the Pathogenesis of Cancer and its Potential as a Therapeutic Target in Clinical Practice. *Oncol. Ther.*, 2018, vol. 6, pp. 109–127.
57. Ma Y., Hwang R.F., Logsdon C.D., Ullrich S.E. Dynamic mast cell-stromal cell interactions promote growth of pancreatic cancer. *Cancer Res.*, 2013, vol. 73(13), pp. 3927–3937.
58. Marech I., Ammendola M., Sacco R. et al. Serum tryptase, mast cells positive to tryptase and microvessel density evaluation in early breast cancer patients: Possible translational significance. *BMC Cancer*, 2014, vol. 14, p. 534.
59. Martinel Lamas D.J., Nicoud M.B., Sterle H.A. et al. Histamine: A potential cytoprotective agent to improve cancer therapy? *Cell Death Dis.*, 2015, vol. 6, e2029.
60. Meilillo R.M., Guarino V., Avilla E. et al. Mast cells have a protumorigenic role in human thyroid cancer. *Oncogene*, 2010, vol. 29(47), pp. 6203–6215.
61. Mendez-Enriquez E., Hallgren J. Mast cells and their progenitors in allergic asthma. *Frontiers in immunology*, 2019, vol. 10, p. 821. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00821.
62. Mohseni M.G., Mohammadi A., Heshmat A.S. et al. The lack of correlation between mast cells and microvessel density with pathologic feature of renal cell carcinoma. *Int. Urol. Nephrol.*, 2010, vol. 42(1), pp. 109–112.
63. Mukai K., Tsai M., Saito H. et al. Mast cells as sources of cytokines, chemokines and growth factors. *Immunol Rev.*, 2018, vol. 282(1), pp. 121–150. DOI:10.1111/immr.12634.
64. Pal S., Nath S., Meininger C.J., Gashev A.A. Emerging roles of mast cells in the regulation of lymphatic immune-physiology. *Frontiers in immunology*, 2020, vol. 11, p. 1234. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01234.
65. Pittoni P., Colombo M.P. The dark side of mast cell-targeted therapy in prostate cancer. *Cancer Res*, 2012, vol. 72(4), pp. 831–835.
66. Portales-Cervantes L., Dawod B., Marshall J.S. Mast cells and natural killer cells—a potentially critical interaction. *Viruses*, 2019, vol. 11, p. 514. DOI: 10.3390/v11060514.
67. Rao Q., Chen Y., Yeh C.R. et al. Recruited mast cells in the tumor microenvironment enhance bladder cancer metastasis via modulation of ERβ/CCL2/CCR2 EMT/MMP9 signals. *Oncotarget*, 2016, vol. 7(7), pp. 7842–7855.
68. Reddy S.M., Reuben A., Barua S. et al. Poor Response to Neoadjuvant Chemotherapy Correlates with Mast Cell Infiltration in Inflammatory Breast Cancer. *Cancer Immunol. Res.*, 2019, vol. 7, pp. 1025–1035.
69. Ribatti D., Ennas M., Vacca A. Tumor vascularity and tryptase positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest*, 2003, vol. 33, pp. 420–425.
70. Rönnerberg E., Melo F. R., Pejler G. Mast cell proteoglycans. *Histochem. Cytochem*, 2012, vol. 60, no. 12, pp. 950–962.
71. Shikotra A., Ohri C.M., Green R.H. et al. Mast cell phenotype, TNFα expression and degranulation status in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6(1), p. 38352.
72. Siiskonen H., Poukka M., Bykachev A. et al. Low numbers of tryptase+ and chymase+ mast cells associated with reduced survival and advanced tumor stage in melanoma. *Melanoma Res.*, 2015, vol. 25(6), pp. 479–485.
73. Somasundaram R., Connelly T., Choi R. et al. Tumor-infiltrating mast cells are associated with resistance to anti-PD-1 therapy. *Nat. Commun.*, 2021, vol. 12, p. 346.
74. Stone K.D., Prussin C., Metcalfe D.D. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 125, pp. 73–80.
75. Strauss-Albee D., Horowitz A., Parham P. Coordinated regulation of NK receptor expression in the maturing human immune system. *Immunol.*, 2014, vol. 193(10), pp. 4871–4879.
76. Theoharides T.C., Tsilioni I., Conti P. Mast cells may regulate the anti-inflammatory activity of IL-37. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, 3701. DOI:10.3390/ijms20153701.
77. Tomita Y., Aozasa K., Myoui A. Histologic grading in soft-tissue sarcomas. An analysis of 194 cases including AgNOR count and mast-cell count. *Int J Cancer*, 1993, vol. 54, pp. 194–199.
78. Toth T., Toth-Jakabcs R., Jimi S. Cutaneous malignant melanoma: correlation between neovascularization and peritumor accumulation of mast cells overexpressing vascular endothelial growth factor. *Hum Pathol*, 2000, vol. 31, pp. 955–960.
79. Tuna B., Yorukoglu K., Unlu M. et al. Association of mast cells with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur. Urol.*, 2006, vol. 50(3), pp. 530–534.
80. Vacca, A., Ribatti D., Roncali L. Melanocyte tumour progression is associated with changes in angiogenesis and expression of the 67-kilodalton laminin receptor. *Cancer*, 1993, vol. 72, pp. 455–461.
81. Varricchi G., Marone G. Mast cells: fascinating but still elusive after 140 years from their discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, 464. DOI: 10.3390/ijms21020464.
82. Visciano C., Liotti F., Prevete N. et al. Mast cells induce epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell features in human thyroid cancer cells through an IL-8-Akt-Slug pathway. *Oncogene*, 2015, vol. 34(40), pp. 5175–5186.

83. Vrricchia G., Rossia F.W., Galdiero M.R. et al. Physiological roles of mast cells: collegium internationale allergologicum update 2019. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, vol. 179, pp. 247–261. DOI: 10.1159/000500088.

84. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin.*, 2008, vol. 29, pp. 1275–1288.

85. Wernersson S., Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, vol. 14(7), pp. 478–494. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3690>.

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

NATALIA V. BUBNOVA – Senior Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (natalia210485@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2505-0827>).

EKATERINA S. SAMAKINA – Assistant Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ekaterina1996.96@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9515-0639>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthysiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

ANASTASIIA A. KOTELKINA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (ds6426@chebnet.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5366-5135>).

Формат цитирования: Тимофеева Н.Ю., Бубнова Н.В., Самакина Е.С., Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Котёлкина А.А. Роль тучных клеток в канцерогенезе (обзор литературы) [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2023. – № 1. – С. 147–159. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/17>. DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-147-159.